



Universidade de Brasília  
Instituto de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

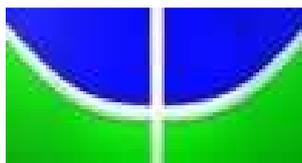
# **Estudo das reações de Henry e de adição de indol à chalcona mediadas por (-)-esparteína e compostos de nióbio**

**Denio Souza Costa**

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília  
Março de 2009



Universidade de Brasília  
Instituto de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

# **Estudo das reações de Henry e de adição de indol à chalcona mediadas por (-)-esparteína e compostos de nióbio**

**Denio Souza Costa**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química

**Orientador:** Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

**Área de Concentração:** Química Orgânica

Brasília  
Março de 2009

Dedico este trabalho aos meus pais  
Antônio José, Tomázia, Aldir e Mundica.

## Agradecimentos

Agradeço à minha família pelo apoio durante esses dois anos em que estive em outra dimensão do plano terrestre: o mundo da química orgânica.

Ao Professor Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade por ter me aceitado como aluno em seu laboratório de pesquisa no final da minha graduação, pela excelente orientação durante o mestrado e pela confiança depositada em mim, principalmente durante o período que estive fora do país realizando pós-doutorado.

Ao Professor Dr. Peter Bakuzis a quem devo grande parte da minha formação em química orgânica. Tive-o como professor em diversas disciplinas na graduação e na pós-graduação, como Fundamentos de Química Orgânica, Reações Orgânicas e Seus Mecanismos, Técnica de Pesquisa 1 e 2 (onde aprendi a dar os primeiros passos na pesquisa científica), Tópicos de Química Orgânica, Química Orgânica Avançada e Estágio Docência 1. Por estar sempre presente nos grandes momentos da minha vida acadêmica, inclusive me entregando o diploma de bacharel em química na colação de grau.

Ao Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha pela ajuda nos momentos de dificuldade, principalmente durante o período em que o prof. Carlos Kleber esteve fora, pela amizade e por sempre dar importância às coisas que digo ou proponho.

Ao professor Dr. Antonio Luiz Braga pela colaboração no meu trabalho, principalmente por disponibilizar o aparelho de CLAE com coluna quiral, fundamental para minhas análises; e por ter me acolhido muito bem em seu laboratório durante o período em que estive na UFSM.

Ao Ricardo Samuel Schawb por ter realizado as medidas de CLAE nas vezes em que foi solicitado, deixando às vezes de lado seu trabalho de doutorado para realizar essas medidas; e pela forma hospitaleira que me recebeu na UFSM durante a semana que estive lá.

À professora Claudia Jorge do Nascimento pelos grandes ensinamentos nas técnicas de Ressonância Magnética Nuclear, pelo convívio no LRMN durante a aquisição de espectros e pela confiança depositada em mim.

Ao pessoal do LRMN pela aquisição dos espectros de RMN: Prof. Dr. Inês Sabioni Resck, Prof. Dr. Claudia Jorge do Nascimento, Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha e Denise.

Aos técnicos do IQ, em especial Denise, Rogério e Sr. Wilson pela aquisição dos espectros de infravermelho.

Aos funcionários do IQ: Inocência, Júnior, Thiago, Rafael por sempre estarem disponíveis na resolução dos problemas burocráticos.

Ao grande amigo cabuloso Adolfo pela enorme amizade durante esses anos de convívio. Por ter paciência em escutar minhas lamúrias durante os momentos de dificuldade. Pelas longas conversas a respeito de assuntos diversos, onde na maioria das vezes só falávamos bobagens. Pelas inúmeras vezes em que fomos ao “pôr do sol” só pra tomar uma de leve ou então beber meia grade de cerveja conversando sobre tudo e sobre todos e às vezes sobre química orgânica. Fizemos história no IQ. Valeu muleque doido!!!

Ao amigo B (também conhecido como Berinaldo, Clodoaldo, Eri) por ser um amigo de confiança e altamente pilhado. Estivemos sempre juntos durante esse período, alucinando no BMOS, na viagem para Santa Catarina, em outras viagens e nos bares de Brasília, sempre com “esquemas” altamente cabulosos. Valeu, tu é um cara de rocha!!!!

À minha amiga muito doida Vandinha, por ter se disponibilizado a usar sua influência na Unicamp para tirar alguns espectros de ressonância pra mim. Pelo almoço, lanche e cafezinho em sua casa. Falta a janta hein!!!! Pelas loucuras altamente alucinantes que fizemos em tempos remotos. Valeu gatinha!!!

Ao grande Dr. Carlos César da Silva e ao grande mestre da feiúra Afrânio Állen da Luz por terem me iniciado na pesquisa científica no laboratório do professor Peter, mas principalmente pelos grandes ensinamentos da vida como “o pulso ainda pulsa”, “ó o trem querendo” e “tenha fé ômi”. Vocês dois influenciaram enormemente meu comportamento acadêmico e científico. Valeu men!!!!!!!!!!!!

Ao pessoal do LaQMOS com quem convivi parcial ou integralmente durante esse período: Angélica, Eufânio, Joice, Otilie, Lígia, Guilherme (gaúcho), Guilherme (goiano), Patrícia, Ricardinho, Rafael e Wender sendo que esses dois últimos foram os responsáveis pela minha ida para esse laboratório. Um agradecimento especial aos IC's ultra mega pilhados Thiago e Felipe pelo trabalho escravo, inclusive durante os sábados.

Aos amigos da orgânica de outros laboratórios Dino e Wagner Wendell e aos amigos da pós-graduação: Adriana, Dani, Jonas, Rômulo, Luquinha, Sérgio, Thiago Genaro, Andréia, Patrícia Sobral, Felipe, Júnia, Sr. Miagui e Juliana.

À galera da hora do almoço pelos momentos de descontração: Fraldinha, Mineiro, Heibbe, entre outros que já foram citados.

Aos grandes amigos da graduação: Zé Colméia, 18tão, Atta, Azevedo e Myller, pela grande amizade.

Aos membros da banca: Prof. Dr. Peter Bakuzis, Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha e Prof. Dr. Inês Sabioni Resck por terem aceitado participar desse momento importante da minha vida acadêmica.

À UnB e ao Instituto de Química.

À CBMM pelo fornecimento do pentacloreto de nióbio ( $\text{NbCl}_5$ )

À CAPES e ao CNPq (Edital Universal) pelo auxílio financeiro.

## Resumo

O complexo quiral Nb-esparteína foi preparado a partir de  $\text{NbCl}_5$  e o ligante bidentado (-)-esparteína. Este complexo foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho, RMN- $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , sendo que ainda não foi possível determinar a estrutura desse complexo por difração de raios-X. Este complexo foi aplicado como catalisador quiral na reação de alquilação de Friedel-Crafts (ou adição de Michael) entre indol e chalcona e na reação de Henry (ou nitroaldol) entre o nitrometano (ou nitroetano) e aldeídos diversos. Nas reações de adição de indol a chalconas, o complexo Nb-esparteína foi utilizado em quantidades subestequiométricas e atuou mediando a adição do indol à chalcona **100**. O produto resultante foi formado em rendimentos que variaram de 32 a 67%. O complexo Nb-esparteína não conseguiu induzir quiralidade na formação desse aduto. Na reação de nitroaldol, quantidades catalíticas do complexo Nb-esparteína foram eficientes na formação do aduto de Henry entre nitrometano e benzaldeído. Descobriu-se que dependendo da ordem de adição dos reagentes, se faz necessário o uso de um co-catalisador básico para que o produto seja formado. Foram testadas diversas condições reacionais com o intuito de otimizar o rendimento e o excesso enantiomérico obtido. De fato, quando se utilizou  $\text{Et}_3\text{N}$  (Método A), os rendimentos variaram de 9 a 99% e os excessos enantioméricos variaram de 26 a 88%. Pelo Método B, sem o uso de base, os rendimentos variaram de 57 a 99% e os excessos enantioméricos variaram de 26 a 58%, sendo que nesses casos a reação só funcionou em EtOH. O complexo Nb-esparteína também foi aplicado nas reações entre nitrometano e outros aldeídos aromáticos e alifáticos. Já nas reações entre nitroetano e benzaldeído, também foi avaliada a diastereosseletividade do produto, que variou de 61,4:38,6 a 71,1:28,9 em favor do isômero *syn*. Os rendimentos variaram de 39 a 96% e os isômeros *anti* e *syn* foram obtidos de forma racêmica.

## Abstract

The chiral Nb-sparteine complex was prepared from NbCl<sub>5</sub> and the bidentate ligand (-)-sparteine. This complex was characterized by infrared spectroscopy, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C-NMR, but it was not possible to resolve the structure of this complex by X-ray diffraction. This complex was used as chiral catalyst in the Friedel-Crafts alkylation reaction (or Michael addition) between indole and chalcone and Henry reaction (or nitroaldol) between nitromethane (or nitroethane) and aldehydes. In the reactions of the addition of indole to chalcones, the Nb-sparteine complex was used in substoichiometric quantities and efficiently mediated the addition of indole to chalcone **100**. The resulting product was formed in yields ranging from 32 to 67%. The Nb-sparteine complex failed to induce chirality in the formation of this adduct. In the nitroaldol reaction, catalytic amounts of the Nb-sparteine complex were efficient in the formation of the Henry adduct between benzaldehyde and nitromethane. It was found that depending on the order of addition of reagents, it is necessary to use a basic co-catalyst to form the product. We tested different reaction conditions in order to optimize the yield and enantiomeric excesses obtained. In fact, when using Et<sub>3</sub>N (Method A), yields ranged from 9 to 99% while enantiomeric excesses ranged from 26 to 88%. For Method B, without the use of base, yields ranged from 57 to 99% and enantiomeric excesses ranged from 26 to 58%, but in such cases the reaction worked only in EtOH. The complex was also applied to reactions between nitromethane and aromatic and aliphatic aldehydes. In these reactions, the diastereoselectivities of the product were also evaluated, which ranged from 61.4:38.6 to 71.1:28.9 in favor of the *syn* isomer. The yields ranged from 39 to 96% and the *anti* and *syn* isomers were obtained in racemic form.

## Índice

<b>Catálise Assimétrica e o Uso de Complexos Quirais de Nióbio .....</b>	<b>1</b>
<b>1- Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2- Catálise Assimétrica .....</b>	<b>3</b>
<b>3- Catálise Assimétrica na Reação de Henry .....</b>	<b>16</b>
<b>4- (-)-Esparteína: Aspectos estruturais e Aplicações.....</b>	<b>28</b>
<b>5- Nióbio e seu uso em catálise assimétrica.....</b>	<b>32</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>42</b>
<b>Resultados e Discussão.....</b>	<b>43</b>
<b>1 – Síntese e caracterização dos complexos Nb-esparteína .....</b>	<b>43</b>
<b>2 – Síntese de Ligantes .....</b>	<b>60</b>
<b>3 – Adição de indol a chalconas mediada por um complexo Nb-esparteína.....</b>	<b>67</b>
<b>4 – Estudo da enantiosseletividade da Reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína.....</b>	<b>76</b>
<b>5 – Estudo da diasterosseletividade da Reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína.....</b>	<b>101</b>
<b>Conclusões.....</b>	<b>106</b>
<b>Parte Experimental.....</b>	<b>108</b>
<b>1- Materiais, Métodos e Equipamentos .....</b>	<b>108</b>
<b>2- Procedimento Experimental.....</b>	<b>110</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>127</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>132</b>

## Lista de Abreviaturas

Ac – acetila

AcOEt – acetato de etila

APT – Attached Proton Test

Ar – arila

BINAP – 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila

BINOL – binaftol

Boc – *tert*-butoxicarbonila

Cbz – benziloxicarbonila

CCD – cromatografia em camada delgada

Cod – ciclooctadieno

$\delta$  – deslocamento químico em ppm

DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC – *N,N*-diciclohexilcarbodimida

DMAP – 4-(dimetilamino)piridina

DIPEA – diisopropiletilamina

ET – estado de transição

Et - etila

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

IV – infravermelho

*J* – constante de acoplamento

Me - metila

Ph – fenila

ppm – parte por milhão

*p*-TsOH – ácido para-toluenossulfônico

RMN – ressonância magnética nuclear

TA – temperatura ambiente

*t*-Bu – *terc*-butila

THF – tetrahidrofurano

TMG – tetrametilguanidina

TMS – tetrametilsilano

T<sub>r</sub> – tempo de retenção

## Lista de Esquemas

Esquema 1: Controle cinético da indução assimétrica e perfil energético de reações catalisadas assimetricamente.....	4
Esquema 3: Princípio geral da catálise assimétrica com complexos metálicos quirais.....	6
Esquema 2: Panorama geral da catálise assimétrica.....	6
Esquema 4: Desenvolvimento de ligantes de fosfinas quirais na hidrogenação assimétrica de $\alpha$ -acilaminoácidos acrílicos. ....	8
Esquema 5: Hidrogenação assimétrica na síntese da <i>L</i> -DOPA. ....	8
Esquema 6: Síntese estereosseletiva do (-)-mentol utilizando catálise assimétrica. ....	10
Esquema 7: Adição de malonatos a nitroalcenos catalisada por Ni(II)-Bis[( <i>R,R</i> )- <i>N,N</i> -dibenzilciclohexano-1,2-diamina]Br <sub>2</sub> ( <b>19</b> ). ....	13
Esquema 8: Epoxidação de olefinas trissubstituídas, catalisada por um complexo Mn-salen. ....	14
Esquema 9: Reação aldólica catalisada por um catalisador heterobimetálico ( <i>R</i> )-LLB.....	15
Esquema 10: Nitroalcanos como nucleófilos.....	16
Esquema 11: Reação de Henry. ....	16
Esquema 12: Reação de Henry e suas aplicações. ....	17
Esquema 13: Primeira catálise assimétrica da reação de nitroaldol. ....	19
Esquema 14: Reação de Henry catalisada pelo complexo CuCl <sub>2</sub> /bis(oxazolina). ....	21
Esquema 15: Reação de Henry catalisada pelo sistema catalítico CuCl/sulfonildiamina/piridina. ....	22
Esquema 16: Reação de Henry catalisada por Cu <sup>2+</sup> e um ligante aminopiridina. ....	23
Esquema 17: Reação de Henry catalisada pelo complexo Zn- aziridinilmetanol. ....	23
Esquema 18: Reação de Henry catalisada por Me <sub>2</sub> Zn e o ligante bisoxazolidina <b>36</b> . ....	24
Esquema 19: Utilização de um complexo Cr-salen na reação de Henry.....	25

Esquema 20: Reação de Henry catalisada pelo complexo $\text{CuCl}_2$ [(-)-esparteína( <b>15</b> )].	26
Esquema 21: (-)-Esparteína na conformação <i>trans</i> e na conformação protonada <i>cis</i> .	30
Esquema 22: Reação de desprotonação enantiosseletiva mediada por (-)-esparteína.	31
Esquema 23: Reação de Diels-Alder catalisada por complexos quirais de nióbio.	34
Esquema 24: Reação de oxidação de sulfetos catalisada por um complexo quiral de nióbio.	35
Esquema 25: Reação de Diels-Alder catalisada por complexos quirais de nióbio.	36
Esquema 26: Aplicação de complexos quirais de nióbio na reação do tipo Mannich.	37
Esquema 27: Dessimetrização enantiosseletiva de epóxidos <i>meso</i> com anilinas, catalisada por um complexo quiral de nióbio.	39
Esquema 28: Dessimetrização enantiosseletiva de aziridinas <i>meso</i> com anilinas, catalisada por um complexo quiral de nióbio. <sup>106</sup>	40
Esquema 29: Epoxidação assimétrica de alcoóis alílicos com peróxido de hidrogênio, catalisada por um complexo quiral de nióbio.	41
Esquema 30: Preparação do complexo Nb-esparteína.	43
Esquema 31: Preparação do complexo Nb-esparteína (1:1) em EtOH.	46
Esquema 32: Preparação do complexo Nb-esparteína (1:2) em EtOH.	49
Esquema 33: Preparação do complexo $[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .	51
Esquema 34: Proposta de ligantes a serem sintetizados.	60
Esquema 35: Rota de síntese do composto <b>21</b> .	61
Esquema 36: Reação de Grignard para obtenção do TADDOL <b>21</b> .	62
Esquema 37: Preparação do éster <b>93</b> .	64
Esquema 38: Preparação do composto <b>94</b> .	65
Esquema 39: Tentativa de preparação do ligante <b>88</b> .	66
Esquema 40: Indol como nucleófilo.	67
Esquema 41: Preparação da chalcona <b>100</b> .	68
Esquema 42: Esquema geral da reação de adição de indol à chalcona <b>100</b> , mediada pelo complexo Nb-esparteína.	69

Esquema 43: Mecanismo da adição de indol à chalcona <b>100</b> , mediada pelo complexo Nb-esparteína. ....	74
Esquema 44: Reação de adição de indol a chalconas catalisada por complexos metálicos quirais.....	75
Esquema 45: Reação de Henry catalisada por (-)-esparteína. ....	77
Esquema 46: Reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína.....	77
Esquema 47: Esquema geral da catálise da reação de Henry com o complexo Nb-esparteína.....	78
Esquema 48: Mecanismo da reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína pelo Método A. ....	99
Esquema 49: Mecanismo da reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína pelo Método B. ....	100
Esquema 50: Reação de Henry entre benzaldeído e nitroetano catalisada pelo complexo Nb/esparteína. ....	101

## Lista de Figuras

Figura 1: Enantiômeros da Talidomida.....	2
Figura 2: Faces <i>Re</i> e <i>Si</i> de um aldeído. ....	3
Figura 3: Ligantes quirais fosforados. ....	11
Figura 4: Ligantes quirais nitrogenados. ....	12
Figura 5: Ligantes quirais com hidroxilas como ligantes. ....	13
Figura 6: Ligante do tipo salen. ....	13
Figura 7: Aplicações da reação de Henry em síntese total. ....	27
Figura 8: Alcalóides bis-quinolizidínicos pertencentes à família da lupina. ....	28
Figura 9: (-)-Espaceína e seus diastereoisômeros. ....	29
Figura 10: Representação esquemática da (-)-esparteína com numeração de átomos. ....	29
Figura 11: a) Estrutura cristalina do complexo de nióbio e b) possível estrutura do efetivo catalisador de nióbio em solução. <sup>100</sup> ....	38
Figura 12: Comparativo entre os espectros de infravermelho da (-)-esparteína (a) e do complexo [NbCl <sub>5</sub> {(-)-esparteína}] (b). ....	44
Figura 13: Comparativo de deslocamento químico em RMN- <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD) entre (-)-esparteína (acima) e do complexo [Nb(Cl) <sub>5-n</sub> (OEt) <sub>n</sub> {(-)-esparteína}].....	47

Figura 14: Comparativo de deslocamento químico de $^{13}\text{C}$ (APT) entre (-)-esparteína (acima) e espectro APT ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do complexo $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .	48
Figura 15: Espectro APT ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz) do complexo $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}_2]$ .	50
Figura 16: Comparativo de deslocamento químico do RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) entre (-)-esparteína (acima) e do complexo $[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .	52
Figura 17: Comparativo de deslocamento químico de $^{13}\text{C}$ (APT) entre (-)-esparteína (acima) e do espectro APT ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz) do complexo $[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .	53
Figura 18: Espectro de infravermelho do complexo $[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .	54
Figura 19: Espectro APT ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz) da (-)-esparteína com atribuição de sinais.	55
Figura 20: Conformação da (-)-esparteína ligada ao nióbio.	57
Figura 21: Provável estrutura do complexo $\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}$ .	58
Figura 22: Prováveis estruturas do complexo $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .	58
Figura 23: Provável estrutura do complexo $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}_2]$ .	59
Figura 24: Estrutura dos possíveis complexos do TADDOL com nióbio.	63
Figura 25: Estrutura do ligante <b>88</b> .	65
Figura 26: Deslocamento químico, multiplicidade e constante de acoplamento dos hidrogênios olefínicos da chalcona <b>100</b> .	68
Figura 27: Espectro de RMN- $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) com deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios diastereotópicos e do hidrogênio enantiotópico do composto <b>103</b> .	70
Figura 28: Cromatograma do produto racêmico <b>103</b> .	73
Figura 29: Expansão do espectro de RMN- $^1\text{H}$ do composto <b>107</b> entre 4,45 e 4,65 ppm, com deslocamento químico, multiplicidade e $J$ dos hidrogênios diastereotópicos.	79
Figura 30: Cromatograma representativo de obtenção do aduto de Henry <b>107</b> em 88% ee.	81
Figura 31: Cromatograma do 2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol obtido de forma racêmica, empregando a metodologia RH15.	94
Figura 32: Atribuição da estereoquímica <i>anti/syn</i> e determinação da diastereosseletividade do composto <b>116</b> .	102

Figura 33: Cromatograma da NE3. ....	104
Figura 34: Estado de transição da reação de nitroaldol favorecendo a formação do diastereoisômero <i>syn</i> . ....	105

### Lista de Tabelas

Tabela 1: Deslocamentos químicos (ppm) do <sup>13</sup> C de (-)-esparteína e dos complexos [Nb(Cl) <sub>5-n</sub> (OEt) <sub>n</sub> {(-)-esparteína}], [Nb(Cl) <sub>5-n</sub> (OEt) <sub>n</sub> {(-)-esparteína} <sub>2</sub> ] e [Nb(OEt) <sub>5</sub> {(-)-esparteína}]. ....	56
Tabela 2: Metodologia de síntese do cetal <b>90</b> . ....	62
Tabela 3: Condições reacionais da adição de indol à chalcona, mediada pelo complexo Nb-esparteína. ....	71
Tabela 4: Efeito do solvente na reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína ....	80
Tabela 5: Efeito da quantidade de (-)-esparteína em tolueno à TA. ....	81
Tabela 6: Efeito da quantidade de (-)-esparteína em THF à TA. ....	82
Tabela 7: Efeito da quantidade de NbCl <sub>5</sub> em tolueno à TA. ....	82
Tabela 8: Efeito da quantidade de NbCl <sub>5</sub> em THF à TA. ....	83
Tabela 9: Efeito da temperatura na reação de Henry em tolueno. ....	84
Tabela 10: Efeito da temperatura na reação de Henry em THF. ....	84
Tabela 11: Efeito da quantidade de solvente na reação de Henry em tolueno à TA. ....	85
Tabela 12: Efeito da quantidade de solvente na reação de Henry em THF à TA. ....	86
Tabela 13: Efeito da base na reação de Henry à TA. ....	87
Tabela 14: Tabela geral da reação de Henry utilizando o Método A. ....	87
Tabela 15: Reação de Henry catalisada por Nb(OEt) <sub>5</sub> /esparteína. ....	90
Tabela 16: Tabela geral da reação de Henry utilizando o Método B. ....	91
Tabela 17: Reação de Henry com nitrometano e diversos aldeídos, utilizando a metodologia otimizada RH15. ....	93
Tabela 18: Repetição da RH15 para avaliar a reprodutibilidade do método. ...	95
Tabela 19: Reação de Henry com nitrometano e diversos aldeídos, utilizando a metodologia otimizada RH16 ....	96

Tabela 20: Reação de Henry com nitrometano e diversos aldeídos, utilizando a metodologia otimizada RH9 .....	96
Tabela 21: Reação de Henry com nitrometano e diversos aldeídos, utilizando a metodologia otimizada RH53 .....	97
Tabela 22: Reação de Henry do benzaldeído com nitroetano sob diversas condições. ....	103

## Catálise Assimétrica e o Uso de Complexos Quirais de Nióbio

### 1- Introdução

Duas substâncias de mesma fórmula molecular, mas com um arranjo diferente de seus átomos no espaço e que se relacionam entre si como a imagem especular uma da outra, não sendo essas sobreponíveis, são conhecidas como par enantiomérico e cada uma delas é chamada de enantiômero. O campo da química orgânica que estuda as diversas possibilidades de arranjo espacial das moléculas e suas conseqüências se denomina estereoquímica.<sup>1</sup>

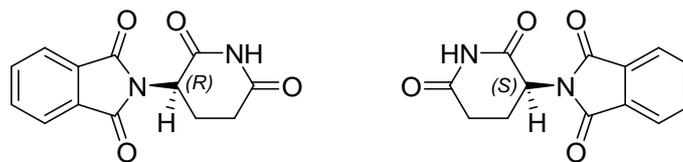
Um dos aspectos mais importantes da síntese de compostos orgânicos que contêm um ou mais centros estereogênicos é o controle de sua estereoquímica. A síntese assimétrica se dedica à preparação de compostos quirais com uma estrutura molecular tridimensional definida, ou seja, o objetivo é sintetizar seletivamente apenas um dos isômeros da molécula-alvo.

O desenvolvimento de metodologias eficientes em sínteses assimétricas é uma das áreas da química orgânica mais explorada atualmente. A síntese de moléculas orgânicas biologicamente relevantes em sua forma enantiomericamente pura é de interesse central na química, bioquímica, farmácia e na indústria. Esse interesse deriva do fato de que a atividade biológica está intimamente relacionada à estrutura molecular tridimensional, basta lembrar que os mecanismos de ação enzimática e a interação de fármacos com seus respectivos receptores são governados pela estereoquímica dos substratos.

Um exemplo bastante conhecido da especificidade tridimensional substrato-receptor é o caso do fármaco Talidomida (Figura 1), que era administrado na forma racêmica em mulheres grávidas para combater enjôo, na década de 1970. A (*R*)-Talidomida apresenta o efeito farmacêutico esperado. A (*S*)-Talidomida, entretanto, tem um espectro de atividade biológico diferente e foi responsável por milhares de casos de defeitos teratogênicos em crianças recém nascidas.

---

<sup>1</sup> Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Willey & Sons, 1994.



**Figura 1:** Enantiômeros da Talidomida.

A partir desse triste incidente, começou-se a perceber que os enantiômeros de fármacos administrados na forma racêmica poderiam apresentar diferentes efeitos no organismo. Com isso, o estudo dos efeitos da estereoquímica dos fármacos começou a ganhar grande impulso e antes de um novo fármaco ser colocado no mercado passou a ser feito um estudo dos efeitos terapêuticos dos enantiômeros separadamente e da mistura racêmica. Nesses estudos, percebeu-se que muitos fármacos apresentavam o efeito terapêutico ideal quando administrados na forma de um único enantiômero. Porém, ainda no começo da década de 1990, cerca de 90% de drogas sintéticas quirais ainda eram racêmicas, o que revelava a dificuldade na síntese de compostos enantiomericamente puros.<sup>2</sup> Em 1992, a FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos introduziu uma diretriz para que os fármacos quirais existissem como um único enantiômero em consideração aos efeitos à saúde humana. Isso encorajou enormemente as indústrias farmacêuticas a comercializarem fármacos na forma enantiomericamente pura.<sup>3</sup> Como resultado, a importância da quiralidade e suas tecnologias industriais cresceu drasticamente e, no ano 2000, as vendas mundiais de compostos enantiomericamente puros chegou a US\$ 123 bilhões.<sup>4</sup>

A obtenção de compostos enantiomericamente puros pode ser realizada através de basicamente três formas: por derivatização de um produto quiral natural (também chamado de “*chiral pool*”), por resolução e por síntese assimétrica.<sup>5</sup> A necessidade cada vez maior de se obter compostos enantiomericamente puros de forma economicamente viável fez com que a

<sup>2</sup> a) *Chem. Eng. News* **1990**, 68, 26; b) Borman, S. *Chem. Eng. News* **1990**, 68, 9.

<sup>3</sup> Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1992**, 70, 46.

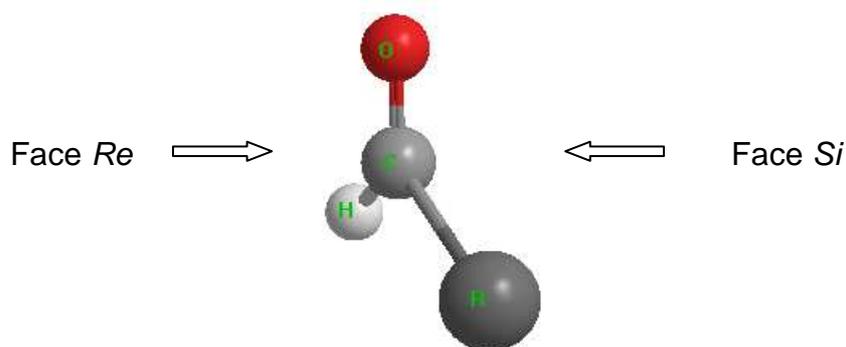
<sup>4</sup> Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **2001**, 79, 45.

<sup>5</sup> Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Hiamamoto, H.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis* vol. I-III, Springer-Verlag, Berlin, **2000**.

área de síntese assimétrica experimentasse um crescimento extraordinário, em especial a área de catálise assimétrica.

## 2- Catálise Assimétrica

Provavelmente, uma das estratégias mais importante para introduzir quiralidade em uma molécula envolve a habilidade de um catalisador diferenciar faces enantiotópicas de um grupo funcional pró-quiral, como os grupos C=C e C=O.<sup>6</sup> Nessa diferenciação facial imposta pelo catalisador, a adição à insaturação, seja ela C=C ou C=O, ocorre seletivamente em uma das faces. Desse modo, se ocorrer preferencialmente pela face *Re* será formado um enantiômero, e se ocorrer pela face *Si* será gerado o outro enantiômero (Figura 2).



**Figura 2:** Faces *Re* e *Si* de um aldeído.

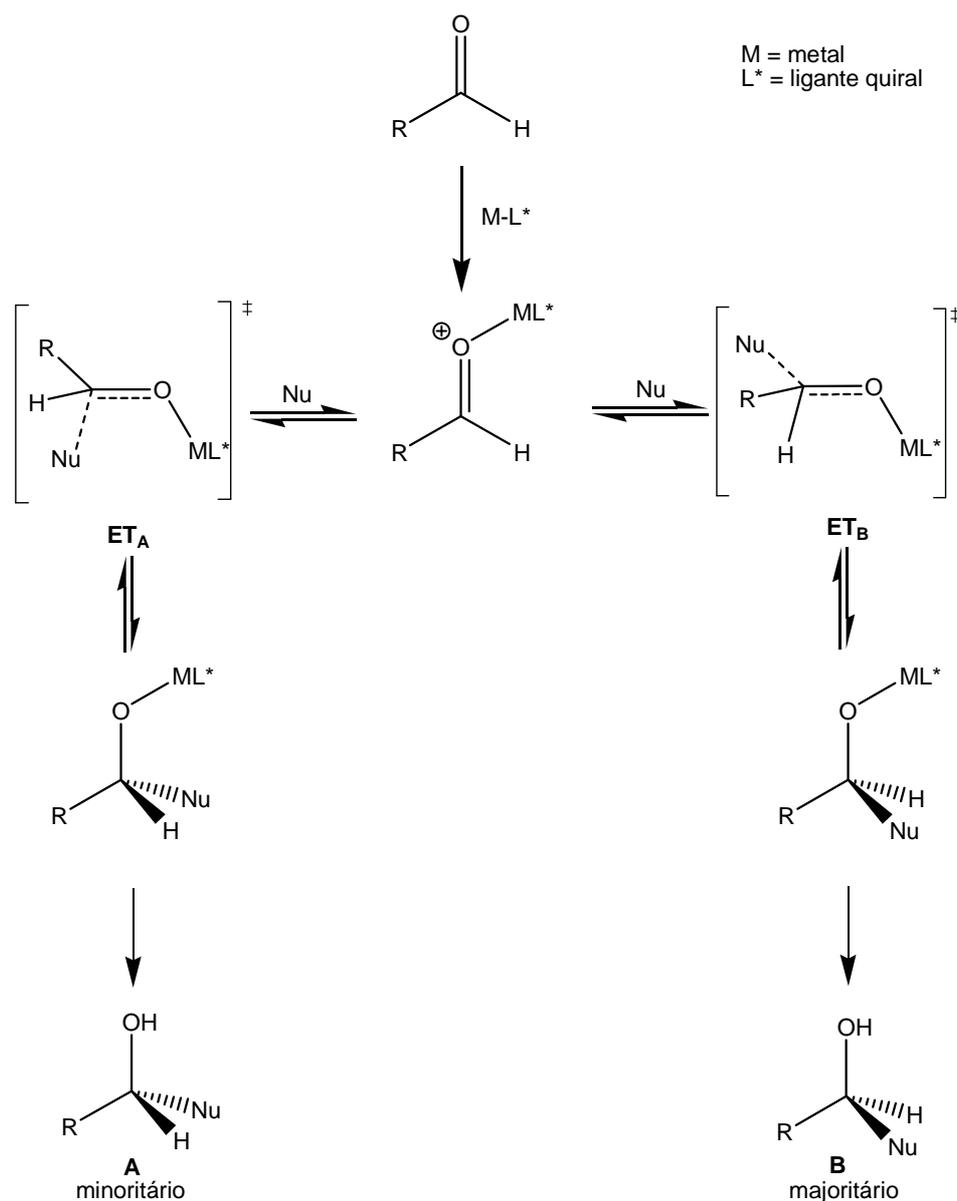
Catálise assimétrica diz respeito à geração catalítica, eficiente e reprodutível de um dado enantiômero de um produto quiral a partir de reagentes aquirais.<sup>7</sup> Na catálise assimétrica, se faz o uso catalítico de uma molécula quiral que acelera uma reação orgânica de modo a gerar seletivamente um dos enantiômeros em maior quantidade que o outro (enantiosseletividade).

Nesse processo, não há como haver um controle termodinâmico que oriente a formação seletiva de um enantiômero, já que os enantiômeros

<sup>6</sup> Trost, B. M. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5348.

<sup>7</sup> Bohn, C.; Gladysz, J. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761.

possuem estados energéticos idênticos. O que controla a enantiosseletividade do produto é a cinética da reação. Os dois enantiômeros em formação se distinguem por complexação com o catalisador quiral ( $M-L^*$ ), formando dois estados de transição diastereosseletivos ( $ET_A$  e  $ET_B$ ) e de diferentes energias, como mostrado na reação genérica do Esquema 1. Pelo fato de o  $ET_B$  ser o de menor energia, o enantiômero **B** será formado majoritariamente por motivos cinéticos.



**Esquema 1:** Controle cinético da indução assimétrica e perfil energético de reações catalisadas assimetricamente.

A distinção energética entre os dois estados de transição alternativos é possível através de fatores estéreos ou conformacionais. A diferença de energia entre um substituinte axial ou equatorial em um anel de seis membros ou uma ligação de hidrogênio no estado de transição já é suficiente para se obter boa enantiosseletividade.

A grande virtude da catálise assimétrica se baseia no fato de que pequenas quantidades do catalisador quiral conseguem induzir a formação seletiva de um enantiômero em grandes quantidades. Isso se deve à contínua regeneração do catalisador durante o ciclo catalítico. Essa propriedade da catálise assimétrica é chamada de multiplicação quiral.<sup>8</sup>

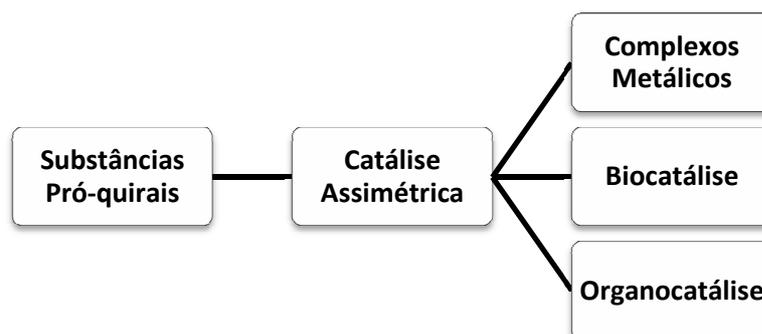
A catálise assimétrica é um sistema químico integrado em que se busca a máxima eficiência quiral de uma reação química através do uso de um catalisador adequado, associado às condições reacionais propícias. Por se tratar de um delicado ciclo catalítico em que uma pequena alteração nas condições reacionais pode alterar a eficiência do resultado final ou até mesmo impedir o ciclo em algum ponto, um sistema catalítico enantiosseletivo eficiente é normalmente resultante de um extensivo trabalho de otimização de condições reacionais, como: estrutura do ligante, íon metálico, solvente, concentração, temperatura, estequiometria dos reagentes e dos catalisadores, etc. Os requerimentos para uma catálise assimétrica ideal incluem alta estereosseletividade, economia de átomos,<sup>9</sup> eficiência de custos, simplicidade operacional, condições brandas e ser ambientalmente correto. Obviamente que atender a todos esses requisitos é praticamente impossível, mas é essa a busca da pesquisa científica que se dedica a esse tema: processos sintéticos estereosseletivos ideais ou próximos da idealidade.

A molécula quiral que catalisa uma reação enantiosseletiva pode ser um complexo metálico quiral, uma enzima (biocatálise) ou uma pequena molécula orgânica quiral (organocatálise), conforme Esquema 2:

---

<sup>8</sup> Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* p. 2, John Willey & Sons, New York, **1994**.

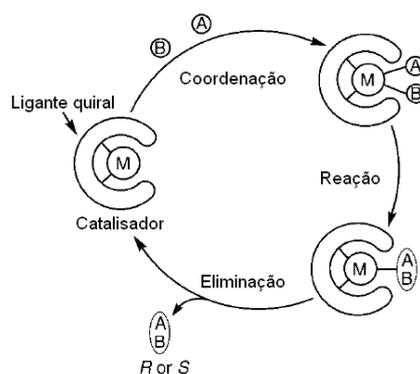
<sup>9</sup> Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.



**Esquema 2:** Panorama geral da catálise assimétrica.

O primeiro registro de um método não-enzimático em catálise enantiosseletiva data de 1912,<sup>10</sup> quando se utilizaram quantidades catalíticas de um alcalóide quiral na catálise da reação de adição de HCN a aldeídos. Essa metodologia é hoje chamada de organocatálise.

O uso de complexos metálicos quirais na catálise enantiosseletiva de reações orgânicas não é uma invenção humana. Várias enzimas que catalisam reações orgânicas na natureza possuem um sítio metálico que ativa a enzima como um todo. Essa mesma estratégia é usada pelos químicos orgânicos para catalisar reações orgânicas. O Esquema 3, proposto por Noyori,<sup>11</sup> descreve o princípio geral da catálise assimétrica com complexos metálicos quirais. Nesse caso, uma pequena quantidade de um catalisador quiral pode combinar **A** e **B** que produz o composto quiral **AB** estereosseletivamente, em uma grande quantidade.



**Esquema 3:** Princípio geral da catálise assimétrica com complexos metálicos quirais.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> Bredig G.; Fiske, P. S. *Biochem Z* **1912**, *46*, 7.

<sup>11</sup> Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.

O uso de complexos metálicos quirais é de longe o método mais utilizado em catálise assimétrica, sendo amplamente descrito na literatura. Há anos, o uso de complexos metálicos em catálise assimétrica é estudado. Esses longos anos de pesquisa resultaram, no ano 2001, no agraciamento do Prêmio Nobel de Química a três pesquisadores que se dedicaram a esse tema: Ryoji Noyori,<sup>11</sup> William S. Knowles,<sup>12</sup> e K. Barry Sharpless.<sup>13</sup>

Entre todas as metodologias existentes em catálise assimétrica, a hidrogenação assimétrica com hidrogênio molecular para reduzir olefinas, cetonas e iminas pró-quirais é um dos métodos mais eficientes e consolidados para construção de compostos enantiomericamente puros.

A hidrogenação assimétrica foi o embrião da catálise com complexos metálicos na síntese de compostos quirais. Ela começou a ser desenvolvida em meados da década de 1960 por Knowles,<sup>14</sup> depois da descoberta por Wilkinson da hidrogenação catalítica com  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ .<sup>15</sup> A versão enantiosseletiva foi alcançada a partir da substituição da trifenilfosfina do catalisador de Wilkinson por uma monofosfina quiral. Com essa estratégia, foi possível hidrogenar o ácido 2-fenilacrílico enantiosseletivamente, com um excesso enantiomérico de 15%. Em estudos posteriores, com o interesse na obtenção de  $\alpha$ -aminoácidos quirais, Knowles e outros pesquisadores reportaram o uso de diversos ligantes quirais baseados no átomo de fósforo e posterior aplicação na reação de hidrogenação assimétrica de  $\alpha$ -acilaminoácidos acrílicos. Em 1972,<sup>16</sup> foram desenvolvidos ligantes como o (*R*)-PAMP **1** e o (*R*)-CAMP **3**. A descoberta do ligante difosfina (*R,R*)-DIOP **2** por Kagan<sup>17</sup> também foi de grande relevância. Em 1977,<sup>18</sup> foi desenvolvido o ligante bidentado (*R,R*)-DIPAMP **4**, resultante da dimerização do ligante **1**. Os resultados alcançados com o uso desses ligantes estão sumarizados no Esquema 4.

<sup>12</sup> Knowles, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.

<sup>13</sup> Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

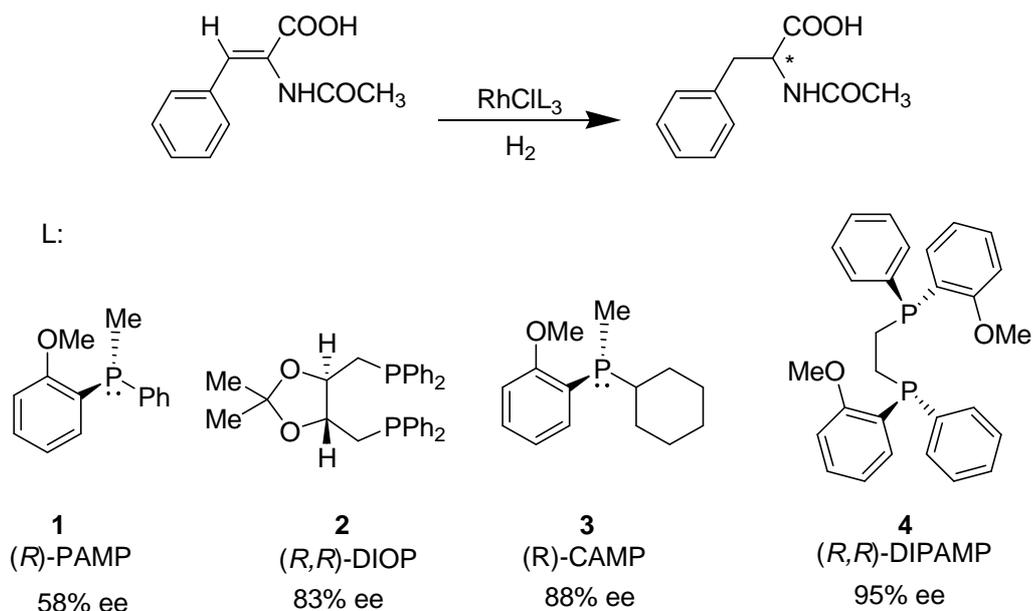
<sup>14</sup> Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445

<sup>15</sup> Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.

<sup>16</sup> Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *Chem. Commun.* **1972**, 10.

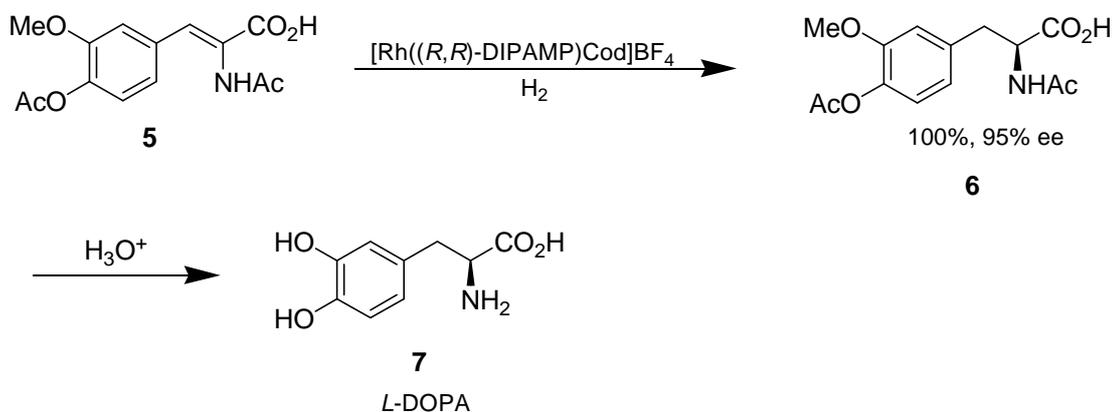
<sup>17</sup> Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.

<sup>18</sup> Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, O. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.



**Esquema 4:** Desenvolvimento de ligantes de fosfinas quirais na hidrogenação assimétrica de  $\alpha$ -acilaminoácidos acrílicos.

Depois do enorme sucesso do ligante **4** na hidrogenação assimétrica com Rh de dehidroaminoácidos, este foi rapidamente empregado na síntese industrial do aminoácido *L*-DOPA,<sup>19</sup> um fármaco utilizado no tratamento do mal de Parkinson. Nesse processo industrial, o composto **5** foi hidrogenado na presença do catalisador de Rh, gerando o composto **6**, em rendimento quantitativo e 95% de excesso enantiomérico. Este foi então facilmente hidrolisado para fornecer o aminoácido *L*-DOPA (Esquema 5).



**Esquema 5:** Hidrogenação assimétrica na síntese da *L*-DOPA.<sup>19</sup>

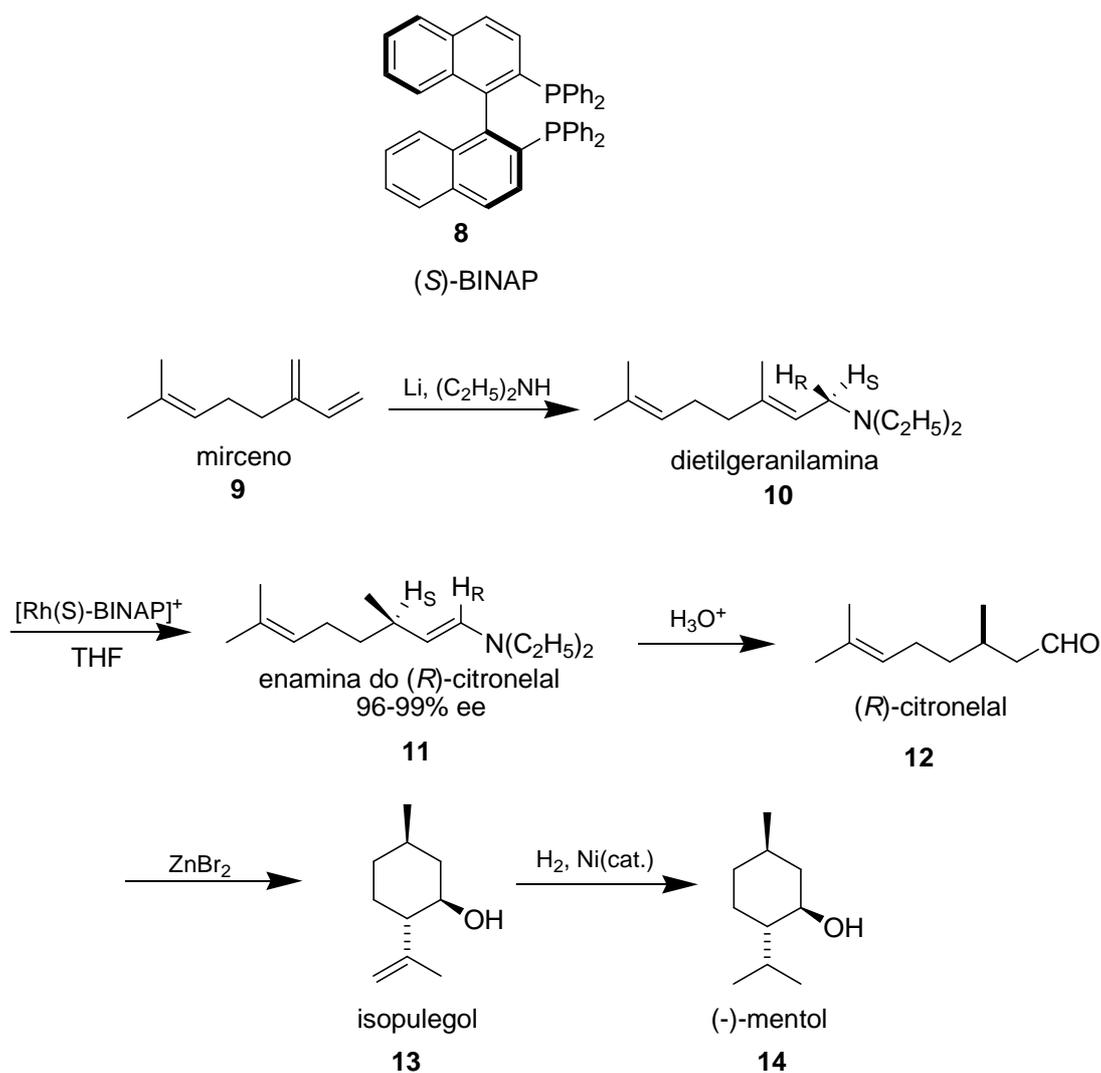
<sup>19</sup> Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. (Monsanto Corporation) U.S. Patent 4261919-A, **1981**.

Apesar dos grandes avanços realizados por Knowles e outros pesquisadores, a hidrogenação assimétrica ficou muito restrita a complexos com Rh e os substratos limitados somente a  $\alpha$ -dehidroaminoácidos. Com o desenvolvimento, por Noyori, do ligante BINAP,<sup>20</sup> em 1980, a hidrogenação assimétrica ganhou novo impulso (Esquema 6). O ligante BINAP **8**, apesar de não possuir um centro estereogênico, possui quiralidade em virtude da rotação restrita entre os anéis naftalênicos, sendo chamado de atropoisômero.

Noyori, em parceria com uma indústria química japonesa, Takasago, desenvolveu a síntese do (-)-mentol a partir do mirceno **9** (Esquema 6). O complexo Rh-BINAP catalisou enantiosseletivamente a isomerização da dietilgeranilamina **10** para o (*R*)-citronelal, com excessos enantioméricos que variaram de 96-99%. A geranilamina foi preparada regioseletivamente a partir de **9** através da adição de dietilamina, na presença de quantidades catalíticas de lítio. A ciclização tipo ene do (*R*)-citronelal promovida por ZnBr<sub>2</sub> gera o isopulegol **13** que possui os três centros estereogênicos desejados. A hidrogenação da dupla ligação completa a síntese do (-)-mentol. Esse processo industrial permite uma produção anual de 1500 toneladas de mentol, sendo a maior aplicação mundial de catálise assimétrica.

---

<sup>20</sup> Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.



**Esquema 6:** Síntese estereosseletiva do (-)-mentol utilizando catálise assimétrica.

Diversos outros ligantes contendo fósforo foram desenvolvidos ao longo dos anos, entre eles podemos destacar: DUPHOS,<sup>21</sup> CHIRAPHOS,<sup>22</sup> SEGPHOS,<sup>23</sup> JOSIPHOS,<sup>24</sup> entre outros<sup>25</sup> (Figura 3).

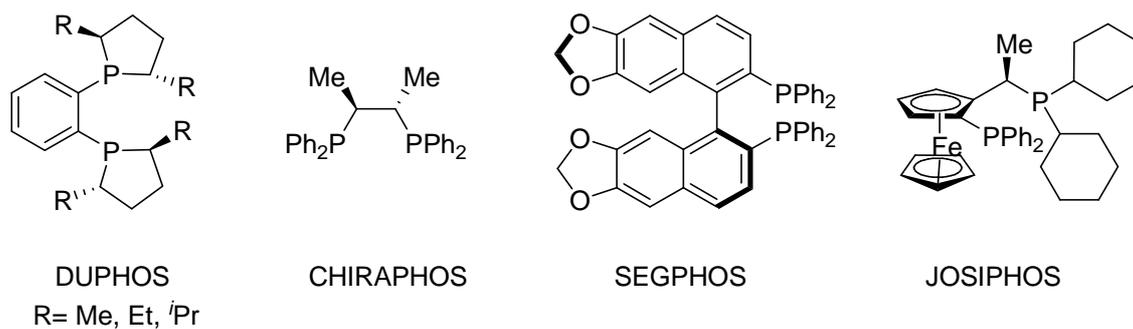
<sup>21</sup> Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518.

<sup>22</sup> Fryzuk, M. B.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.

<sup>23</sup> Saito, T.; Yokozawa, T.; Zhang, X.; Sayo, N. (Takasago International Corporation) U.S. Patent 5, 872, 273, **1999**.

<sup>24</sup> Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.

<sup>25</sup> Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.



**Figura 3:** Ligantes quirais fosforados.

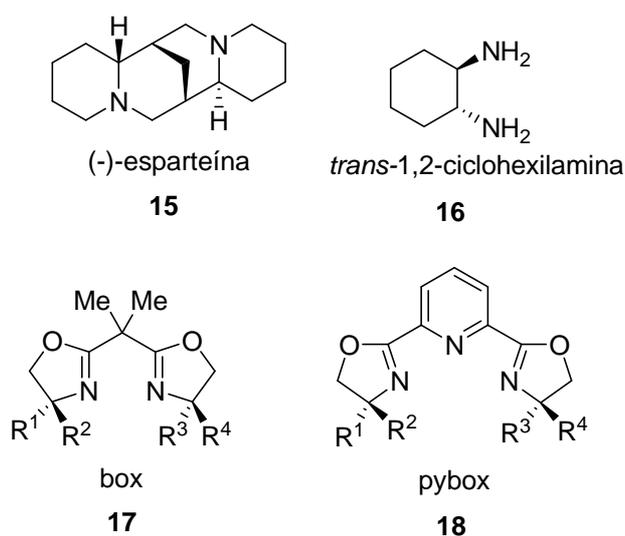
Não obstante a hidrogenação baseada em catálise assimétrica estar consolidada, muitos esforços foram despendidos também em reações de oxidação e, principalmente, nas diversas reações de formação da ligação C-C, entre elas podemos destacar as reações de ciclopropanação, de Diels-Alder, aldol, nitroaldol, Michael e Mannich.

Apesar dos grandes avanços com a utilização das fosfinas quirais como ligantes em catálise assimétrica, há algumas desvantagens em relação a esses compostos quando se pensa em uma escala industrial de produção de um composto enantiomericamente puro. A principal desvantagem em relação ao uso desses ligantes diz respeito ao procedimento de tratamento da reação, pois é quase impossível reciclar catalisadores contendo fosfina devido a sua baixa estabilidade e fácil oxidação. Nos casos em que esses ligantes foram aplicados industrialmente, o custo do catalisador foi considerado insignificante e o catalisador acabou sendo sacrificado durante o processo produtivo.

Nesse contexto, o desenvolvimento de ligantes contendo nitrogênio passou a ser uma alternativa nesse sentido e muitos pesquisadores têm se dedicado a esse tema.<sup>26</sup> Uma das vantagens da utilização desses ligantes diz respeito a sua estabilidade, sendo que muitos desses compostos quirais são encontrados na natureza, como a esparteína **15** (Figura 4). Outra vantagem diz respeito à química dos compostos nitrogenados ser bastante consolidada, havendo inúmeros possibilidades de transformação dos grupos funcionais dos quais esse átomo faz parte. Ligantes como o *trans*-1,2-diaminociclohexano **16** e seus derivados desempenham papel importante na catálise assimétrica com

<sup>26</sup> Fache, F.; Schultz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2159.

ligantes nitrogenados<sup>27</sup> e podem ser facilmente obtidos de forma enantiomericamente pura a partir de resolução quiral. Ligantes do tipo bis-oxazolina (box)<sup>28</sup> **17** e 2,6-bis(oxazolil)piridina (pybox)<sup>29</sup> **18** podem ser sintetizados a partir de aminoálcoois quirais e são amplamente empregados em reações de cicloadição, aldol, Michael e ene.



**Figura 4:** Ligantes quirais nitrogenados.

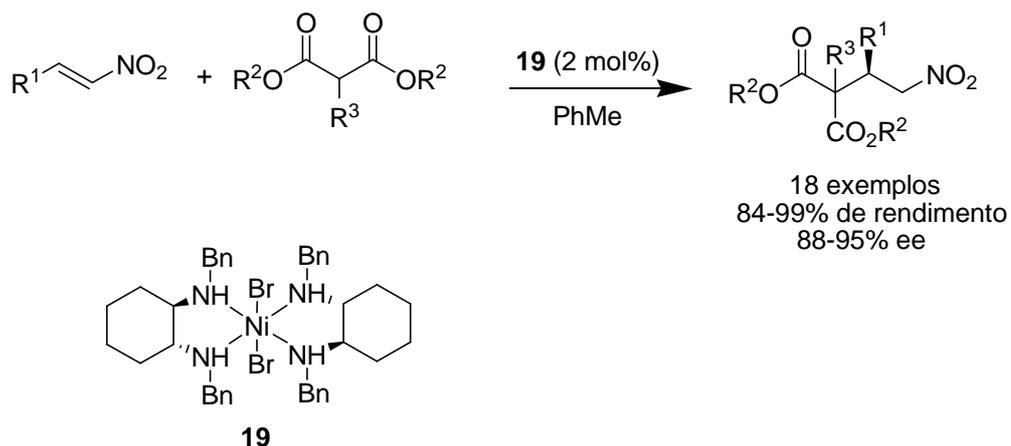
O complexo **19**, desenvolvido por Evans e colaboradores,<sup>30</sup> foi utilizado como catalisador na adição de Michael de malonatos a nitroalcenos (Esquema 7). Apenas 2 mol% do catalisador foram requeridos nessa reação para fornecer os produtos em alta enantiosseletividade.

<sup>27</sup> Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3161.

<sup>28</sup> Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.

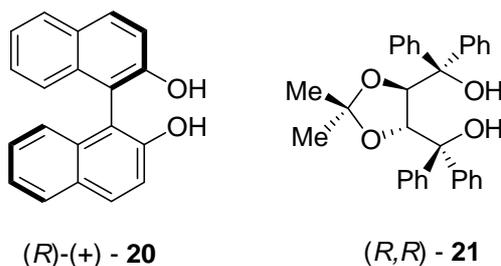
<sup>29</sup> Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119.

<sup>30</sup> Evans, D. A.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9959.



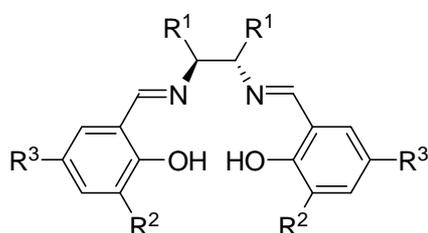
**Esquema 7:** Adição de malonatos a nitroalcenos catalisada por Ni(II)-Bis[(*R,R*)-*N,N*-dibenzilciclohexano-1,2-diamina]Br<sub>2</sub> (**19**).<sup>30</sup>

Entre os ligantes contendo hidroxilas, o atropoisômero BINOL<sup>31</sup> **20** e o TADDOL<sup>32</sup> **21** estão entre os mais importantes ligantes quirais (Figura 5).



**Figura 5:** Ligantes quirais com hidroxilas como ligantes.

Os ligantes tetradentados do tipo salen (Figura 6) são muito utilizados em reações de oxidação. Seu uso está associado principalmente ao manganês, com aplicação em reações de epoxidação.

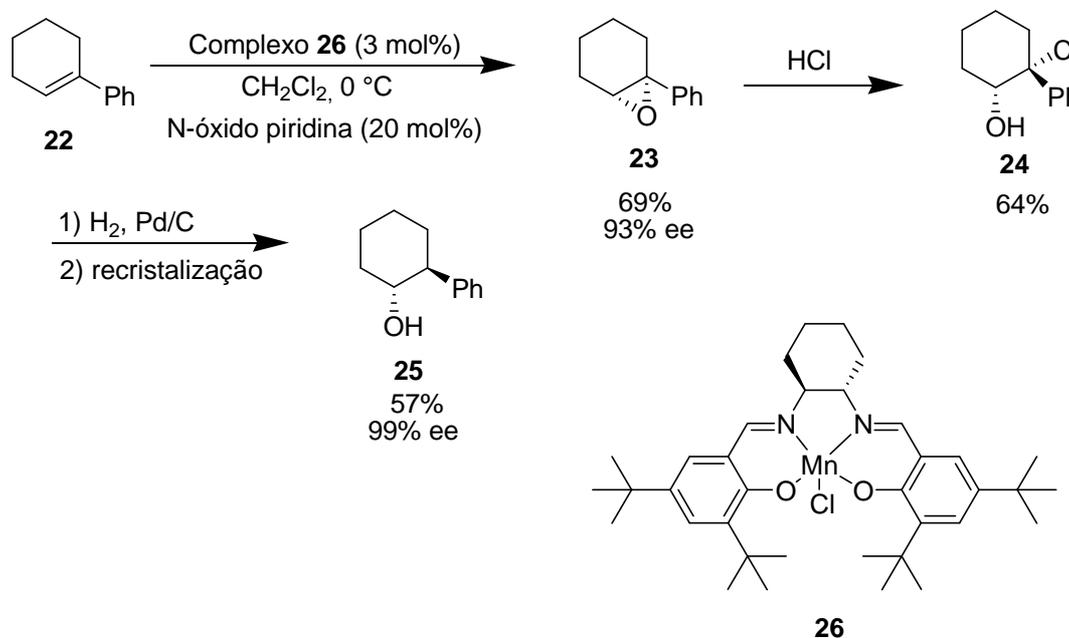


**Figura 6:** Ligante do tipo salen.

<sup>31</sup> Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857.

<sup>32</sup> Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 92.

Jacobsen<sup>33</sup> e Brandes utilizaram o complexo **26** na catálise enantiosseletiva da epoxidação de olefinas trissubstituídas. Ele utilizou essa metodologia na síntese do auxiliar quiral *trans*-2-fenilciclohexanol **25** (Esquema 8).



**Esquema 8:** Epoxidação de olefinas trissubstituídas, catalisada por um complexo Mn-salen.<sup>33</sup>

Um conceito bastante interessante em catálise assimétrica foi introduzido por Shibasaki, que é a catálise multifuncional.<sup>34</sup> Assim como as enzimas que possuem dois ou mais sítios ativos para catálise, Shibasaki e colaboradores desenvolveram catalisadores que exibem um sítio ácido de Lewis e um sítio básico de Brønsted, usando complexos lantanídicos.

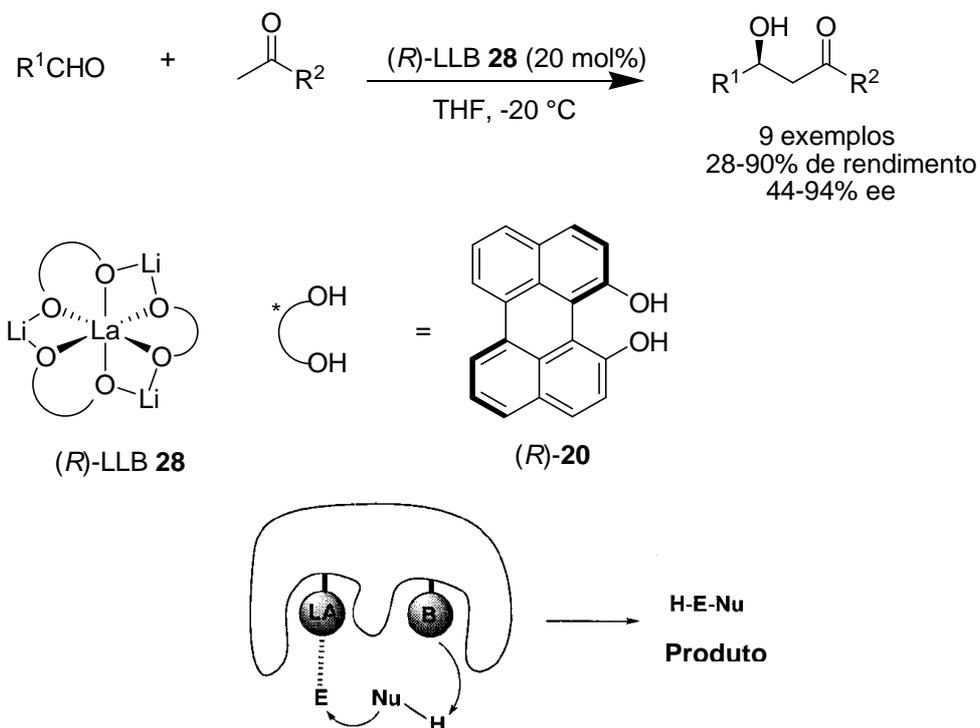
Shibasaki e colaboradores<sup>35</sup> reportaram a reação aldólica assimétrica entre diversos aldeídos e cetonas. A reação foi conduzida a  $-20^\circ\text{C}$  na presença de 20 mol% do catalisador heterobimetálico (*R*)-LLB (L = lantânio, L = lítio, B = (*R*)-binaftol), gerando os produtos de aldol em excessos enantioméricos que variaram de 44 a 94%. O princípio da catálise multifuncional se baseia, nesse

<sup>33</sup> Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378.

<sup>34</sup> Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187.

<sup>35</sup> Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168.

caso, no lantânio funcionando como o ácido de Lewis e o fenóxido de lítio funcionando como base de Brönsted (Esquema 9).



**Esquema 9:** Reação aldólica catalisada por um catalisador heterobimetálico (R)-LLB.<sup>35</sup>

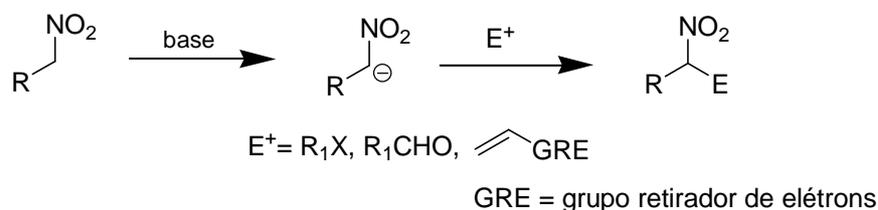
O campo da catálise assimétrica tem demonstrado seu valor e utilidade ao longo dos anos, principalmente pelas razões econômicas e ambientais. Grandiosos esforços têm sido empregados no desenvolvimento de novas metodologias, com mudanças em condições reacionais, desenvolvimento de novos ligantes e utilização de metais pouco explorados.

Apesar de haver mais de 30 anos da descoberta das primeiras metodologias em catálise assimétrica, muitos compostos quirais ainda são produzidos a partir de fontes quirais naturais ou por resolução de racematos. Sem dúvida, há inúmeras metodologias disponíveis para preparar moléculas quirais utilizando catálise assimétrica, mas na maioria das vezes elas apenas oferecem soluções para algumas condições reacionais enquanto outras permanecem desvantajosas. Portanto, há muito que se fazer em termos de exploração, investigação e aplicação nessa área do conhecimento científico, que extrapola os limites da química orgânica e até mesmo da química como um todo.

### 3- Catálise Assimétrica na Reação de Henry

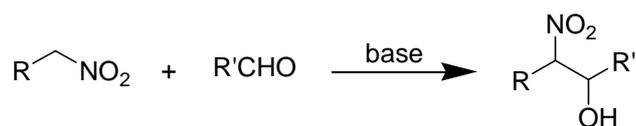
A formação da ligação C-C ocupa papel central na química orgânica sintética. Entre as metodologias disponíveis para construção de ligações C-C, a reação de Henry está entre as mais importantes e eficientes.

Os nitroalcanos são extremamente importantes em síntese orgânica pelo fato de serem facilmente convertidos no correspondente ânion nitronato, que pode reagir com diversos eletrófilos como aldeídos, cetonas, haletos de alquila e aceptores de Michael (Esquema 10). A facilidade de formação do íon nitronato ocorre devido ao poder retirador de elétrons do grupo nitro que torna o hidrogênio  $\alpha$  do nitroalcano extremamente ácido (nitrometano:  $pK_a=10$ ).



**Esquema 10:** Nitroalcanos como nucleófilos.

A reação de Henry ou nitroaldol consiste na adição de um composto nitroalcano a um grupo carbonila de aldeído ou cetona. Essa reação foi descoberta por Henry,<sup>36</sup> em 1895, e hoje é uma das mais utilizadas em síntese orgânica para formação de uma nova ligação C-C<sup>37</sup> (Esquema 11). Mecanicamente, a reação de nitroaldol envolve a adição de um íon nitronato que pode ser gerado *in situ* pela desprotonação de um nitroalcano com uma base. A adição pode ser facilitada pela ação de um ácido de Lewis atuando na ativação do grupo carbonila.

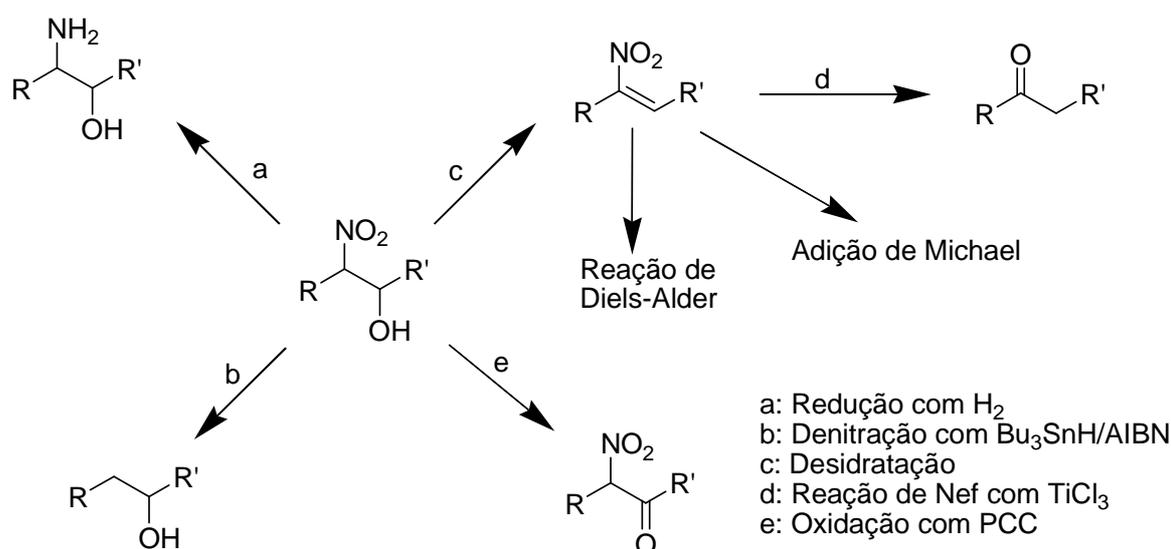


**Esquema 11:** Reação de Henry.

<sup>36</sup> Henry, L. C. R. *Hebd. Seances. Acad. Sci* **1895**, 120, 1265.

<sup>37</sup> Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Cap. 3, p. 30, Wiley-VCH: New York, **2001**.

Na reação de Henry, forma-se um composto  $\beta$ -hidroxinitroalcano bastante versátil sinteticamente. O aduto de nitroaldol formado pode ser transformado em vários blocos de construção (“*building blocks*”) biologicamente importantes como  $\beta$ -aminoalcoóis,  $\alpha$ -hidróxi-ácidos carboxílicos e  $\alpha$ -hidroxicetonas. Essa versatilidade se explica pela variedade de transformações que o grupo nitro, em especial, pode sofrer gerando diversos grupos funcionais como aminas, através de redução; ácido carboxílico, cetona ou aldeído, através da reação de Nef;<sup>38</sup> alcanos, através de denitração com  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ ;<sup>39</sup> e azidas e sulfetos, através de substituição nucleofílica.<sup>40</sup> O aduto  $\beta$ -nitro álcool gerado na reação de nitroaldol pode sofrer inúmeras transformações não só no grupo nitro como também no grupo hidroxila, gerando diversas classes de moléculas sinteticamente úteis, como pode ser visto no Esquema 12.



**Esquema 12:** Reação de Henry e suas aplicações.

Os  $\beta$ -hidroxinitroalcanos formados na reação de Henry, especialmente em sua forma opticamente ativa, são intermediários importantes na síntese de moléculas polifuncionalizadas e compostos biologicamente ativos. Em virtude

<sup>38</sup> Revisão da reação de Nef: Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017.

<sup>39</sup> Ono, N.; Miyake, H.; Kamimura, A.; Tsukui, N.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2957.

<sup>40</sup> Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis* **1991**, 423.

dessa enorme importância, grandes esforços têm sido devotados no desenvolvimento da versão assimétrica da catálise dessa reação.<sup>41</sup>

A primeira versão assimétrica da reação de Henry foi reportada por Shibasaki e colaboradores,<sup>42</sup> em 1992. Nesse trabalho, é descrito o uso de alcóxidos de metais de terras raras e suas propriedades básicas capazes de catalisar eficientemente reações do tipo nitroaldol. A versão assimétrica é alcançada utilizando-se sal de um metal de terra rara como o  $\text{La}_3(\text{O}-t\text{-Bu})_9$ , associado ao ligante quirais (S)-BINOL **20**. O complexo heterobimetálico (S)-**28** formado é capaz de catalisar a reação de Henry, fornecendo os produtos desejados em bons excessos enantioméricos (Esquema 13). Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do complexo **28** mostraram a ausência do grupo *tert*-butoxila no catalisador. Estudos posteriores<sup>43</sup> de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e difratometria de raios-X mostraram que o complexo tem a estrutura **28**, mostrada no Esquema 13.

O mecanismo do ciclo catalítico proposto pelo autor envolve a formação do complexo com eliminação dos grupos *tert*-butoxila, que então desprotonam o nitrometano e o íon nitronato formado substitui um dos ligantes do complexo metálico. Este então reage enantiosseletivamente com o aldeído, gerando o produto de nitroaldol. Foi demonstrado que a reação procede com alta seletividade quando se usa LiCl e que a adição de  $\text{H}_2\text{O}$  não somente acelera a reação como também aumenta a enantiosseletividade do processo catalítico. O melhor resultado foi alcançado com o aldeído **29**, nesse caso o produto **31** foi gerado em 91% de rendimento e 90% de ee.

<sup>41</sup> Revisão sobre reação de Henry assimétrica: a) Luzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915.

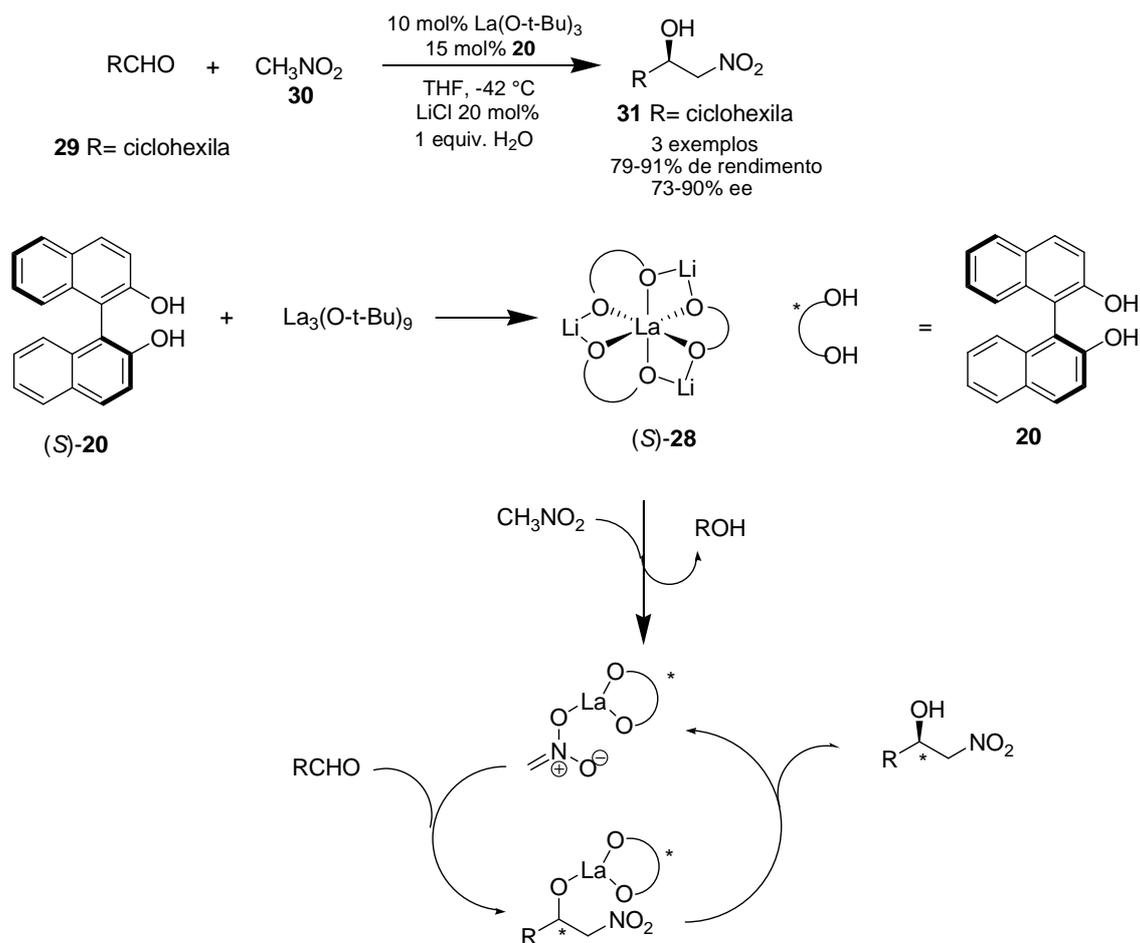
b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442.

c) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315.

d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561.

<sup>42</sup> Sasai, H.; Takeyuki, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418.

<sup>43</sup> Takaoka, E.; Yoshikawa, N.; Yamada, Y.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **1997**, *46*, 157.



**Esquema 13:** Primeira catálise assimétrica da reação de nitroaldol.<sup>42</sup>

Após esse trabalho pioneiro de Shibasaki, inúmeros trabalhos têm surgido na literatura a respeito da reação de nitroaldol e consideráveis avanços estão sendo feitos em sua versão assimétrica, com o desenvolvimento de variados sistemas catalíticos baseados em complexos de metais como La,<sup>42</sup> Cu,<sup>44</sup> Zn,<sup>45</sup> Co,<sup>46</sup> Mg,<sup>47</sup> Cr<sup>48</sup> e em organocatálise.<sup>49</sup>

A reação de Henry não assimétrica necessita de condições básicas para que possa haver a desprotonação do nitroalcano. Na versão assimétrica, com o uso de complexos metálicos, deve haver em algum ponto do ciclo catalítico uma base capaz de desprotonar o nitroalcano. Nos trabalhos descritos na

<sup>44</sup> Kowalczyk, R.; Sidorowicz, L.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2310.

<sup>45</sup> Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621.

<sup>46</sup> Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ashizawa, T.; Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 614.

<sup>47</sup> Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Pal, U.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13167.

<sup>48</sup> Kowalczyk, R.; Sidorowicz, L.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2581.

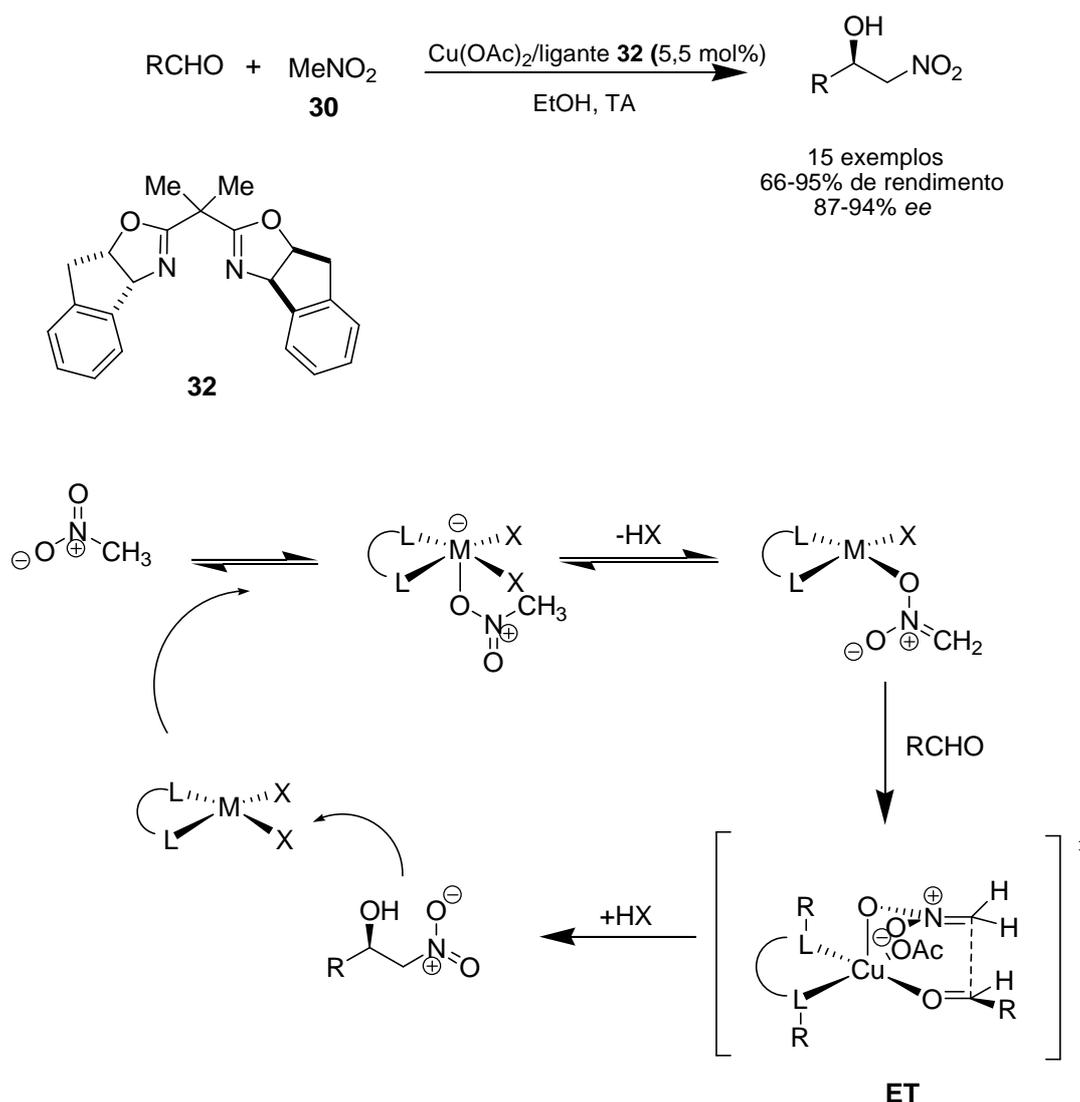
<sup>49</sup> Liu, X-G.; Jiang, J. J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2773.

literatura, percebe-se que há duas formas diferentes de ocorrer a desprotonação: 1) uso de uma base aquiral externa (como Et<sub>3</sub>N, DIPEA, piridina, etc.) juntamente com o complexo quiral; 2) a fonte de metal utilizada ao reagir com o ligante elimina um ânion suficientemente básico, como alcóxido ou acetato, que atua removendo o hidrogênio ácido do nitroalcano.

Entre as diversas metodologias desenvolvidas após o trabalho de Shibasaki, uma de destaque foi descrita por Evans,<sup>50</sup> em 2003. Nesse trabalho, foi reportado um novo sistema catalítico para a reação de Henry em que o catalisador empregado foi Cu(OAc)<sub>2</sub> associado a um ligante quiral bis(oxazolina). Entre os ligantes testados, o uso do ligante **32** foi o que resultou no maior excesso enantiomérico (81%). Na otimização das condições reacionais, descobriu-se que EtOH é o melhor solvente para esse sistema catalítico. A partir das condições otimizadas, avaliou-se o escopo da reação utilizando-se diversos aldeídos. Os rendimentos variaram de 66 a 95% e os excessos enantioméricos ficaram na faixa de 87 a 94% (Esquema 14). O mecanismo da reação proposto pelo autor envolve a complexação inicial do nitrometano ao complexo metálico quiral através do oxigênio e a consequente desprotonação do nitrometano pelo ligante **X** (AcO<sup>-</sup>) como etapa-chave do ciclo catalítico.

---

<sup>50</sup> Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692.

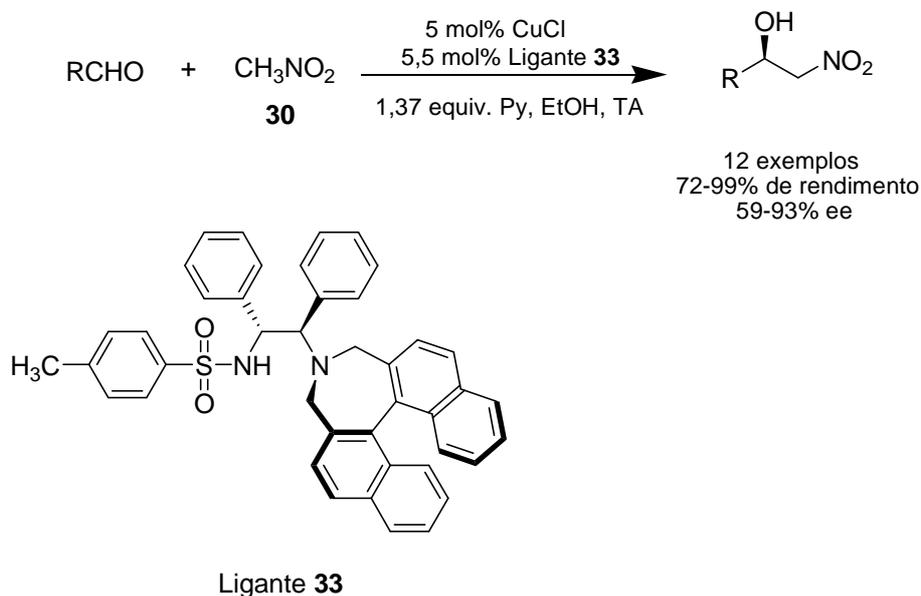


**Esquema 14:** Reação de Henry catalisada pelo complexo  $\text{Cu(OAc)}_2/\text{bis(oxazolina)}$ .<sup>50</sup>

Arai e colaboradores<sup>51</sup> desenvolveram o ligante diamina **33** que possui um grupo sulfonila em um dos nitrogênios de forma a aumentar a acidez do complexo metálico e, conseqüentemente, tornar a ativação do aldeído mais eficiente. Nesse trabalho, foi feito um estudo para avaliar o melhor aditivo básico para este sistema catalítico. Foram testadas bases como DBU, DIPEA,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 2,6-lutidina, DMAP e piridina e, entre essas, a que se mostrou mais eficaz na geração do produto, tanto em termos de rendimento quanto de enantiosseletividade, foi a piridina, na quantidade ideal de 20 mol% em relação ao ligante. Apenas 5,5 mol% de ligante é requerido para se obter boa

<sup>51</sup> Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4903.

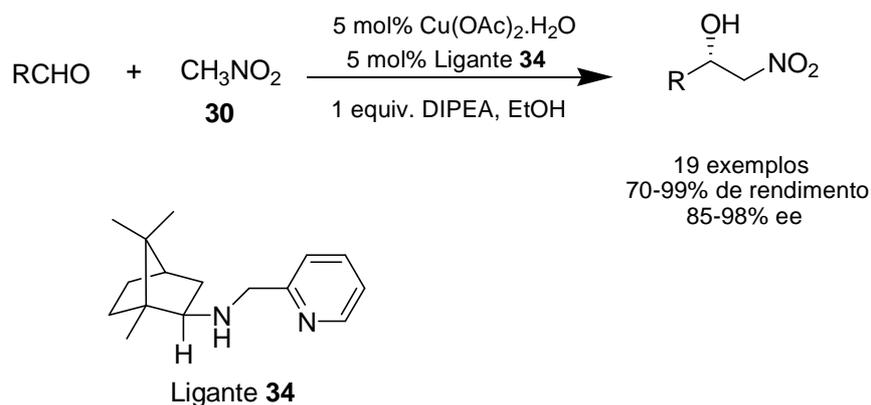
enantiosseletividade. O escopo da reação foi avaliado variando-se os aldeídos e utilizando a metodologia otimizada mostrada no Esquema 15.



**Esquema 15:** Reação de Henry catalisada pelo sistema catalítico CuCl/sulfonildiamina/piridina.<sup>51</sup>

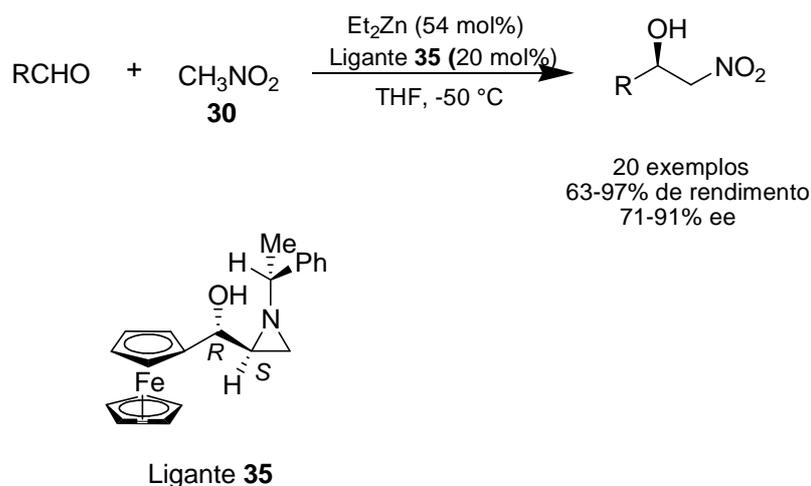
Pedro<sup>52</sup> e colaboradores reportaram o desenvolvimento de um novo ligante quiral aminopiridínico derivado da cânfora. O ligante **34** associado ao Cu<sup>2+</sup> foi um catalisador efetivo na reação de Henry. Uma variedade de aldeídos aromáticos, heteroaromáticos, alifáticos e insaturados reagem com o nitrometano e outros nitroalcanos, na presença de 1 equivalente de DIPEA, Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (5 mol%) e o ligante aminopiridina (5 mol%) para gerar os produtos esperados em bons rendimentos (70-99%) e excelente enantiosseletividade (Esquema 16).

<sup>52</sup> Blay, G.; Domingo, L. R.; Olmos, V. R.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4725.



**Esquema 16:** Reação de Henry catalisada por  $\text{Cu}^{2+}$  e um ligante aminopiridina.<sup>52</sup>

Dogan e colaboradores<sup>53</sup> utilizaram um ligante aziridinilmetanol substituído com o grupo ferrocenil (ligante **35**) associado ao  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , na catálise da reação de Henry. Com a condição otimizada, mostrada no Esquema 17, os adutos de nitroaldol foram obtidos em rendimentos e excessos enantioméricos que variaram de bons a excelentes.



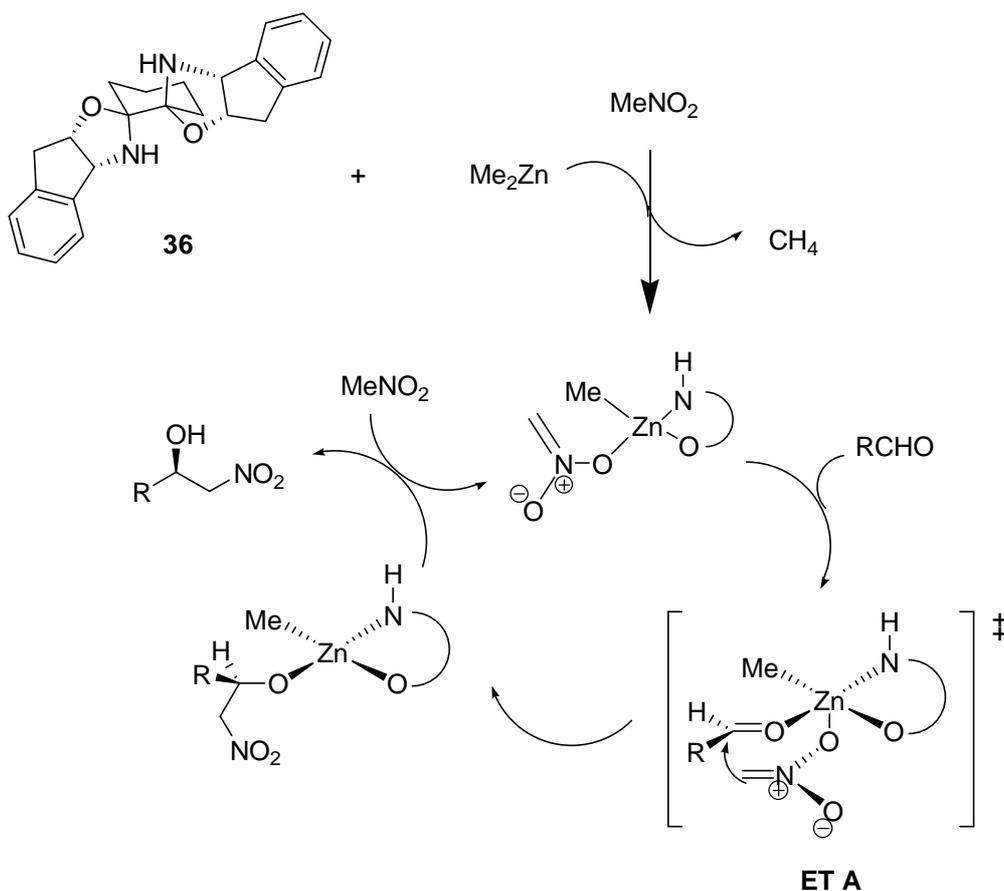
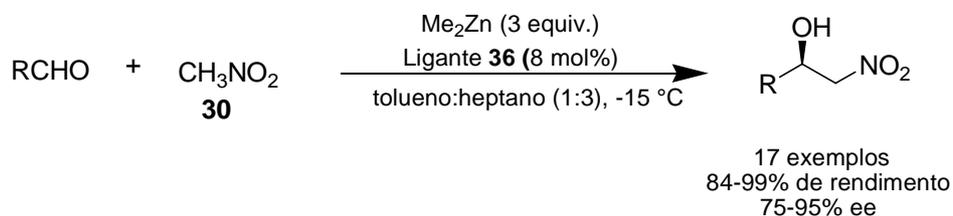
**Esquema 17:** Reação de Henry catalisada pelo complexo Zn- aziridinilmetanol.<sup>53</sup>

Wolf e Liu<sup>54</sup> demonstraram que o sistema catalítico envolvendo 3 equivalentes de metil zinco, na presença de 8 mol% do ligante **36**, em uma mistura apolar de solventes, é capaz de fornecer o aduto de nitroaldol em bons rendimentos e boa enantiosseletividade, até mesmo quando se utilizaram aldeídos alifáticos e estereamente impedidos. O mecanismo proposto pelo autor (Esquema 18) envolve a desprotonação do nitrometano pelo  $\text{Me}_2\text{Zn}$ ,

<sup>53</sup> Bulut, A.; Aslan, A.; Dogan, O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7373.

<sup>54</sup> Liu, S.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1831.

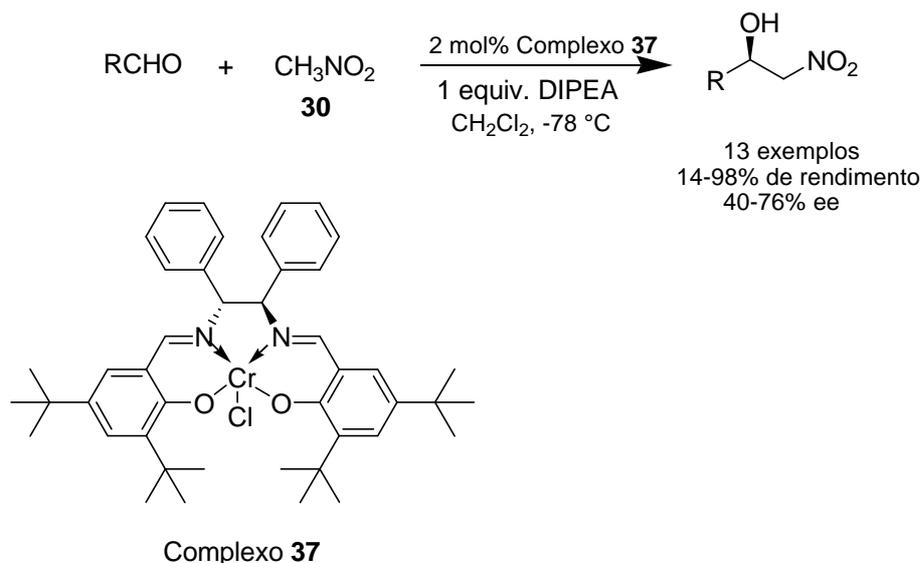
liberando  $\text{CH}_4$  e formando o íon nitronato que se liga ao complexo. A coordenação do aldeído ao metal é uma etapa-chave do ciclo catalítico onde ocorre a formação da ligação C-C através do estado de transição **A**, gerando o produto desejado com a estereoquímica (*R*).



**Esquema 18:** Reação de Henry catalisada por  $\text{Me}_2\text{Zn}$  e o ligante bisoxazolidina **36**.<sup>54</sup>

Skarzewski e colaboradores<sup>48</sup> fizeram um estudo para verificar qual entre vários ácidos de Lewis seria o mais eficiente na reação de nitroaldol, quando associados ao ligante salen. Vários dos metais testados se mostraram ineficientes como indutores quirais desta reação, entre eles; Al, Cu, Ni, Fe, V e Mn. Quando o Zn e o Ti foram utilizados, os produtos foram formados em excessos enantioméricos na ordem de 9%. Com Co, o produto foi obtido em

29% ee. Já quando o Cr foi testado, nas mesmas condições anteriores, o produto foi isolado em 44% ee. Depois de intenso trabalho de otimização das condições reacionais, chegou-se à condição mostrada no Esquema 19, onde se utilizam 2 mol% do complexo **37**, na presença de 1 equivalente de DIPEA com o diclorometano como solvente e a reação sendo conduzida a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Nessas condições, os rendimentos variaram de 14-98% e os excessos enantioméricos variaram de 40-76%, dependendo do substrato utilizado.

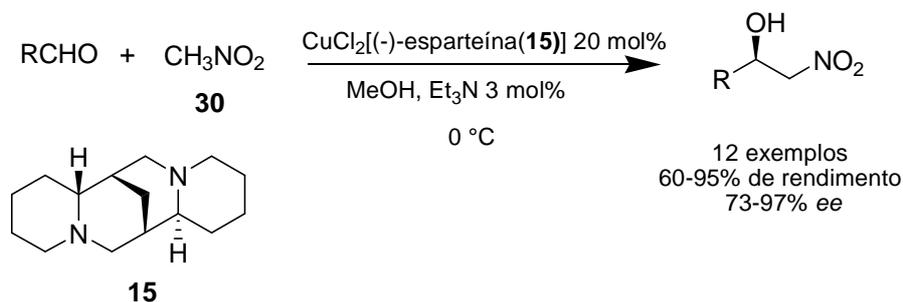


**Esquema 19:** Utilização de um complexo Cr-salen na reação de Henry.<sup>48</sup>

Maheswaran e colaboradores<sup>55</sup> descreveram o uso de um complexo quiral de cobre(II) com o alcalóide (-)-esparteína **15**, na catálise assimétrica da reação de Henry (Esquema 20). No estudo de otimização das condições reacionais, duas fontes de cobre foram utilizadas:  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  e  $\text{CuCl}_2$ . Quando se usou  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , não foi necessário utilizar nenhuma base, porém os excessos enantioméricos foram muito baixos ( $< 4\%$  ee). Já com o uso de  $\text{CuCl}_2$ , se fez necessária a utilização de uma base ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) e nesses casos o excessos enantioméricos obtidos foram muito bons, dependendo inclusive da quantidade de  $\text{Et}_3\text{N}$  usada. O melhor solvente encontrado para essa reação foi o metanol e a partir das condições reacionais otimizadas foi feita uma variação nos aldeídos utilizados para avaliar o escopo da reação empregando esse

<sup>55</sup> Maheswaran, H.; Prasanth, K. L.; Krishna, G. G.; Ravikumar, K.; Sridhar, B. Kantan, M. L. *Chem. Commun.* **2006**, 4066.

sistema catalítico. Os rendimentos variaram de 70 a 95% e os excessos enantioméricos ficaram na faixa de 73 a 97%.



**Esquema 20:** Reação de Henry catalisada pelo complexo  $\text{CuCl}_2[(-)\text{-esparteína(15)}]$ .<sup>55</sup>

O desenvolvimento de metodologias assimétricas na reação de Henry para obtenção de  $\beta$ -nitroálcoois em altos rendimentos e excelentes enantiosseletividades tem sido muito útil na síntese de moléculas quirais importantes, como os  $\beta$ -adrenérgicos (S)-pindolol **38**,<sup>56</sup> (S)-propranolol **39**,<sup>57</sup> (S)-metoprolol **40**<sup>58</sup> e o inibidor da aminopeptidase (-)-bestatina **41**,<sup>59</sup> todos esses sintetizados utilizando a metodologia de Shibasaki com complexos de lantânio (Figura 7). A reação de Henry assimétrica como etapa-chave de síntese total também foi utilizada na síntese da (-)-arbutamina **42**,<sup>45</sup> do agente anti-fúngico (S)-miconazol **43**,<sup>52</sup> e do anti-HIV amprenavir **44**.<sup>60</sup> O antibiótico esperabilina A **45**<sup>61</sup> e a malyngamida U **46**<sup>62</sup> foram sintetizadas utilizando a metodologia com Cu/bisoxazolina descrita por Evans.<sup>50</sup>

<sup>56</sup> Sasai, H.; Yamada, Y. M. A.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12313.

<sup>57</sup> Sasai, H.; Itoh, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 855.

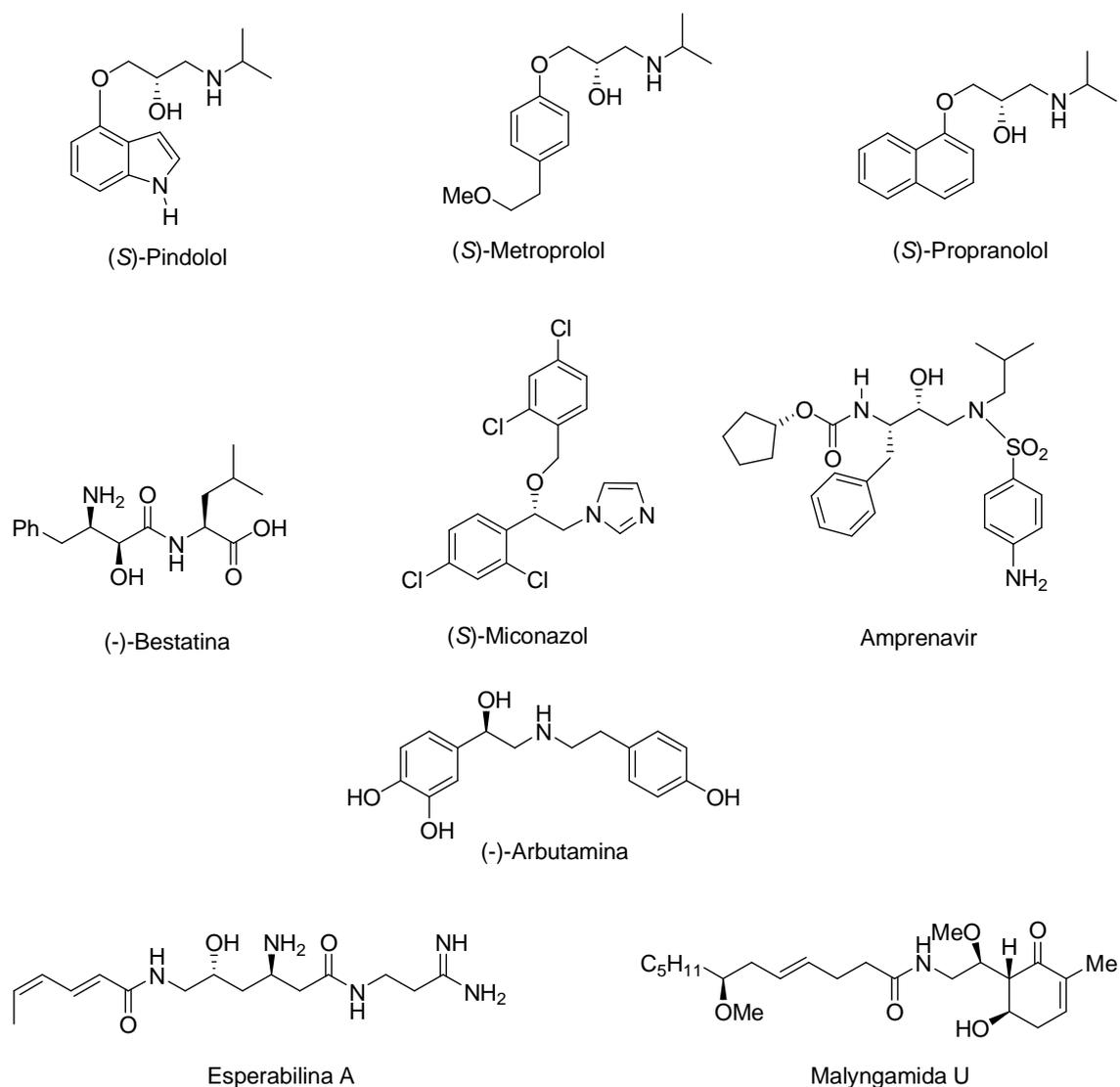
<sup>58</sup> Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Arai, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *34*, 2657.

<sup>59</sup> Gogoi, N.; Boruwa, J.; Barua, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7581.

<sup>60</sup> Corey, E. J.; Zhang, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931.

<sup>61</sup> Allmendinger, L.; Bauschke, G.; Paintner, F. F. *Synlett* **2005**, 2615.

<sup>62</sup> Li, Y.; Feng, J. P.; Wang, W. H.; Chen, J.; Cao, J. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2344.



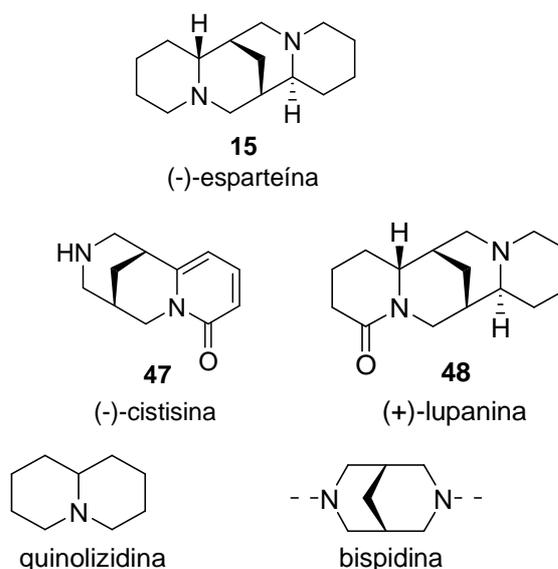
**Figura 7:** Aplicações da reação de Henry em síntese total.

Apesar dos consideráveis avanços que foram feitos na catálise assimétrica da reação de Henry, percebe-se claramente que ainda faltam muitos pontos a serem explorados. O principal deles diz respeito aos metais utilizados na catálise da reação. Surpreendentemente, há o registro de poucos metais na catálise assimétrica da reação de Henry, sendo que a grande maioria dos trabalhos utiliza o cobre como metal preferencial. A utilização de outros metais ainda precisa ser profundamente investigada no escopo dessa reação.

#### 4- (-)-Esparteína: Aspectos estruturais e Aplicações

A (-)-esparteína **15**, também conhecida como lupinidina, é um alcalóide de ocorrência natural pertencente à família da lupina, da qual fazem parte outros alcalóides como a (-)-cistisina **47** e a (+)-lupanina **48** (Figura 8). Todos esses alcalóides formam um grupo de compostos quirais com uma estereoestrutura semi-rígida caracterizada por um núcleo bispidina,<sup>63</sup> modificada por uma porção bis-quinolizidínica. Alcalóides lupínicos são encontrados em uma variedade de plantas ao redor do mundo.

A esparteína foi isolada pela primeira vez em 1851, por Stenhouse,<sup>64</sup> a partir de plantas papilionáceas como a erva Scotch (*Cytisus scoparius*) e sua estrutura foi elucidada apenas em 1933, por Raper e Clemo.<sup>65</sup> Ela apresenta atividade biológica como agente cardiotônico com moderada atividade tóxica<sup>66</sup> e tem sido investigada como fármaco potencial para o tratamento de arritmias cardíacas<sup>67</sup> e como agente para indução de contrações uterinas.<sup>68</sup>



**Figura 8:** Alcalóides bis-quinolizidínicos pertencentes à família da lupina.

<sup>63</sup> Artigo de revisão sobre bispidinas quirais: Breuning, M.; Steiner, M.; *Synthesis* **2008**, 2841.

<sup>64</sup> Stenhouse, J. *Ann. Chem. Pharm.* **1851**, 78, 1.

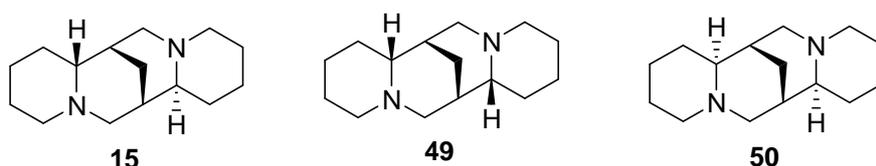
<sup>65</sup> Clemo, G. R.; Raper, R. *J. Chem. Soc.* **1933**, 644.

<sup>66</sup> Seeger, R.; Neumann, H. G. *Inst. Pharmakol. Toxikol.* **1992**, 132, 1577.

<sup>67</sup> (a) Ruenitz, P. C.; Mokler, C. M. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 1668. (b) Senges, J.; Ehe, L. *Arch. Pharmacol.* **1973**, 280, 265. (c) Reuter, N.; Heeg, E.; Haller, U. *Arch. Pharmacol.* **1971**, 268, 323.

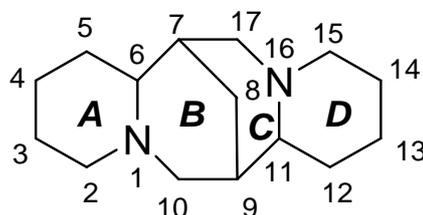
<sup>68</sup> (a) Van Voorhus, L. W.; Dunn, L. J.; Heggen, D. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1966**, 94, 230. (b) Gawecka, I.; Szonert, M. *Acta Phys. Pol.* **1969**, 20, 165.

O composto **15** contém quatro anéis de seis membros fundidos e possui quatro centros estereogênicos de configuração  $6R$ ,  $7S$ ,  $9S$  e  $11S$ , sendo que todos esses centros estão em carbonos terciários. Esse alcalóide possui dois diastereoisômeros que também são alcalóides de ocorrência natural<sup>69</sup>: (-)- $\alpha$ -isoesparteína **49** e (-)- $\beta$ -isoesparteína **50** (Figura 9).



**Figura 9:** (-)-Esparteína e seus diastereoisômeros.

A esparteína apresenta um interessante isomerismo configuracional/conformacional em que os anéis A e B formam um sistema em dupla cadeira que é relativamente resistente a mudanças configuracionais/conformacionais (Figura 10). Já os anéis C e D são mais suscetíveis a mudanças, especialmente no átomo N16, podendo ocorrer na configuração *trans* bote-cadeira ou na configuração *cis* cadeira-cadeira.



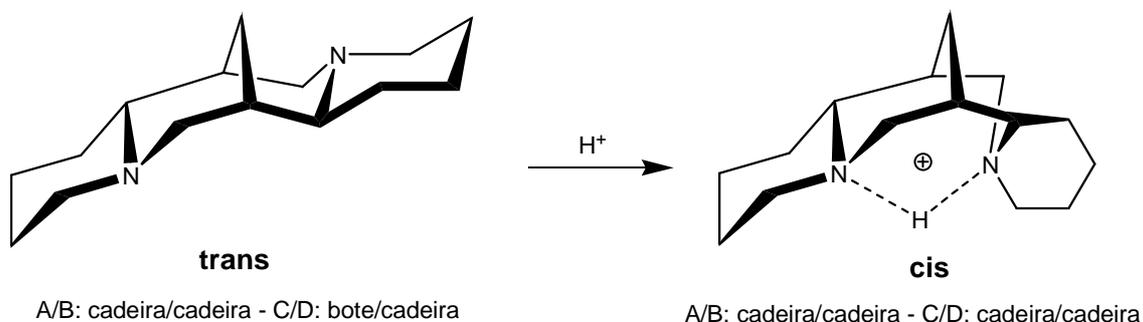
**Figura 10:** Representação esquemática da (-)-esparteína com numeração de átomos.

Cálculos<sup>70</sup> teóricos têm demonstrado que devido à repulsão dos pares de elétrons dos átomos N1 e N16, a (-)-esparteína desprotonada prefere assumir a conformação *trans* cadeira/cadeira/bote/cadeira nos anéis A/B/C/D, respectivamente, sendo nesse caso 3,4 Kcal/mol mais baixo em energia que a conformação *cis*. A adição de um equivalente de ácido faz com que a conformação *cis* seja a preferida, nesse caso todos os anéis estão na conformação cadeira e os átomos N1 e N16 interagem com um único próton

<sup>69</sup> Wink, M.; Meibner, C.; Witte, L. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 139.

<sup>70</sup> Galasso, V.; Asaro, F.; Berti, F.; Kovac, B.; Habus, I.; Sacchetti, A. *Chem. Phys.* **2003**, *294*, 155.

(Esquema 21). Já a protonação da diamina com dois equivalentes de ácido, um para cada nitrogênio, faz com que a (-)-esparteína volte a adotar a conformação *trans*.



**Esquema 21:** (-)-Esfarteína na conformação *trans* e na conformação protonada *cis*.

A estrutura da (-)-esparteína, com seus átomos N1 e N16 especificamente situados no espaço, a torna um excelente ligante para uma diversidade de metais. Ao longo dos anos, têm sido reportados na literatura diversos complexos de (-)-esparteína com metais de transição como ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ),<sup>71</sup> ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{V}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ),<sup>72</sup> ( $\text{Pt}^{2+}$ )<sup>73</sup> e ( $\text{Pd}^{2+}$ ).<sup>74</sup> Como resultado da complexação, os íons metálicos são parcialmente encapsulados por uma estrutura quiral, providenciando uma esfera de coordenação assimétrica muito útil para promoção de transformações estereosseletivas.

A (-)-esparteína possui uso consagrado em reações enantiosseletivas de desprotonação quando complexada com reagentes alquílicos de lítio.<sup>75</sup> Hoppe e colaboradores<sup>76</sup> descobriram, em 1989, o primeiro uso de reações enantiosseletivas de desprotonação mediadas por (-)-esparteína.

Hoppe e colaboradores<sup>77</sup> exploraram a (-)-esparteína na reação enantiosseletiva para preparação de **52** (Esquema 22). O carbamato **51** foi tratado com 1,4 equivalente de *sec*-butillítio na presença de **15**, a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Após

<sup>71</sup> Jasiewicz, B.; Sikorska, E.; Khmelinskii, I. V.; Warzajtis, B.; Rychlewska, U.; Boczon, W.; Sikorski, M. *J. Mol. Struct.* **2004**, *707*, 89.

<sup>72</sup> Lorber, C.; Choukroun, R.; Costes, J. P.; Donnadieu, B.; *C. R. Chimie* **2002**, *5*, 251.

<sup>73</sup> Intini, F. P.; Pacifico, C.; Pellicani, R. Z.; Roca, V.; Natile, G. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 1606.

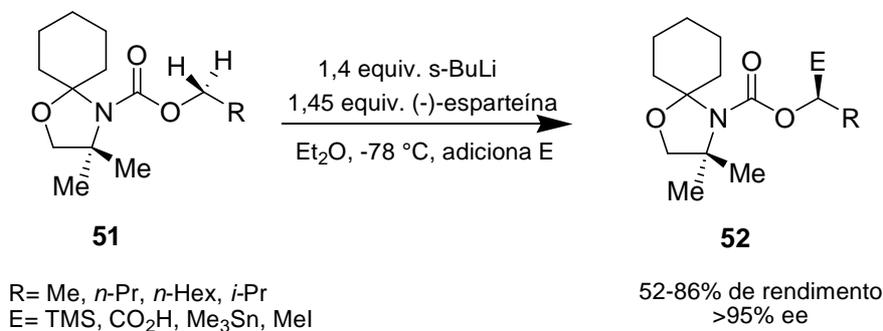
<sup>74</sup> Jensen, D. R.; Pugsley, J. S.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7475.

<sup>75</sup> Revisão sobre síntese estereosseletiva usando reagentes de alquílio/esparteína: Hoppe, D.; Hense, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282.

<sup>76</sup> Hoppe, D.; Zschage, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 69.

<sup>77</sup> Hoppe, D.; Hintze, F.; Tebben, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422.

a formação enantiosseletiva do carbânion de lítio, o eletrófilo foi adicionado gerando o composto **52** em rendimentos que variaram de 52 a 86% e excessos enantioméricos maiores que 95%.



**Esquema 22:** Reação de desprotonação enantiosseletiva mediada por (-)-esparteína.<sup>77</sup>

Recentemente, também se descobriu a utilidade da esparteína na resolução cinética oxidativa de alcoóis secundários com oxigênio molecular quando complexada com paládio.<sup>74, 78</sup>

<sup>78</sup> Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7725.

## 5- Nióbio e seu uso em catálise assimétrica

O nióbio ( $^{93}\text{Nb}$ ) está situado no grupo 5 da tabela periódica entre o vanádio (V) e o tântalo (Ta). Esses elementos, em particular o nióbio e o tântalo, podem acomodar diversos números de ligantes com diferentes números de coordenações, sendo os hexacoordenados e os heptacoordenados os mais comuns.<sup>79,80</sup>

Cerca de 86% de todas as reservas mundiais de nióbio se encontram no Brasil, o qual compreende 60% de toda a produção mundial de nióbio. O nióbio também pode ser encontrado no Canadá, Nigéria e Zaire.<sup>81,82</sup> O nióbio não ocorre em seu estado metálico livre ( $\text{Nb}^0$ ), mas como uma mistura de óxidos metálicos, como columbitas  $(\text{Fe/Mn})(\text{Nb/Ta})_2\text{O}_6$  e pirocloro  $(\text{NaCaNb}_2\text{O}_6\text{F})$ .

O nióbio possui grande afinidade por oxigênio, sendo então chamado de oxofílico. O nióbio apresenta uma química bastante parecida com a do titânio e do tântalo, que é dominada pela força termodinamicamente dirigida a alcançar seus estados de oxidação mais elevados, em adição à sua acidez de Lewis em complexos de alta valência.

Entre os compostos de nióbio, um dos mais conhecidos é o pentacloreto de nióbio ( $\text{NbCl}_5$ ). Este se apresenta como um sólido amarelo cristalino que funde a um líquido vermelho-laranja e hidrolisa facilmente a ácido clorídrico e  $\text{NbOCl}_3$  ou  $\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (ácido nióbico).<sup>81</sup> Ele dissolve em solventes não aquosos como alcoóis e acetonitrila e forma complexos estáveis com uma variedade de ligantes doadores, incluindo éteres, tioéteres, aminas terciárias e nitrilas, entre outros. O  $\text{NbCl}_5$  pode ser preparado por cloração direta do nióbio metálico, a 300-350 °C,<sup>81</sup> ou adquirido comercialmente.

Devido à grande eletrofilicidade e oxofilicidade do  $\text{NbCl}_5$ , este vem sendo empregado como ácido de Lewis na catálise de diversas reações

<sup>79</sup> Brown, D. In "The Chemistry of Niobium and Tantalum", *Comprehensive Inorganic Chemistry*, vol. 3, p. 553, **1973**.

<sup>80</sup> Hubert-Pfalzgraf, L. G. "Niobium and Tantalum: Inorganic and Coordination Chemistry", *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, vol. 3, p. 2444, **1996**.

<sup>81</sup> Schelewitz, J. H. In "Niobium and Niobium Compounds", *Encyclopedia of Chemical Technology*, vol. 17, p. 43, **1996**.

<sup>82</sup> Nowak, I.; Ziolk, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603.

orgânicas,<sup>83</sup> se mostrando, em muitos casos, mais viável que muitos outros ácidos de Lewis.

Há registros do uso do pentacloreto de nióbio em diversas reações orgânicas, tais como: alquilação<sup>84</sup> e acilação<sup>85</sup> de Friedel-Crafts, reação de Diels-Alder,<sup>86</sup> reação de abertura de epóxidos,<sup>87,88</sup> alilações de aldeídos<sup>89</sup> e iminas,<sup>90</sup> reação ene intramolecular,<sup>91</sup> adição nucleofílica a íons *N*-acilimínio,<sup>92,93</sup> reação aldólica,<sup>94</sup> reação de Mannich,<sup>95</sup> reação de Biginelli,<sup>96</sup> reação de inserção da ligação C-H,<sup>97</sup> reação de Ferrier<sup>98,99</sup> e condensação de Knoevenagel,<sup>100</sup> entre outras.

A aplicabilidade do nióbio como ácido de Lewis na catálise de reações orgânicas tem se mostrado bastante eficiente e parece estar consolidada como metodologia sintética. Apesar disso, e não obstante a grande importância da obtenção de compostos enantiomericamente puros, o nióbio ainda é pouco explorado no campo da catálise assimétrica. Nos casos em que aplicado em catálise assimétrica, foi utilizado tanto na forma do alcóxido quanto na forma de haleto, como Nb<sup>3+</sup> e Nb<sup>5+</sup>, em reações de oxidação, Diels-Alder, reações do tipo Mannich e reações de abertura de epóxidos e aziridinas que serão discutidas a seguir.

O primeiro registro do nióbio em catálise assimétrica foi reportado em 1993, em reações de oxidação de alcenos a epóxidos.<sup>101</sup>

<sup>83</sup> a) Andrade, C. K. Z. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *1*, 333. b) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O. *Mini Rev. Org. Synth.* **2006**, *3*, 271.

<sup>84</sup> Grosse, A. V.; Ipatieff, V. N. *J. Org. Chem.* **1937**, *1*, 559.

<sup>85</sup> Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4639.

<sup>86</sup> Howarth, J.; Gillespie, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6011.

<sup>87</sup> Constantino, M. G.; Junior, V. L.; Aragão, V. *Molecules* **2001**, *6*, 770.

<sup>88</sup> Constantino, M. G.; Junior, V. L.; da Silva, G. V. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 369.

<sup>89</sup> Andrade, C. K. Z.; Azevedo, N. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6473.

<sup>90</sup> Andrade, C. K. Z.; Oliveira, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1935.

<sup>91</sup> Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Silveira, D. P.; Rodrigues, J. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 813.

<sup>92</sup> Andrade, C. K. Z.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 1189.

<sup>93</sup> Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Russowsky, D.; Godoy, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*(3B), 535.

<sup>94</sup> Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Magalhães, L. A.; Panisset, C. M. A.; Kalil, P. P. *Lett Org. Chem.* **2004**, *1*, 109.

<sup>95</sup> Wang, R.; Li, B. G.; Huang, T. K.; Shi, L.; Lu, X. X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2071.

<sup>96</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Naidu, J. J.; Sadashiv, S. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 926.

<sup>97</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eeshwaraiah, B.; Reddy, P. N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 875.

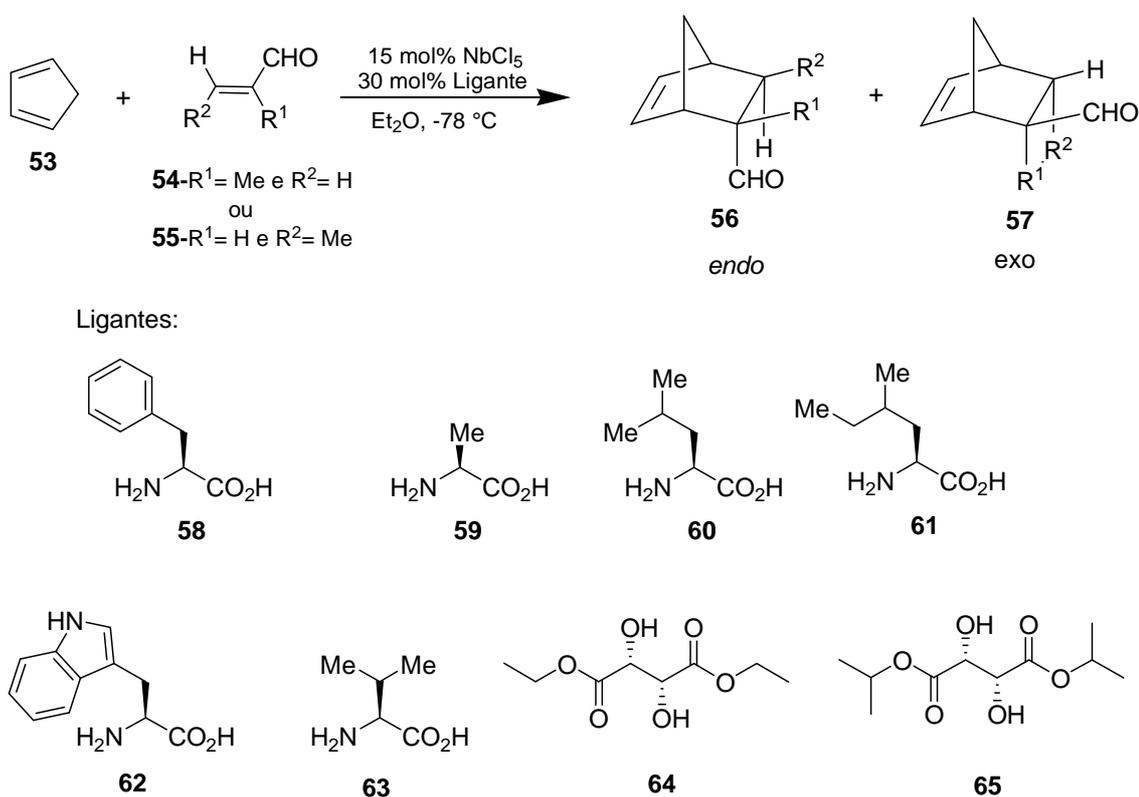
<sup>98</sup> Hotha, S.; Tripathi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4555.

<sup>99</sup> Oliveira, R. N.; Melo, A. C. N.; Srivastava, R. M.; Sinou, D. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2607.

<sup>100</sup> Leelavathi, P.; Kumar, S. R. *J. Mol. Cat. A. Chem.* **2005**, *240*, 99.

<sup>101</sup> Colleti, S. L.; Halterman, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 99.

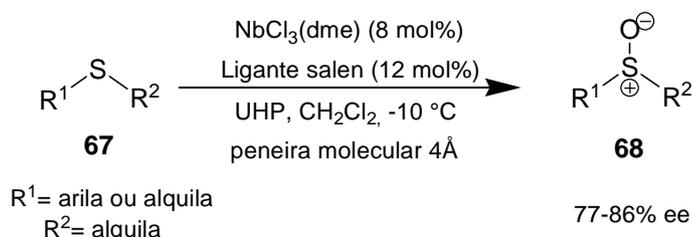
Em 1996,<sup>102</sup> o  $\text{NbCl}_5$  foi aplicado na catálise da reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno **53** e dienófilos, como metacroleína **54** e crotonaldeído **55** (Esquema 23). Esse trabalho demonstrou o potencial do pentacloreto de nióbio como ácido de Lewis e que este, quando associado a ligantes quirais adequados, fornece adutos de Diels-Alder (**56** e **57**), com algum grau de enantiosseletividade. Entre os ligantes testados, *L*-fenilalanina **58**, *L*-alanina **59**, *L*-leucina **60**, *L*-isoleucina **61**, *L*-triptofano **62**, *L*-valina **63**, *L*-tartarato de etila **64** e *L*-tartarato de isopropila **65**, apenas os dois últimos forneceram o produto desejado com algum grau de enantiosseletividade e somente quando o dienófilo **54** foi utilizado. Nesse caso, e usando 30 mol% do ligante **65**, o produto desejado foi formado em 52% de rendimento, em uma proporção *endo:exo* de 3:97 e 40% de excesso enantiomérico.



**Esquema 23:** Reação de Diels-Alder catalisada por complexos quirais de nióbio.<sup>102</sup>

<sup>102</sup> Howarth, J.; Gillespie, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6011.

Em 2003, foi reportado o uso de nióbio em reações de oxidação de sulfetos empregando  $\text{NbCl}_3$  e um ligante do tipo salen (Esquema 24).<sup>103</sup> O agente oxidante utilizado foi uréia-peróxido de hidrogênio (UHP) e os excessos enantioméricos dos sulfóxidos quirais obtidos ficaram na faixa de 77-86%.

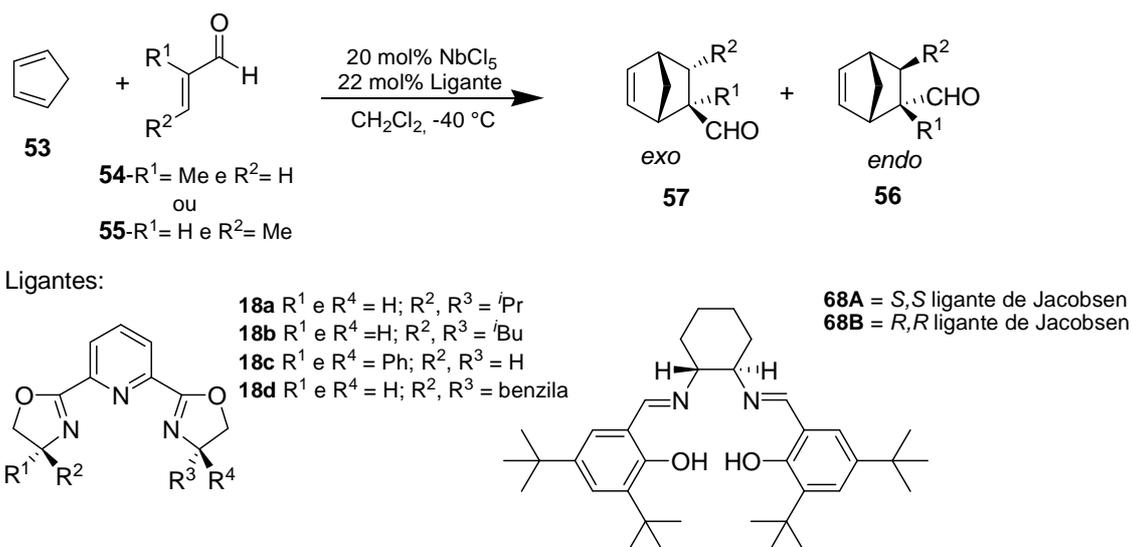


**Esquema 24:** Reação de oxidação de sulfetos catalisada por um complexo quiral de nióbio.<sup>103</sup>

Em 2000, Howarth e Gillespie<sup>104</sup> investigaram o uso de complexos de  $\text{NbCl}_5$  associado a duas classes de ligantes, salen **68** e pybox **18** (Figura 4), na indução assimétrica da reação de Diels-Alder (Esquema 25). Nesse estudo, foi avaliada tanto a diastereosseletividade (*endo/exo*) quanto a enantiosseletividade da reação entre ciclopentadieno e os aldeídos conjugados metacroleína **54** ou crotonaldeído **55**. As reações foram conduzidas em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . O melhor resultado de excesso enantiomérico (55%) foi obtido quando o ligante **68A** e o dienófilo **54** foram utilizados e a reação conduzida na presença de peneira molecular  $4\text{\AA}$  ativada. Nesse caso, obteve-se uma proporção *endo:exo* de 7:93.

<sup>103</sup> Miyazaki, T.; Katsuki, T. *Synlett* **2003**, 1046.

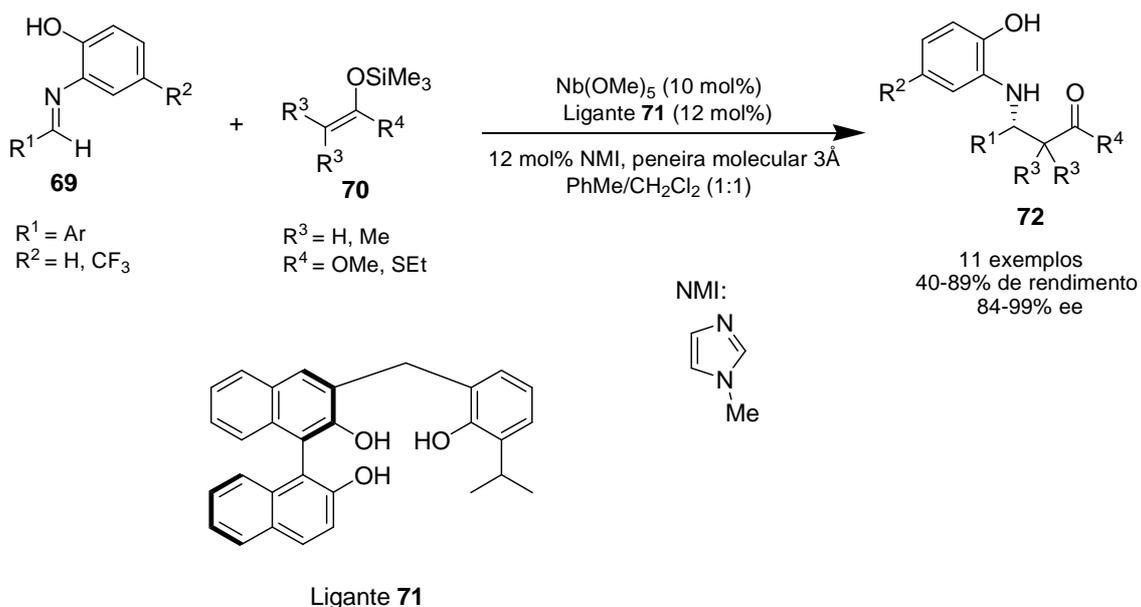
<sup>104</sup> Howarth, J.; Gillespie, K. *Molecules* **2000**, 5, 993.



**Esquema 25:** Reação de Diels-Alder catalisada por complexos quirais de nióbio.<sup>104</sup>

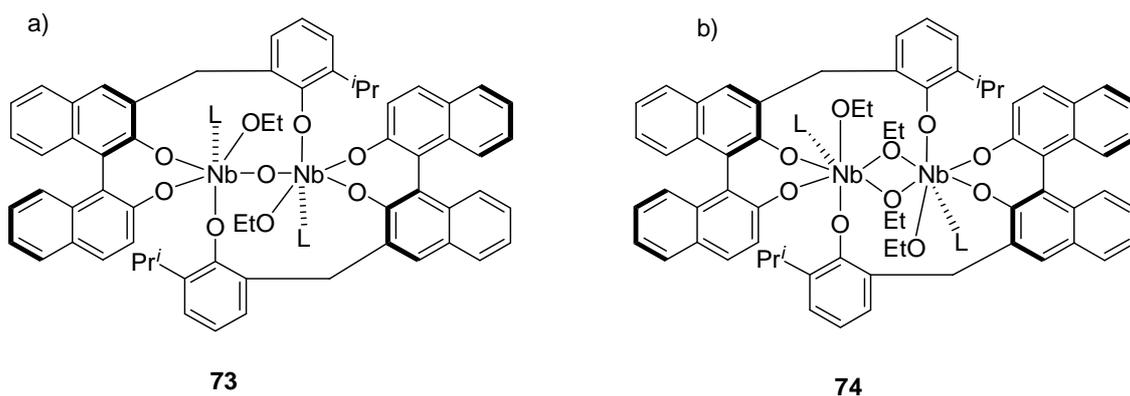
Kobayashi e colaboradores<sup>105</sup> desenvolveram um sistema catalítico envolvendo Nb(OEt)<sub>5</sub> e ligantes tridentados baseados no BINOL. Os complexos formados foram empregados em reações do tipo Mannich entre iminas **69** e sililcetenacetais/tioacetais **70**. Descobriu-se que *N*-metilimidazol (NMI) é um ligante adicional efetivo na catálise da reação. Entre os ligantes testados, o ligante **71** (Esquema 26) foi o que resultou na melhor enantiosseletividade. A mistura de solventes tolueno/diclorometano (1:1), na presença de peneira molecular 3Å, foi o sistema que ofereceu a melhor seletividade entre as condições testadas.

<sup>105</sup> Kobayashi, S.; Arai, K.; Shimizu, H.; Ihori, Y.; Ishitani, H.; Yamashita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 761.



**Esquema 26:** Aplicação de complexos quirais de nióbio na reação do tipo Mannich.<sup>105</sup>

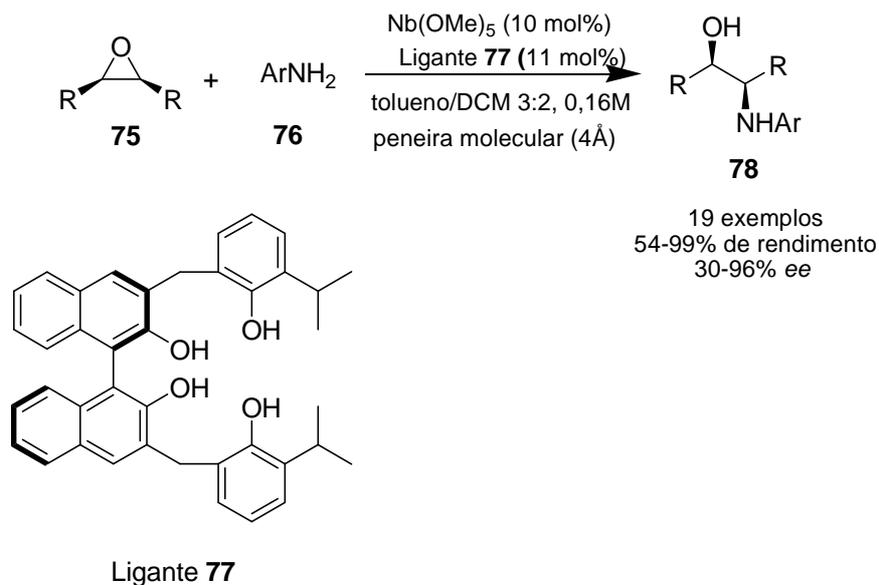
Nesse estudo, a estrutura do complexo quiral formado foi profundamente investigada. Foi demonstrado que o complexo de nióbio formado com o ligante tridentado **71** tem uma estrutura binuclear em que dois átomos de nióbio são coordenados por duas moléculas do ligante (Figura 11). Descobriu-se por análise de difração de raios-X que os cristais do complexo quiral de nióbio obtidos a partir da combinação de  $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ , o ligante **71** e NMI em tolueno, são estruturalmente diferentes do catalisador efetivo da reação, que é formado *in situ* no meio reacional. A forma cristalina do complexo apresenta uma ligação em ponte  $\text{Nb}(\mu\text{-O})\text{-Nb}$  (Figura 11 (a)). A possível estrutura do complexo formado *in situ* na reação é mostrada na Figura 11 (b). Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  confirmam, pela diferença nos deslocamentos químicos, que a estrutura do cristal e do complexo na forma amorfa são diferentes. Além disso, quando os cristais do complexo são obtidos e aplicados na reação, este apresenta baixa atividade catalítica na reação do tipo Mannich e o produto dessa reação é obtido em baixo rendimento e moderado excesso enantiomérico. Os autores acreditam que **73** é formado a partir de **74** durante a cristalização e que, provavelmente, contaminação com água durante esse processo forme o cristal **73**.



**Figura 11:** a) Estrutura cristalina do complexo de nióbio e b) possível estrutura do efetivo catalisador de nióbio em solução.<sup>105</sup>

Dando prosseguimento em seus estudos envolvendo catálise assimétrica com complexos quirais de nióbio, Kobayashi e colaboradores<sup>106</sup> desenvolveram um ligante tetradentado baseado no ligante binol e o aplicaram em reações de dessimetração enantiosseletiva de epóxidos *meso* **75** com anilinas **76** (Esquema 27). As reações de abertura dos epóxidos foram conduzidas na presença de quantidades catalíticas de Nb(OMe)<sub>5</sub> (10 mol%) e do ligante **77** (11 mol%) e as correspondentes 1,2-hidroxiaminas **78** foram obtidas em bons rendimentos (54-99%) com os excessos enantioméricos variando de 30 a 96%, dependendo do substrato utilizado. Na otimização das condições reacionais, descobriu-se que a mistura de solventes tolueno/diclorometano, na proporção 3:2, e a presença de peneira molecular 4Å são as condições ideais para que o sistema catalítico seja o mais seletivo possível.

<sup>106</sup> Arai, K.; Salter, M. M.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 955.



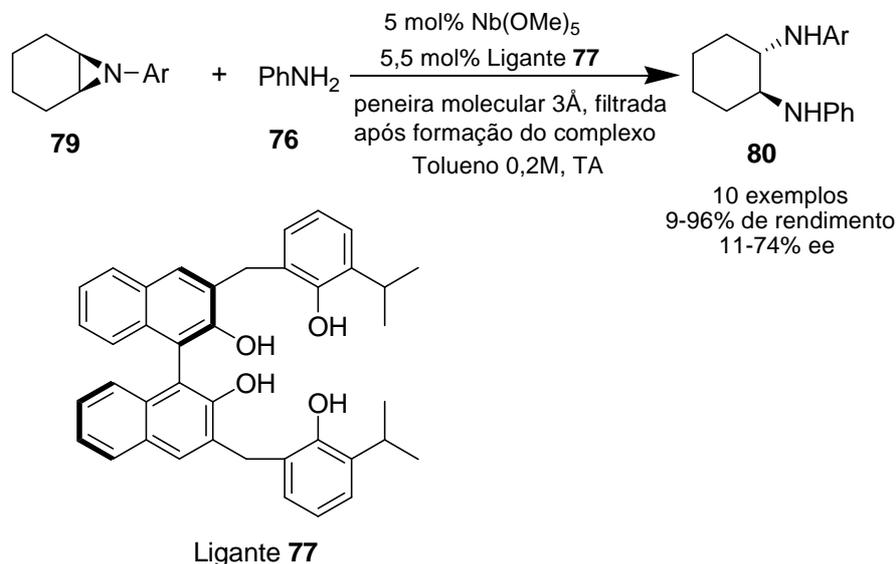
**Esquema 27:** Dessimetração enantiosseletiva de epóxidos *meso* com anilinas, catalisada por um complexo quiral de nióbio.<sup>106</sup>

Também há registro do uso de complexos quirais de nióbio em reações de abertura de aziridinas *meso* **79** com anilinas **76**, para fornecer as correspondentes 1,2-diaminas **80** (Esquema 28).<sup>107</sup> Na otimização das condições reacionais, o ligante tridentado **71** (Esquema 26), baseado no BINOL, não mostrou seletividade na catálise da reação de abertura do anel, apesar da boa atividade na formação da diamina. O ligante tetradentado **77** foi o que se mostrou mais eficiente para essa proposta e o produto de abertura do anel foi formado em bom rendimento, mas em baixa enantiosseletividade (Esquema 28). A seletividade aumentou quando se fez uso de peneira molecular 3Å, mas ainda assim a enantiosseletividade obtida era apenas moderada.

Em investigações posteriores, descobriu-se que a reação ocorria apenas na presença da peneira molecular, sem necessidade do catalisador. Dessa forma indireta, comprovou-se que a reação era catalisada concorrentemente pelo catalisador, enantiosseletivamente, e pela peneira molecular de forma racêmica. Surpreendentemente, foram obtidos bons resultados de enantiosseletividade quando o complexo quiral de nióbio foi preparado na presença de peneira molecular e antes da adição dos reagentes a peneira foi

<sup>107</sup> Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8103.

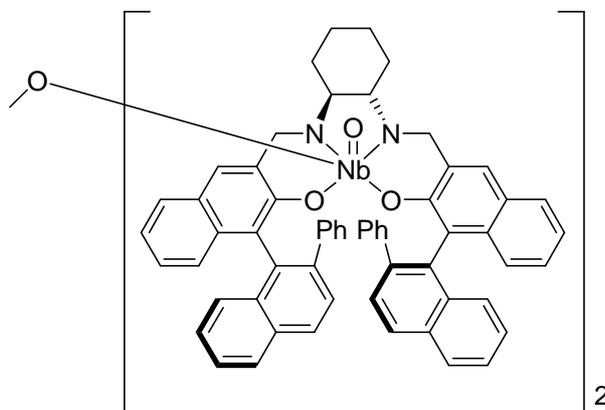
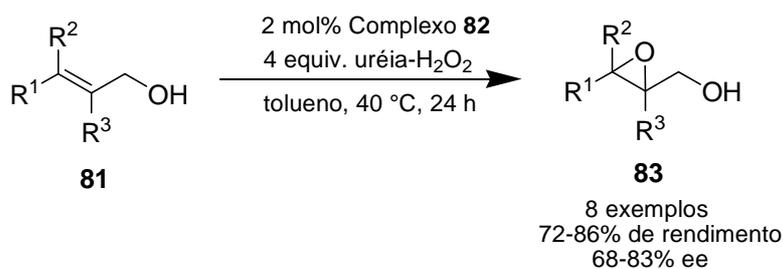
filtrada do meio reacional. Dessa forma, excessos enantioméricos que eram apenas moderados passaram a ser de moderados a bons, dependendo da anilina utilizada na reação.



**Esquema 28:** Dessimetração enantiosseletiva de aziridinas *meso* com anilinas, catalisada por um complexo quiral de nióbio.<sup>107</sup>

Em 2008, as reações de oxidação utilizando complexos de nióbio voltaram a ser exploradas. Katsuki e Egami<sup>108</sup> reportaram o uso de um complexo Nb(salen), na catálise de epoxidação de alcoóis alílicos **81** com peróxido de hidrogênio (Esquema 29). Os complexos foram formados a partir da combinação de Nb(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>5</sub> e alguns ligantes quirais do tipo salen em diclorometano. Os complexos monoméricos instáveis resultantes foram transformados em espécies diméricas  $\mu$ -oxo mais estáveis. Entre os complexos testados como catalisadores para essa reação, o que se mostrou mais efetivo foi o complexo **82** (Esquema 29).

<sup>108</sup> Egami, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5171.

Complexo **82**

**Esquema 29:** Epoxidação assimétrica de alcoóis alílicos com peróxido de hidrogênio, catalisada por um complexo quiral de nióbio.<sup>108</sup>

O uso de nióbio em catálise assimétrica ainda é muito recente e, logicamente, precisa ser mais investigado. Ainda há poucos trabalhos envolvendo o nióbio nessa área e fica evidente que este metal precisa ser aplicado a outros tipos de reações orgânicas assimétricas para se avaliar sua viabilidade sintética.

## Objetivos

Tendo em vista o crescente interesse em catálise assimétrica, o sucesso alcançado pelo nosso grupo de pesquisa em diversas reações orgânicas utilizando o  $\text{NbCl}_5$  como ácido de Lewis, os poucos trabalhos publicados com catalisadores quirais de nióbio e a ampla disponibilidade deste em território nacional, é que propomos a síntese de novos catalisadores quirais de nióbio e aplicação destes complexos em reações orgânicas estereosseletivas.

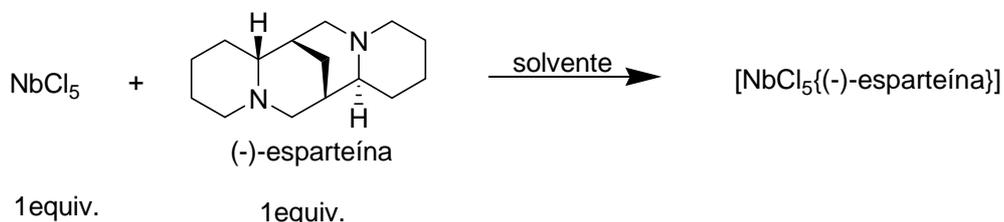
O objetivo desse trabalho foi sintetizar e caracterizar alguns complexos quirais de nióbio a partir da reação entre  $\text{NbCl}_5$  ou  $\text{Nb}(\text{OEt})_5$  e diferentes ligantes quirais. Entre os ligantes quirais utilizados está o alcalóide comercialmente disponível (-)-esparteína e outros sintetizados a partir de substâncias que possuem um ou mais centros quirais como o *L*-tartarato de metila e aminoácidos como a *L*-prolina. Também fez parte do trabalho investigar a viabilidade, aplicação sintética, implicações mecanísticas e limitação do uso destes complexos como catalisadores em algumas reações orgânicas bem estabelecidas na literatura como a reação de Henry e adição de indol a chalconas.

## Resultados e Discussão

### 1 – Síntese e caracterização dos complexos Nb-esparteína

O alcalóide (-)-esparteína foi utilizado como ligante bidentado para formação de um complexo quiral com o nióbio. O primeiro ponto a ser explorado nessa parte do trabalho foi a viabilidade de preparação desse complexo. Há diversos complexos metálicos que utilizam (-)-esparteína como ligante bidentado, sendo que não há registro do uso desse ligante associado ao nióbio. Resolvemos investigar se esse complexo realmente seria formado e quais condições reacionais seriam necessárias para tal.

O complexo foi preparado de forma direta, à temperatura ambiente, a partir da mistura entre  $\text{NbCl}_5$  e (-)-esparteína. Quando o complexo foi feito em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , no momento da adição de (-)-esparteína ao meio reacional verificou-se a imediata formação de um sólido escuro insolúvel no solvente. Esse foi o primeiro indício de que o complexo estaria sendo formado.



**Esquema 30:** Preparação do complexo Nb-esparteína.

Esse indício foi aumentado pela análise de infravermelho onde se verificou uma enorme diferença entre o IV do complexo e o IV da (-)-esparteína (Figura 12). O aparecimento da banda em  $605\text{ cm}^{-1}$  assinalada como estiramento da ligação Nb-N,<sup>109</sup> confirma a coordenação do nitrogênio ao nióbio.

<sup>109</sup> Amini, M. M.; Mirzaee, M.; Yaganeh, F.; Khavasi, H. R. Mirzaei, P.; Ng, S. W. *Transition Met. Chem.* **2008**, 33, 79.

A partir do momento que confirmamos que o complexo Nb-esparteína estaria sendo formado, iniciaram-se duas vertentes do presente trabalho: determinar a estrutura do complexo formado; e aplicá-lo em uma reação orgânica onde houvesse formação de um centro quiral, para avaliação da eficiência do catalisador quiral. A aplicação do complexo será discutida adiante.

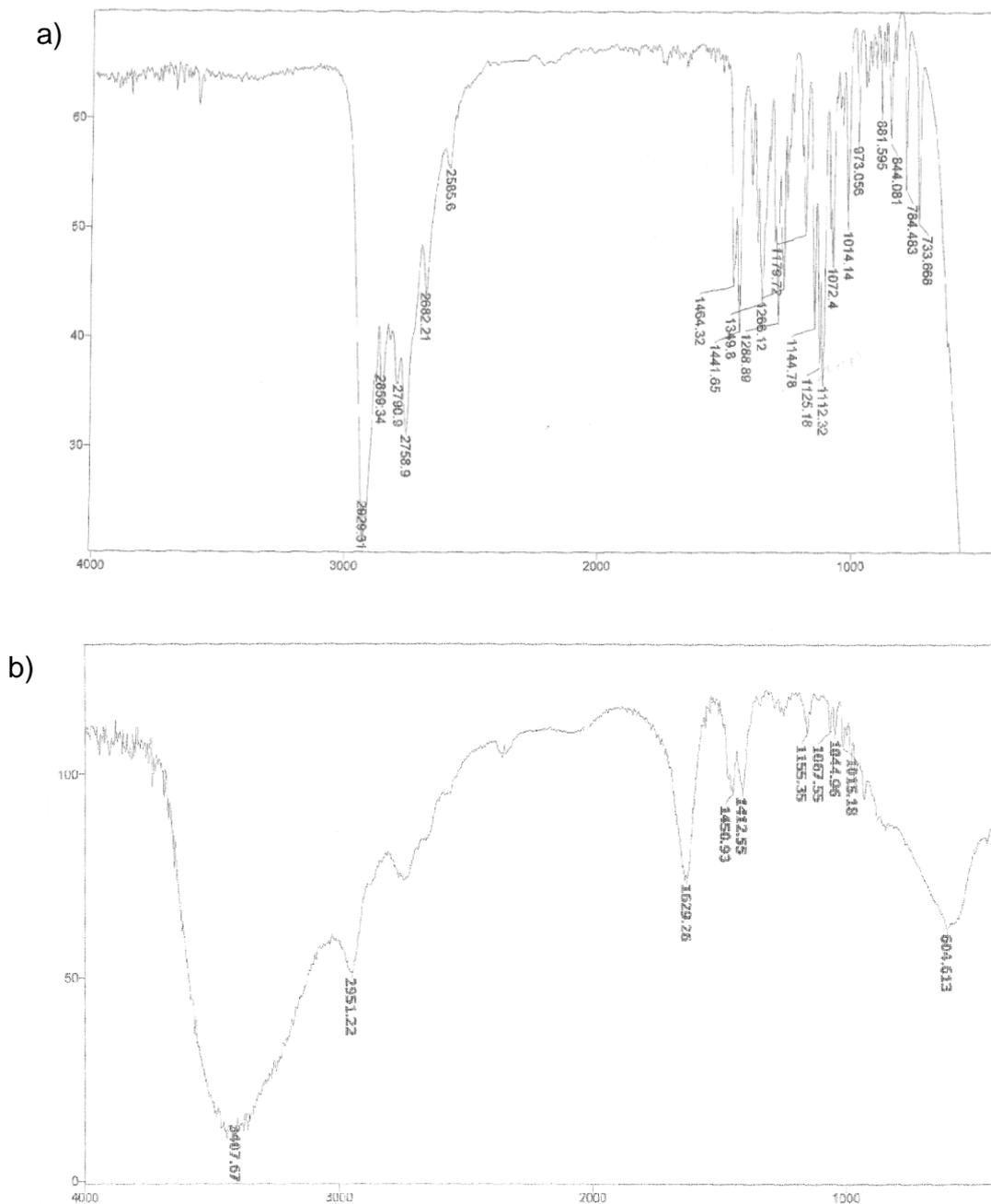


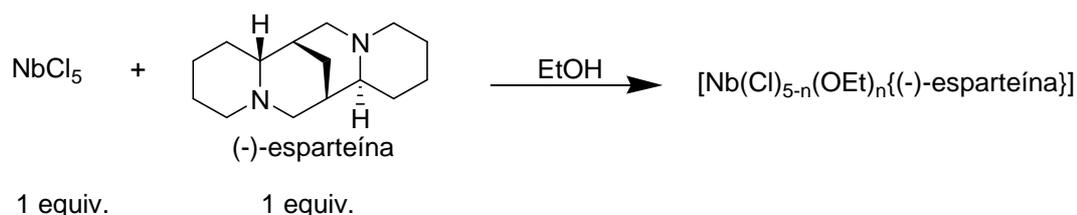
Figura 12: Comparativo entre os espectros de infravermelho da (-)-esparteína (a) e do complexo  $[\text{NbCl}_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$  (b).

A necessidade de determinar a estrutura do complexo aumentou enormemente a partir da aplicação deste nas reações orgânicas, pois tínhamos grande interesse na determinação do mecanismo do ciclo catalítico e como este catalisador poderia ou não estar induzindo quiralidade na reação.

Obviamente, a melhor técnica para elucidar a estrutura de qualquer substância sólida é a difração de raios-X. Para que seja possível realizar tal experimento, é necessário que o complexo formado se apresente como um sólido cristalino. Nesse ponto, começou a primeira dificuldade, pois apesar do complexo formado se apresentar na forma sólida, não era cristalino. Ao tentar cristalizar o complexo, verificamos a existência de outra dificuldade: a insolubilidade deste em quase todos os solventes orgânicos disponíveis. As únicas exceções foram os solventes alcoólicos, metanol e etanol. Inúmeras metodologias foram utilizadas com o intuito de cristalizar o complexo, mas todas sem sucesso. Com todos os solventes ou misturas de solventes utilizados na tentativa de solubilizar o complexo, mesmo a quente, este não foi solubilizado. E quando se utilizou metanol ou etanol, mesmo em quantidades ínfimas, associado a outro solvente, o complexo se solubilizou de imediato no solvente alcoólico e assim permaneceu.

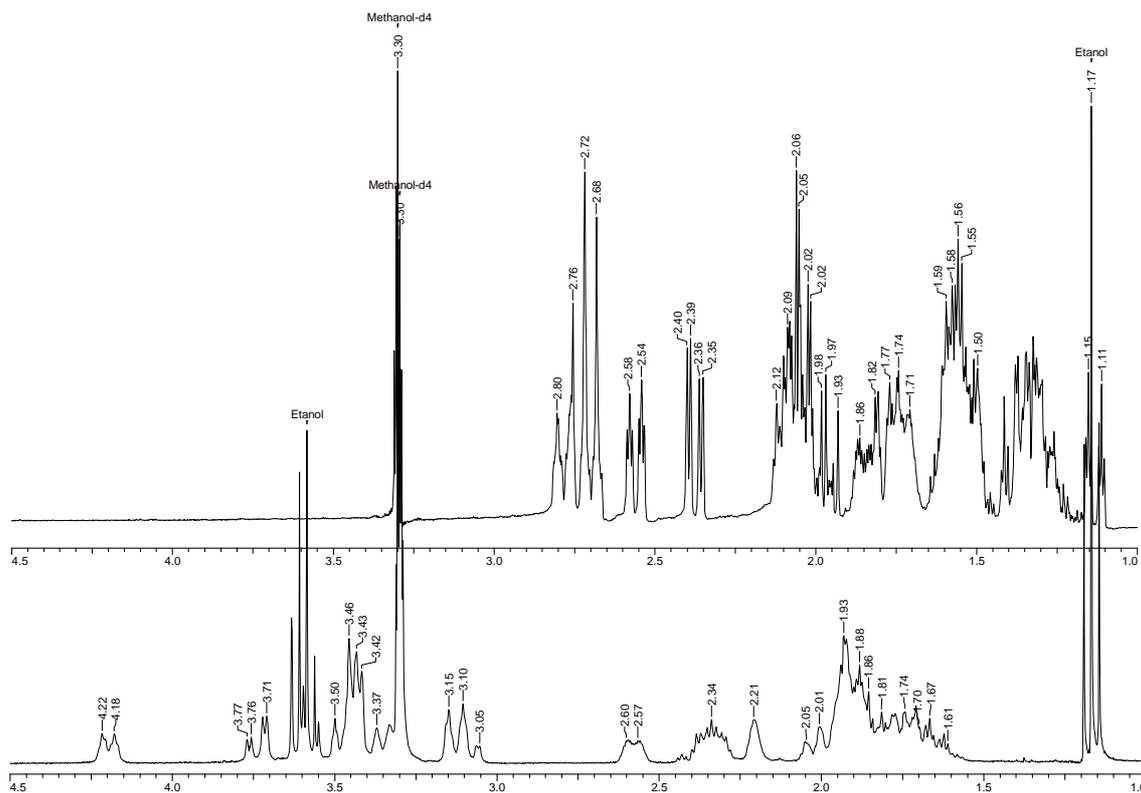
A partir daí, surgiu uma indagação em nosso estudo: será que se reação de formação do complexo for feita em etanol, haverá troca do solvente com o cloreto ligado ao nióbio? E mais, se houver essa troca será que o complexo formado será sólido e terá propriedades que facilitem a formação de um cristal?

Diante dessas indagações, resolvemos preparar o complexo Nb-esparteína na presença de etanol seco, como mostrado no Esquema 31. Na preparação do complexo, ao adicionar o EtOH ao NbCl<sub>5</sub> houve forte despreendimento de calor e gás e formação de uma solução incolor. Essas observações experimentais indicam que realmente houve troca do cloreto pelo etóxido e que o gás liberado durante esse processo foi o HCl. Só não podemos afirmar se houve a troca de todos os cloretos ligados ao nióbio. Após a adição da (-)-esparteína, a solução incolor passou a ser amarelada. O complexo isolado se apresentou como um sólido amarelado.



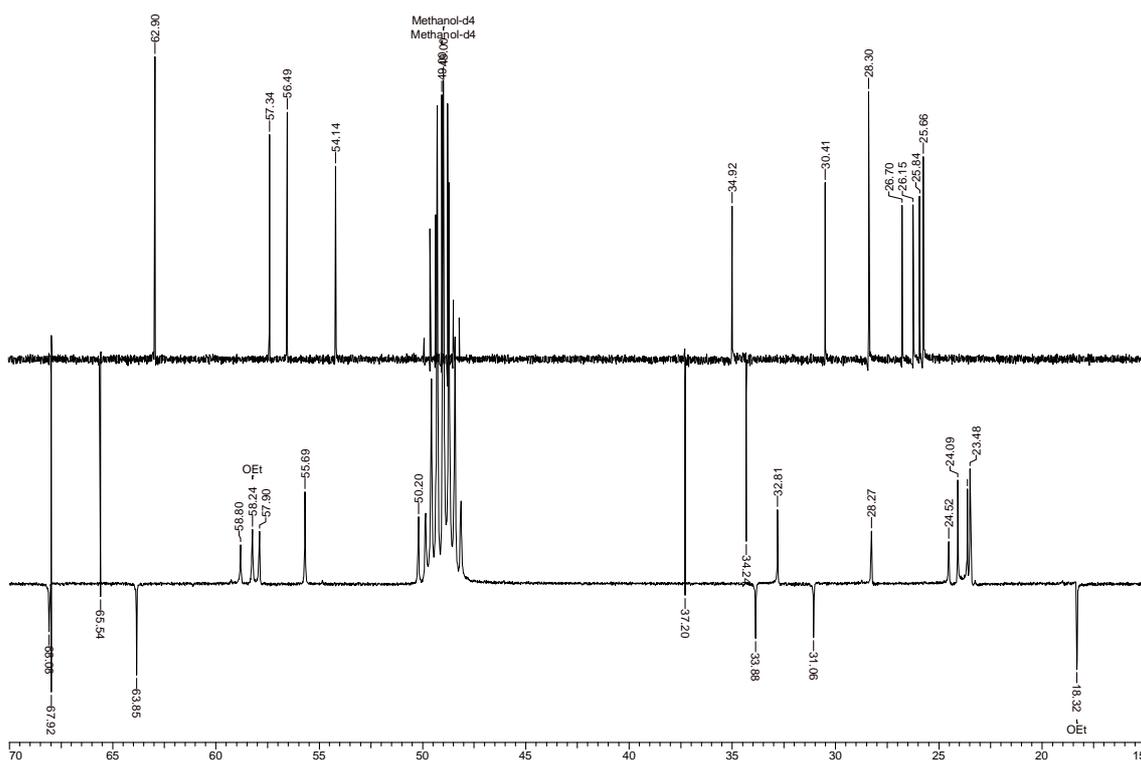
**Esquema 31:** Preparação do complexo Nb-esparteína (1:1) em EtOH.

Esse complexo foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho, RMN- $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Como o complexo formado também só foi solúvel em MeOH e EtOH, os espectros de RMN do complexo foram feitos em  $\text{CD}_3\text{OD}$ , assim como os espectros de RMN da (-)-esparteína, que foram usados para efeito de comparação dos deslocamentos químicos. No comparativo entre o espectro de RMN- $^1\text{H}$  da (-)-esparteína e do complexo (Figura 13), percebe-se uma acentuada mudança no deslocamento químico dos sinais. No espectro da (-)-esparteína, os sinais começam em torno de 1,11 ppm e terminam em 2,80 ppm. Já no complexo, os sinais começam em torno de 1,61 ppm e terminam em 4,22 ppm. Essa grande diferença nos deslocamentos químicos do complexo em relação à (-)-esparteína é resultado da complexação da esparteína com o nióbio.



**Figura 13:** Comparativo de deslocamento químico em RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) entre (-)-esparteína (acima) e do complexo  $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}]$  (abaixo).

No comparativo de RMN- $^{13}\text{C}$  da (-)-esparteína e do complexo, verificamos que os 15 carbonos esperados foram verificados no espectro APT, sendo que 4 desses são C-H e os demais  $\text{CH}_2$ . Nesse comparativo, também verificou-se uma diferença de deslocamento químico no RMN- $^{13}\text{C}$  da (-)-esparteína e do complexo.

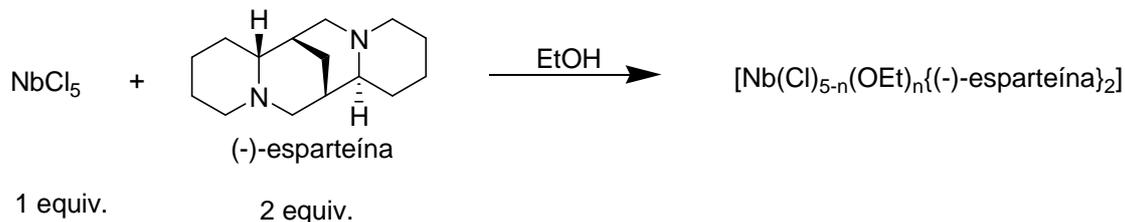


**Figura 14:** Comparativo de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  (APT) entre (-)-esparteína (acima) e espectro APT ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do complexo  $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n((-)\text{-esparteína})]$ .

Com esse complexo em mãos, novamente voltamos a tentar obter um cristal para realizar o experimento de raios-X. Esse complexo também só foi solúvel em etanol e metanol. Após inúmeras tentativas de cristalização, os cristais desse complexo foram obtidos quando o complexo foi preparado seguindo o Esquema 31 e, após ter sido formado, colocou-se o balão da reação no congelador (que mantém temperatura em torno de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ). Passados três meses, verificou-se a formação de cristais transparentes e pontiagudos no etanol. A grande dúvida nesse momento era se o cristal resistiria ao ser submetido à temperatura ambiente e se resistiria quando fosse retirado do solvente. De fato, observamos que o cristal não resistiu ao ser retirado do solvente, pois em poucos minutos já não se apresentava mais como um sólido cristalino, mas sim como um líquido.

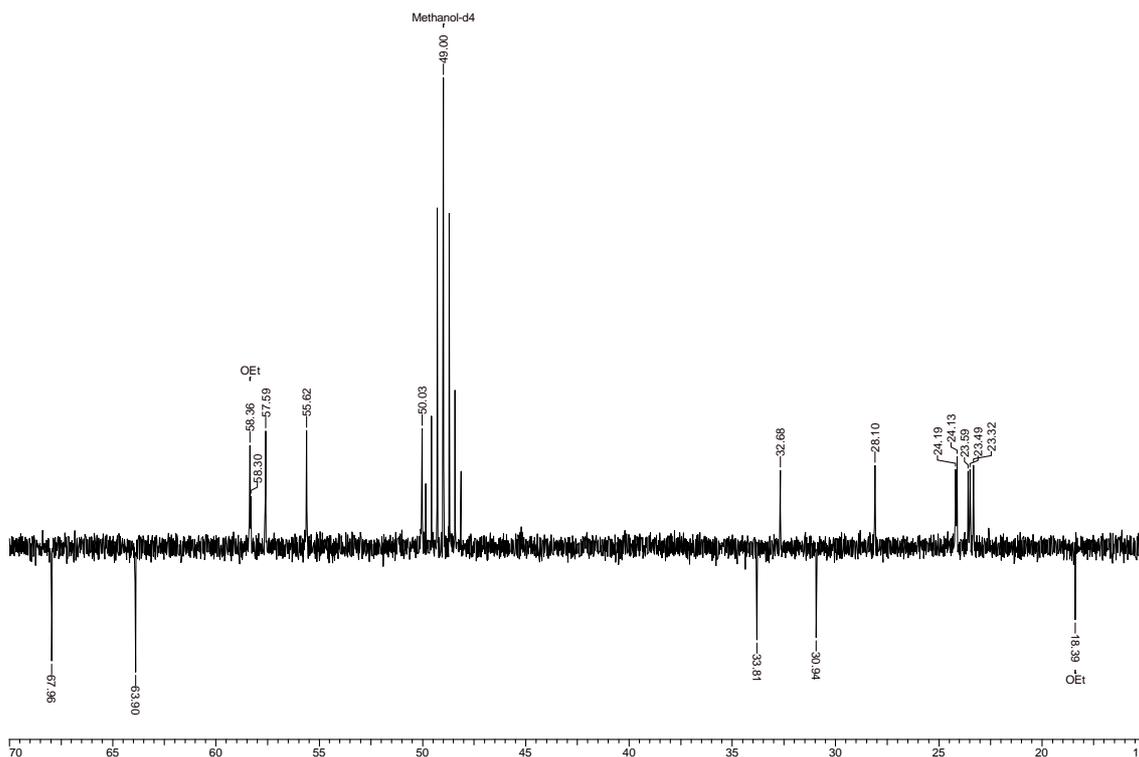
Baseados em evidências experimentais obtidas durante a aplicação do complexo Nb-esparteína na reação de Henry (será discutida adiante), passamos a acreditar que seria perfeitamente possível que duas moléculas de esparteína poderiam se ligar ao nióbio. Decidimos investigar essa

possibilidade. O complexo foi preparado segundo o Esquema 32, utilizando 2 equivalentes de (-)-esparteína para um equivalente de  $\text{NbCl}_5$ .



**Esquema 32:** Preparação do complexo Nb-esparteína (1:2) em EtOH.

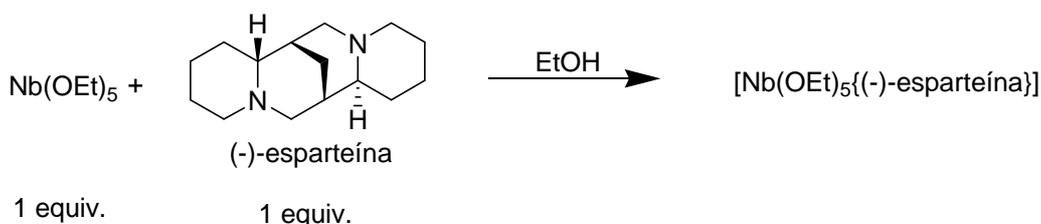
O complexo obtido foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A partir do espectro APT do complexo 1:2 formado, podemos fazer algumas inferências. Nesse espectro, são observados 15 carbonos, além dos dois que estão marcados como EtOH. Esses 15 picos possuem deslocamento químico (ppm) diferentes dos observados para a (-)-esparteína livre e diferentes do complexo 1:1. Podemos concluir, a partir dessas observações, que duas moléculas de (-)-esparteína se ligaram ao nióbio, pois não se observa nenhum pico referente à (-)-esparteína na forma livre. Podemos concluir também que as duas moléculas de (-)-esparteína estão dispostas de forma simétrica ao redor do nióbio, de forma que as duas possuam os mesmos deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 15:** Espectro APT ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz) do complexo  $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n((-)\text{-esparteína})_2]$ .

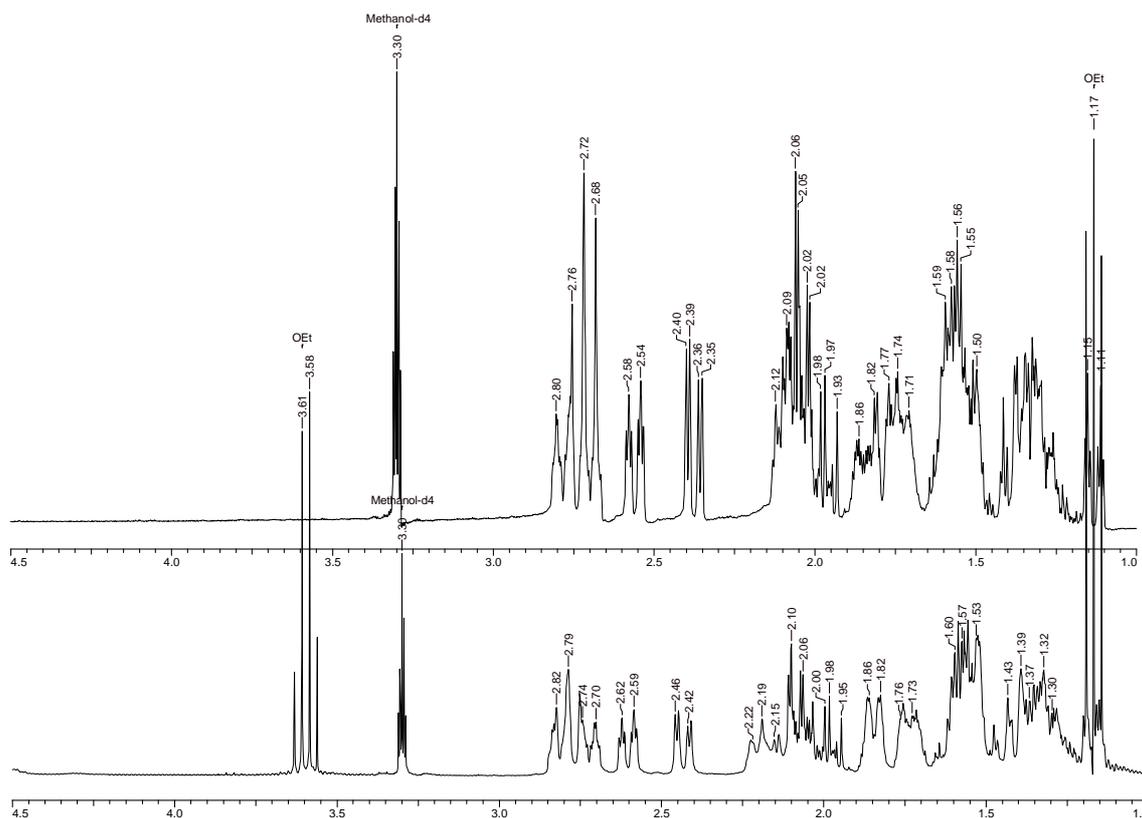
Também conseguimos obter cristais do complexo 1:2, seguindo o mesmo procedimento do complexo 1:1. Mas ao contrário do complexo 1:1, o complexo 1:2 se mostrou mais resistente ao ser retirado do solvente e mantido à temperatura ambiente. Como o cristal não fundiu, tentou-se imediatamente fazer uma medida de difração de raios-X no aparelho de monocristal disponível no Instituto de Química, mas não foi possível fazer a medida de raios-X, pois o cristal fundiu quando submetido à radiação. Nos foi indicado realizar esse experimento em um aparelho que seja possível realizar a medida à baixa temperatura, recurso este não disponível no aparelho do Instituto de Química da UnB. No presente momento, estamos tentando firmar parceria com alguma instituição que possua o equipamento de raios-X com esse recurso de baixa temperatura.

Por fim, tentamos preparar o complexo utilizando  $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ , conforme o Esquema 33.



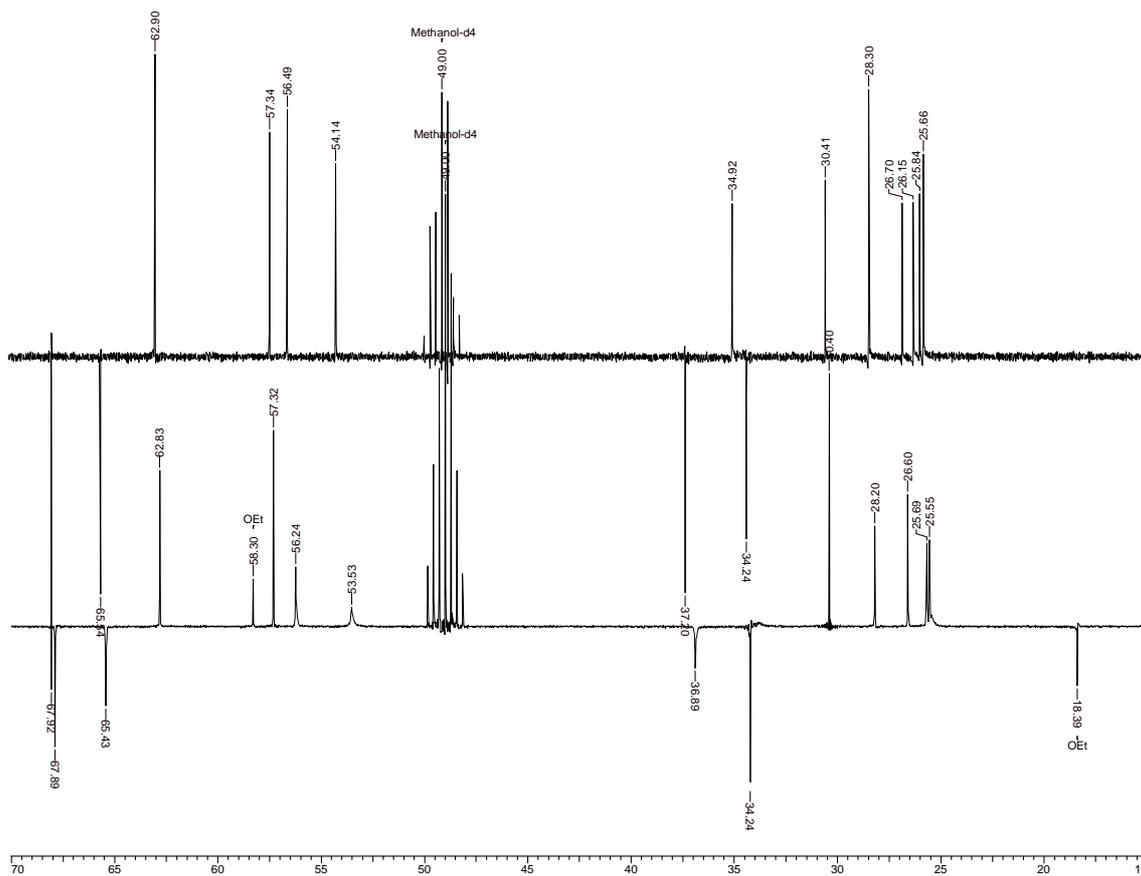
**Esquema 33:** Preparação do complexo  $[\text{Nb(OEt)}_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .

A partir da mistura entre o  $\text{Nb(OEt)}_5$  (líquido) e (-)-esparteína (líquida) obteve-se um sólido avermelhado. No espectro de RMN- $^1\text{H}$ , ao contrário da elevada diferença de deslocamentos químicos dos sinais de outros complexos em relação à (-)-esparteína, nesse complexo não se verifica diferença de deslocamento químico pronunciada entre os espectros da (-)-esparteína (acima) e do complexo  $[\text{Nb(OEt)}_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$  (Figura 16). Há diferenças discretas, que indicam que houve complexação. Por exemplo, no duplo tripleto que aparece em 2,60 ppm no complexo, na esparteína aparece em 2,56 ppm, e o duplo dubleto que aparece em 2,44 ppm no complexo, na esparteína aparece em 2,37 ppm, entre outras pequenas diferenças de deslocamento químico. O que há de muito diferente entre os dois espectros, obviamente, são os sinais referentes ao etóxido do complexo. Nesse ponto, confirmamos que nos espectros em que as reações de formação do complexo entre  $\text{NbCl}_5$  e (-)-esparteína foram feitos em etanol, o  $\text{CH}_3$  que aparece como tripleto em 1,17 ppm se refere ao etóxido ligado ao nióbio, pois nos casos dos complexos 1:1 e 1:2 esses tripletos também aparecem em 1,17 ppm.



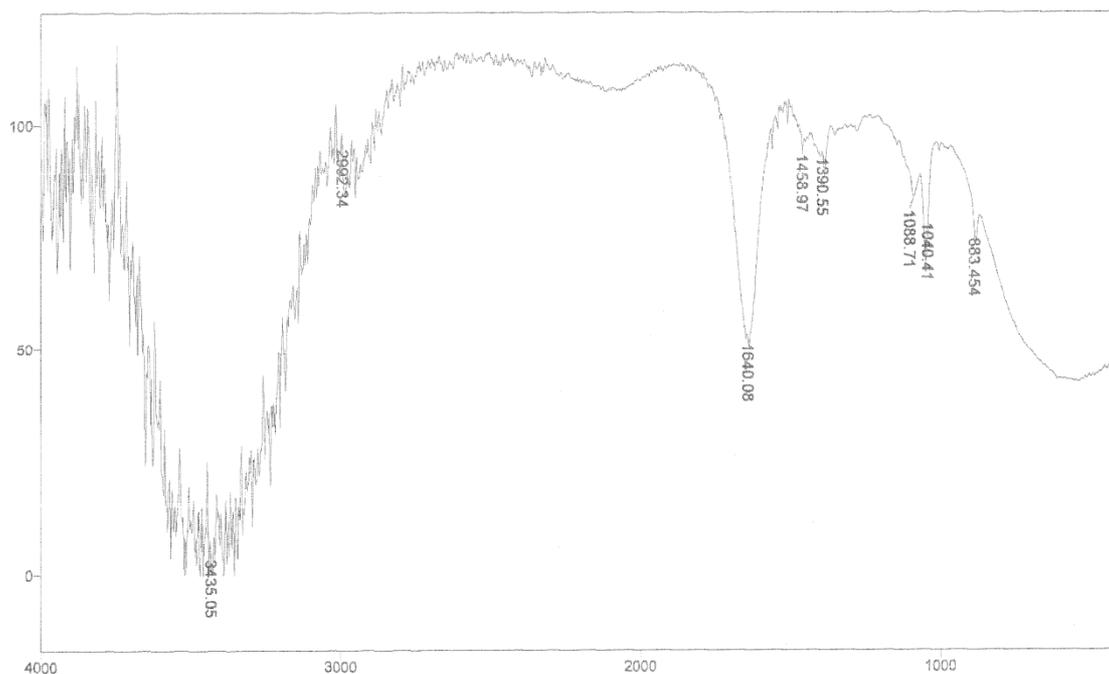
**Figura 16:** Comparativo de deslocamento químico do RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) entre (-)-esparteína (acima) e do complexo  $[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .

No comparativo entre os carbonos da (-)-esparteína e do complexo, verificamos que há uma pequena diferença nos deslocamentos químicos dos carbonos (Figura 17). Além disso, só é verificada a presença de 15 carbonos no complexo, como pode se observado na Figura 17.



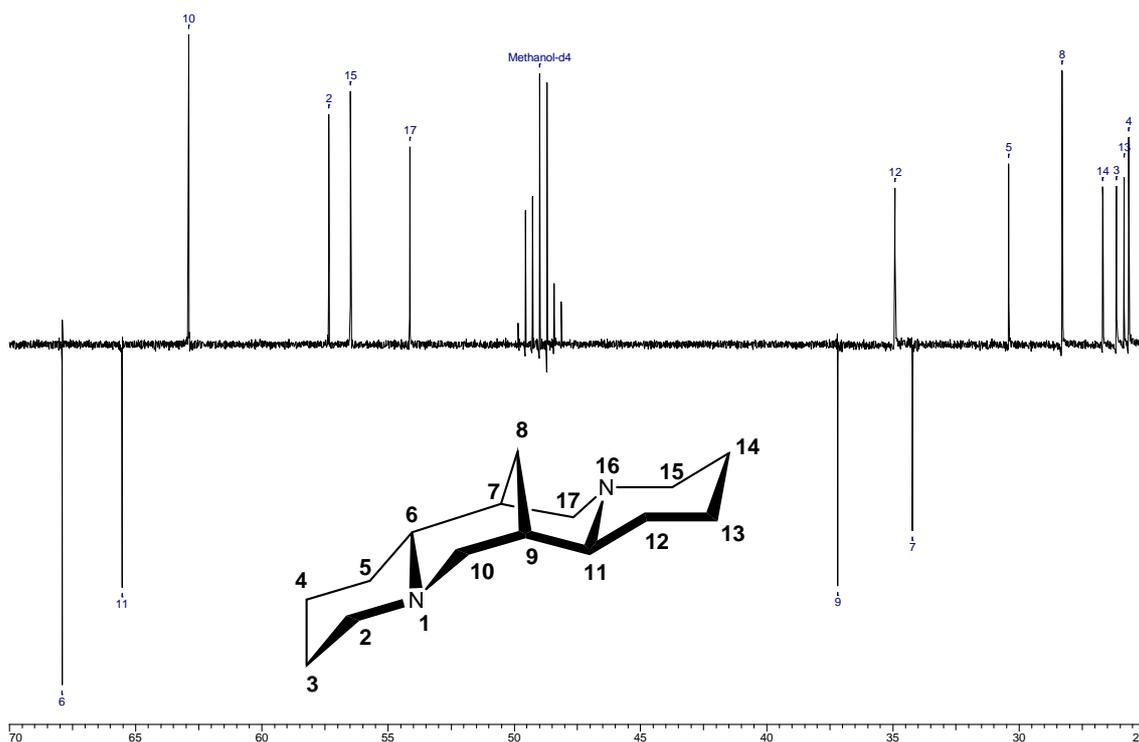
**Figura 17:** Comparativo de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  (APT) entre (-)-esparteína (acima) e do espectro APT ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz) do complexo  $[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .

O espectro de infravermelho desse complexo apresenta uma banda larga em torno de  $690\text{ cm}^{-1}$ , onde há o estiramento Nb-O, mas também pode haver estiramento referente à ligação Nb-N (Figura 17). O que de fato se observa é que o espectro obtido difere enormemente do espectro da (-)-esparteína livre, mostrado na Figura 12(a).



**Figura 18:** Espectro de infravermelho do complexo  $[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .

Com base no espectro de APT da (-)-esparteína livre e de acordo com o descrito na literatura,<sup>73,70</sup> fizemos a atribuição de sinais da (-)-esparteína, indicando onde cada carbono aparece no espectro de  $^{13}\text{C}$ . A (-)-esparteína foi numerada de acordo com as regras da IUPAC e cada carbono possui um sinal com deslocamento químico diferente como pode ser visto na Figura 19.



**Figura 19:** Espectro APT ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz) da (-)-esparteína com atribuição de sinais.

A partir da atribuição feita para os sinais da (-)-esparteína, montamos a Tabela 1, com os deslocamentos químicos (ppm) de  $^{13}\text{C}$  da (-)-esparteína e dos complexos  $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}]$ ,  $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}_2]$  e  $[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$ , com a respectiva atribuição de cada sinal com relação ao respectivo carbono.

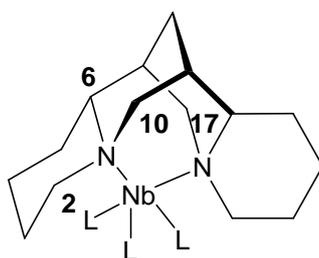
**Tabela 1:** Deslocamentos químicos (ppm) do  $^{13}\text{C}$  de (-)-esparteína e dos complexos  $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}]$ ,  $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}_2]$  e  $[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .

C	(-)- esparteína	$[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}]$	$[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}_2]$	$[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$
6	67,9	68,1(+0,2)	68,0(+0,1)	67,9(0,0)
11	65,5	63,8(-1,7)	63,9(-1,6)	65,4(-0,1)
10	62,9	58,8(-4,1)	58,3(-4,6)	62,8(-0,1)
2	57,3	57,9(+0,6)	57,6(+0,3)	57,3(0,0)
15	56,5	55,7(-0,8)	55,6(-0,9)	56,2(-0,3)
17	54,1	50,2(-3,9)	50,0(-4,1)	53,5(-0,6)
9	37,2	33,9(-3,3)	33,8(-3,4)	36,9(-0,3)
12	34,9	32,8(-2,1)	32,7(-2,2)	-
7	34,2	31,1(-3,1)	30,9(-3,3)	34,3(+0,1)
5	30,4	28,3(-2,1)	28,1(-2,3)	30,4(0,0)
8	28,3	24,5(-3,8)	24,2(-4,1)	28,2(-0,1)
14	26,7	24,1(-2,6)	24,1(-2,6)	26,6(-0,1)
3	26,1	23,6(-2,5)	23,6(-2,5)	-
13	25,9	23,5(-2,4)	23,5(-2,4)	25,7(-0,2)
4	25,7	23,5(-2,2)	23,3(-2,4)	25,6(-0,1)

Em parênteses, estão as diferenças de deslocamento químico com relação à (-)-esparteína livre. Na primeira coluna, estão indicados os carbonos referentes ao sinal no espectro de  $^{13}\text{C}$ .

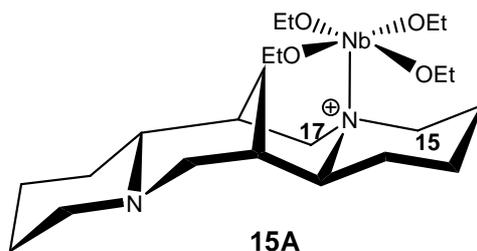
Em geral a diferença de deslocamento químico entre a (-)-esparteína e os complexos formados a partir de  $\text{NbCl}_5$  foi negativa, ou seja, os complexos apresentaram deslocamentos químicos menores que a esparteína livre, indicando que os carbonos da esparteína ligada ao nióbio são mais blindados que os carbonos da esparteína livre. No complexo 1:1, os carbonos que sofreram os maiores deslocamentos negativos foram o carbono 10, que fica

ligado ao nitrogênio do anel B, e o carbono 17 que fica ligado ao nitrogênio do anel C. Pela conformação que a esparteína adota quando se liga a um ácido de Lewis, nesse caso o nióbio, mostrada na Figura 20, é de se esperar que esses carbonos tenham deslocamentos químicos menores, já que agora estão mais blindados. No complexo 1:1, apenas dois carbonos sofreram deslocamento positivo, os carbonos 2 e 6, que ficam ligados ao nitrogênio do anel A. No complexo 1:2, também se observa o mesmo comportamento, com os carbonos 10 e 17 sofrendo os maiores deslocamentos negativos e os carbonos 6 e 2 sendo os únicos a sofrerem deslocamento positivo de sinais.



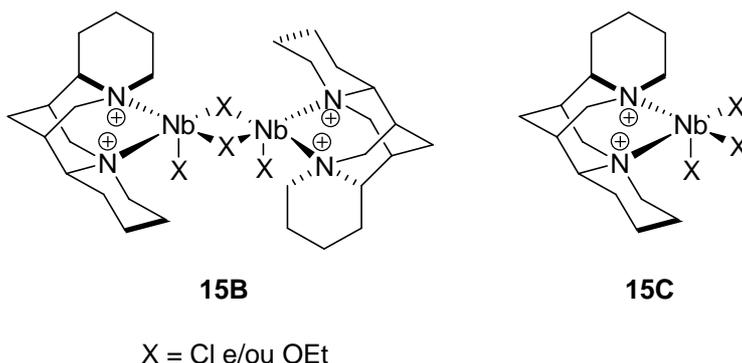
**Figura 20:** Conformação da (-)-esparteína ligada ao nióbio.

Já no complexo formado entre  $\text{Nb}(\text{OEt})_5$  e (-)-esparteína, devido à pequena diferença de deslocamento químico desse complexo em relação ao ligante, tanto em RMN- $^1\text{H}$  quanto em  $^{13}\text{C}$ , principalmente quando comparado aos outros complexos em que se utilizou  $\text{NbCl}_5$  e houve grande diferença no deslocamento químico do complexo em relação à esparteína, propomos a estrutura apresentada na Figura 21, em que apenas um dos nitrogênios se liga ao nióbio e a (-)-esparteína permanece com a mesma conformação da forma livre. Por isso, o pequeno deslocamento químico observado. Além disso, o carbono 17 e o 15 são os que sofrem o maior deslocamento químico quando esse complexo se forma, o que é condizente com a estrutura apresentada, pois esses dois carbonos são os mais próximos do nitrogênio que se liga ao nióbio. Dessa forma, a esparteína permanece essencialmente a mesma, sem sofrer nenhuma alteração conformacional e o  $\text{Nb}(\text{OEt})_5$  permanece basicamente com a mesma estrutura binuclear e em ponte, na qual ele existe normalmente.



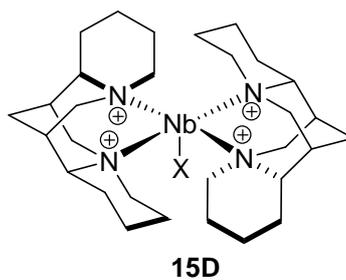
**Figura 21:** Provável estrutura do complexo  $\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}$ .

Já para o complexo 1:1, formado a partir de  $\text{NbCl}_5$  e (-)-esparteína, propomos duas possíveis estruturas, **15B** e **15C**, mostradas na Figura 22. O ligante X pode ser Cl e/ou OEt e o nióbio possui uma esfera de coordenação do tipo pirâmide de base quadrada, com a esparteína ligada nas posições equatoriais, podendo estar na forma dimérica (**15B**) ou na forma monomérica (**15C**).



**Figura 22:** Prováveis estruturas do complexo  $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .

Para o complexo 1:2, propomos a estrutura **15D** mostrada na Figura 23, onde duas moléculas de (-)-esparteína estão ligadas ao nióbio. Nesse caso, o nióbio possui uma esfera de coordenação piramidal de base quadrada e a esparteína está ligada nas posições equatoriais.



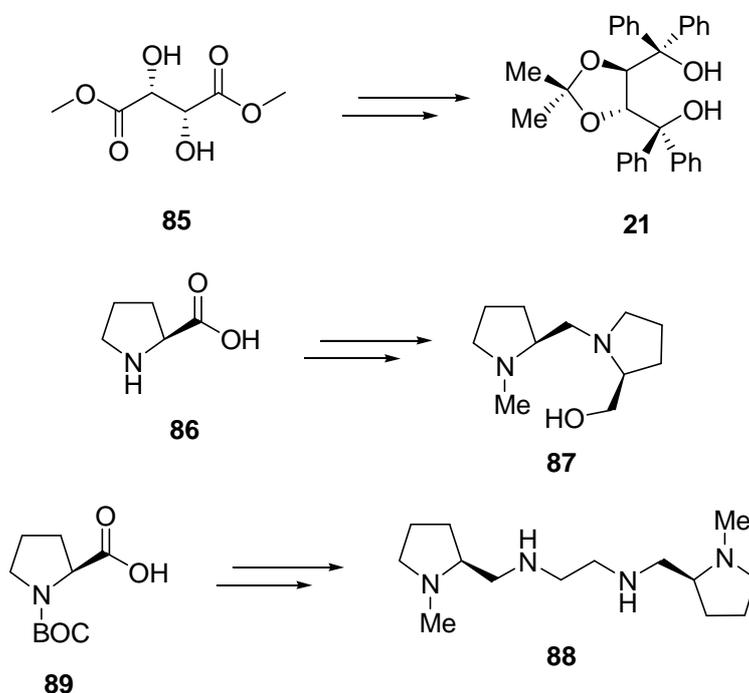
X = Cl e/ou OEt

**Figura 23:** Provável estrutura do complexo  $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}_2]$ .

## 2 – Síntese de Ligantes

Para realização desse trabalho, além do uso de um ligante comercialmente disponível, propomos a síntese de alguns ligantes quirais partindo de substâncias encontradas na natureza que já possuem um ou mais centros quirais como o *L*-tartarato de metila **85** e o aminoácido *L*-prolina **86**.

Propomos a síntese de três ligantes (Esquema 34), sendo que o ligante **21** seria sintetizado a partir do *L*-tartarato de metila, o ligante **87** seria obtido a partir da *L*-prolina e o ligante **88** a partir de *N*-Boc-prolina **89**.

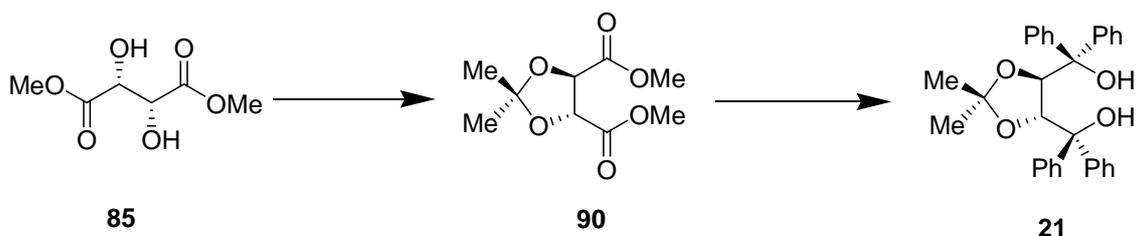


**Esquema 34:** Proposta de ligantes a serem sintetizados.

O ligante bi dentado TADDOL (**21**) foi reportado pela primeira vez por Narasaka, em 1986,<sup>110</sup> e possui uso em catálise assimétrica (formando complexos com diversos metais de transição e em resolução de racematos) bastante descrito na literatura.<sup>32</sup>

<sup>110</sup> Narasaka, K.; Inoue, M.; Okada, N. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1109.

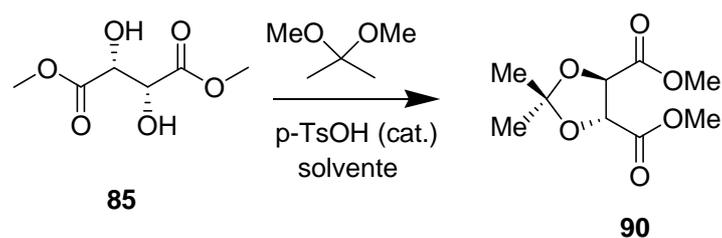
A síntese desse ligante é possível a partir da proteção do diol do *L*-tartarato de metila **85**. O método mais utilizado para essa proteção é a transacetalização catalisada por ácido, onde o tartarato de metila é tratado com algum acetal ou cetal dimetílico de algum aldeído ou cetona. A partir do cetal **90** é possível, através da reação de Grignard, obter o composto **21** ou seus análogos dependendo do reagente de Grignard que se utiliza (Esquema 35).



**Esquema 35:** Rota de síntese do composto **21**.

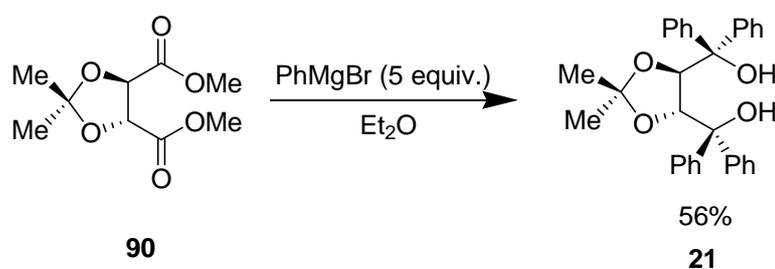
A primeira etapa de preparação do ligante TADDOL envolveu a proteção do diol para formação do cetal **90**, com 2,2-dimetoxipropano na presença de quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico. Na primeira vez que a reação foi realizada, utilizou-se o diclorometano como solvente e não se utilizou nenhuma metodologia para retirada do metanol formado durante a reação. O produto foi formado, mas em um rendimento muito baixo. A segunda metodologia é descrita na literatura<sup>111</sup> e utiliza benzeno como solvente, este forma um azeótropo com o metanol formado durante a transacetalização e esse azeótropo é removido do meio reacional, através do aparelho de Dean-Stark, de forma a deslocar o equilíbrio em favor do produto. O rendimento obtido foi de 87%.

<sup>111</sup> Carmack, M.; Kelley, C. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2171.

Tabela 2: Metodologia de síntese do cetal **90**.

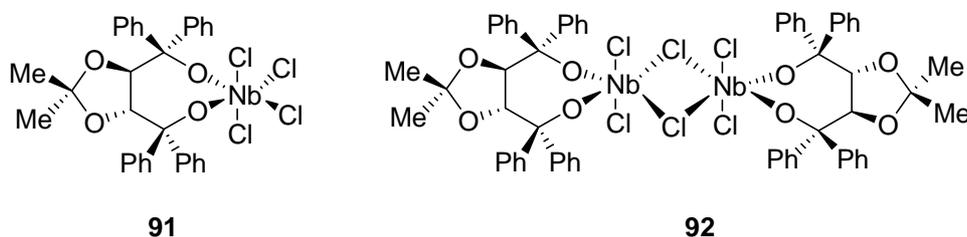
Entrada	DMP (equiv.)	Solvente	Temperatura	Rendimento(%)
1	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	TA	57
2	1,2	benzeno	Refluxo	87

A partir do composto **90** preparado anteriormente, passamos à reação de Grignard. Inúmeras tentativas foram realizadas nessa etapa com o intuito de obter o composto **21**. Nas primeiras tentativas, utilizou-se o THF como solvente e a reação não funcionou. O produto somente foi obtido quando se utilizou éter etílico como solvente e 5 equivalentes do reagente de Grignard. O magnésio metálico utilizado foi ativado com solução de HCl 5%, lavado com Et<sub>2</sub>O e seco em bomba de alto vácuo e o solvente foi seco com sódio/benzofenona. Na preparação do reagente de Grignard, verificou-se que após 1 hora de agitação todo o magnésio utilizado tinha sido consumido, indicando que o reagente tinha sido formado. O éster foi adicionado lentamente, verificando-se forte desprendimento de calor. A reação foi finalizada após 1 hora de agitação, quando uma pasta muito viscosa se formou. A partir desse momento não foi mais possível agitar a mistura reacional e a reação acabou sendo finalizada com solução de cloreto de amônio. O término precoce da reação talvez tenha sido o principal motivo do baixo rendimento obtido, 56% (Esquema 36).

Esquema 36: Reação de Grignard para obtenção do TADDOL **21**.

O produto foi purificado e caracterizado por espectroscopia de infravermelho, onde se verifica o desaparecimento da banda em  $1748\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}=\text{O}$ , éster) e o aparecimento da banda larga em  $3392\text{ cm}^{-1}$  assinalada como o estiramento da ligação OH. O produto também foi caracterizado por RMN- $^1\text{H}$  e  $\text{C}^{13}$ .

Esperava-se que o ligante TADDOL formasse um complexo com o nióbio, com a coordenação ocorrendo através dos dois oxigênios como verificado em complexos do TADDOL com outros metais. As estruturas **91** e **92** mostradas na Figura 24, esperadas pela complexação do  $\text{NbCl}_5$  com o ligante **21**, infelizmente não foram obtidas.



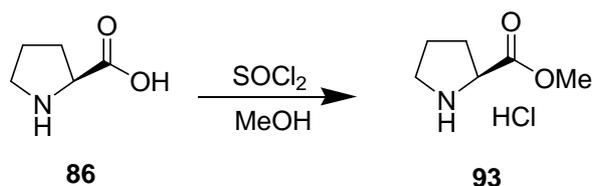
**Figura 24:** Estrutura dos possíveis complexos do TADDOL com nióbio.

Na tentativa de obter o complexo Nb-TADDOL, misturou-se o  $\text{NbCl}_5$  com o ligante **21** em diclorometano. Após 31 horas de agitação, o solvente foi evaporado e o bruto seco no vácuo. O espectro de RMN- $^1\text{H}$  não indicou variação no deslocamento químico dos sinais do TADDOL, concluindo-se assim que este não se complexou ao nióbio.

Partimos então para a síntese do ligante **87**. Vislumbramos a possibilidade de que o composto **87** pudesse se complexar ao nióbio, funcionando como um ligante bidentado através do nitrogênio pirrolidínico e do oxigênio ou até mesmo que pudesse funcionar como um ligante tridentado, dependendo da conformação adotada.

A síntese e o uso do ligante **87** são descritos na literatura por Mukaiyama e colaboradores.<sup>112</sup> O autor empregou esse ligante em reações de adição assimétrica de alquilítio a aldeídos.

Partimos para a síntese desse ligante a partir da esterificação da *L*-prolina com cloreto de tionila, para formação do correspondente cloreto de ácido, que na presença de metanol gera o éster **93**, na forma hidroclicárica (Esquema 37).

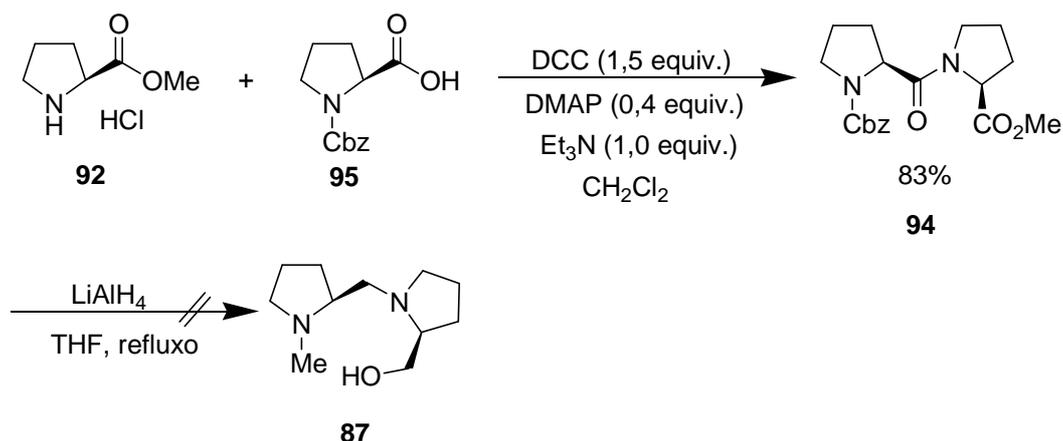


Esquema 37: Preparação do éster **93**.

O composto **93** foi imediatamente utilizado na preparação de **94** a partir do acoplamento com Cbz-prolina **95**, utilizando a metodologia DCC/DMAP desenvolvida em nosso laboratório.<sup>113</sup> Na primeira tentativa de obtenção do produto, utilizou-se 1,5 equivalente de DCC, 0,4 equivalente de DMAP, diclorometano como solvente e obteve-se o produto em apenas 58% de rendimento. Verificamos então a necessidade de utilizar 1 equivalente de Et<sub>3</sub>N de forma a neutralizar o composto **93**, tornando o nitrogênio pirrolidínico mais reativo como nucleófilo e obter um resultado melhor no acoplamento peptídico, conforme o Esquema 38. O composto **94** foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho, RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

<sup>112</sup>a) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1978**, 219. b) Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4111.

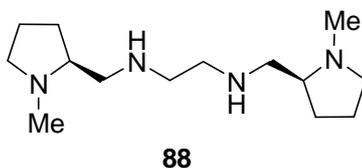
<sup>113</sup> Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 2351.



**Esquema 38:** Preparação do composto **94**.

A partir do composto **94** esperava-se reduzir de uma só vez o estér, a amida e o carbamato com  $\text{LiAlH}_4$  para gerar o composto desejado **87**. Nas várias vezes em que se tentou fazer tal redução, o produto desejado não foi formado. Desconfiados da qualidade do hidreto de lítio e alumínio utilizado, foi adquirido um frasco novo e mesmo assim a reação de redução não funcionou. Diante do fracasso em completar a última etapa de síntese do ligante **87**, resolvemos desistir da preparação desse ligante.

Tentou-se preparar outro ligante baseado no anel pirrolidínico da *L*-prolina e que possuísse uma porção etilenodiamínica, unindo as duas porções pirrolidínicas. Enxergamos o composto **88** como uma alternativa viável de ligante para o nióbio, podendo ser bidentado, tridentado ou até mesmo tetradentado (Figura 25).

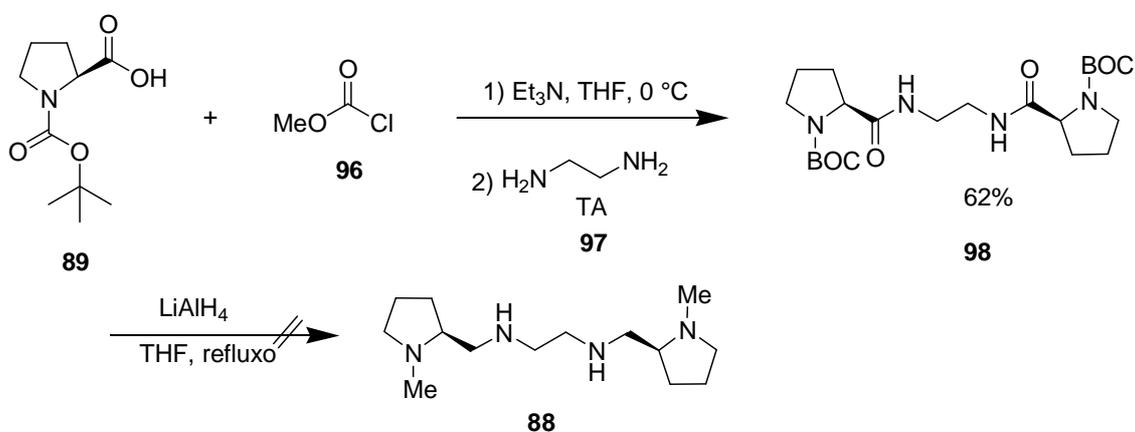


**Figura 25:** Estrutura do ligante **88**.

Em uma extensiva pesquisa na literatura a respeito desse composto, foi descoberto que não havia registro desse tipo de composto com o nitrogênio pirrolidínico metilado, havia apenas a versão com hidrogênio ligado ao

nitrogênio pirrolidínico<sup>114</sup> e outro registro com o nitrogênio pirrolidínico ligado ao grupo benzila e nesse caso tendo sido associado a Rh ou Ir em hidrogenação assimétrica.<sup>115</sup>

A primeira etapa da preparação do ligante **88** envolveu a preparação de **98** a partir de Boc-prolina **89** (Esquema 39). Na primeira etapa, formou-se um anidrido misto a partir de **89** e cloroformato de metila **96**, com Et<sub>3</sub>N desprotonando o ácido carboxílico. O anidrido altamente reativo formado reage com etilendiamina (**97**), na segunda etapa, formando o composto **98** em 62% de rendimento.



**Esquema 39:** Tentativa de preparação do ligante **88**.

Na etapa de redução de **98** para formar a tetramina **88**, infelizmente voltamos a enfrentar o mesmo problema encontrado na preparação do composto **87**. A reação de redução não procedeu e o produto desejado **88** não foi formado. Não verificou-se a redução do carbamato e tão pouco da amida. Essas tentativas foram feitas diversas vezes, mas sem sucesso. Diante do fracasso obtido em reduzir **98**, desistimos da síntese do ligante **88**.

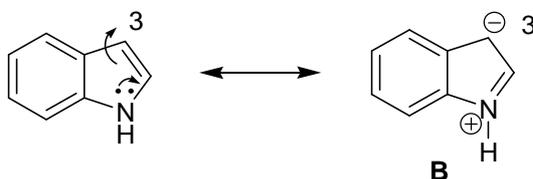
<sup>114</sup> Da Silva, J. A.; Feleman, J.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; Villar, J. D. F. *Spectroscopy Lett.* **2002**, 35, 643.

<sup>115</sup> Alcón, M. J.; Iglesias, M.; Sánchez, F.; Viani, I. *J. Orgmet. Chem.* **2000**, 601, 284.

### 3 – Adição de indol a chalconas mediada por um complexo Nb-esparteína

A reação de alquilação de Friedel-Crafts catalisada por um ácido de Lewis é um poderoso método para formação da ligação C-C em química orgânica. A versão assimétrica dessa reação é muito útil na obtenção de arenos contendo uma cadeia alquílica quiral.<sup>116</sup> A reação enantiosseletiva de Friedel-Crafts com indol **99** é de particular interesse dada a alta relevância do núcleo indólico, já que este núcleo está presente em diversos produtos naturais e fármacos.

O indol, apesar de ser uma molécula neutra, possui um átomo de carbono nucleofílico na posição C-3 (Esquema 40). Esse efeito se deve à deslocalização do par de elétrons não-ligante do nitrogênio pelos anéis aromáticos. Como resultado dessa deslocalização, o híbrido de ressonância **B** possui uma acentuada densidade eletrônica na posição C-3 do indol, tornando-o nucleofílico nesta posição.



**Esquema 40:** Indol como nucleófilo.

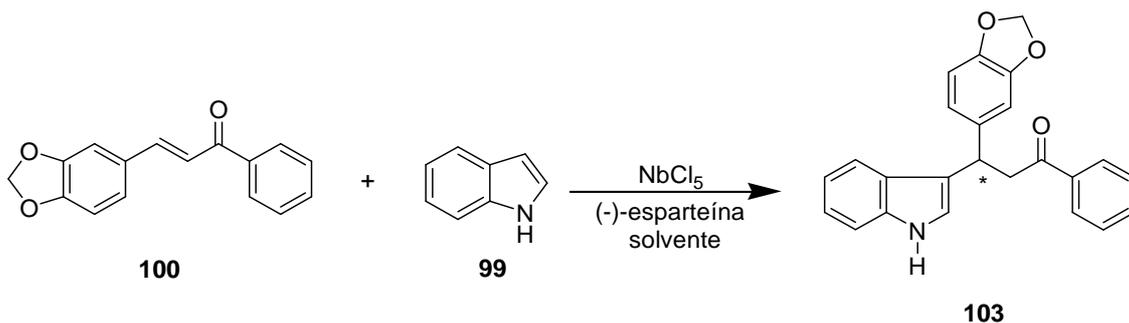
Devido ao sucesso no estudo da reação de indol a chalconas catalisada por NbCl<sub>5</sub> realizada em nosso grupo de pesquisa (LaQMOS),<sup>117</sup> resolvemos empregar o complexo quiral Nb-esparteína na versão assimétrica dessa reação. Nesse estudo, foi avaliada a viabilidade desse complexo como efetivo catalisador dessa reação e como indutor quiral do produto formado. Foi de interesse nesse estudo determinar as quantidades estequiométricas tanto do

<sup>116</sup> Revisão sobre reação de Friedel-Crafts enantiosseletiva: Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S. Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199.

<sup>117</sup> Rocha, R. O.; *Estudo Estereosseletivo das Reações de Adições Nucleofílicas a Íons N-acilimínio, Adição Aldólica, Adições do tipo Mannich e Adições Conjugadas, Mediadas por NbCl<sub>5</sub>*, Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade de Brasília, **2007**.

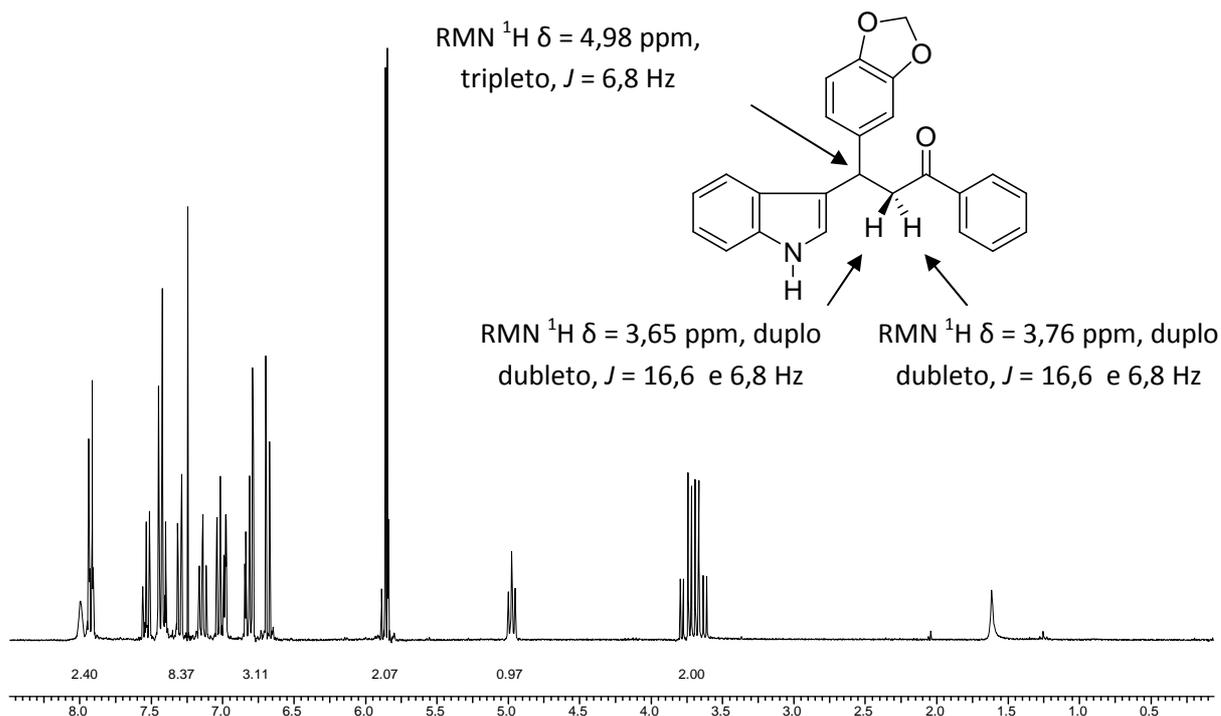


De posse da chalcona **100**, foi possível realizar os primeiros estudos na adição de indol a chalconas catalisada pelo complexo quiral Nb-esparteína, na formação do aduto **103**. A reação é mostrada no Esquema 42, onde se utilizou inicialmente a proporção estequiométrica 1:1 de chalcona e indol, quantidades subestequiométricas de  $\text{NbCl}_5$  e (-)-esparteína. Os solventes utilizados foram  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{AcOEt}$ ,  $\text{MeOH}$  e  $\text{PhMe}$ . Os detalhes do estudo de otimização das condições reacionais serão discutidos mais adiante.



**Esquema 42:** Esquema geral da reação de adição de indol à chalcona **100**, mediada pelo complexo Nb-esparteína.

O produto de adição de indol à chalcona **100** foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho,  $\text{RMN-}^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O espectro de  $\text{RMN } ^1\text{H}$  de **103** (Figura 27) apresentou sinais característicos com a presença de dois duplos dubletos em 3,65 e 3,75 ppm atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos  $\text{CH}_2$  que acoplam entre si com  $^2J = 16,6$  Hz e acoplam com o hidrogênio enantiotópico com  $J = 7,9$  e  $6,7$  Hz. O aparente tripleto em 4,98 ppm refere-se ao hidrogênio do centro estereogênico formado.



**Figura 27:** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) com deslocamento químico e multiplicidade dos hidrogênios diastereotópicos e do hidrogênio enantiotópico do composto **103**.

No estudo de otimização das condições reacionais, foram feitas diversas modificações das condições reacionais de modo a obter a melhor condição de rendimento e enantiosseletividade. Na verdade, os estudos iniciais foram baseados apenas no rendimento obtido nas reações. Pelo fato da não disponibilidade do aparelho de CLAE com coluna quiral, necessário para medir a enantiosseletividade do produto obtido, foram feitos vários testes reacionais e somente ao final desses estudos os produtos obtidos foram avaliadas em termos de enantiosseletividade. Dessa forma, várias reações foram feitas sem se saber realmente se o complexo Nb-esperteína estaria sendo eficiente como catalisador quiral e se as modificações feitas nas condições reacionais estariam surtindo algum efeito na enantiosseletividade da reação.

Os dados obtidos nesse estudo estão sumarizados na Tabela 3. De forma geral, o complexo quiral de nióbio foi gerado *in situ* no meio reacional através da mistura entre  $\text{NbCl}_5$  e (-)-esperteína, no solvente escolhido para a reação. Após a formação do complexo, os reagentes foram adicionados, a chalcona primeiro para haver a complexação e conseqüente ativação desta

para o ataque nucleofílico, seguido da adição do indol. Apenas na metodologia **RM 6** o complexo não foi gerado *in situ*, nesse caso, o complexo 1:1 foi preparado, isolado e então utilizado na reação, formando o produto em 54 % de rendimento. Na **RM 3**, após a adição do NbCl<sub>5</sub> (60 mol%) foi adicionada a chalcona para haver a complexação, somente depois foi adicionada a (-)-esparteína (60 mol%) e por último o indol. Aplicando-se essa metodologia, o produto foi formado em apenas 36% de rendimento.

**Tabela 3:** Condições reacionais da adição de indol a chalconas, mediada pelo complexo Nb-esparteína.

Cod.	Indol (eq.)	NbCl <sub>5</sub> (%)	Esparteína (%)	T (°C)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)	ee (%)
RM 1	1,0	47	47	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	32	rac.
RM 2	1,0	87	30	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45	51	rac.
RM 3	1,0	60	60	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	36	rac.
<b>RM 4</b>	<b>1,0</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>35</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>24</b>	<b>67</b>	rac.
RM 5	1,0	50	50	25	CH <sub>3</sub> CN	120	-	-
RM 6 <sup>a</sup>	1,0	~43	~43	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	54	rac.
RM 7	1,0	50	50	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	54	rac.
RM 8 <sup>b</sup>	1,0	50	50	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	120	-	-
RM 9	1,0	50	50	25	AcOEt	120	-	rac.
RM 10	1,3	50	40	25	MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1,5:1)	216	-	-
RM 11	1,3	50	40	35	MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (2:1)	24	62	rac.
RM 12	1,3	50	50	25	MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (2:1)	30	-	-
RM 13	1,3	-	50	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	72	-	-
RM 14	1,3	50	100	25	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	-	-
RM 15	1,3	50	50	110	PhMe	24	50	rac.
RM 16	1,3	50	50	25	PhMe	24	46	rac.

a)Complexo previamente preparado.

b) Utilizou-se peneira molecular 3Å.

As reações foram acompanhadas por CCD com revelação em solução de ácido fosfomolibídico 10% em etanol. O produto formado possui uma mancha característica de cor rocha de fácil identificação.

Foram feitos diversos testes a fim de otimizar as quantidades de  $\text{NbCl}_5$  e (-)-esparteína no meio reacional. Começamos o trabalho com quantidades subestequiométricas próximas à quantidade ideal (em torno de 0,6 equivalente) relatada por Rocha.<sup>117</sup> Também foi feita uma variação dos solventes utilizados nessa reação: quando a acetonitrila e o acetato de etila (**RM 5** e **RM 9**) foram usados, o produto **103** não se formou, o que indica que esses dois solventes tornam o complexo Nb-esparteína inativo como mediador da reação.

Nas **RM 10** a **12**, utilizou-se a mistura de solventes  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e, nesses casos, o produto foi formado apenas quando a reação foi submetida a refluxo, nesse caso o produto foi formado em 62% de rendimento. O  $\text{MeOH}$  não foi testado sozinho como solvente da reação por conta da necessidade da chalcona ser adicionada ao meio reacional diluída em um solvente que a solubilizasse, no caso o diclorometano.

O efeito do aumento de temperatura do meio reacional foi pouco pronunciado quando se utilizou o tolueno como solvente (**RM 15** e **RM 16**). Sob refluxo, o produto foi formado em 50% de rendimento e sob as mesmas condições, mas com a reação sendo conduzida à temperatura ambiente, o produto foi obtido em 46% de rendimento, após 24 horas de reação.

O melhor resultado, em termos de rendimento, foi obtido quando se utilizou 1,0 equivalente de indol em relação à chalcona, 50 mol% de  $\text{NbCl}_5$  e (-)-esparteína e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente, sob refluxo (**RM 4**). Nesse caso, após 24 horas o produto foi obtido em 67% de rendimento. Esse resultado indica que o complexo Nb-esparteína é menos eficiente em termos de ativação da chalcona que o  $\text{NbCl}_5$  sozinho, pois como relatado por Rocha,<sup>117</sup> o produto **103** foi formado em 88% de rendimento após 60 horas de reação, na presença de diclorometano e 60 mol% de  $\text{NbCl}_5$ , enquanto que em condições similares (**RM 3**), empregando o complexo Nb-esparteína (60 mol%) o produto é formado em apenas 36% de rendimento. Na **RM 13**, foi feito um teste para verificar se a

reação ocorria somente na presença de esparteína, mas como era esperado a reação não funcionou.

O fato de o produto ser formado em quantidades apreciáveis somente quando submetido em condições de refluxo torna o emprego do complexo Nb-esparteína nessa reação não adequado ao propósito do trabalho. Se lembrarmos do Esquema 1, perceberemos que o ideal, em reações sob condições de catálise assimétrica, é que a reação seja conduzida à baixa temperatura. Com o aumento de temperatura, o controle cinético da reação ficará comprometido, pois haverá mais energia disponível no sistema reacional para que o ET mais alto em energia possa ser alcançado.

Após fazer esse estudo e avaliar a viabilidade da metodologia baseado apenas em rendimento, foram feitas as análises de excesso enantiomérico utilizando CLAE com coluna quiral. Essas análises foram realizadas no laboratório do professor Antonio Luiz Braga, na UFSM. Os resultados demonstraram que o produto **103** estava sendo formado de forma racêmica em todas as metodologias empregadas. Um cromatograma representativo é mostrado na Figura 28.

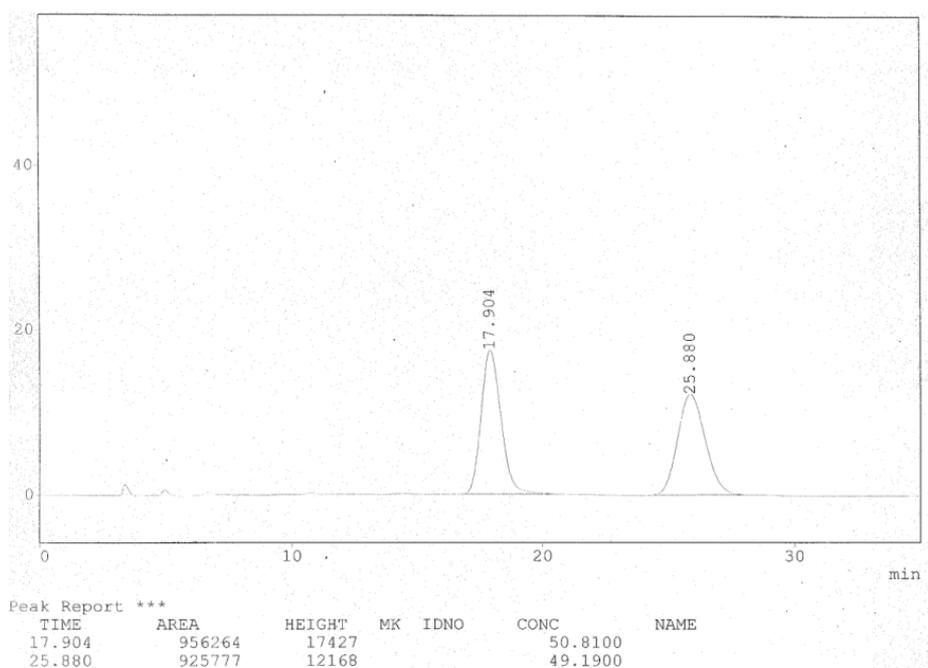
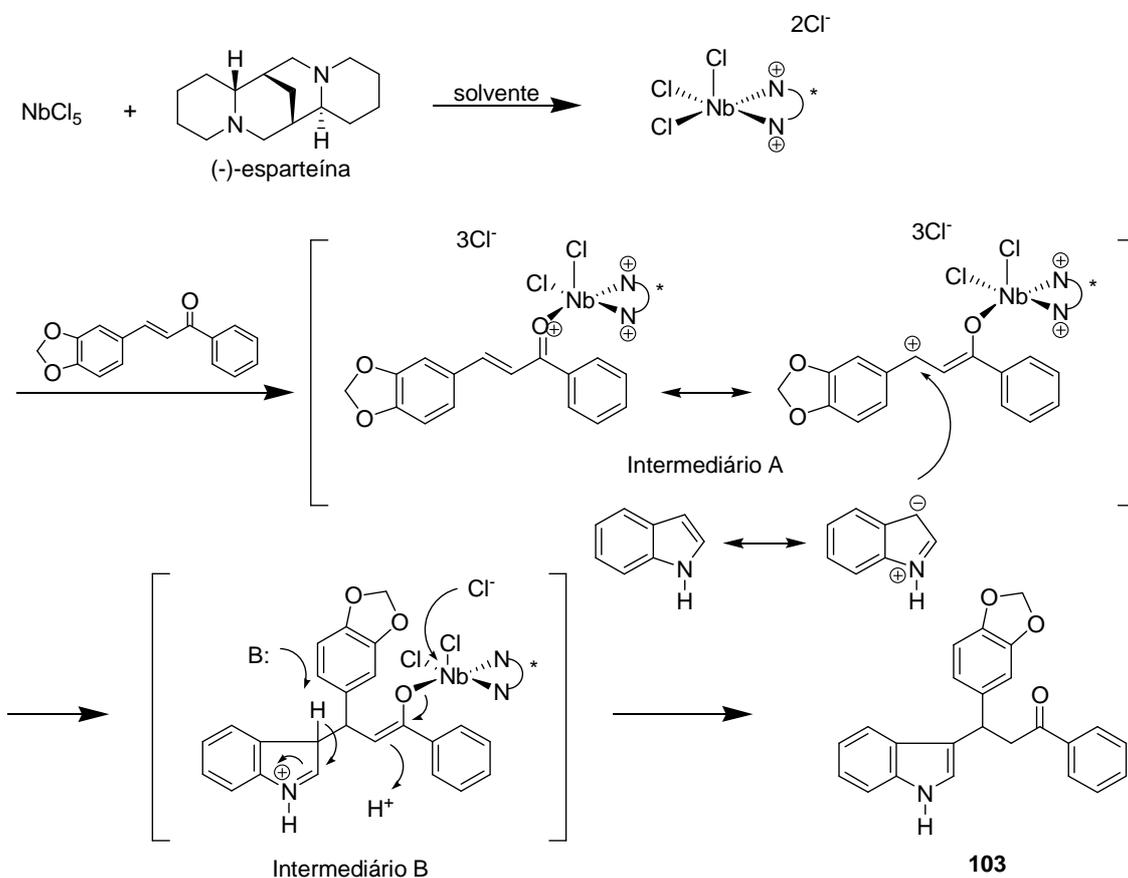


Figura 28: Cromatograma do produto racêmico **103**.

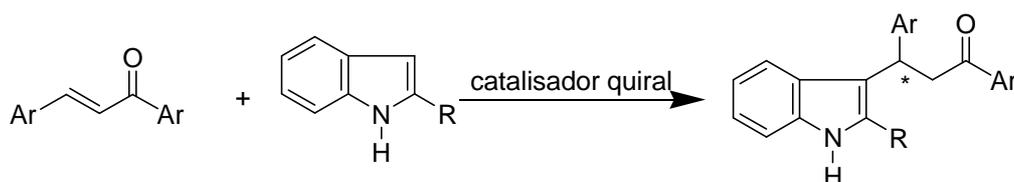
Diante dos resultados obtidos de excesso enantiomérico, concluímos que o complexo Nb-esparteína atua apenas mediando a reação, sem oferecer nenhuma indução quiral ao produto formado. O mecanismo proposto para a adição do indol à chalcona **100** é demonstrado no Esquema 43. A primeira etapa envolve a formação do complexo Nb-esparteína, seguida da ativação da chalcona por este complexo, formando o intermediário **A**. A complexação de Nb-esparteína à chalcona a torna mais suscetível ao ataque nucleofílico do indol, gerando o intermediário **B** que após a retirada do hidrogênio do anel indólico que, conseqüentemente, volta a ser aromático e da descomplexação do nióbio resulta no produto desejado **103**.



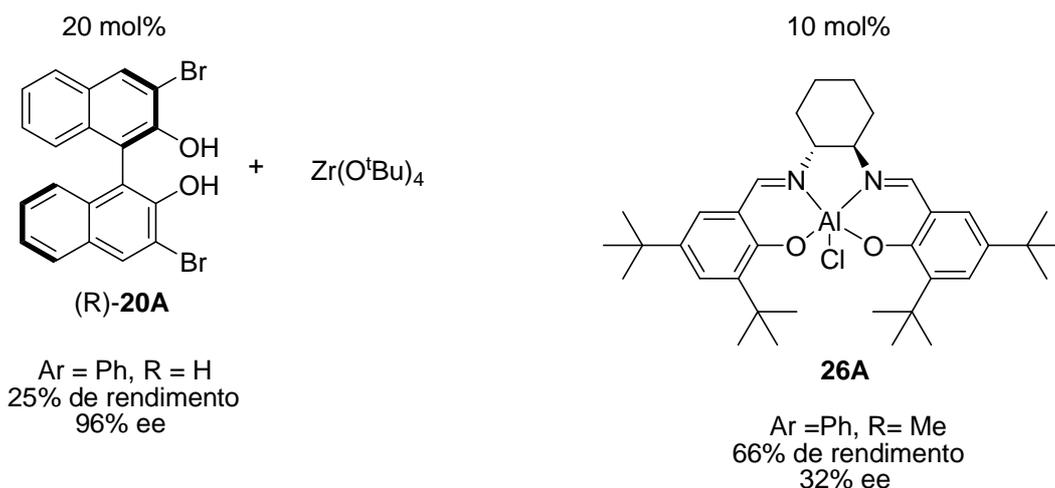
**Esquema 43:** Mecanismo da adição de indol à chalcona **103**, mediada pelo complexo Nb-esparteína.

Há registro do uso de complexos quirais na catálise da reação de adição de indol a chalconas em que se obteve excelente excesso enantiomérico,

porém baixo rendimento na formação do aduto de Michael.<sup>119</sup> Nesse caso, utilizou-se o ligante **20A** derivado do BINOL associado ao  $Zr^{4+}$ . Também há registros de obtenção desse aduto em moderado rendimento e baixo excesso enantiomérico, quando o complexo **26A** foi utilizado.<sup>120</sup> Esses resultados demonstram que a reação enantiosseletiva de adição de indol a chalconas catalisada por complexos metálicos quirais é possível, porém no caso do complexo Nb-esparteína não foi possível obter o produto enantiosseletivamente.



**Catalisador quiral:**



**Esquema 44:** Reação de adição de indol a chalconas catalisada por complexos metálicos quirais.

<sup>119</sup> Blay, G.; Fernández, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Organic Lett.* **2007**, 9, 2601.

<sup>120</sup> Bandini, M.; Fagioli, M.; Melchiorre, P.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5843.

## 4 – Estudo da enantiosseletividade da Reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína

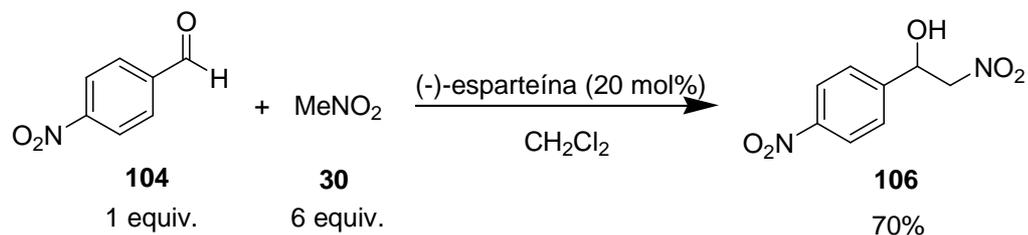
Diante dos baixos rendimentos obtidos na reação de adição de indol à chalcona **100**, da grande quantidade estequiométrica do complexo necessária para mediar a reação e da não eficiência deste em induzir quiralidade na formação do produto, decidimos testar a viabilidade do complexo em outra reação bem estabelecida na literatura: a reação de Henry ou nitroaldol.

Foram modificadas as quantidades molares dos reagentes e catalisadores, temperatura, solvente, concentração molar e ordem de adição dos reagentes com o intuito de encontrar as melhores condições reacionais.

Sabíamos de antemão, baseados nos trabalhos descritos na literatura, que o nitrometano era sempre empregado em quantidades elevadas frente ao aldeído, pois este é um reagente barato e pode funcionar também como solvente da reação. Por isso, em todas as reações foram utilizados 6 equivalentes do nitrometano em relação ao aldeído. Sabíamos também que na maioria dos trabalhos que envolvem a reação de Henry, o *p*-nitrobenzaldeído **104** é utilizado para otimização das condições reacionais, por este ser bastante reativo.

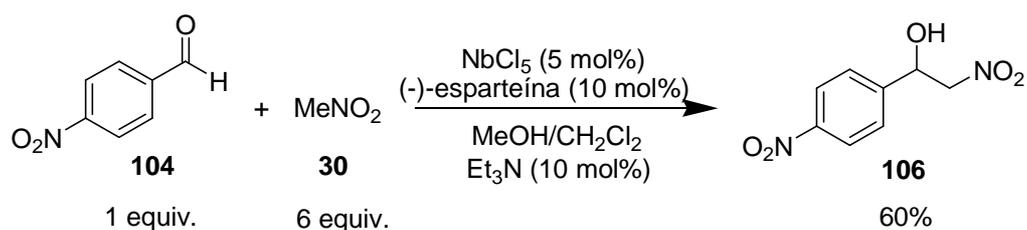
Os primeiros testes feitos com essa reação foram para verificar se a reação de Henry procedia apenas na presença de NbCl<sub>5</sub>. Sabendo-se que a reação requer meio básico para ocorrer, apenas confirmamos que a reação não funciona na presença apenas de pentacloreto de nióbio. O segundo teste realizado foi para verificar se a reação de nitroaldol funcionava apenas na presença de (-)-esparteína. A reação foi feita do seguinte modo: o nitrometano e a (-)-esparteína foram misturados e após 10 minutos foi adicionado o *p*-nitrobenzaldeído diluído em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A reação procedeu rapidamente, sendo acompanhada por CCD com revelação em iodo, e após 3 horas a reação foi finalizada e o produto obtido em 70% de rendimento (Esquema 45). Com o sucesso dessa reação, concluímos que (-)-esparteína é suficientemente básica

para desprotonar o nitrometano (**30**) (pKa = 10) de forma a gerar o produto de nitroaldol.



**Esquema 45:** Reação de Henry catalisada por (-)-esparteína.

Finalmente, empregamos o complexo Nb-esparteína na reação de Henry. A metodologia empregada (**Método A**) envolveu a preparação do complexo *in situ*, através da mistura entre NbCl<sub>5</sub> e (-)-esparteína, nas quantidades indicadas no Esquema 46. Após 15 minutos, o benzaldeído foi adicionado e depois de 15 minutos o nitrometano também foi adicionado ao meio reacional. A reação foi acompanhada por CCD e verificou-se que o aduto de Henry não estava sendo formado. Após 4 horas de agitação da mistura, adicionaram-se 10 mol% de Et<sub>3</sub>N e observou-se por cromatografia em camada delgada que o produto estava sendo formado. Depois de 15 minutos da adição da trietilamina, a reação foi finalizada, o produto purificado e obtido em 60% de rendimento.



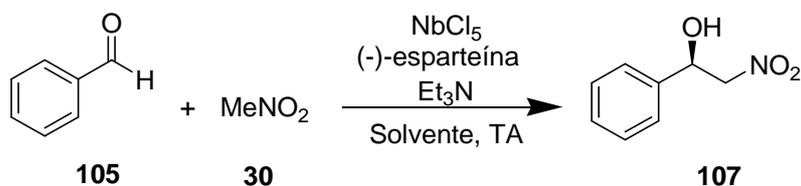
**Esquema 46:** Reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína.

Com esse resultado, verificamos que a reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína necessita de uma base atuando como co-catalisador para que o produto seja formado. Além disso, tivemos um forte indício de que duas moléculas de (-)-esparteína poderiam estar ligadas ao nióbio, já que ela foi utilizada em dobro em relação ao nióbio. Se 5 mol% de esparteína tivesse

sobrado após a complexação com o nióbio, era de se esperar que esta removesse o hidrogênio ácido do nitrometano, como já mencionado. Além disso, também podemos concluir que o íon cloreto eliminado durante a complexação da esparteína ao nióbio não é suficientemente básico para arrancar o hidrogênio  $\alpha$  do nitrometano. Os aspectos mecanísticos dessa reação serão discutidos mais adiante.

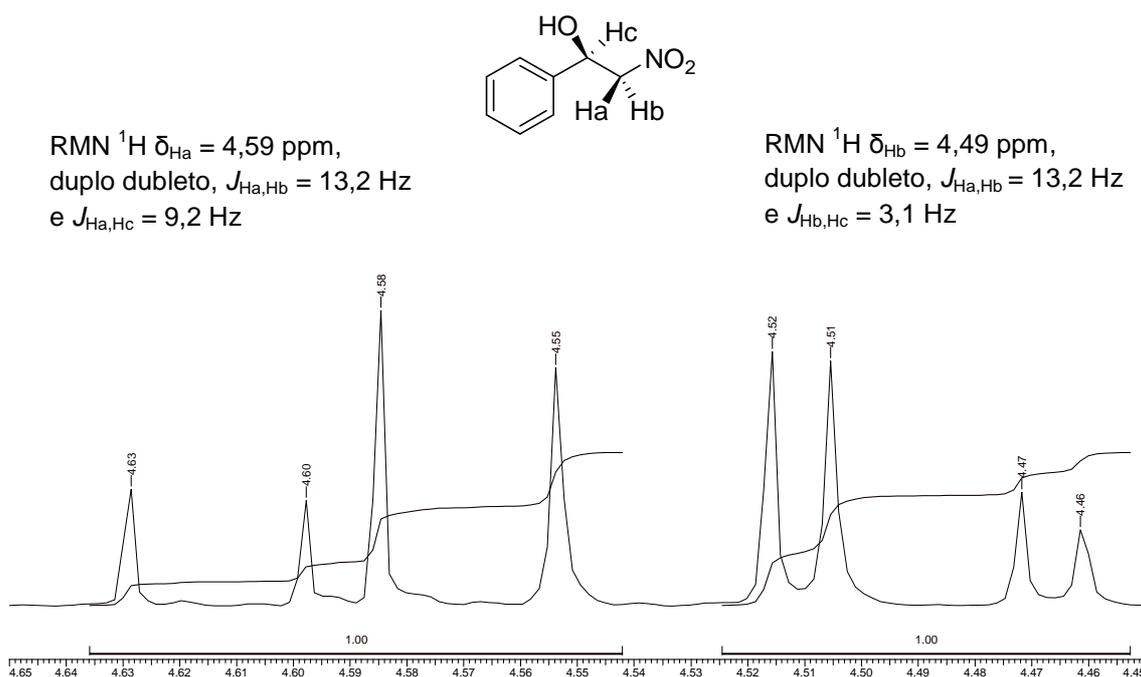
O resultado obtido anteriormente foi bastante animador, pois verificamos que quantidades catalíticas do complexo eram suficientes para que a reação ocorresse. Passamos então a executar um criterioso trabalho de otimização das condições reacionais com o intuito de obter o aduto de nitroaldol em altos rendimentos e alta enantiosseletividade. A ordem de adição dos reagentes foi mantida e designada como **Método A** e passou-se a usar o benzaldeído como eletrófilo da reação. Devido a problemas com formação de emulsões durante a elaboração da reação, passou-se a purificar o produto por coluna cromatográfica diretamente ao final da reação, sem nenhum tratamento prévio, apenas eliminando, no rotoevaporador, o solvente empregado na reação.

Foram realizadas diversas reações, conforme o Esquema 47, a fim de obter as melhores condições reacionais.



**Esquema 47:** Esquema geral da catálise da reação de Henry com o complexo Nb-esparteína.

O aduto de nitroaldol **107** formado na reação foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho, onde se observa a formação de bandas características, como o estiramento da ligação O-H em  $3455\text{ cm}^{-1}$  e do estiramento da ligação  $\text{NO}_2$  em  $1555$  e  $1370\text{ cm}^{-1}$ . O espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  apresentou sinais característicos do  $\text{CH}_2$  diastereotópico, com dois duplos dubletos em 4,59 e 4,49 ppm, com constante de acoplamento geminal de 13,2 Hz e acoplamentos com o hidrogênio enantiotópico de 9,2 e 3,1 Hz (Figura 29).



**Figura 29:** Expansão do espectro de RMN-1H do composto **107** entre 4,45 e 4,65 ppm, com deslocamento químico, multiplicidade e  $J$  dos hidrogênios diastereotópicos.

Os dados obtidos durante o estudo de otimização das condições reacionais foram agrupados segundo tendências. No estudo do melhor solvente para esse sistema catalítico, foram obtidos os dados da Tabela 4. Foram utilizados 5 mol% de  $\text{NbCl}_5$ , 10 mol% de (-)-esparteína e 10 mol% de  $\text{Et}_3\text{N}$  e sempre 1 mL do solvente escolhido. A reação não funcionou quando se utilizou  $\text{AcOEt}$  (**RH14**), assim como já havia sido observado no estudo da reação de indol à chalcona. Assim podemos concluir que o acetato de etila atua inativando o catalisador. Quando o nitrometano é utilizado como solvente, o produto é obtido em bom rendimento, mas em baixo excesso enantiomérico (**RH12**). O melhor resultado, em termos de rendimento, foi obtido quando se utilizou metanol (**RH9B**), nesse caso o produto foi obtido em apenas 4 horas e em 99% de rendimento. No entanto, o produto foi formado em baixa enantiosseletividade, apenas 18% de excesso enantiomérico. Em termos de excesso enantiomérico, o melhor resultado foi obtido quando se utilizou tolueno como solvente (**RH15**), nesse caso o produto foi formado em 88% de excesso enantiomérico e rendimento de 73%. Outro resultado interessante foi obtido

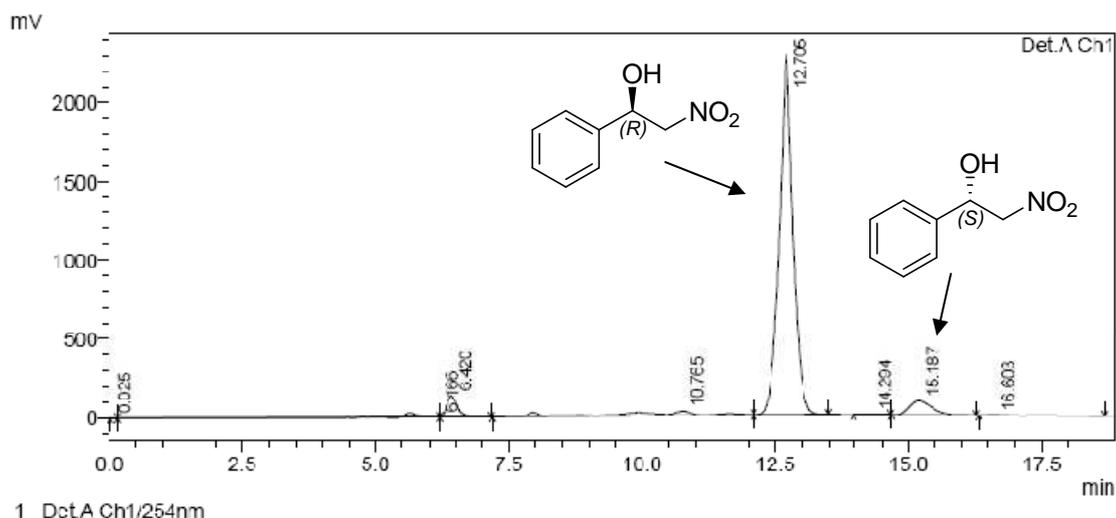
quando o THF foi utilizado (**RH16**), obtendo-se o produto em alto rendimento e 69% de excesso enantiomérico.

**Tabela 4:** Efeito do Solvente na Reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína

Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)-esparteína (%)	Et <sub>3</sub> N (%)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	ee(%) <sup>c</sup>
RH 12	5	20	10	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	4	81	29
RH13B	5	20	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	71	48
RH14	5	20	10	AcOEt	96	-	-
RH15	5	20	10	PhMe	48	73	<b>88</b>
RH16	5	20	10	THF	96	91	69
RH17B	5	20	10	EtOH	6	92	50
RH9B	5	20	10	MeOH	4	<b>99</b>	18

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitrometano, 1 mL de solvente, atmosfera de argônio e temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H.

Os excessos enantioméricos foram determinados seguindo as condições de injeção no CLAE descritas na literatura.<sup>50</sup> O cromatograma representativo apresentado na Figura 30 demonstrou que na **RH15**, apresentada na Tabela 4, o produto de nitroaldol foi obtido em 88% de excesso enantiomérico. A atribuição da estereoquímica do isômero majoritário como sendo *R* se baseou nos dados de tempos de retenção descritos na literatura.<sup>50</sup>



**Figura 30:** Cromatograma representativo de obtenção do aduto de Henry **107** em 88% ee.

A partir dos dois solventes que demonstraram ser os mais adequados para essa reação, tolueno e THF, foi feito um estudo a fim de otimizar a quantidade ideal de (-)-esparteína. Para isso, fixou-se a quantidade de  $\text{NbCl}_5$  em 5 mol% e de  $\text{Et}_3\text{N}$  em 10 mol% e variou-se a quantidade de (-)-esparteína começando com 10 mol% e dobrando-se a quantidade até chegar em 40 mol%. Os resultados obtidos quando o solvente utilizado foi o tolueno estão sumarizados na Tabela 5. Percebe-se que em termos de enantiosseletividade a quantidade ideal de (-)-esparteína é de 20 mol% (**RH15**), embora o rendimento seja bem superior quando se utiliza 10 e 40 mol % (**RH46** e **RH45**). Concluímos também que o aumento da concentração do constituinte quiral não faz necessariamente aumentar a enantiosseletividade da reação.

**Tabela 5:** Efeito da quantidade de (-)-esparteína em tolueno à TA.

Código	$\text{NbCl}_5$ (%)	(-)-esparteína (%)	$\text{Et}_3\text{N}$ (%)	Rendimento(%) <sup>b</sup>	ee(%) <sup>c</sup>
RH46	5	10	10	99	41
RH15	5	20	10	73	88
RH45	5	40	10	99	38

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitrometano, 1 mL de tolueno, atmosfera de argônio e temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H.

A quantidade ideal de esparteína como sendo de 20 mol% foi confirmada quando se utilizou o THF como solvente (Tabela 6). Novamente se verifica que há um brusco decréscimo na enantiosseletividade quando se aumenta a quantidade de esparteína além de 20 mol% (**RH16** e **RH34**).

**Tabela 6:** Efeito da Quantidade de (-)-esparteína em THF à TA.

Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)-esparteína (%)	Et <sub>3</sub> N(%)	Rendimento(%) <sup>b</sup>	ee(%) <sup>c</sup>
RH31	5	10	10	98	43
RH16	5	20	10	91	69
RH34	5	30	10	96	35

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitrometano, 1 mL de THF, atmosfera de argônio e temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H.

Também foi otimizada a quantidade de NbCl<sub>5</sub> utilizada no sistema catalítico. No solvente tolueno, a quantidade de (-)-esparteína foi fixada em 20 mol% e de Et<sub>3</sub>N foi fixada em 10 mol% (Tabela 7). Na presença de 10 mol% de NbCl<sub>5</sub> (**RH47**), o produto foi formado em apenas 9% de rendimento e o excesso enantiomérico foi de 60%. Utilizando 5 mol% de NbCl<sub>5</sub> (**RH15**), o produto foi formado em bom rendimento e boa enantiosseletividade.

**Tabela 7:** Efeito da Quantidade de NbCl<sub>5</sub> em tolueno à TA.

Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)-esparteína (%)	Et <sub>3</sub> N (%)	Tempo (h)	Rendimento (%)	ee (%)
RH15	5	20	10	48	73	88
RH47	10	20	10	24	9	60

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitrometano, 1 mL de tolueno, atmosfera de argônio e temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H.

Quando o solvente utilizado foi THF (Tabela 8), fixou-se a quantidade de (-)-esparteína em 10 mol% e Et<sub>3</sub>N em 10 mol%. Quando foi usado 10 mol% de NbCl<sub>5</sub> (**RH39**), o produto nem sequer chegou a ser formado e com 5 mol%, o produto foi formado em alto rendimento e moderado excesso enantiomérico (**RH30**). A partir desse estudo, concluiu-se que 5 mol% de NbCl<sub>5</sub> e 20 mol% de (-)-esparteína são as quantidades catalíticas ideais para promover a reação de Henry.

**Tabela 8:** Efeito da Quantidade de NbCl<sub>5</sub> em THF à TA.

Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)-esparteína (%)	Et <sub>3</sub> N (%)	Tempo (h)	Rendimento (%)	ee(%)
RH30	5	10	10	14	98	43
RH39	10	10	10	96	-	-

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitrometano, 1 mL THF, atmosfera de argônio e temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H.

Até então, todas as reações tinham sido feitas à temperatura ambiente. Então, resolvemos investigar o efeito da mudança de temperatura na enantiosseletividade e no rendimento da reação. Utilizamos primeiramente o tolueno como solvente e os dados obtidos estão sumarizados na Tabela 9. Analisando-se os dados, percebe-se que o efeito da temperatura não segue uma tendência linear, pois quando a reação foi conduzida a -40 °C, o excesso enantiomérico obtido foi de 68%. Quando a temperatura foi de -20 °C, o excesso diminuiu para 58% e quando a reação foi feita de 0→25 °C (sendo que em metade do tempo reacional a temperatura ficou em 0 °C) o excesso diminuiu para 41%. A tendência de decréscimo da enantiosseletividade com o aumento da temperatura é quebrada com o repentino aumento da enantiosseletividade obtido com a **RH15**. A partir desse estudo começou-se a desconfiar que a **RH15** poderia ser um “ponto fora da curva” em nosso estudo metodológico.

**Tabela 9:** Efeito da temperatura na reação de Henry em tolueno.

Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)-esparteína (%)	Et <sub>3</sub> N (%)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)	ee (%)
RH42	5	20	10	-40	8	82	68
RH44	5	20	10	-20	8	99	58
RH43	5	20	10	0→25	22	99	41
RH15	5	20	10	25	15	75	88

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitrometano, 1 mL de tolueno, atmosfera de argônio e temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H.

A dúvida a respeito de qual seria a tendência da enantiosseletividade com o aumento da temperatura só aumentou quando fizemos esse estudo utilizando o solvente THF. A reação a -70 °C não funcionou e o aumento da temperatura fez com que o excesso enantiomérico aumentasse (Tabela 10).

**Tabela 10:** Efeito da temperatura na reação de Henry em THF.

Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)-esparteína (%)	Et <sub>3</sub> N(%)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)	ee (%)
RH32	5	10	10	-70	96	-	-
RH38	5	10	10	-50	22	96	27
RH37	5	10	10	-20	16	99	37
RH31	5	10	10	0	16	99	43
RH30	5	10	10	25	14	98	43

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitrometano, 1 mL THF, atmosfera de argônio e temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H.

De qualquer forma, a reação sendo conduzida à temperatura ambiente nos pareceu ser a mais adequada para esse sistema catalítico.

Também investigamos o efeito da quantidade de solvente no meio reacional (Tabela 11). No solvente tolueno e utilizando 10 mol% de (-)-esparteína, 5 mol% de NbCl<sub>5</sub> e 10 mol% de Et<sub>3</sub>N (**RH46**, **RH40** e **RH41**), não se verificou nenhuma diferença, em termos de enantiosseletividade, quando se alterou a concentração molar do no meio reacional. Sob as mesmas condições anteriores, mas com 20 mol% de (-)-esparteína não se verificou nenhuma mudança em relação o uso de 0,5 ou 0,1 mL de solvente (**RH48** e **RH49**) e novamente a **RH15** fugiu à tendência observada de não haver influência da concentração na enantiosseletividade da reação.

**Tabela 11:** Efeito da quantidade de solvente na reação de Henry em tolueno à TA.

Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)-esparteína (%)	Et <sub>3</sub> N (%)	Quantidade de solvente (mL)	Tempo (h)	Rendimento (%)	ee(%)
RH46	5	10	10	1,0	20	99	41
RH40	5	10	10	0,5	6	96	41
RH41	5	10	10	0,1	4	78	41
RH15	5	20	10	1,0	15	75	88
RH48	5	20	10	0,5	20	95	49
RH49	5	20	10	0,1	28	75	49

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitrometano, 1 mL de tolueno, atmosfera de argônio e temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H.

Esse mesmo estudo sendo conduzido em THF demonstrou que também não há diferença significativa de enantiosseletividade quando se utiliza 1,0 ou 0,5 mL, sendo que com 0,5 mL o ee é um pouco melhor que 1,0 mL.

Tabela 12: Efeito da quantidade de solvente na reação de Henry em THF à TA.

Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)-esparteína (%)	Et <sub>3</sub> N (%)	Quantidade de solvente (mL)	Tempo (h)	Rendimento (%)	ee(%)
RH30	5	10	10	1,0	14	98	43
RH33	5	10	10	0,5	18	96	46
RH35B	5	10	10	0,1	6	98	33

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitrometano, 1 mL de THF, atmosfera de argônio e temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H.

Como já demonstrado em outros trabalhos descritos na literatura,<sup>51</sup> a base externa utilizada exerce grande influência na enantiosseletividade da reação. Por isso, decidimos investigar qual base seria a mais adequada para esse sistema catalítico. Além de Et<sub>3</sub>N, que havia sido empregada desde o começo do trabalho, utilizamos 4-dimetilaminopiridina (DMAP), diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, 2,6-lutidina, tetrametilguanidina (TMG) e diazabicycloundeceno (DBU) (Tabela 13). Todas as reações foram feitas com 5 mol% de NbCl<sub>5</sub> e 20 mol% de (-)-esparteína em tolueno. Entre as novas bases testadas, piridina (**RH53**) foi a que forneceu o produto em maior enantiosseletividade (75% ee). DMAP (**RH51**) e DIPEA (**RH52**) também demonstraram potencial em catalisar a reação enantiosseletivamente, nesses casos os produtos foram obtidos em bons excessos enantioméricos. As bases guanidínicas TMG (**RH55**) e DBU (**RH56**) foram as que apresentaram os piores resultados de enantiosseletividade. Quando a reação foi realizada com piridina e usando peneira molecular 3Å (**RH59**), a reação procedeu de forma muito lenta, com o produto sendo obtido em 33% de rendimento e apenas 24% de excesso enantiomérico.

Tabela 13: Efeito da base na reação de Henry à TA.

Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)-esparteína (%)	Base (10%)	Solvente	Rendimento (%)	ee (%)
RH15	5	20	Et <sub>3</sub> N	PhMe	73	88
RH51	5	20	DMAP	PhMe	88	73
RH52	5	20	DIPEA	PhMe	91	66
RH53	5	20	piridina	PhMe	97	75
RH59	5	20	piridina	PhMe*	33	24
RH54	5	20	2,6- lutidina	PhMe	84	52
RH55	5	20	TMG	PhMe	99	46
RH56	5	20	DBU	PhMe	50	45

\*Utilizando peneira molecular 3Å.

A Tabela 14 abaixo mostra todas as reações feitas com o Método A, indicando as condições reacionais empregadas bem como as quantidades de catalisador, solvente, temperatura e tempo reacional. Também são mostrados os rendimentos e excessos enantioméricos obtidos.

Tabela 14: Tabela geral da reação de Henry utilizando o Método A.

Método A								
Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)- esparteína (%)	NEt <sub>3</sub> (%)	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
RH9	5	10	10	MeOH (0,5mL)	25	3,5	77	69
RH9B	5	10	10	MeOH (1,0mL)	25	18	79	30
RH57	5	20	10	MeOH (1,0mL)	25	4	99	18
RH12	5	20	10	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (1mL)	25	4	81	29
RH13B	5	20	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	4	71	48

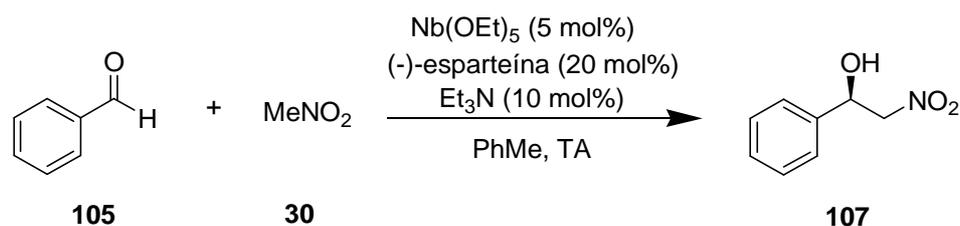
## Resultados e Discussão

				(1mL)					
RH14	5	20	10	AcOEt (1mL)	25	96	-	-	
RH15	5	20	10	PhMe (1mL)	25	48	73	88	
RH46	5	10	10	PhMe (1mL)	25	20	99	41	
RH40	5	10	10	PhMe (0,5mL)	25	6	96	41	
RH41	5	10	10	PhMe (0,1mL)	25	4	78	41	
RH42	5	20	10	PhMe (1mL)	-40	8	82	68	
RH43	5	20	10	PhMe (1mL)	0→25	22	99	41	
RH44	5	20	10	PhMe (1mL)	-20	8	99	58	
RH45	5	40	10	PhMe (1mL)	25	7	99	38	
RH47	10	20	10	PhMe (1mL)	25	24	9	60	
RH48	5	20	10	PhMe (0,5mL)	25	20	95	49	
RH49	5	20	10	PhMe (0,1mL)	25	28	75	49	
RH16	5	20	10	THF (1mL)	25	96	91	69	
RH30	5	10	10	THF (1mL)	25	14	98	43	
RH31	5	10	10	THF (1mL)	0	16	99	43	
RH32	5	10	10	THF (1mL)	-70	96	-	-	
RH33	5	10	10	THF (0,5mL)	25	18	96	46	
RH34	5	30	10	THF (1mL)	25	18	96	35	

RH35B	5	10	10	THF (0,1mL)	25	6	98	33
RH36	5	10	-	THF (1mL)	25	96	-	-
RH37	5	10	10	THF (1mL)	-20	16	99	-
RH38	5	10	10	THF (1mL)	-50	22	96	27
RH39	10	10	10	THF (1mL)	25	96	-	-
RH17	5	20	10	EtOH (1mL)	0→25	18	95	44
RH17B	5	20	10	EtOH (1mL)	25	6	92	50
RH17C	5	10	10	EtOH (1mL)	25	2	83	26

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitrometano e atmosfera de argônio. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H.

Algumas reações foram feitas com o Nb(OEt)<sub>5</sub> no lugar de NbCl<sub>5</sub> (Tabela 15). Utilizando o **Método A**, a reação não necessitou de Et<sub>3</sub>N para funcionar, mas o produto foi formado em apenas 14% de excesso enantiomérico (**RH58**). Apesar de a reação não requerer o uso de base, utilizaram-se 10 mol% de Et<sub>3</sub>N (**RH60**) para verificar o efeito que ela teria na enantiosseletividade. Sob essas condições, o produto foi formado em 29% de excesso enantiomérico, praticamente o dobro do ee obtido sem Et<sub>3</sub>N.

Tabela 15: Reação de Henry catalisada por Nb(OEt)<sub>5</sub>/esparteína.

Código	Nb(OEt) <sub>5</sub> (%)	(-)-esparteína (%)	NEt <sub>3</sub> (%)	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)	ee (%)
RH58	5	20	-	PhMe (1mL)	25	4	77	14
RH60	5	20	10	PhMe (1mL)	25	21	76	29

Por fim, decidimos investigar qual o efeito da inversão da ordem de adição dos reagentes. Pelo **Método A**, depois que o complexo era formado *in situ*, o aldeído era adicionado e após 15 minutos (para haver a complexação), o nitrometano era adicionado. Resolvemos mudar a ordem de adição dos reagentes, passando a adicionar o nitrometano ao complexo e, após um determinado tempo, adicionar o aldeído. Para nossa surpresa, acompanhando a reação por CCD, verificou-se que a reação estava ocorrendo sem a necessidade de Et<sub>3</sub>N. Designamos essa metodologia de **Método B** (Tabela 16). Esse resultado foi alcançado quando se utilizou EtOH como solvente (**RH 18**). Na **RH18**, depois do complexo ter sido formado, o nitrometano foi adicionado e 5 minutos depois o aldeído foi adicionado. A reação foi acompanhada por CCD e 23 horas depois foi finalizada e o produto foi obtido em 86% de rendimento. Na **RH 19A**, somente após 20 minutos da adição do nitrometano é que o aldeído foi adicionado e apenas 3,5 horas depois a reação foi finalizada e o produto obtido em 89% de rendimento. Esse resultado demonstra que o tempo de complexação do nitrometano com o complexo é fundamental para o tempo de reação de formação do produto, mas não influi na enantiosseletividade da reação, pois nesses dois casos, o excesso enantiomérico foi praticamente igual e apenas moderado. O **Método B**, infelizmente, só funcionou quando o solvente utilizado foi EtOH. Sob as mesmas condições e empregando outros solventes como MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,

$\text{CH}_3\text{NO}_2$  e PhMe a reação não ocorreu (**RH21**, **RH23**, **RH24** e **RH25**). O fato de a reação não funcionar com o MeOH nos surpreendeu e várias tentativas foram feitas com o intuito de se obter o produto, todas sem sucesso. Os aspectos mecanísticos do **Método B** serão discutidos mais adiante.

**Tabela 16:** Tabela geral da reação de Henry utilizando o Método B.

Método B								
Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)- esparteína (%)	NEt <sub>3</sub> (%)	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
RH18	5	10	-	EtOH	25	5min+ 23h	86	58
RH19A	5	10	-	EtOH	25	20min+ 3,5h	89	56
RH22	5	20	-	EtOH	25	4,5	57	31
RH22B	5	20	-	EtOH	25	6	99	30
RH21	5	10	-	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	25	96	-	-
RH23	5	10	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	96	-	-
RH24	5	10	-	MeOH	25	96	-	-
RH25	5	10	-	PhMe	25	96	-	-
RH27	5	-	-	EtOH	25	96	-	-
RH20	-	10	-	EtOH	25	2	82	26
RH28	5 Nb(OEt <sub>5</sub> )	10	-	-	25	2	95	49
RH CuCl <sub>2</sub>	5 CuCl <sub>2</sub>	10	-	EtOH	25	1	99	21

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitrometano e atmosfera de argônio. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H.

Na **RH20**, foi utilizado apenas esparteína como catalisador da reação e o produto foi obtido em 82% de rendimento, mas apenas 26% de excesso

enantiomérico, indicando que a indução quiral com esparteína atuando apenas como base é muito baixa.

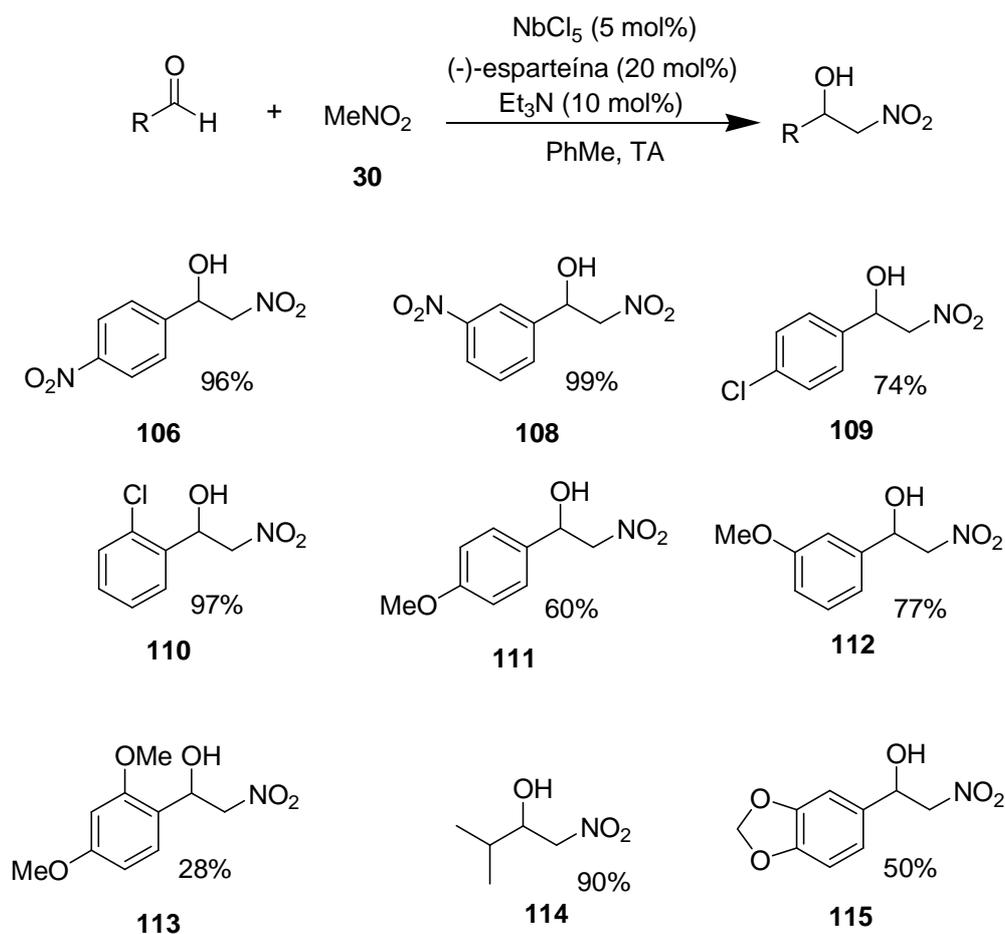
Um resultado interessante foi obtido utilizando-se  $\text{Nb}(\text{OEt})_5$  (**RH 28**). Com 5 mol% desse ácido de Lewis e 10 mol% de (-)-esparteína, o produto foi formado rapidamente e obtido em excelente rendimento, mas moderado excesso enantiomérico (49% ee). Na **RHCuCl<sub>2</sub>**, utilizou-se 5 mol% de cloreto de cobre(II) e o produto foi obtido em 99% de rendimento em apenas 1 hora, mas em apenas 21% de excesso enantiomérico. Se compararmos com a **RH19A**, em que se utilizou as mesmas condições, mas com 5 mol% de  $\text{NbCl}_5$ , verificaremos que o excesso enantiomérico é quase o triplo (56%) do obtido na **RHCuCl<sub>2</sub>**, indicando que sob essas condições o pentacloreto de nióbio associado à esparteína é mais efetivo que  $\text{CuCl}_2$  como indutor de quiralidade na reação.

Após esses extensivos trabalhos de otimização das condições reacionais, decidimos empregar 4 das melhores metodologias observadas e utilizá-las na obtenção de outros adutos de Henry, utilizando diversos aldeídos aromáticos, com grupos doadores e retiradores de elétrons e um aldeído de cadeia alifática. Tínhamos o objetivo de avaliar o escopo da reação e como o sistema catalítico  $\text{NbCl}_5$ /esparteína se comportaria na obtenção de outros substratos. Foram usados diversos aldeídos disponíveis em nosso laboratório, empregando inicialmente a metodologia **RH15** que havia sido o melhor resultado de excesso enantiomérico (88%) obtido até então. Os resultados estão apresentados na Tabela 17.

De maneira geral, as reações com o grupo nitro tanto na posição *para* quanto na posição *meta* do anel aromático ocorreram rapidamente e os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos (Entradas 1 e 2). Com o cloro nas posições *para* e *orto*, as reações foram um pouco mais lentas, mas os produtos foram obtidos em bons rendimentos (Entradas 3 e 4). As reações com os grupos doadores de elétrons ( $\text{OMe}$  e  $\text{N}(\text{Me})_2$ ) foram de difícil acompanhamento através de cromatografia em camada delgada, pois na hora de revelar aparecia na placa uma mancha com  $R_f$  muito baixo, deixando a entender que o produto havia sido formado, mas depois de finalizar a reação

percebia-se que o produto não havia sido formado (Entrada 12) ou tinha sido formado em baixo rendimento (Entrada 7). Provavelmente, essa mancha com baixo Rf característica dos adutos de Henry tenha sido proveniente apenas do aldeído complexado ao nióbio através da metoxila ou dimetilamina. A reação com o aldeído alifático isobutiraldeído (Entrada 11) ocorreu em 24 horas com rendimento de 90%.

**Tabela 17:** Reação de Henry com nitrometano e diversos aldeídos, utilizando a metodologia otimizada RH15<sup>a</sup>.

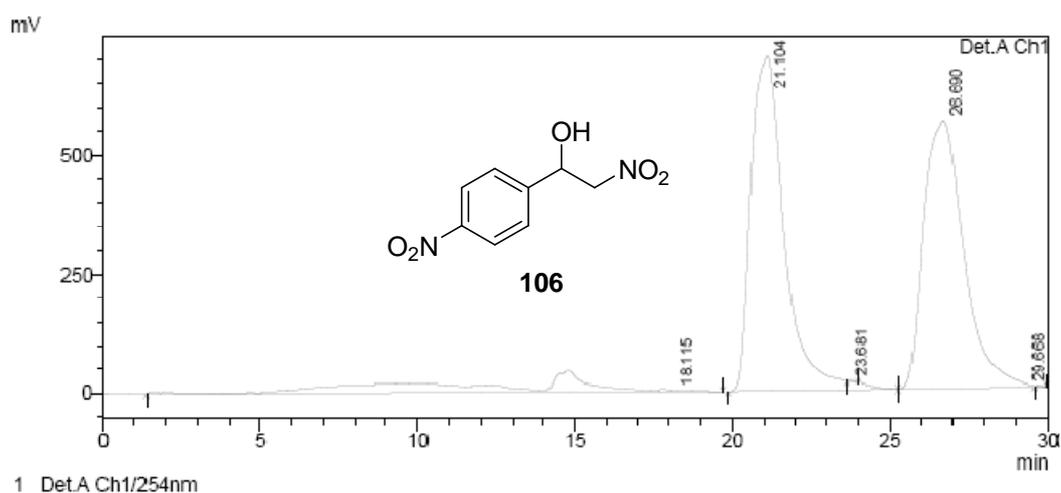


Entrada	Aldeído	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	4-nitrobenzaldeído	1	96	racêmico
2	3-nitrobenzaldeído	0,5	99	racêmico
3	4-clorobenzaldeído	21	74	racêmico
4	2-clorobenzaldeído	18	97	-

5	4-anisaldeído	1,5	60	racêmico
6	3-anisaldeído	21	77	racêmico
7	2,4-dimetoxibenzaldeído	1,5	28	-
8	3,4-dimetoxibenzaldeído	2	-	-
9	piperonal	48	50	racêmico
10	furfural	48	-	-
11	isobutiraldeído	24	90	racêmico
12	4-dimetilaminobenzaldeído	2	-	-

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol com 5% de NbCl<sub>5</sub>, 20% de (-)-esparteína e 10% de Et<sub>3</sub>N, usando 6 equivalentes de nitrometano (0,6 mL) em tolueno (1,0 mL). Todas as reações foram feitas em temperatura ambiente e utilizando atmosfera de argônio. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H ou Chiralpak AD-H.

Todos esses produtos obtidos segundo a metodologia **RH15** foram injetados em CLAE quiral conforme descrito na literatura e, para nossa total surpresa, todos os produtos obtidos nesse estudo se apresentaram de forma racêmica. Um cromatograma representativo de **106** obtido de forma racêmica é mostrado na Figura 31.



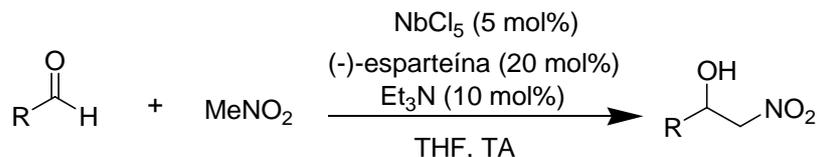
**Figura 31:** Cromatograma do 2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol obtido de forma racêmica, empregando a metodologia RH15.

Já havia certa desconfiança de que o resultado obtido na **RH15** poderia ser um “ponto fora da curva” em nosso estudo. Decidimos refazer a reação com as mesmas condições para verificarmos a reprodutibilidade do resultado alcançado. A repetição foi designada **RH15B** e o resultado obtido está na Tabela 18, onde se percebe que na reação **RH15B** o produto foi formado com excesso enantiomérico de 42%, praticamente a metade do que havia sido obtido anteriormente.

**Tabela 18:** Repetição da **RH15** para avaliar a reprodutibilidade do método.

Entrada	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-)- esparteína (%)	NEt <sub>3</sub> (%)	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
RH15	5	20	10	PhMe(1mL)	25	48	73	88
RH15B	5	20	10	PhMe(1mL)	25	15	75	42

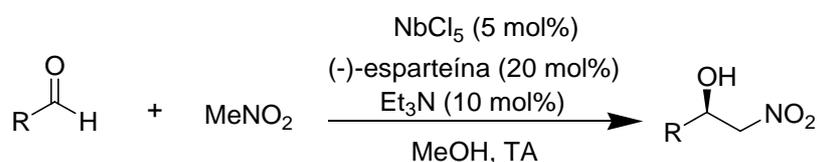
Diante da falta de reprodutibilidade da **RH15**, resolvemos empregar a **RH16** (em THF), que na reação com benzaldeído tinha fornecido o produto em 69% ee, na reação de Henry com outros aldeídos. Os produtos que haviam sido obtidos em maior rendimento na metodologia RH15 foram novamente preparados, mas agora seguindo o esquema geral apresentado abaixo. Os resultados de enantiosseletividade obtidos (Tabela 19) novamente mostram que os adutos de Henry foram formados de forma racêmica. Não temos nenhuma explicação plausível para a falta de enantiosseletividade dessas reações, já que quando o benzaldeído vinha sendo utilizado, o produto era formado com algum grau de enantiosseletividade.

**Tabela 19:** Reação de Henry com nitrometano e diversos aldeídos, utilizando a metodologia otimizada RH16<sup>a</sup>

Entrada	Aldeído	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	4-nitrobenzaldeído	2	81	racêmico
2	3-nitrobenzaldeído	12	60	racêmico
3	4-clorobenzaldeído	48	85	racêmico
4	2-clorobenzaldeído	21	79	racêmico
5	piperonal	48	57	-

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol com 5% de NbCl<sub>5</sub>, 20% de (-)-esparteína e 10% de Et<sub>3</sub>N, 6 equivalentes de nitrometano (0,6 mL) em THF (1,0 mL). Todas as reações foram feitas em temperatura ambiente e utilizando atmosfera de argônio. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H ou Chiralpak AD-H.

Decidimos empregar a metodologia **RH9** (Tabela 14, pag. 87), com MeOH como solvente. Sob essas condições, o produto **107** havia sido formado em 69% ee. Mas em vez de utilizar 10 mol% de (-)-esparteína, utilizamos 20 mol%. Os resultados obtidos (Tabela 20) mostram, infelizmente, que os adutos de Henry foram formados de forma racêmica. Fizemos a mesma reação com as mesmas condições com o benzaldeído (Tabela 14, **RH57**) e o produto foi formado em 18% ee. Novamente, era de se esperar que os produtos das entradas 1 a 5 fossem formados com algum grau de enantiosseletividade.

**Tabela 20:** Reação de Henry com nitrometano e diversos aldeídos, utilizando a metodologia otimizada RH9<sup>a</sup>

Entrada	Aldeído	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	4-nitrobenzaldeído	3	92	racêmico
2	3-nitrobenzaldeído	8	93	racêmico
3	4-clorobenzaldeído	21	78	racêmico
4	2-clorobenzaldeído	21	77	racêmico
5	piperonal	21	52	-

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol com 5% de NbCl<sub>5</sub>, 20% de (-)-esparteína e 10% de Et<sub>3</sub>N, usando 6 equivalentes de nitrometano (0,6 mL) em metanol (1,0 mL). Todas as reações foram feitas em temperatura ambiente e utilizando atmosfera de argônio. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H ou Chiralpak AD-H.

Por fim, empregamos a metodologia **RH53**, utilizando piridina como base. Na reação com benzaldeído, essa metodologia forneceu o produto em 75% de excesso enantiomérico. Aplicando as mesmas condições em reações com quatro aldeídos diferentes, novamente os produtos foram obtidos de forma racêmica (Tabela 21).

**Tabela 21:** Reação de Henry com nitrometano e diversos aldeídos, utilizando a metodologia otimizada RH53<sup>a</sup>



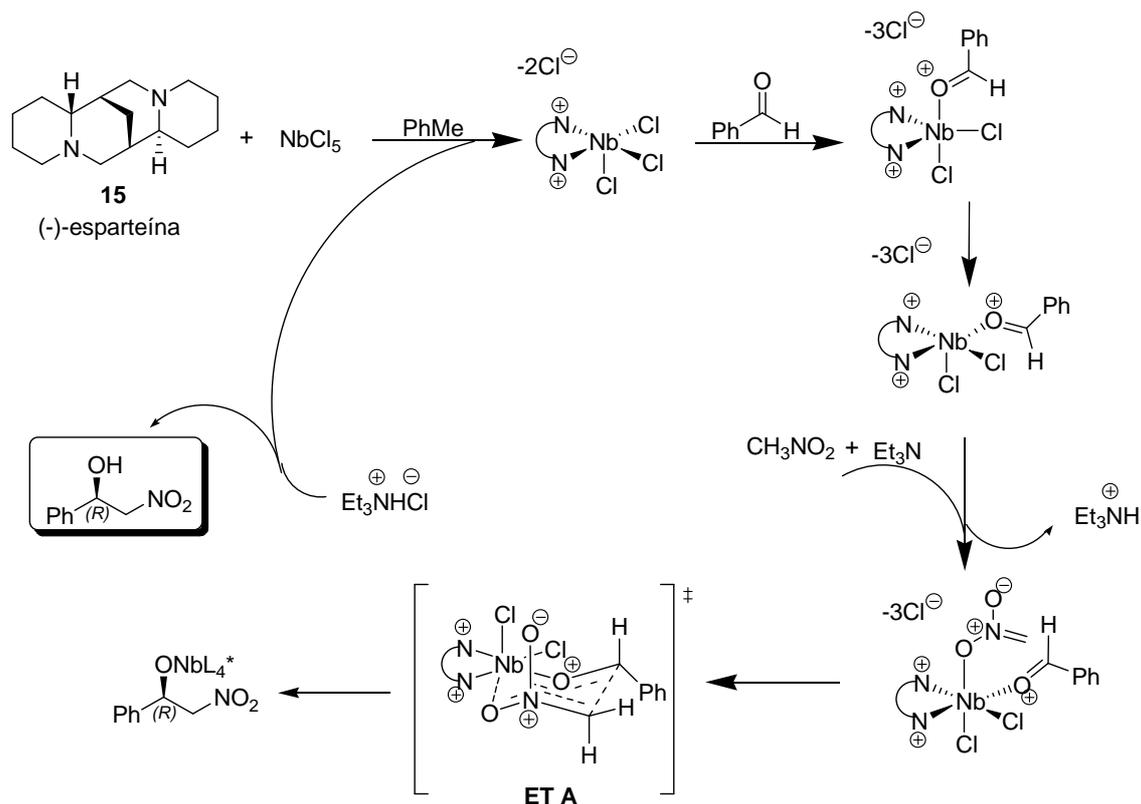
Entrada	Aldeído	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	4-nitrobenzaldeído	2	81	racêmico
2	3-nitrobenzaldeído	12	60	racêmico
3	4-clorobenzaldeído	48	85	racêmico
4	2-clorobenzaldeído	21	79	racêmico

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol com 5% de NbCl<sub>5</sub>, 20% de (-)-esparteína e 10% de piridina, usando 6 equivalentes de nitrometano (0,6 mL) em PhMe (1,0 mL). Todas as reações foram feitas em temperatura ambiente e utilizando atmosfera de argônio. <sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação cromatográfica. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiracel OD-H ou Chiralpak AD-H.

A falta de enantiosseletividade nas reações em que se variou os aldeídos utilizados não possui uma lógica aparente. Uma possível explicação para a falta de enantiosseletividade obtida nesses casos e que precisaria ser investigada seria a possibilidade de reversão da reação de Henry durante a eliminação do solvente sob condições de aquecimento. Apesar da falta de enantiosseletividade obtida na reação com aldeídos diversos, não podemos afirmar que o complexo Nb-esparteína não seja efetivo na catálise assimétrica da reação de nitroaldol, pois utilizando o benzaldeído como eletrófilo, o produto correspondente foi formado em excessos enantioméricos que variaram de moderados a bons.

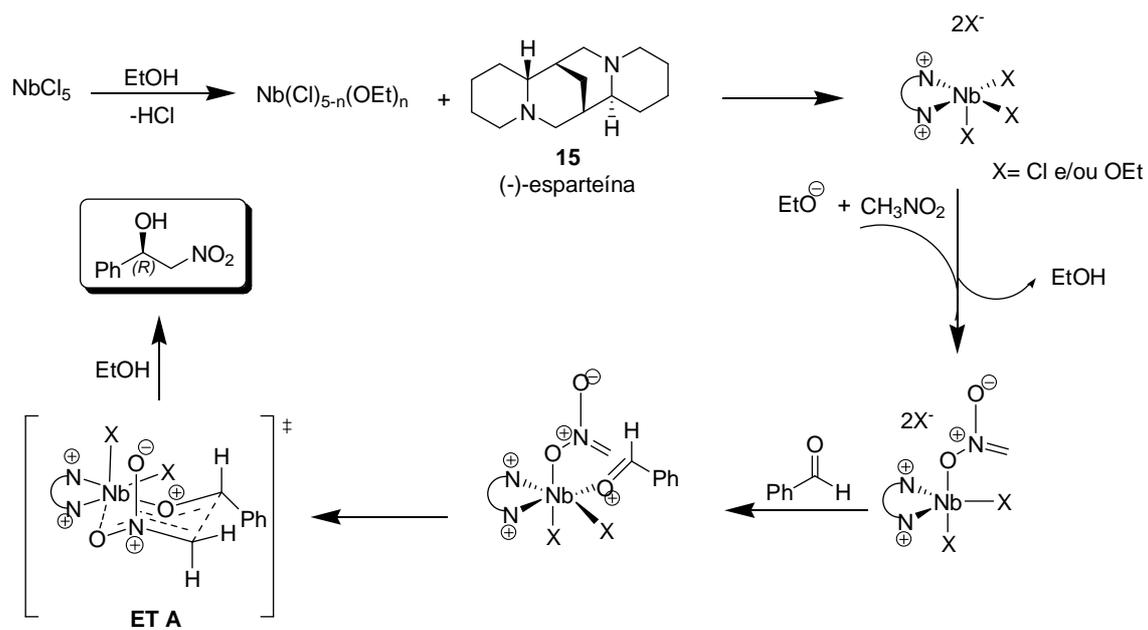
### Aspectos mecanísticos

Com base nas evidências mecanísticas observadas para a reação de Henry utilizando o **Método A**, propomos o mecanismo mostrado no Esquema 48. Nesse mecanismo, a primeira etapa envolve a formação do complexo Nb-esparteína. Depois, ocorre a complexação do aldeído com o nióbio e logo em seguida a  $\text{Et}_3\text{N}$  atua arrancando o hidrogênio ácido do nitrometano. O íon nitronato formado se complexa ao nióbio e então o produto de nitroaldol é formado através do **ET A** em cadeira, com o ataque do nitronato pela face *Si* do aldeído, com o grupo fenila ocupando uma posição pseudoequatorial. O produto é então formado preferencialmente com a estereoquímica *R*. Ao final do ciclo, o complexo Nb-esparteína e  $\text{Et}_3\text{N}$  são regenerados voltando ao ciclo catalítico.



**Esquema 48:** Mecanismo da reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína pelo **Método A**.

Também propomos um mecanismo para a reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína através do **Método B**, como mostrado no Esquema 49. Nesse Método, entendemos que o solvente EtOH desempenha um papel importante na catálise da reação. A primeira etapa envolve a formação de etóxido de nióbio com eliminação de HCl. O etóxido formado reage com (-)-esparteína formando o complexo. O íon etóxido eliminado nessa etapa atua arrancando o hidrogênio ácido do nitrometano. O íon nitronato formado se complexa ao nióbio e depois o aldeído. A reação passa pelo **ET A** já mencionado no **Método A**, formando o produto de nitroaldol e regenerando o catalisador.



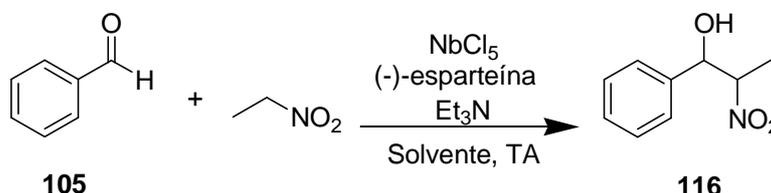
**Esquema 49:** Mecanismo da reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína pelo Método B.

## 5 – Estudo da diastereosseletividade da Reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína

Apesar da reação de Henry enantiosseletiva estar relativamente bem descrita na literatura, a versão diastereosseletiva usando nitroetano ou nitroalcanos de cadeia mais longa é bem menos estudada que a versão enantiosseletiva. Alguns trabalhos descrevem a formação preferencial do isômero *syn*<sup>121</sup> e outros do isômero *anti*,<sup>122</sup> mas nenhuma metodologia é eficiente na formação de um ou outro isômero.

Decidimos investigar o uso do complexo Nb-esparteína na catálise da reação de nitroaldol entre benzaldeído e nitroetano e verificar a eficiência desse catalisador quiral na indução da diastereo e da enantiosseletividade na formação do produto.

As reações foram conduzidas segundo o Esquema 50, utilizando-se 6 equivalentes de nitroetano. As reações em geral são mais lentas que com nitrometano, devido ao maior impedimento estereo do carbânion formado.



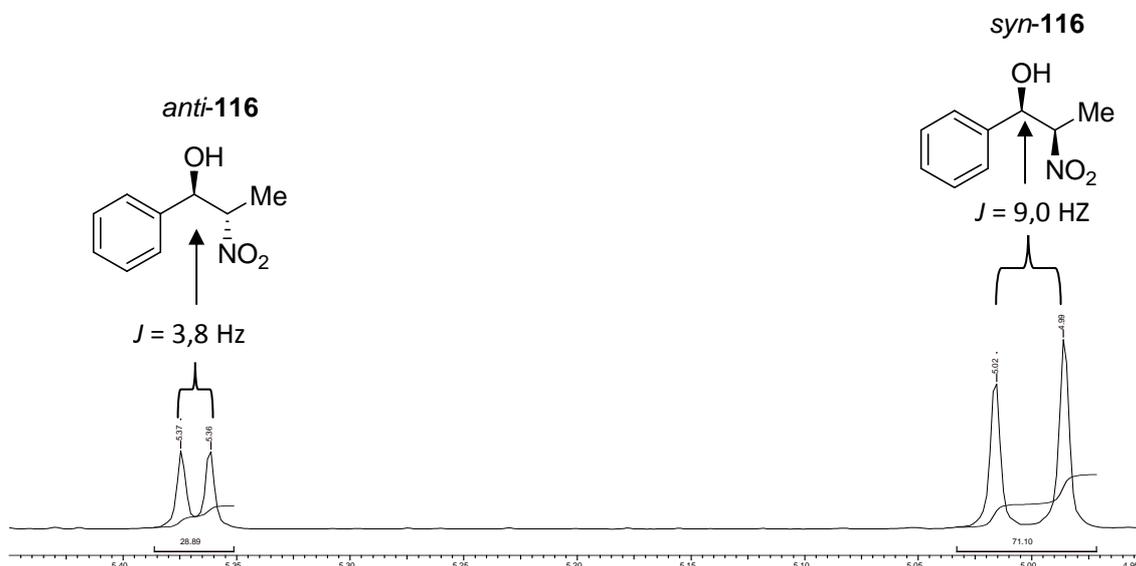
**Esquema 50:** Reação de Henry entre benzaldeído e nitroetano catalisada pelo complexo Nb/esparteína.

O composto **116** foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho, RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. O diastereoisômero majoritário obtido em todas as reações foi o *syn*. Essa atribuição foi feita a partir de comparação dos espectros de RMN-<sup>1</sup>H obtidos com os dados descritos na literatura.<sup>54</sup> O hidrogênio carbinólico no isômero *syn* possui deslocamento químico de 5,00 ppm e aparece como dubleto com  $J = 9,0$  Hz (Figura 28). Já o isômero *anti* possui deslocamento

<sup>121</sup> Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3595.

<sup>122</sup> Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 272.

químico de 5,37 ppm, também aparece como dubleto, mas com  $J = 3,8$  Hz (Figura 32). A diastereosseletividade (*syn:anti*) foi determinada integrando o pico do hidrogênio carbinólico do *anti* e do hidrogênio carbinólico do *syn*, como mostrado na Figura 32. Esse espectro pertence à reação **NE3** onde a proporção *syn:anti* determinada foi de 71,1:28,9.



**Figura 32:** Atribuição da estereoquímica *anti/syn* e determinação da diastereosseletividade do composto **116**.

Os resultados de rendimento, diastereosseletividade e enantiosseletividade obtidos nessa reação são mostrados na Tabela 22. O composto **116** foi obtido em rendimentos que variaram de moderados a excelentes. A maior diastereosseletividade obtida foi na reação **NE3**, já mencionada anteriormente. Essa metodologia é análoga à metodologia **RH15** da reação entre benzaldeído e nitrometano, onde se utilizou 5 mol% de  $\text{NbCl}_5$ , 20 mol% de (-)-esparteína e 10 mol% de  $\text{Et}_3\text{N}$  em tolueno.

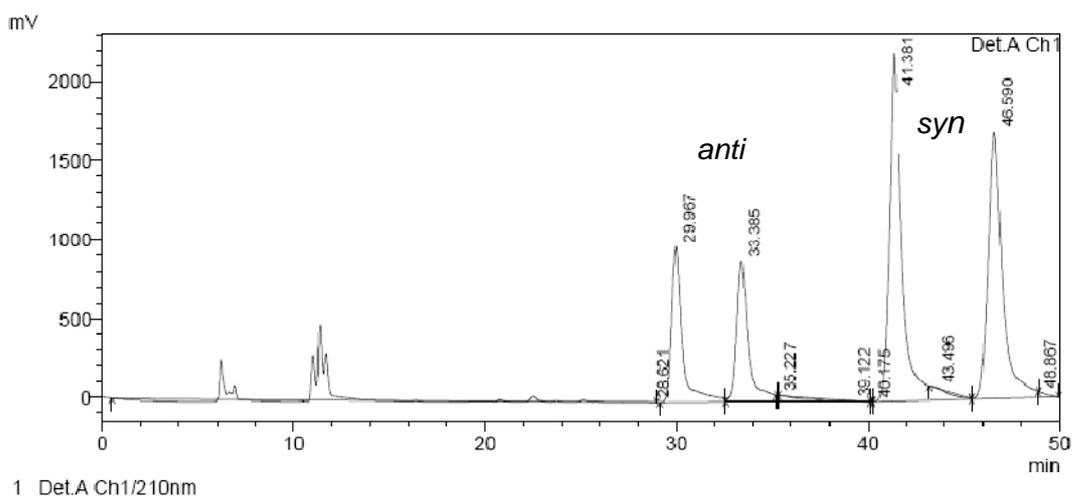
Tabela 22: Reação de Henry do benzaldeído com nitroetano sob diversas condições<sup>a</sup>.

Código	NbCl <sub>5</sub> (%)	(-) esparteína (%)	Et <sub>3</sub> N (%)	Solvente	Rend. (%)	Tempo (h)	Syn/anti <sup>b</sup>	ee (syn/anti) <sup>c</sup> %
NE	5	20	10	MeOH	96	30	61,4:38,6	Racêmico
NE 2	5	10	10	EtOH	63	22	63,8:36:2	Racêmico
NE 3	5	20	10	PhMe	60	48	71,1:28,9	Racêmico
NE 4	-	10	-	PhMe	39	96	64,6/35,4	Racêmico
NE 5	10	10	10	PhMe	45	168	67,0/33,0	ND
NE 6	-	20	-	PhMe	78	168	64,3/35,7	ND
NE 7	5	10	10	PhMe	68	168	64,9/35,1	ND

<sup>a</sup>Todas as reações foram feitas em uma escala de 2 mmol, usando 6 equivalentes de nitroetano, 1 mL de solvente, atmosfera de argônio e temperatura ambiente.

<sup>b</sup> Diastereosseletividade determinada por análise de RMN-<sup>1</sup>H do produto bruto, assinalamento do isômero majoritário *syn* por comparação com a literatura. <sup>c</sup>Excesso enantiomérico determinado por CLAE utilizando coluna Chiralpak AD-H.

Nas reações **NE**, **NE2**, **NE3** e **NE4**, a enantiosseletividade foi determinada através de CLAE com coluna quiral, seguindo as condições descritas na literatura. Nessa injeção, foi possível separar os quatro isômeros gerados na reação. Os dois primeiros picos no cromatograma (Figura 33), com tempos de retenção de 29,9 e 33,3 minutos, correspondem aos dois enantiômeros do isômero *anti* e os outros dois picos com tempos de retenção de 41,3 e 46,6 minutos correspondem aos dois enantiômeros do isômero *syn*. Como pode ser verificado no cromatograma da reação **NE3**, os enantiômeros do *anti* foram formados em quantidades iguais, sendo, portanto racêmicos e o mesmo pode ser observado para o isômero *syn*. A obtenção do produto **116** de forma racêmica foi observada em todas as reações em que se mediu a enantiosseletividade.

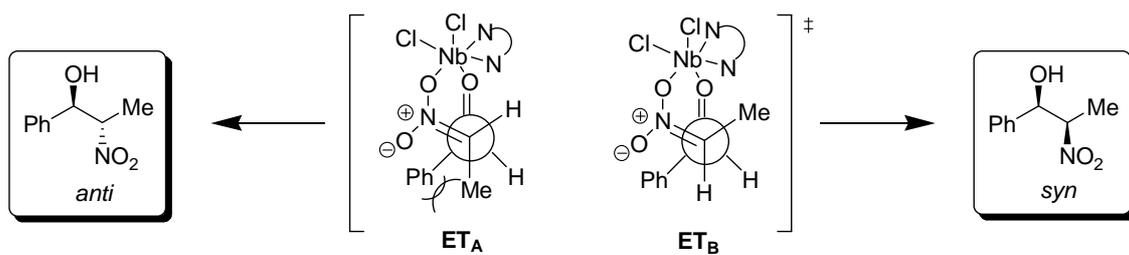


**Figura 33:** Cromatograma da NE3.

Diante desses resultados, concluímos que o complexo Nb-esparteína não foi efetivo como indutor de enantiosseletividade nessa reação, mas foi eficiente na geração do produto **116** em diasterosseletividade que variou de moderada a boa.

Baseado em cálculos teóricos<sup>123</sup> a respeito da reação de Henry diastereosseletiva propomos um estado de transição para explicar a formação majoritária do isômero *syn*. Como reportado por Cossio e colaboradores, nesse estudo teórico, a reação entre o ânion nitronato e o composto carbonílico ocorre via estado de transição cíclico com conformação em cadeira quando os dois grupos são monometalados. Nesse caso, o produto favorecido é o diastereoisômero *syn*. Já quando ocorre bimetalação, o estado de transição favorece a formação do diastereoisômero *anti*, pois o ET ocorre de forma aberta com o nitronato e a carbonila ocupando uma orientação antiperiplanar. Diante do exposto acima, propomos o ET<sub>B</sub> cíclico mostrado na Figura 34, onde o oxigênio carbonílico e o oxigênio do grupo nitro se complexam ao nióbio, formando um estado de transição cíclico em cadeira, com o grupo Ph ocupando uma posição antiperiplanar em relação à Me para evitar repulsão estérea, resultando no aduto de Henry *syn*.

<sup>123</sup> Lecea, B.; Arrieta, A.; Morao, I.; Cossio, F. P. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 20.



**Figura 34:** Estado de transição da reação de nitroaldol favorecendo a formação do diastereoisômero *syn*.

## Conclusões

O complexo Nb-esparteína foi convenientemente preparado a partir de  $\text{NbCl}_5$  e (-)esparteína. A partir dos espectros de RMN- $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi possível fazer algumas considerações a respeito do complexo. Quando EtOH foi utilizado, há fortes indícios de que pelo menos um OEt se ligou ao nióbio. Quando se utilizou 1 equivalente de  $\text{NbCl}_5$  para dois de (-)esparteína, formou-se um novo complexo em que duas moléculas de esparteína estão ligadas ao nióbio. Outras técnicas auxiliares estão em andamento para determinação da estrutura do complexo formado, como: espectrometria de massas, análise elementar e difratometria de raios-X do complexo 1:2, do qual foi obtido um cristal.

O complexo Nb-esparteína atuou como mediador da reação de adição de indol à chalcona **100**, onde quantidades subestequiométricas do complexo foram requeridas. O complexo Nb-esparteína não foi eficiente como indutor quiral na formação do produto **103**.

Esse complexo foi eficientemente empregado na reação de Henry entre nitrometano e benzaldeído, onde quantidades catalíticas de nióbio e esparteína foram utilizados. Encontrou-se que a quantidade ideal de  $\text{NbCl}_5$  e de (-)esparteína necessária para catalisar essa reação é de 5 mol% e 20 mol%, respectivamente, pois com essas quantidades o produto foi formado em excelente rendimento e bom excesso enantiomérico. Os melhores solventes para essa reação foram tolueno, THF e metanol. Diversas considerações mecanísticas foram feitas a respeito desse sistema catalítico. Uma descoberta interessante foi verificada quando se altera a ordem de adição dos reagentes. Quando o aldeído se complexa primeiro ao nióbio, se faz necessário o uso de uma base como  $\text{Et}_3\text{N}$ . Sendo que o tipo de base que se utiliza tem papel determinante na enantiosseletividade da reação, entre as bases testadas, além de  $\text{Et}_3\text{N}$ , piridina também se mostrou eficiente na formação do produto em bom excesso enantiomérico. Alterando-se a ordem de adição, com o nitrometano sendo adicionado primeiro e o aldeído por último, verifica-se que não há necessidade de utilizar uma base, porém nesses casos o produto é formado apenas em excesso enantiomérico moderado. Quando foram estendidas as

metodologias que geraram o produto com maior enantiosseletividade a outros aldeídos, surpreendentemente, os adutos de Henry são obtidos de forma racêmica.

Além da enantiosseletividade, a diastereosseletividade da reação de Henry catalisada pelo complexo Nb-esparteína também foi avaliada, para isso utilizando-se nitroetano e benzaldeído. O produto **116** foi formado em boa diastereosseletividade em favor do isômero *syn*, a partir de um estado de transição cíclico em cadeira proposto. Porém, tanto o isômero *anti* quanto o isômero *syn* foram obtidos de forma racêmica, indicando que o complexo Nb-esparteína não consegue catalisar enantiosseletivamente esse sistema.

## Parte Experimental

### 1- Materiais, Métodos e Equipamentos

Os reagentes (-)-esparteína e  $\text{Nb}(\text{OEt})_5$  foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem tratamento prévio. Todos os aldeídos utilizados também foram obtidos de fontes comerciais e os que se apresentaram como líquidos foram destilados antes do uso. O  $\text{NbCl}_5$  utilizado foi fornecido pela CBMM e em todas as reações ele foi utilizado sob atmosfera de argônio. Os solventes tetrahidrofurano (THF) e éter etílico foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Tolueno foi tratado com sódio metálico e destilado antes do uso. Metanol e etanol foram tratados com iodo e magnésio, destilados e armazenados em peneira molecular 3Å. Trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), diisopropiletilamina (DIPEA) e diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. O magnésio metálico utilizado na reação de Grignard foi previamente ativado com solução de HCl 5%, lavado com  $\text{Et}_2\text{O}$ , seco à pressão reduzida e utilizado em seguida.

As purificações por cromatografia de adsorção foram realizadas em sílica gel (70-230 mesh e 230-400 mesh) através de cromatografia por gravidade, flash e dry-flash. Os eluentes utilizados estão descritos nos procedimentos experimentais. A cromatografia em camada delgada foi realizada utilizando placas de cromatofolhas de alumínio revestidas em sílica gel 60 F 254 (Merck) e poliéster do tipo polygram® sil G/UV<sub>254</sub> (Aldrich) e foram reveladas em iodo ou solução de ácido fosfomolibídico 10% em etanol.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (300 MHz) e de carbono 13 (75,46 MHz) foram adquiridos no espectrômetro Varian Mercury Plus 7,04 T. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expresso em partes por milhão (ppm), tendo o tetrametilsilano (0,00 ppm) como referência interna para os espectros de RMN-<sup>1</sup>H e clorofórmio (77 ppm) ou metanol (49 ppm) para os espectros de RMN-<sup>13</sup>C. As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz) e as multiplicidades dos acoplamentos dos hidrogênios estão abreviadas do seguinte modo: s, singleto; sl, singleto largo; d, dubleto; dd, duplo dubleto; ddd, duplo duplo dubleto; dt, duplo tripleto; dq, duplo quarteto; t,

triplete; q, quarteto e m, multiplete. Os espectros foram processados no programa ACD labs.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro de infravermelho FTIR BOMEM Hartmann e Braun – Michelson MB-100, utilizando pastilhas de KBr e com as frequências de absorção expressas em  $\text{cm}^{-1}$ .

Os ângulos de desvio da luz plano polarizada ( $\alpha$ ) foram medidos em um aparelho ADP 220 Polarimeter equipado com lâmpada de sódio (589 nm).

Os cromatogramas foram obtidos em um CLAE Shimadzu modelo SPD-20A com detector UV/VIS e coluna quiral Chiralcel OD-H ou Chiralpak AD-H e as condições de injeção de cada composto estão descritas no procedimento experimental.

Os nomes dos compostos foram atribuídos segundo o programa ChemDraw Ultra, seguindo as regras da IUPAC.

## 2- Procedimento Experimental

### Preparação dos complexos Nb-esparteína

#### [Nb(Cl)<sub>5-n</sub>(OEt)<sub>n</sub>{(-)-esparteína}]

Em um balão de 10 mL, fechado com septo e sob atmosfera de argônio, contendo 1 mmol de NbCl<sub>5</sub> (0,27 g), foi adicionado 1,0 mL de etanol seco, observando-se forte despreendimento de calor e formação de solução incolor. Em seguida, adicionou-se 1 mmol de (-)-esparteína (0,23 mL) observando-se a formação de solução amarelada. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 5 horas. Após esse período, o solvente foi evaporado e o complexo foi seco em bomba de alto vácuo, obtendo-se um sólido amarelado.

#### Dados Espectroscópicos

**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-1.1):** 3419; 2949; 2739; 2658; 2570; 1632; 1450; 1413; 1155; 1068; 1045; 1015; 984; 966; 934; 880; 598.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, E.1.2):**  $\delta$  1,17 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz); 1,62-2,05 (m, 15H); 2,21 (sl, 1H); 2,28-2,45 (m, 2H); 2,55-2,61 (m, 1H); 3,05-3,17 (m, 2H); 3,37-3,50 (m, 5H); 3,60 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz); 3,74 (dd, 1H,  $J = 14,5$  e 4,0 Hz); 4,20 (d, 1H,  $J = 11,2$  Hz);

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, APT, CD<sub>3</sub>OD, E-1.3):**  $\delta$  18,3; 23,5; 23,5; 23,6; 24,1; 24,5; 28,3; 31,1; 32,8; 33,9; 50,2; 55,7; 57,9; 58,2; 58,8; 63,8; 68,1.

#### [Nb(Cl)<sub>5-n</sub>(OEt)<sub>n</sub>{(-)-esparteína}<sub>2</sub>]

Em um balão de 10 mL, fechado com septo e sob atmosfera de argônio, contendo 1 mmol de NbCl<sub>5</sub> (0,27 g), foi adicionado 1,0 mL de etanol seco, observando-se forte despreendimento de calor e formação de solução incolor. Em seguida, adicionaram-se 2 mmol de (-)-esparteína (0,46 mL), observando-se a formação de solução amarelada. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 5 horas. Após esse período, o solvente

foi evaporado e o complexo foi seco em bomba de alto vácuo. Obteve-se um sólido amarelado.

#### Dados Espectroscópicos

**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-2.1):** 3415; 2936; 2803; 2763; 1640; 1447; 1354; 1286; 1181; 1113; 1044; 883; 578.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, E-2.2):**  $\delta$  1,17 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz); 1,60-2,06 (m, 14H); 2,22 (sl, 1H); 2,29-2,45 (m, 2H); 2,57-2,60 (m, 1H); 3,07-3,16 (m, 2H); 3,35-3,50 (m, 6H); 3,60 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 3,74 (dd, 1H,  $J = 14,1$  e  $4,0$  Hz); 4,21 (d, 1H,  $J = 11,3$  Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, APT, CD<sub>3</sub>OD, E-2.3):**  $\delta$  18,4; 23,3; 23,5; 23,6; 24,1; 24,2; 28,1; 30,9; 32,7; 33,8; 50,0; 55,6; 57,6; 58,3; 63,9; 68,0.

#### [Nb(OEt)<sub>5</sub>{(-)-esparteína}]

Em um balão de 10 mL fechado, com septo e sob atmosfera de argônio, contendo 1 mmol de Nb(OEt)<sub>5</sub> (0,318 g), foi adicionado 1,0 mL de etanol seco. Em seguida, adicionou-se 1 mmol de (-)-esparteína (0,23 mL), observando-se a formação de solução avermelhada. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 5 horas. Após esse período, o solvente foi evaporado e o complexo foi seco em bomba de alto vácuo, obtendo-se um sólido de cor avermelhada.

#### Dados Espectroscópicos

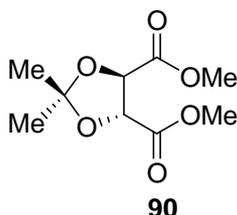
**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-3.1):** 3435; 2992; 1640; 1459; 1391; 1089; 1040; 883; ~690.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, E-3.2):**  $\delta$  1,17 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz); 1,20-1,39 (m, 5H); 1,42-1,48 (m, 1H); 1,52-1,66 (m, 6H); 1,69-1,79 (m, 2H); 1,80-1,89 (m, 2H); 1,92-2,22 (m, 5H); 2,43 (dd, 1H,  $J = 11,4$  e  $3,1$  Hz); 2,60 (dt, 1H,  $J = 11,0$  e  $2,6$  Hz); 2,69-2,85 (m, 3H); 3,59 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, APT, CD<sub>3</sub>OD, E-3.3):**  $\delta$  18,39; 25,6; 25,7; 26,6; 28,2; 30,4; 34,3; 36,9; 53,5; 56,2; 57,3; 58,3; 62,8; 65,4; 67,9.

## Obtenção do 4,5-dicarboxilatodimetílico de (4*R*, 5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (90)

### Método A



A uma mistura de 0,356 g (2,00 mmol) de *L*-tartarato de metila (**65**) e 0,02 g de *p*-TsOH em 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado 0,49 mL (4 mmol) de 2,2-dimetoxipropano. A mistura foi agitada por 23 horas à temperatura ambiente e depois o solvente foi evaporado. Em seguida, a mistura foi diluída com 10 mL de AcOEt e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com 15 mL de H<sub>2</sub>O destilada e 15 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro e evaporada, resultando no produto esperado (e usado na próxima etapa sem purificação prévia) como um óleo claro (0,249 g), em 57% de rendimento.

### Método B

Uma solução contendo 42,0 mmol de *L*-tartarato de metila (7,50 g) (**65**), 0,05 g de *p*-TsOH, 16 mL de benzeno e 50,4 mmol de 2,2-dimetóxiopropano (10,1 mL) foi refluxada por 9 horas, com remoção do azeótropo formado (58 °C) através do aparelho de Dean-Stark. Ao final, o solvente foi evaporado e, em seguida, a mistura foi diluída com 10 mL de AcOEt e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com 15 mL de H<sub>2</sub>O destilada e 15 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro e evaporada, resultando no produto esperado (e usado na próxima etapa sem purificação prévia) como um óleo claro (13,5 g), em 87% de rendimento.

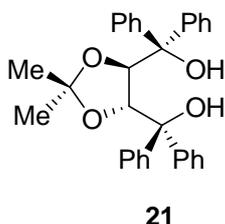
### Dados Espectroscópicos

**IV (filme,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-4.1):** 2993; 2957; 1748; 1438,1370; 1110; 859.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-4.2):**  $\delta$  1,50 (s, 6H); 3,83 (s, 6H); 4,82 (s, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-4.3):**  $\delta$  26,2; 52,7; 76,9; 113,8; 170,0.

### Obtenção do (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-4,5-bis(1-hidróxi-1-benzil-1-fenil)-1,3-dioxolano – TADDOL (21)



Em um balão de duas bocas de 50 mL, com 12,5 mmol de magnésio metálico (0,30 g), foram adicionados 16 mL de Et<sub>2</sub>O seco e 12,5 mmol de brometo de fenila (1,31 mL). Após 1 hora de agitação sob atmosfera de argônio, todo o magnésio havia sido consumido. A essa mistura, sob forte agitação foram adicionados lentamente 2,5 mmol do composto **90** (0,54 g) diluídos em 3 mL de Et<sub>2</sub>O. A reação exotérmica foi controlada com um banho de água e com um condensador adaptado em uma das bocas. Após 1 hora, verificou-se a formação de uma pasta muito viscosa, sendo que a mistura reacional não pôde mais ser agitada magneticamente. Depois desse período, adicionaram-se cuidadosamente 10 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A mistura bifásica resultante foi agitada por 1 hora. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro e evaporada. O sólido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila (9:1). Obteve-se um sólido amarelo (0,64 g) em 56% de rendimento.

P.F. = 191-194 °C

#### Dados Espectroscópicos

IV (filme,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-5.1): 3392; 3208; 3060; 2985; 1447; 1046; 699.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-5.2):  $\delta$  1,03 (s, 6H); 3,45 (s, 2H, OH); 4,59 (s, 2H); 7,22-7,36 (m, 16H), 7,51-7,54 (m, 4H).

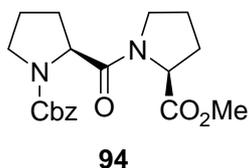
RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-5.3):  $\delta$  27,1; 78,1; 80,8; 109,4; 127,18; 127,21; 127,5; 127,6; 128,0; 128,6; 142,6; 145,8.

#### Tentativa de complexação do TADDOL 21 com NbCl<sub>5</sub>

Em um balão de 10 mL, com 0,030 g de NbCl<sub>5</sub>, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, adicionou-se 0,25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 0,053 g do **TADDOL**, diluído em 0,25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após 31 horas de agitação, o solvente foi evaporado e o bruto seco no vácuo. O espectro de RMN-<sup>1</sup>H não indicou

variação no deslocamento químico dos picos do TADDOL, concluindo-se assim que este não se complexou ao nióbio.

### Obtenção do (2*S*, 2'*S*)-*N*-(*N*-benziloxicarbonilproilil)prolinato de metila (**94**)



A uma solução de 0,69 g de (L)-prolina (6,0 mmol) em 6 mL de MeOH seco, foi adicionado lentamente, via seringa durante 30 minutos, 0,76 mL de SOCl<sub>2</sub> (6,59 mmol), sob banho de gelo e agitação magnética. Depois da adição completa do SOCl<sub>2</sub>, a mistura reacional foi colocada sob refluxo por 24 horas. O solvente foi evaporado, fornecendo um óleo amarelo viscoso.

#### Método A

Em um balão de 10 mL foram adicionados 0,165 g de (S)-prolinato de metila (1,0 mmol), 0,249 g de Cbz-(S)-prolina **95** (1,0 mmol) e 0,049 g de DMAP (0,4 mmol) e 1,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A essa mistura foi adicionado 0,309 g de DCC (1,5 mmol), diluído em 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A mistura foi mantida sob atmosfera de argônio e banho de gelo por 3 horas e depois à temperatura ambiente por 24 horas. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> da reação foi evaporado, a mistura reacional foi diluída em EtOAc gelado e a diciclohexiluréia insolúvel no AcOEt foi removida por filtração. O filtrado foi lavado duas vezes com 15 mL de solução saturada de ácido cítrico, uma vez com 10 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e uma vez com 10 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada e evaporada, resultando num líquido claro e viscoso (0,21 g) em 58% de rendimento.

#### Método B

Em um balão de 50 mL, foram adicionados 1,98 mmol de (S)-prolinato de metila (0,33 g), 1,98 mmol de Cbz-(S)-prolina **95** (0,49 g), 1,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 1,98 mmol de Et<sub>3</sub>N (0,276 mL). A essa mistura, foram adicionados 4 mmol de DCC (0,82 g) diluídos em 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A mistura foi mantida sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente por 20 horas. O CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> da reação foi evaporado, a mistura reacional foi diluída em EtOAc gelado e a diciclohexiluréia insolúvel no AcOEt foi removida por filtração. O filtrado foi lavado duas vezes com 15 mL de solução HCl 2%, uma vez com 10 mL solução saturada de

NaHCO<sub>3</sub> e uma vez com 10 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada e evaporada, resultando num líquido claro e viscoso (0,595 g) em 83% de rendimento.

$[\alpha]_D = -83,7^\circ$  ( $c = 0,1$ ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

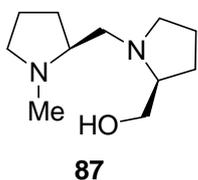
#### Dados Espectroscópicos

**IV (filme,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-6.1):** 2954; 1742; 1704; 1659; 1434; 1360; 1178; 1126; 1089; 1052; 1029; 984; 921; 892; 755; 699; 666.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-6.2):**  $\delta$  1,83-2,24 (m, 8H); 3,31-3,85 (m, 4H); 3,70 (s, 3H); 4,36-4,45 (m, 1H); 4,54-4,62 (m, 1H); 4,96-5,21 (m, 2H); 7,26-7,37 (m, 5H).

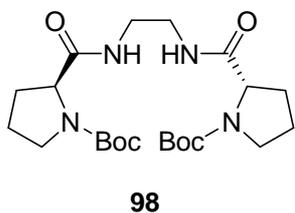
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-6.3):**  $\delta$  24,0; 24,7; 28,5; 29,9; 46,4; 47,0; 52,0; 57,2; 58,4; 66,7; 127,5; 128,1; 128,2; 136,5; 154,8; 170,8; 172,6.

#### Tentativa de obtenção do ((S)-1-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metil)pirrolidin-2-il)metanol (87)



A uma suspensão de 2,68 mmol de LiAlH<sub>4</sub> (0,102 g) em 1,0 mL de THF seco, resfriado sob banho de gelo, foi adicionada uma solução de 0,77 mmol do composto **94** (0,279 g), diluído em 1,5 de THF. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos e depois sob refluxo por 18 horas. Em seguida, a mistura foi resfriada a 0 °C e uma solução de 10% de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 mL) foi adicionada lentamente à mistura reacional. O precipitado branco resultante foi removido por filtração. O filtrado foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporado. O espectro de RMN-<sup>1</sup>H do bruto indicou que o produto desejado não foi formado, havendo apenas a redução do éster.

**Obtenção do (S)-terc-butila-2-(2-((S)-terc-butila-2-carbamoilpirrolina-1-carboxiloil)etilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato (98)**



A uma solução de 10,0 mmol de Boc-prolina **89** (2,15 g) em 30 mL de THF seco, foram adicionados 10,0 mmols de Et<sub>3</sub>N (1,4 mL) a 0°C e agitação magnética. Após 5 minutos, foram adicionados 10,0 mmol de cloroformato de metila (0,77 mL). A mistura foi agitada por 10 minutos e então 5,0 mmol de etilenodiamina foram adicionados lentamente à mistura reacional. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 16 horas e, então, filtrada e lavada com AcOEt. O filtrado foi evaporado e o sólido formado diluído em AcOEt e lavado com água destilada e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada e evaporada, resultando em um sólido branco (2,8 g) em 62% de rendimento.

P.F. = 165 – 167 °C

P.F.(lit.)<sup>114</sup> = 168-170 °C

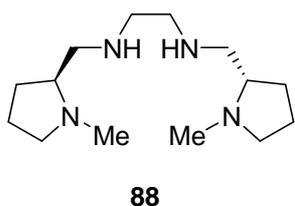
**Dados Espectroscópicos**

**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-7.1):** 3286; 3085; 2978; 1704; 1654; 1542; 1386; 1365; 1164; 1118; 1102; 774.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-7.2):**  $\delta$  1,46 (s, 18H); 1,79-2,24 (m, 8H); 3,17-3,60 (m, 8H); 4,20 (m, 2H); 6,75-6,21 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-7.3):**  $\delta$  24,5; 28,3; 29,1; 31,2; 40,0; 47,1; 60,2; 61,1; 80,1; 173,3.

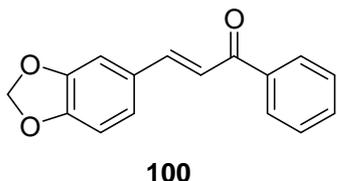
**Tentativa de obtenção do N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metil)etano-1,2-diamina (88)**



A uma suspensão de 30,0 mmol de LiAlH<sub>4</sub> (1,14 g) em 25 mL de THF seco, resfriada sob banho de gelo, foi adicionada uma solução de 3,32 mmol do composto **98** (1,51 g) diluído em 5 mL de THF. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos e depois sob refluxo por 19 horas. Depois, a mistura foi

resfriada a 0 °C e uma solução de 10% de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mL) foi adicionada lentamente à mistura reacional. O precipitado branco resultante foi removido por filtração. O filtrado foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporado. O espectro de RMN-<sup>1</sup>H do bruto indicou que o produto desejado não foi formado.

**(E)-3-(Benzo[d][1.3]dioxol-6-yl)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (100)**



Em um erlenmeyer contendo 25 mL de uma solução de NaOH 10%, adicionaram-se 38 mL de EtOH absoluto. A esta solução resfriada sob banho de gelo, adicionaram-se 3,6 g de benzofenona **101** (30,0 mmol). Após 15 minutos de agitação com o sistema a 0°C, adicionaram-se 4,5 g de piperonal **102** (30,0 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi neutralizada com solução de HCl 10%. O sólido obtido foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada. A chalcona obtida foi purificada por recristalização em EtOH quente. Obteve-se um sólido amarelo (6,95 g) em 92% de rendimento.

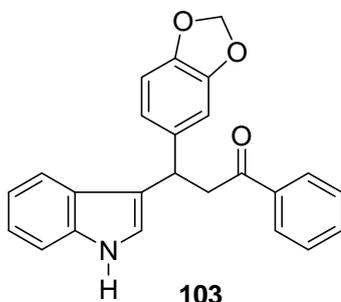
PF = 119-120 °C

**Dados Espectroscópicos**

**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-8.1):** 3065; 2928; 1660; 1598; 1503; 1310; 1104; 770; 698.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-8.2):**  $\delta$  6,02 (s, 2H); 6,84 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz); 7,11 (ddd, 1H,  $J = 0,6, 1,8$  e  $8,0$  Hz); 7,17 (d, 1H,  $J = 1,5$  Hz); 7,37 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz); 7,46-7,61 (m, 3H); 7,74 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz); 7,99-8,02 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-8.3):**  $\delta$  101,6; 106,6; 108,6; 120,1; 125,2; 128,4; 128,6; 129,3; 132,6; 138,3; 144,7; 148,4; 149,9; 190,4.

**3-(Benzo[d][1,3]dioxol-6-il-3-(1H-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ona (103)****Procedimentos Representativos na Adição de Indol a Chalconas****RM 1**

Em um balão de 10 mL, contendo 0,47 mmol de  $\text{NbCl}_5$  (0,128 g), foram adicionados 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 0,47 mmol de (-)-esparteína (0,11 mL). A mistura foi agitada sob atmosfera de argônio por 30 minutos e, em seguida, foi adicionado 1 mmol da chalcona **100** (0,264 g) diluída em 1 mL de diclorometano. Após 30 minutos, foi adicionado 1 mmol de indol **99** (0,117 g). A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Após esse período, o solvente foi evaporado e a mistura foi diluída em 15 mL de EtOAc e lavada com 10 mL de água destilada e 10 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase orgânica foi separada e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente evaporado. O produto foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando hexano/acetato de etila (85:15) como eluente. Obteve-se um sólido avermelhado (0,119 g) em 32% de rendimento.

**RM 3**

Em um balão de 10 mL, contendo 0,24 mmol de  $\text{NbCl}_5$  (0,065 g), foram adicionados 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 0,4 mmol de chalcona **100** (0,106 g) diluída em 1 mL de diclorometano. A mistura foi agitada sob atmosfera de argônio por 30 minutos e, em seguida, foi adicionado 0,24 mmol de (-)-esparteína (0,055 mL). Após 30 minutos, foi adicionado 0,047 g de indol **99** (0,40 mmol). A mistura foi agitada por 48 horas à temperatura ambiente. Após esse período, o solvente foi evaporado e a mistura foi diluída em 10 mL de EtOAc e lavada com 10 mL de água destilada e 10 mL de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . A fase orgânica foi separada e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente evaporado. O produto foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando hexano/acetato de etila (85:15) como eluente. Obteve-se um sólido avermelhado (0,0524 g), em 35% de rendimento.

**RM 6**

Em um balão de 10 mL, contendo 0,4 mmol da chalcona **100** (0,106 g) diluída em 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foi adicionado 0,087 g do complexo [NbCl<sub>5</sub>(esparteína)] previamente preparado. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos sob atmosfera de argônio e à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado 0,52 mmol de indol **99** (0,061 g). A mistura foi agitada por 48 horas à temperatura ambiente. Após esse período, o solvente foi evaporado e a mistura foi diluída em 10 mL de EtOAc e lavada com 10 mL de água destilada e 10 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado. O produto foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando hexano/acetato de etila (85:15) como eluente. Obteve-se um sólido avermelhado (0,0801 g) em 54% de rendimento.

PF= 136-137 °C

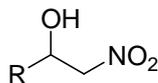
**Dados Espectroscópicos**

**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-9.1):** 3410, 3056, 2887, 1678, 1486, 1244, 1038, 774, 689.

**RMN-<sup>1</sup>H: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-9.2):**  $\delta$  3,65 (dd, 1H,  $J = 6,8$  e  $16,6$  Hz); 3,76 (dd, 1H,  $J = 6,8$  e  $16,6$  Hz); 4,98 (t, 1H,  $J = 6,8$  Hz); 5,75 (s, 2H); 6,69 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz); 6,79 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz), 6,83 (ddd, 1H,  $J = 0,5$ ;  $1,9$  e  $8,0$  Hz); 6,97-7,04 (m, 2H); 7,11-7,17 (m, 1H); 7,31 (dt, 1H,  $J = 0,9$  e  $8,1$  Hz); 7,40-7,45 (m, 3H); 7,51-7,57 (m, 1H); 7,91-7,94 (m, 2H); 8,00 (sl, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-9.3):**  $\delta$  38,0; 45,2; 100,7; 108,0; 108,3; 111,1; 119,2; 119,3; 119,4; 120,7; 121,2; 121,8; 122,1; 126,5; 128,1; 128,6; 133,0; 136,6; 137,0; 138,2; 145,5; 198,6.

O excesso enantiomérico foi determinado por CLAE com coluna quiral OD-H, utilizando mistura hexano:isopropanol 85:15 como eluente, com fluxo de 1,0 mL/min e detecção em 254 nm. Tempos de retenção:  $t_r = 17,9$  min e  $t_r = 25,9$  min.

**Procedimentos representativos da catálise da reação de Henry****Método A****RH 9**

Em um balão de 10 mL, fechado com septo e sob atmosfera de argônio, contendo 0,10 mmol de NbCl<sub>5</sub> (0,027 g), adicionou-se 0,5 mL de MeOH, observando-se a formação de uma solução incolor. Em seguida, foi adicionado 0,20 mmol de (-)-esparteína (0,045 ml), verificando-se a formação de uma solução amarelada. Após 15 minutos de agitação para formação do complexo, adicionaram-se 2,0 mmol do aldeído. Após 15 minutos de agitação, adicionou-se 0,6 mL de nitrometano (12 mmol) e 0,02 mL de Et<sub>3</sub>N (0,2 mmol). A reação foi acompanhada por CCD até o desaparecimento do aldeído. Ao final, o solvente da reação foi evaporado e a mistura resultante foi imediatamente purificada em coluna cromatográfica, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

**RH 15**

Em um balão de 10 mL, fechado com septo e sob atmosfera de argônio, contendo 0,10 mmol de NbCl<sub>5</sub> (0,027 g), adicionou-se 1,0 mL de PhMe, verificando-se a formação de uma coloração alaranjada. Em seguida, foi adicionado 0,40 mmol de (-)-esparteína (0,09 mL), verificando-se a formação de um sólido escuro insolúvel. Após 15 minutos de agitação para formação do complexo, adicionaram-se 2,0 mmol do aldeído. Após 15 minutos de agitação, adicionou-se 0,6 mL de nitrometano (12,0 mmol) e 0,02 mL de Et<sub>3</sub>N (0,20 mmol). A reação foi acompanhada por CCD até o desaparecimento do aldeído. Ao final, o solvente da reação foi evaporado e a mistura resultante foi imediatamente purificada em coluna cromatográfica, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

**RH 16**

Procedimento igual a RH 15 com THF como solvente.

**RH 51 a RH 56**

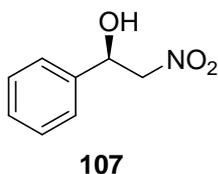
Procedimento igual a RH 15, mudando-se apenas a base utilizada.

**RH 58**

Em um balão de 10 mL, fechado com septo e sob atmosfera de argônio, contendo 0,10 mmol de Nb(OEt)<sub>5</sub> (0,032 g), adicionou-se 1,0 mL de PhMe. Em seguida, foi adicionado 0,4 mmol de (-)-esparteína (0,09 mL). Após 15 minutos de agitação para formação do complexo, adicionaram-se 2,0 mmol do aldeído. Após 15 minutos de agitação, adicionou-se 0,6 mL de nitrometano (12,0 mmol). A reação foi acompanhada por CCD até o desaparecimento do aldeído. Ao final, o solvente da reação foi evaporado e a mistura resultante foi imediatamente purificada em coluna cromatográfica, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

**Método B****RH 18**

Em um balão de 10 mL, fechado com septo e sob atmosfera de argônio contendo 0,10 mmol de NbCl<sub>5</sub> (0,027 g), adicionou-se 1,0 mL de EtOH e 0,01 mmol de (-)-esparteína (0,045 mL). Após 5 minutos, adicionou-se 0,6 mL de nitrometano (12,0 mmol) e, após 10 minutos, foi adicionado 0,2 mL de benzaldeído **105** (20 mmol). A reação foi acompanhada por CCD até o desaparecimento do benzaldeído. Após 23 horas, o solvente da reação foi evaporado e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica com hexano/acetato de etila (85:15) como eluente. O produto foi obtido como um líquido amarelo (0,287 g), em 86% de rendimento.

**Dados dos Adutos de Henry****(R)-2-nitro-1-feniletanol (107)**

Característica: óleo amarelo.

Purificação: coluna cromatográfica hexano/acetato de etila (80:20) como eluente.

Maior ee: 88%.

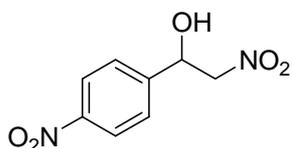
**Dados Espectroscópicos**

**IV (filme,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-10.1):** 3455; 2984; 2922; 1555; 1376; 1045; 734; 700.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-10.2):**  $\delta$  3,02 (s, 1H, OH); 4,49 (dd, 1H,  $J = 13,2$  e 3,1 Hz); 4,59 (dd, 1H,  $J = 13,2$  e 9,2 Hz); 5,42-5,45 (m, 1H); 7,40-7,35 (m, 5H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-10.3):**  $\delta$  70,8; 81,0; 125,8; 128,8; 129,3; 138,1.

O excesso enantiomérico foi determinado por CLAE 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:  $t_r$  (R) = 12,1 min e  $t_r$  (S) = 14,7 min.

**2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (106)****106**

Característica: óleo amarelo.

Purificação: coluna cromatográfica hexano/acetato de etila (85:15) como eluente.

Maior ee: obtido racêmico.

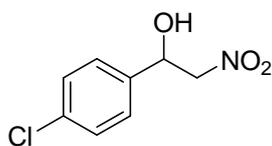
**Dados Espectroscópicos**

**IV (filme,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-11.1):** 3518; 3114; 3081; 2922; 2855; 1555; 1519; 1348; 1084; 857.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-11.2):**  $\delta$  3,15 (d, 1H, OH,  $J = 3,8$  Hz); 4,55-4,64 (m, 2H); 5,61-5,63 (m, 1H); 7,61-7,66 (m, 2H); 8,26-8,30 (m, 2H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-11.3):**  $\delta$  69,9; 80,6; 124,0; 126,9; 145,3; 147,9.

O excesso enantiomérico foi determinado por CLAE 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:  $t_r$  (R) = 21,1 min e  $t_r$  (S) = 26,7 min.

**1-(4-clorofenil)-2-nitroetanol (109)****109**

Característica: óleo claro.

Purificação: coluna cromatográfica hexano/acetato de etila (85:15) como eluente.

Maior ee: obtido racêmico.

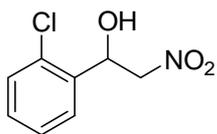
**Dados Espectroscópicos**

**IV (filme,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-12.1):** 3427; 2924; 2851; 1552; 1491; 1378; 1085; 1012; 900; 831; 739.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-12.2):**  $\delta$  3,08 (s, 1H, OH); 4,49 (dd, 1H,  $J = 13,3$  e 3,1 Hz); 4,57 (dd, 1H,  $J = 13,3$  e 9,2 Hz); 5,44 (d, 1H,  $J = 9,2$  Hz); 7,33-7,40 (m, 4H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-12.3):**  $\delta$  70,3; 81,0; 127,3; 129,2; 134,8; 136,5.

O excesso enantiomérico foi determinado por CLAE 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:  $t_r$  (R) = 12,1 min e  $t_r$  (S) = 15,1 min.

**1-(3-clorofenil)-2-nitroetanol (110)**

110

Característica: óleo amarelo.

Purificação: coluna cromatográfica hexano/acetato de etila (85:15) como eluente.

Maior ee: obtido racêmico.

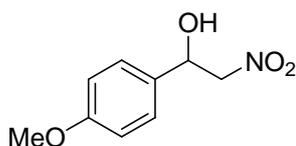
**Dados Espectroscópicos**

**IV (filme,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-13.1):** 3439; 2924; 2864; 1556; 1463; 1378; 1037; 763; 614.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-13.2):**  $\delta$  3,20 (s, 1H, OH); 4,45 (dd, 1H,  $J = 13,7$  e 9,8 Hz); 4,67 (dd, 1H,  $J = 13,7$  e 2,4 Hz); 5,83-5,86 (m, 1H); 7,26-7,40 (m, 3H); 7,66 (dd, 1H,  $J = 7,5$  Hz e 1,8 Hz).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-13.3):**  $\delta$  67,8; 79,3; 127,5; 127,6; 129,6; 129,9; 131,4; 135,5.

O excesso enantiomérico foi determinado por CLAE 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:  $t_r$  (R) = 9,7 min e  $t_r$  (S) = 10,3 min.

**1-(4-metoxifenil)-2-nitroetanol (111)**

111

Característica: óleo amarelo.

Purificação: coluna cromatográfica hexano/acetato de etila (90:10) como eluente.

Maior ee: obtido racêmico.

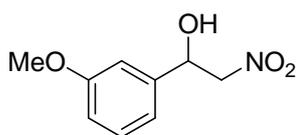
**Dados Espectroscópicos**

**IV (filme,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-14.1):** 3419; 2924; 2859; 1559; 1515; 1462; 1381; 1249; 1028; 839.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-14.2):**  $\delta$  2,77 (d, 1H, OH,  $J = 4,4$  Hz); 3,82 (s, 3H); 4,48 (dd, 1H,  $J = 13,2$  e 3,3 Hz); 4,60 (dd, 1H,  $J = 13,2$  e 9,7 Hz); 5,40 (ddd, 1H,  $J = 9,7$ ; 4,4 e 3,3 Hz); 6,92 (d, 2H,  $J = 9,2$  Hz); 7,32 (d, 2H, 9,2 Hz).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-14.3):**  $\delta$  55,3; 70,6; 81,2; 114,3; 127,2; 130,2; 159,9.

O excesso enantiomérico foi determinado por CLAE 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:  $t_r$  (R) = 17,2 min e  $t_r$  (S) = 22,1 min.

**1-(3-metóxfenil)-2-nitroetanol (112)**

112

Característica: óleo amarelo.

Purificação: coluna cromatográfica hexano/acetato de etila (90:10) como eluente.

Maior ee: obtido racêmico

**Dados Espectroscópicos**

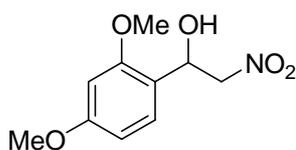
**IV (filme,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-15.1):** 3423; 2928; 2855; 1555; 1462; 1374; 1341; 1035; 879.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-15.2):**  $\delta$  3,14 (sl, 1H, OH); 3,81 (s, 3H); 2,49 (dd, 1H,  $J = 13,4$  e 3,0 Hz); 4,58 (dd, 1H,  $J = 13,4$  e 9,3 Hz); 5,41 (dd, 1H,  $J = 9,3$  Hz e 3,0 Hz); 6,88 (m, 1H); 6,95 (m, 2H); 7,29 (dd, 1H,  $J = 8,2$  e 4,0 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-15.3):** δ 55,0; 70,6; 81,0; 111,3; 114,0; 118,0; 129,8; 140,0; 159,6.

O excesso enantiomérico foi determinado por CLAE 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<sub>r</sub> (R) = 18,7 min e t<sub>r</sub> (S) = 23,9 min.

### 1-(2,4-dimetoxifenil)-2-nitroetanol (113)



113

Característica: óleo amarelo.

Purificação: coluna cromatográfica hexano/acetato de etila (90:10) como eluente.

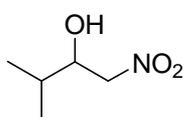
### Dados Espectroscópicos

**IV (filme, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>, E-16.1):** 3419; 2932; 2864; 1552; 1459; 1205; 1028; 875.

**RMN-<sup>1</sup>H: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-16.2):** δ 3,09 (d, 1H, OH, J = 5,2 Hz); 3,82 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,59 (m, 2H); 5,55 (m, 1H); 6,47 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 6,52 (dd, 1H, J = 8,3 e 2,2 Hz); 7,32 (d, 1H, J = 8,3 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-16.3):** δ 55,4; 55,5; 67,8; 80,0; 98,7; 104,5; 118,4; 128,1; 157,2; 161,2.

### 3-metil-1-nitrobutan-2-ol (114)



114

Característica: óleo claro.

Purificação: coluna cromatográfica hexano/acetato de etila (85:15) como eluente.

Maior ee: obtido racêmico.

### Dados Espectroscópicos

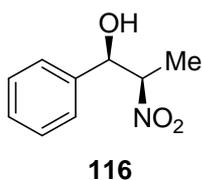
**IV (filme, ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>, E-17.1):** 3423; 2928; 2856; 1560; 1459; 1387.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-17.2):** δ 0,98 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,00 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 1,74-1,86 (m, 1H); 2,98 (d, 1H, OH, J = 5,3 Hz); 4,07-4,14 (m, 1H); 4,41 (dd, 1H, J = 12,8 e 8,8 Hz); 4,48 (dd, 1H, J = 12,8 e 3,1 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-17.3):** δ 17,4; 18,4; 31,7; 73,3; 79,3.

O excesso enantiomérico foi determinado por CLAE 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:  $t_r$  (R) = 33,3 min e  $t_r$  (S) = 37,5 min.

### 2-nitro-1-fenilpropan-1-ol (syn) (116)



#### NE

Em um balão de 10 mL fechado com septo e sob atmosfera de argônio contendo 0,013 g de  $\text{NbCl}_5$  (0,05 mmol), adicionou-se 1,0 mL de MeOH. Em seguida foi adicionado 0,045 ml de (-)-esparteína (0,2 mmol). Após 15 minutos de agitação para formação do complexo, adicionou-se 0,12 mL de benzaldeído (1 mmol). Após 15 minutos de agitação, adicionou-se 0,43 mL de nitroetano (6 mmol) e 0,01 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,1 mmol). A reação foi acompanhada por CCD até o desaparecimento do aldeído. Ao final, o solvente da reação foi evaporado e a mistura resultante foi imediatamente purificada em coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

#### Dados Espectroscópicos

**IV (filme,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ , E-18.1):** 3431; 2932; 2860; 1552; 1459; 1374; 1358; 1048; 702.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-18.2):**  $\delta$  1,30 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz, *syn*); 1,48 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz, *anti*); 2,72 (sl, 1H, OH, *syn*); 2,81 (sl, 1H, OH, *anti*); 4,68 (dq, 1H,  $J = 6,6$  e 3,8 Hz, *anti*); 4,77 (dq, 1H,  $J = 9,0$  e 6,9 Hz, *syn*); 5,00 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, *syn*); 5,37 (d, 1H,  $J = 3,8$  Hz, *anti*); 7,30-7,44 (m, 5H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-18.3):**  $\delta$  12,0(*anti*); 16,2 (*syn*); 73,8 (*anti*); 76,1 (*syn*); 87,3 (*anti*); 88,3 (*syn*); 125,8 (*anti*); 126,8 (*syn*); 128,3 (*anti*); 128,5 (*syn*); 128,8 (*anti*); 129,0 (*syn*); 138,2 (*anti*); 138,4 (*syn*).

O excesso enantiomérico foi determinado por CLAE com coluna quiral AD-H, utilizando mistura hexano:isopropanol 93,75:6,25 como eluente, com fluxo de 0,5 mL/min e detecção em 210 nm. Tempo de retenção:  $t_r = 29,9$  e 33,3 min (*anti*),  $t_r = 41,3$  e 46,6 min (*syn*).

## Referências Bibliográficas

- 1) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, **1994**.
- 2) a) *Chem. Eng. News* **1990**, 68, 26; b) Borman, S. *Chem. Eng. News* **1990**, 68, 9.
- 3) Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1992**, 70, 46.
- 4) Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **2001**, 79, 45.
- 5) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Hiamamoto, H.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis* vol. I–III, Springer-Verlag, Berlin, **2000**.
- 6) Trost, B. M. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, 101, 5348.
- 7) Bohn, C.; Gladysz, J. A. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2761.
- 8) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* p. 2, John Wiley & Sons, New York, **1994**.
- 9) Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.
- 10) Bredig G.; Fiske, P. S. *Biochem Z* **1912**, 46, 7.
- 11) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.
- 12) Knowles, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1998.
- 13) Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.
- 14) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445
- 15) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.
- 16) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *Chem. Commun.* **1972**, 10.
- 17) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.
- 18) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, O. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946.
- 19) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. (Monsanto Corporation) U.S. Patent 4261919-A, **1981**.
- 20) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932.
- 21) Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8518.
- 22) Fryzuk, M. B.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6262.
- 23) Saito, T.; Yokozawa, T.; Zhang, X.; Sayo, N. (Takasago International Corporation) U.S. Patent 5, 872, 273, **1999**.
- 24) Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062.
- 25) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029.
- 26) Fache, F.; Schultz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2159.
- 27) Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3161.
- 28) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325.
- 29) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3119.
- 30) Evans, D. A.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9959.
- 31) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857.
- 32) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 92.
- 33) Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4378.

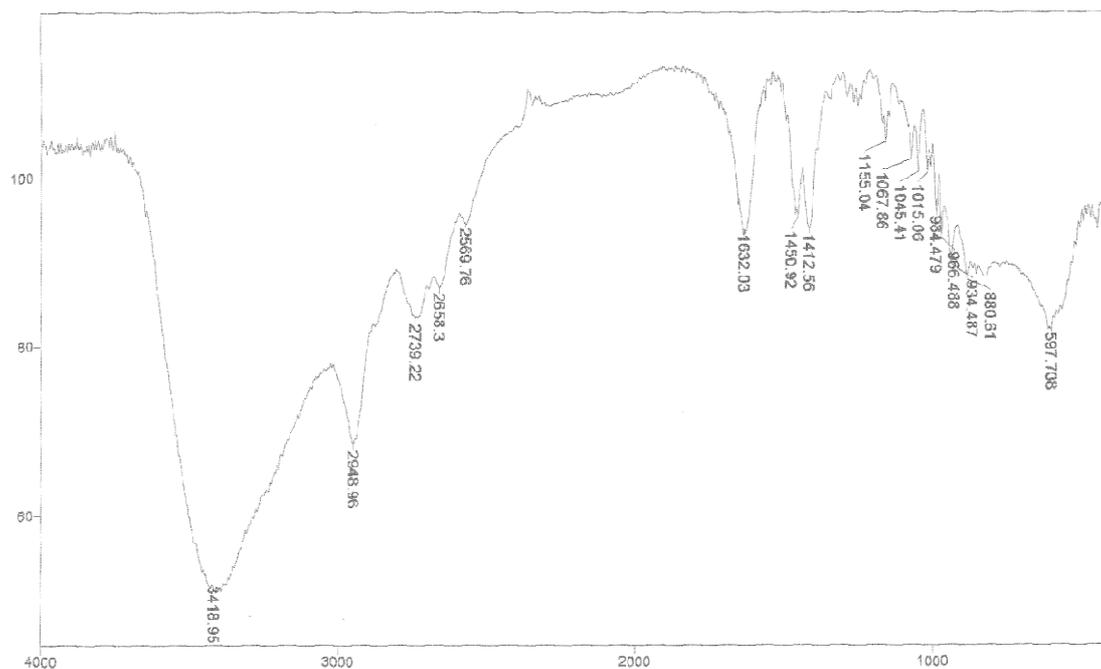
- 34) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187.
- 35) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4168.
- 36) Henry, L. C. R. *Hebd. Seances. Acad. Sci* **1895**, 120, 1265.
- 37) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Cap. 3, p. 30, Wiley-VCH: New York, **2001**.
- 38) Revisão da reação de Nef: Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017.
- 39) Ono, N.; Miyake, H.; Kamimura, A.; Tsukui, N.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2957.
- 40) Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis* **1991**, 423.
- 41) Revisão sobre reação de Henry assimétrica: a) Luzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 915. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5442. c) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3315. d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561.
- 42) Sasai, H.; Takeyuki, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4418.
- 43) Takaoka, E.; Yoshikawa, N.; Yamada, Y.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **1997**, 46, 157.
- 44) Kowalczyk, R.; Sidorowicz, L.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2310.
- 45) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2621.
- 46) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ashizawa, T.; Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 614.
- 47) Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Pal, U.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13167.
- 48) Kowalczyk, R.; Sidorowicz, L.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2581.
- 49) Liu, X-G.; Jiang, J. J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2007**, 18, 2773.
- 50) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692.
- 51) Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4903.
- 52) Blay, G.; Domingo, L. R.; Olmos, V. R.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4725.
- 53) Bulut, A.; Aslan, A.; Dogan, O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7373.
- 54) Liu, S.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1831.
- 55) Maheswaran, H.; Prasanth, K. L.; Krishna, G. G.; Ravikumar, K.; Sridhar, B. Kantan, M. L. *Chem. Commun.* **2006**, 4066.
- 56) Sasai, H.; Yamada, Y. M. A.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 12313.
- 57) Sasai, H.; Itoh, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 855.
- 58) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Arai, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 34, 2657.
- 59) Gogoi, N.; Boruwa, J.; Barua, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7581.
- 60) Corey, E. J.; Zhang, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1931.
- 61) Allmendinger, L.; Bauschke, G.; Paintner, F. F. *Synlett* **2005**, 2615.

- 62) Li, Y.; Feng, J. P.; Wang, W. H.; Chen, J.; Cao, J. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2344.
- 63) Artigo de revisão sobre bispidinas quirais: Breuning, M.; Steiner, M.; *Synthesis* **2008**, 2841.
- 64) Stenhouse, J. *Ann. Chem. Pharm.* **1851**, *78*, 1.
- 65) Clemo, G. R.; Raper, R. *J. Chem. Soc.* **1933**, 644.
- 66) Seeger, R.; Neumann, H. G. *Inst. Pharmakol. Toxikol.* **1992**, *132*, 1577.
- 67) (a) Ruenitz, P. C.; Mokler, C. M. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1668. (b) Senges, J.; Ehe, L. *Arch. Pharmacol.* **1973**, *280*, 265. (c) Reuter, N.; Heeg, E.; Haller, U. *Arch. Pharmacol.* **1971**, *268*, 323.
- 68) (a) Van Voorhus, L. W.; Dunn, L. J.; Heggen, D. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1966**, *94*, 230. (b) Gawecka, I.; Szonert, M. *Acta Phys. Pol.* **1969**, *20*, 165.
- 69) Wink, M.; Meibner, C.; Witte, L. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 139.
- 70) Galasso, V.; Asaro, F.; Berti, F.; Kovac, B.; Habus, I.; Sacchetti, A. *Chem. Phys.* **2003**, *294*, 155.
- 71) Jasiewicz, B.; Sikorska, E.; Khmelinskii, I. V.; Warzajtis, B.; Rychlewska, U.; Boczon, W.; Sikorski, M. *J. Mol. Struct.* **2004**, *707*, 89.
- 72) Lorber, C.; Choukroun, R.; Costes, J. P.; Donnadieu, B.; *C. R. Chimie* **2002**, *5*, 251.
- 73) Intini, F. P.; Pacifico, C.; Pellicani, R. Z.; Roca, V.; Natile, G. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 1606.
- 74) Jensen, D. R.; Pugsley, J. S.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7475.
- 75) Revisão sobre síntese estereosseletiva usando reagentes de alquilítio/esparteína: Hoppe, D.; Hense, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282.
- 76) Hoppe, D.; Zschage, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 69.
- 77) Hoppe, D.; Hintze, F.; Tebben, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422.
- 78) Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7725.
- 79) Brown, D. In "The Chemistry of Niobium and Tantalum", *Comprehensive Inorganic Chemistry*, vol. 3, p. 553, **1973**.
- 80) Hubert-Pfalzgraf, L. G. "Niobium and Tantalum: Inorganic and Coordination Chemistry", *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, vol. 3, p. 2444, **1996**.
- 81) Schelewitz, J. H. In "Niobium and Niobium Compounds", *Encyclopedia of Chemical Technology*, vol. 17, p. 43, **1996**.
- 82) Nowak, I.; Ziolk, M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3603.
- 83) a) Andrade, C. K. Z. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *1*, 333. b) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O. *Mini Rev. Org. Synth.* **2006**, *3*, 271.
- 84) Grosse, A. V.; Ipatieff, V. N. *J. Org. Chem.* **1937**, *1*, 559.
- 85) Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4639.
- 86) Howarth, J.; Gillespie, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6011.
- 87) Constantino, M. G.; Junior, V. L.; Aragão, V. *Molecules* **2001**, *6*, 770.
- 88) Constantino, M. G.; Junior, V. L.; da Silva, G. V. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 369.
- 89) Andrade, C. K. Z.; Azevedo, N. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6473.
- 90) Andrade, C. K. Z.; Oliveira, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1935.

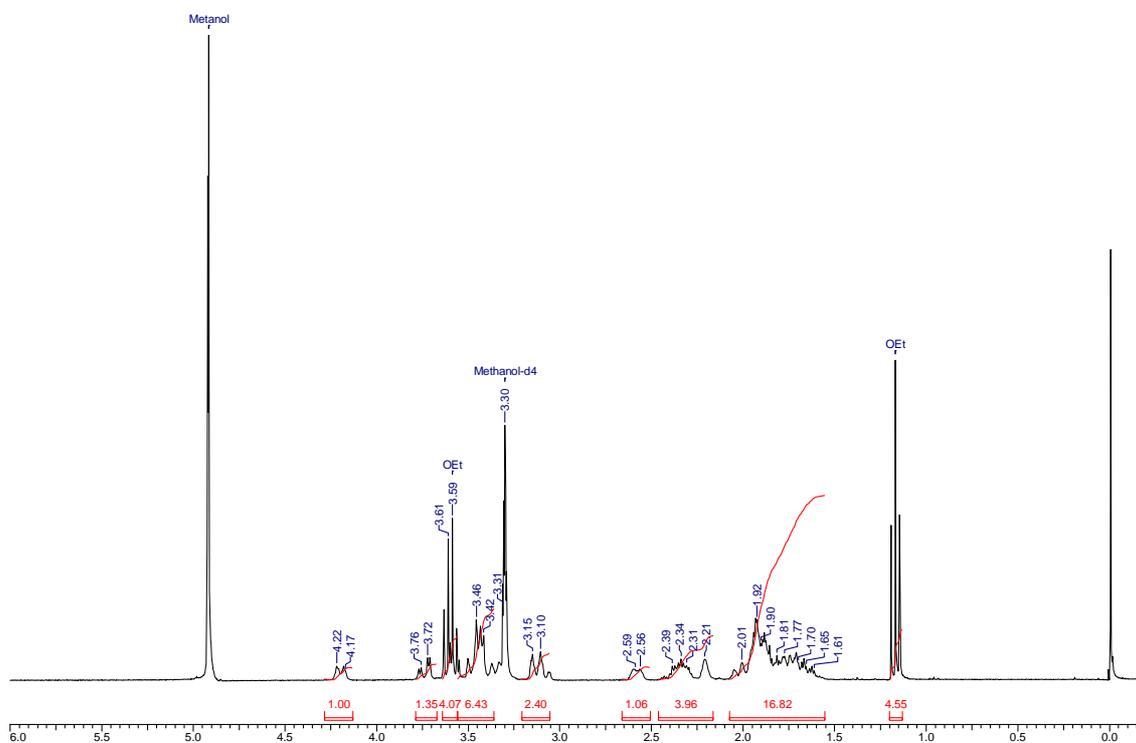
- 91) Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Silveira, D. P.; Rodrigues, J. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 813.
- 92) Andrade, C. K. Z.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 1189.
- 93) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Russowsky, D.; Godoy, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*(3B), 535.
- 94) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Magalhães, L. A.; Panisset, C. M. A.; Kalil, P. P. *Lett Org. Chem.* **2004**, *1*, 109.
- 95) Wang, R.; Li, B. G.; Huang, T. K.; Shi, L.; Lu, X. X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2071.
- 96) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Naidu, J. J.; Sadashiv, S. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 926.
- 97) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eeshwaraiah, B.; Reddy, P. N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 875.
- 98) Hotha, S. Tripathi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4555.
- 99) Oliveira, R. N.; Melo, A. C. N.; Srivastava, R. M.; Sinou, D. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2607.
- 100) Leelavathi, P.; Kumar, S. R. *J. Mol. Cat. A. Chem.* **2005**, *240*, 99.
- 101) Colleti, S. L.; Halterman, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 99.
- 102) Howarth, J.; Gillespie, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6011.
- 103) Miyazaki, T.; Katsuki, T. *Synlett* **2003**, 1046.
- 104) Howarth, J.; Gillespie, K. *Molecules* **2000**, *5*, 993.
- 105) Kobayashi, S.; Arai, K.; Shimizu, H.; Ihori, Y.; Ishitani, H.; Yamashita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 761.
- 106) Arai, K.; Salter, M. M.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 955.
- 107) Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8103.
- 108) Egami, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5171.
- 109) Amini, M. M.; Mirzaee, M.; Yaganeh, F.; Khavasi, H. R. Mirzaei, P.; Ng, S. W. *Transition Met. Chem.* **2008**, *33*, 79.
- 110) Narasaka, K.; Inoue, M.; Okada, N. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1109.
- 111) Carmack, M.; Kelley, C. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2171.
- 112) a) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1978**, 219.  
b) Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4111.
- 113) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 2351.
- 114) Da Silva, J. A.; Feleman, J.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; Villar, J. D. F. *Spectroscopy Lett.* **2002**, *35*, 643.
- 115) Alcón, M. J.; Iglesias, M.; Sánchez, F.; Viani, I. *J. Orgmet. Chem.* **2000**, *601*, 284.
- 116) Revisão sobre reação de Friedel-Crafts enantiosseletiva: Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S. Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199.
- 117) Rocha, R. O.; *Estudo Estereosseletivo das Reações de Adições Nucleofílicas a Íons N-acilimínio, Adição Aldólica, Adições do tipo Mannich e Adições Conjugadas, Mediadas por NbCl<sub>5</sub>*, Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade de Brasília, **2007**.
- 118) Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Gul, L. A.; Hadfield, J. A.; Khan, N. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 421.

- 119) Blay, G.; Fernández, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Organic Lett.* **2007**, *9*, 2601.
- 120) Bandini, M.; Fagioli, M.; Melchiorre, P.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5843.
- 121) Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3595.
- 122) Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 272.
- 123) Lecea, B.; Arrieta, A.; Morao, I.; Cossio, F. P. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 20.

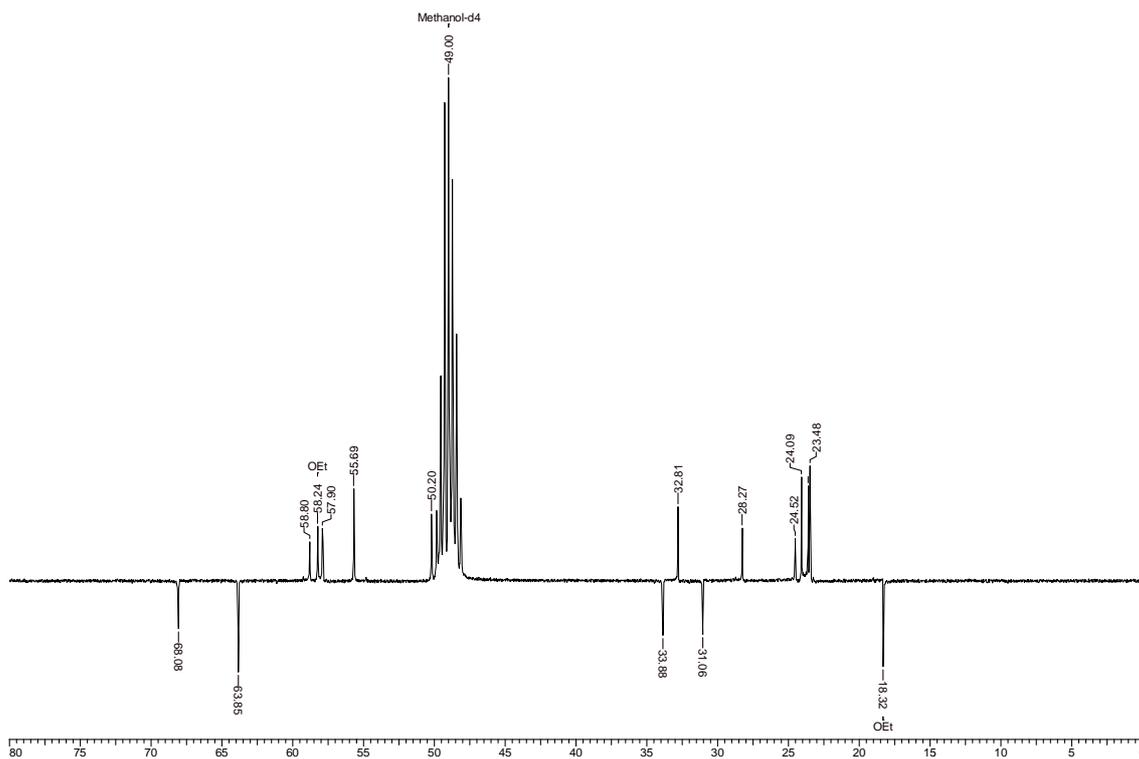
# Anexos



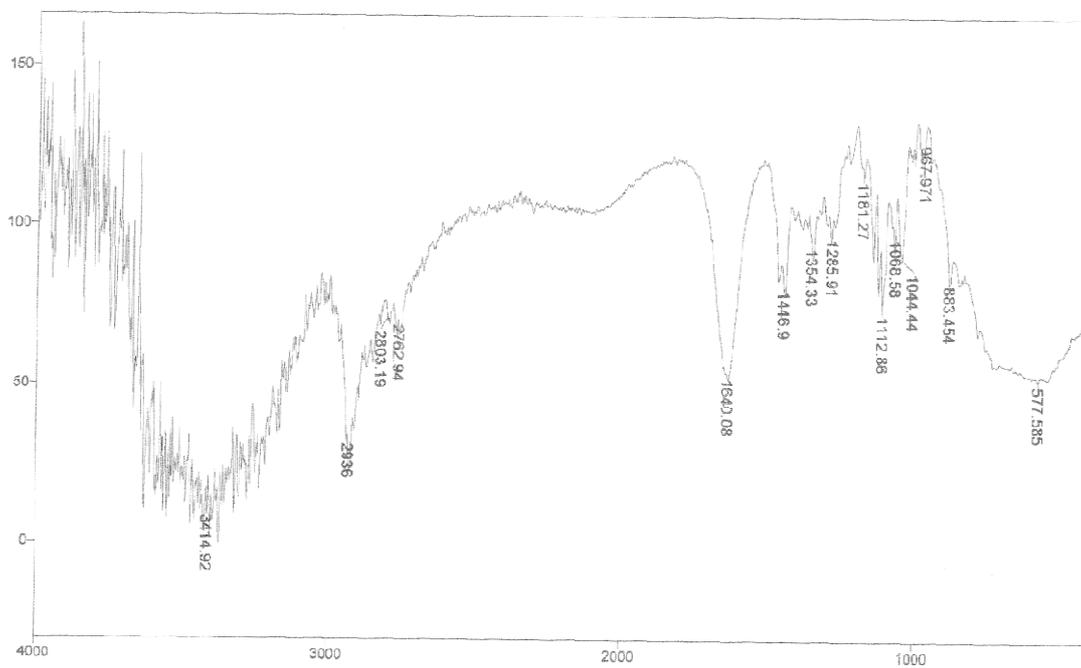
**Espectro E-1.1: Infravermelho KBr do complexo  
[NbCl<sub>5-n</sub>(OEt)<sub>n</sub>{(-)-esparteína}].**



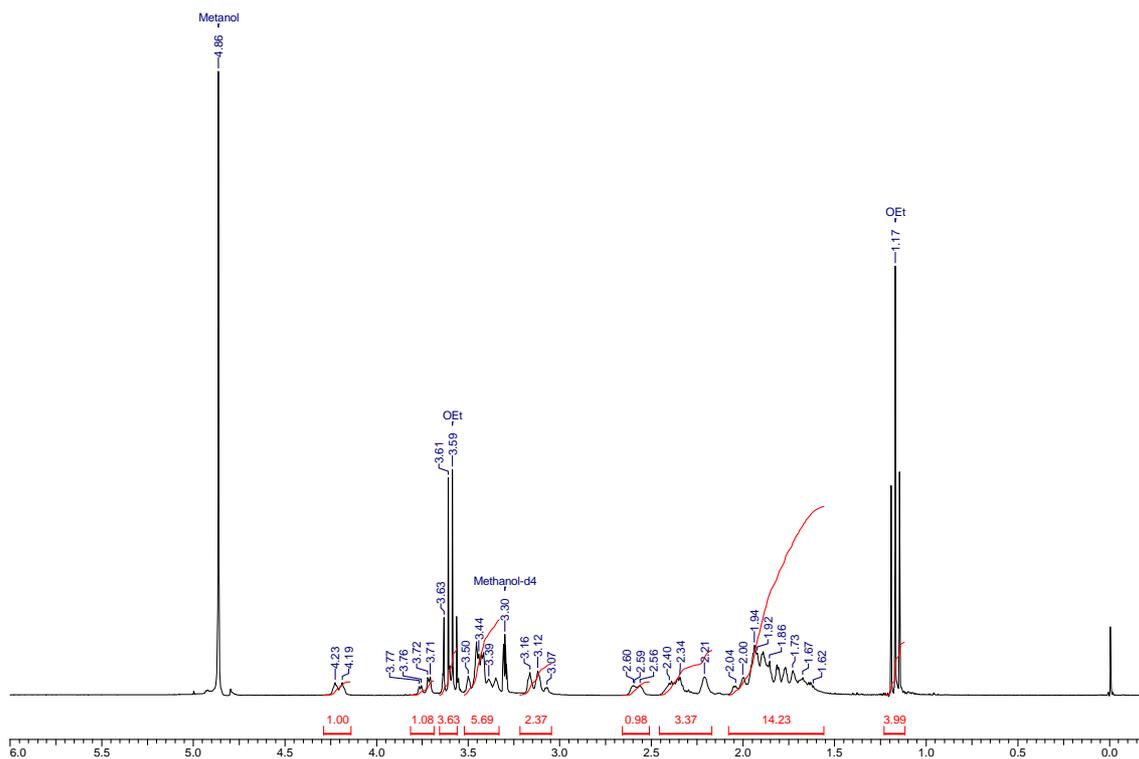
**Espectro E-1.2: (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do complexo  
[NbCl<sub>5-n</sub>(OEt)<sub>n</sub>{(-)-esparteína}].**



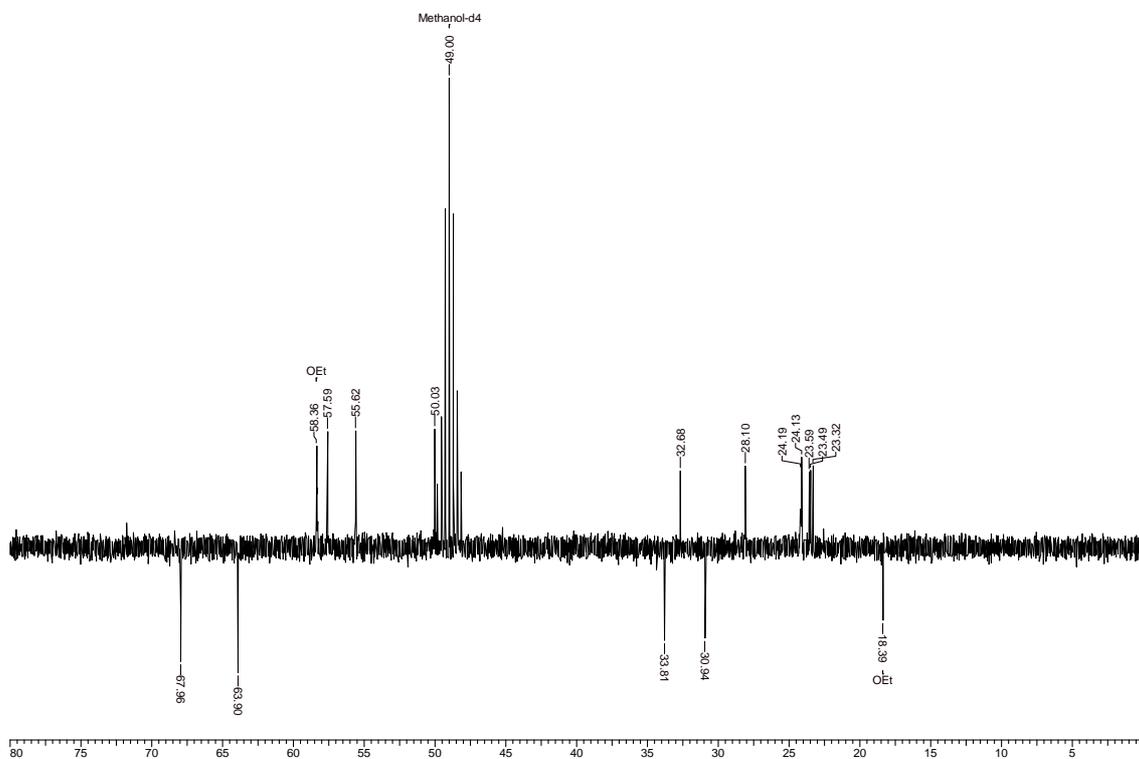
**Espectro E-1.3:** (RMN- $^{13}\text{C}$  (APT), 75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do complexo  $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}]$ .



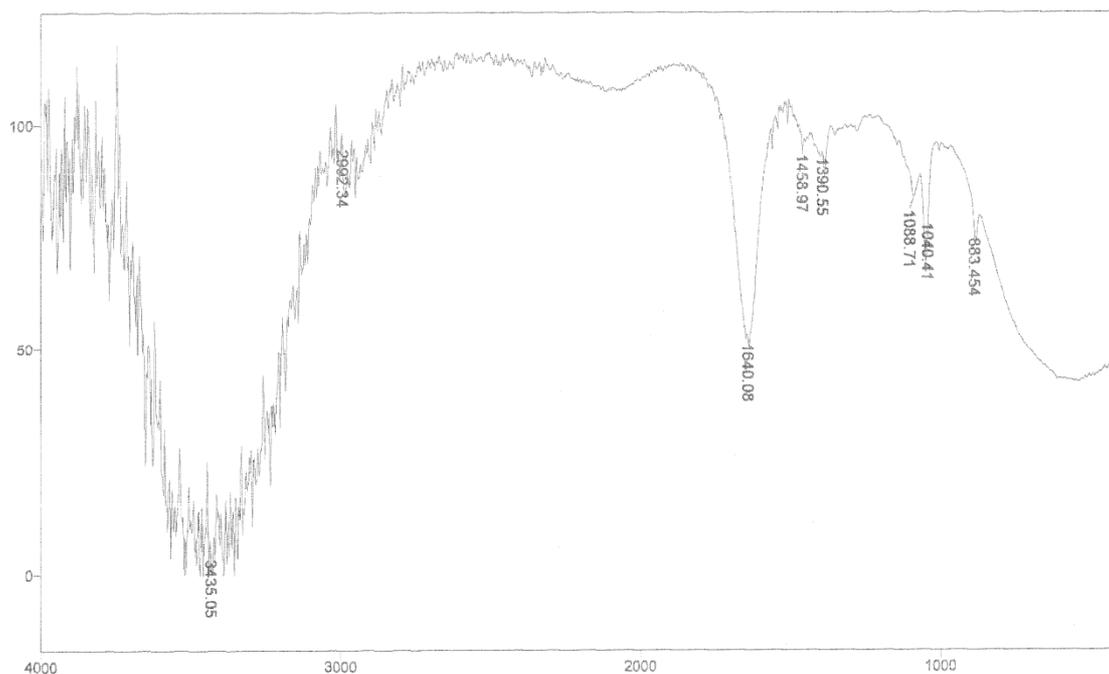
**Espectro E-2.1:** Infravermelho KBr do complexo  $[\text{Nb}(\text{Cl})_{5-n}(\text{OEt})_n\{(-)\text{-esparteína}\}]_2$



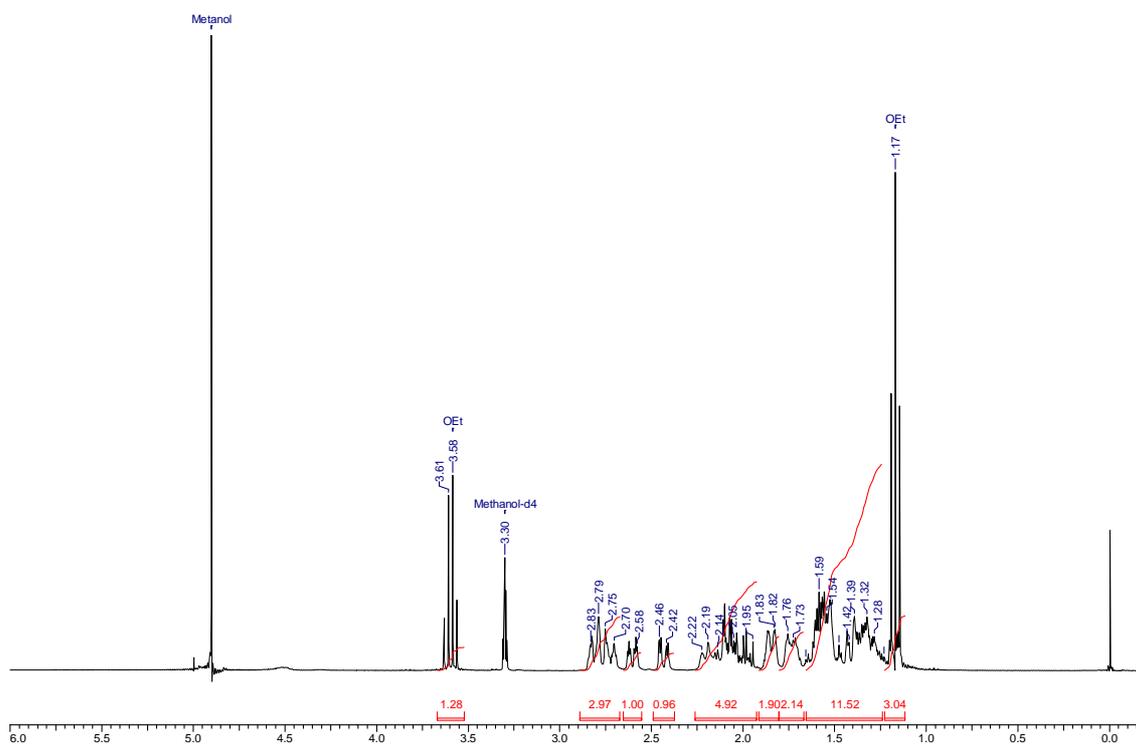
**Espectro E-2.2: (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do complexo  
[Nb(Cl)<sub>5-n</sub>(OEt)<sub>n</sub>{(-)-esparteína}<sub>2</sub>]**



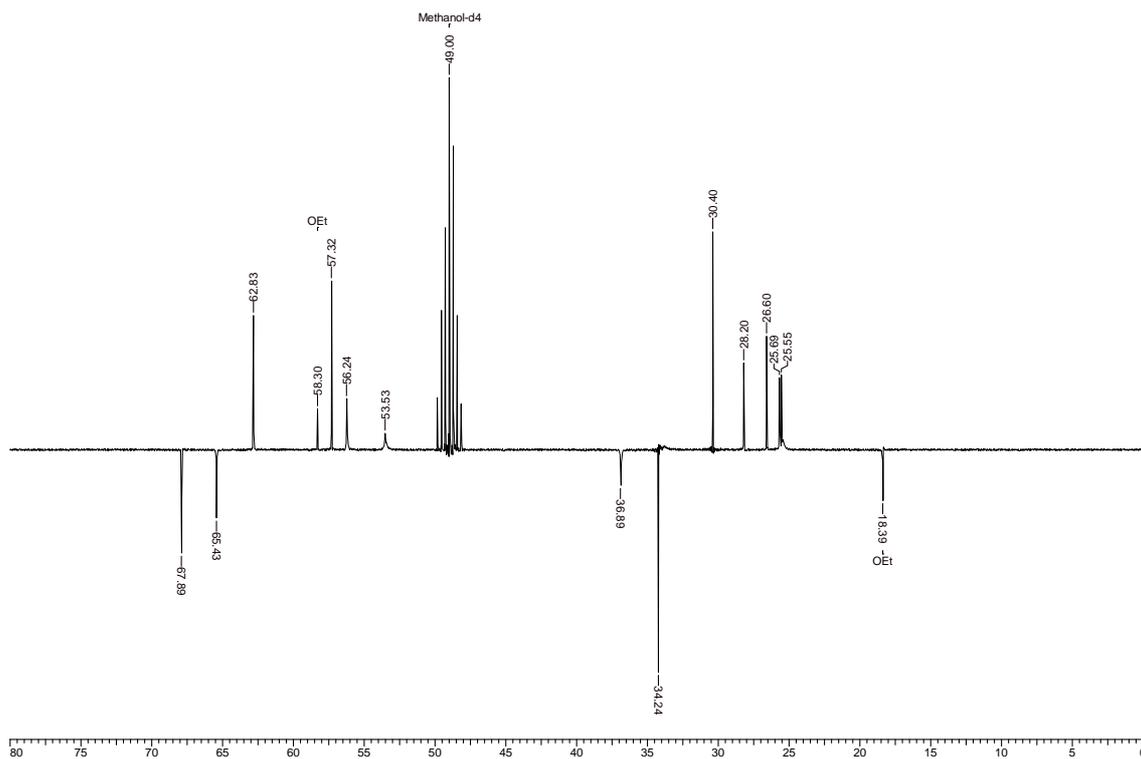
**Espectro E-2.3: (RMN <sup>13</sup>C(APT), 75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do complexo  
[Nb(Cl)<sub>5-n</sub>(OEt)<sub>n</sub>{(-)-esparteína}<sub>2</sub>]**



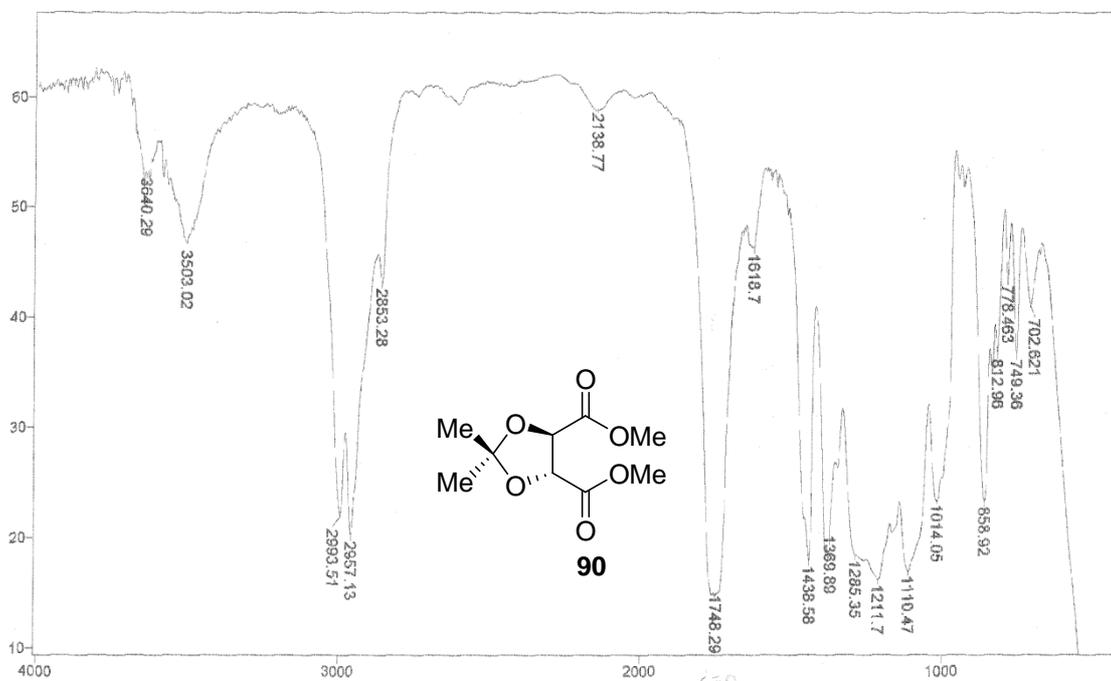
**Espectro E-3.1:** Infravermelho KB do complexo  $[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$



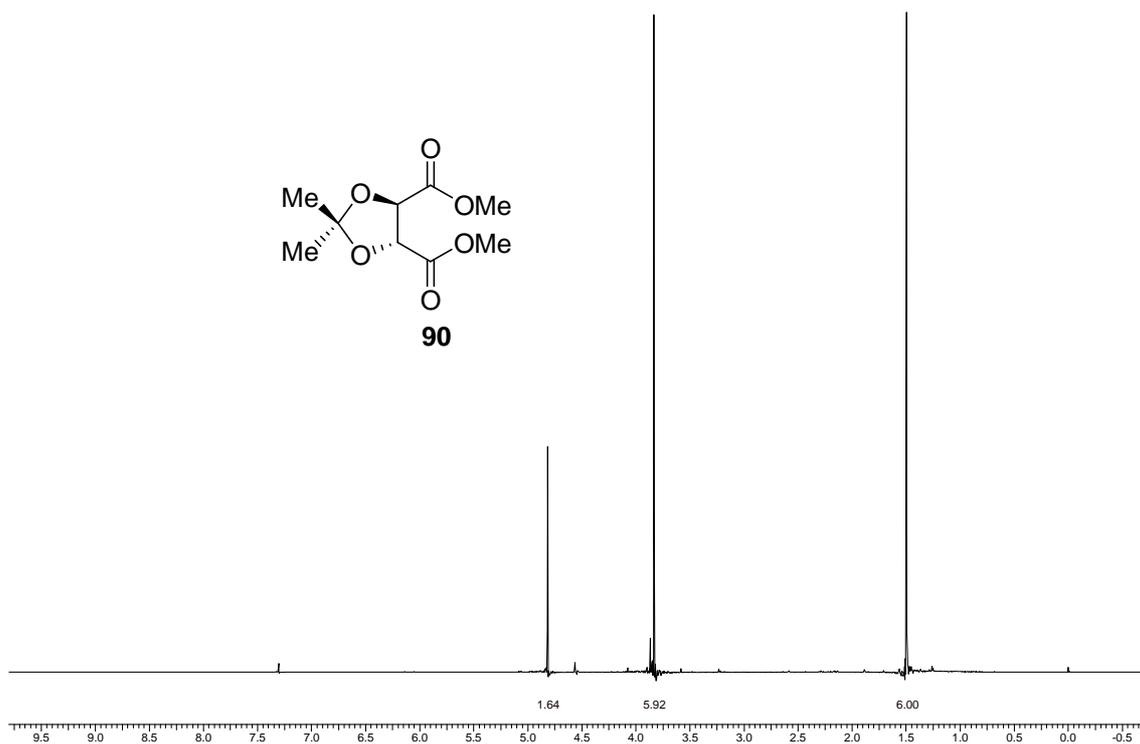
**Espectro E-3.2:** (RMN- $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do complexo  $[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$



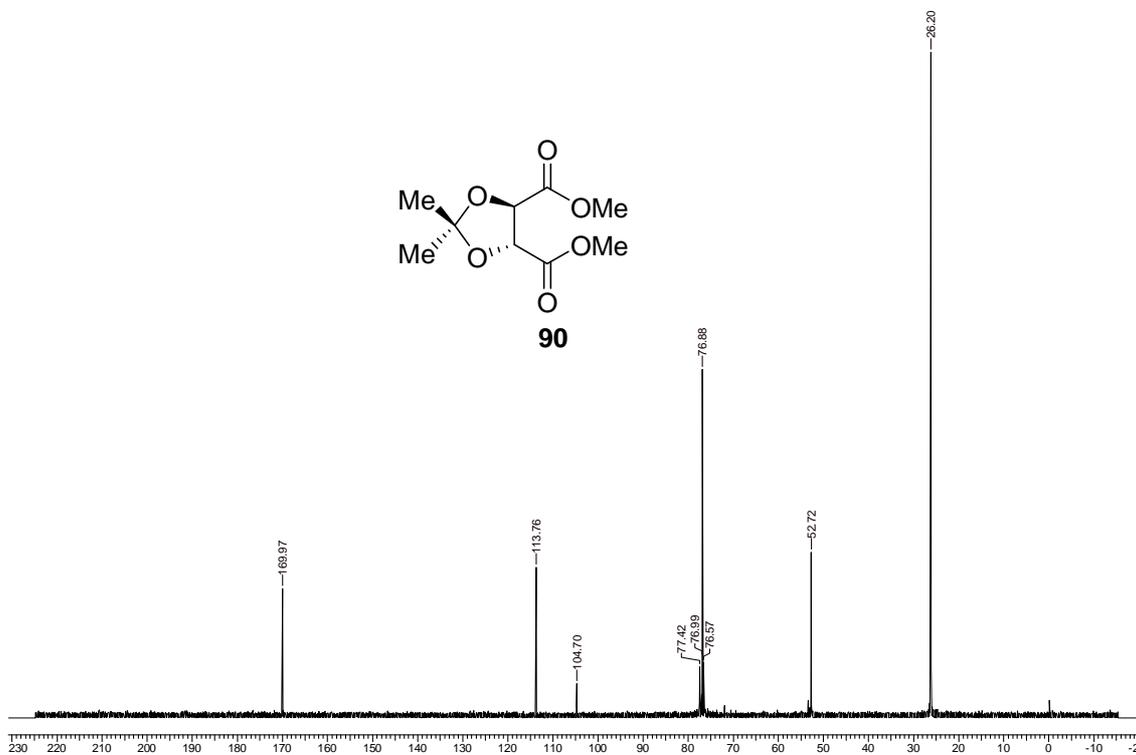
**Espectro E-3.3:** (RMN- $^{13}\text{C}$  (APT), 75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do complexo  
 **$[\text{Nb}(\text{OEt})_5\{(-)\text{-esparteína}\}]$**



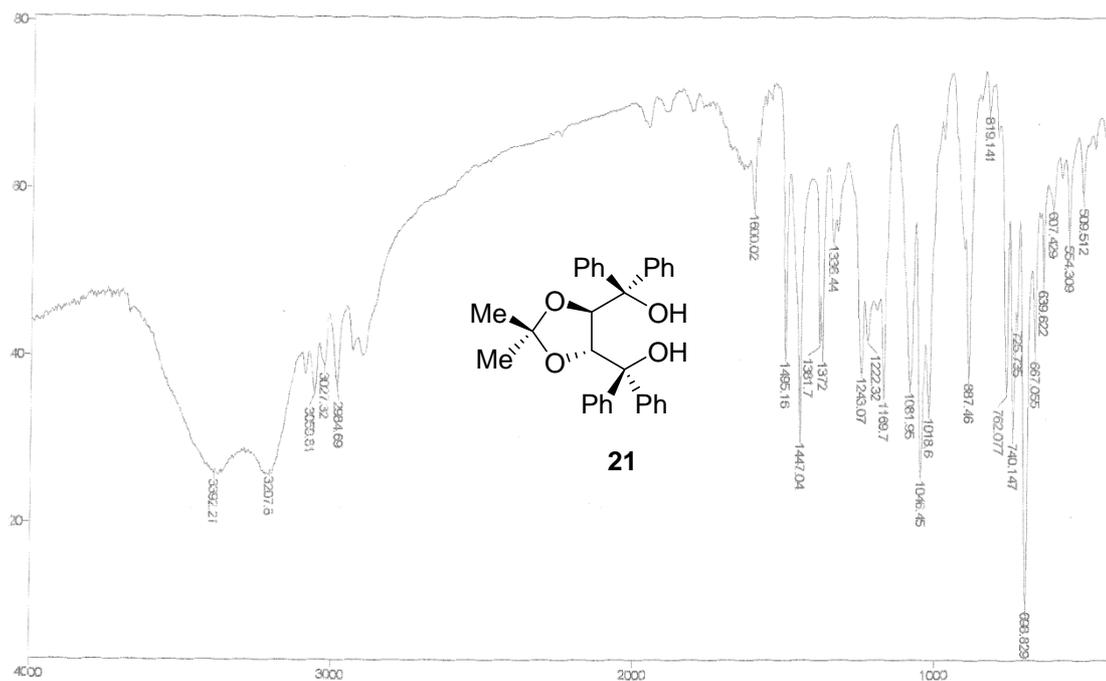
**Espectro E-4.1:** Infravermelho filme – Composto **90**



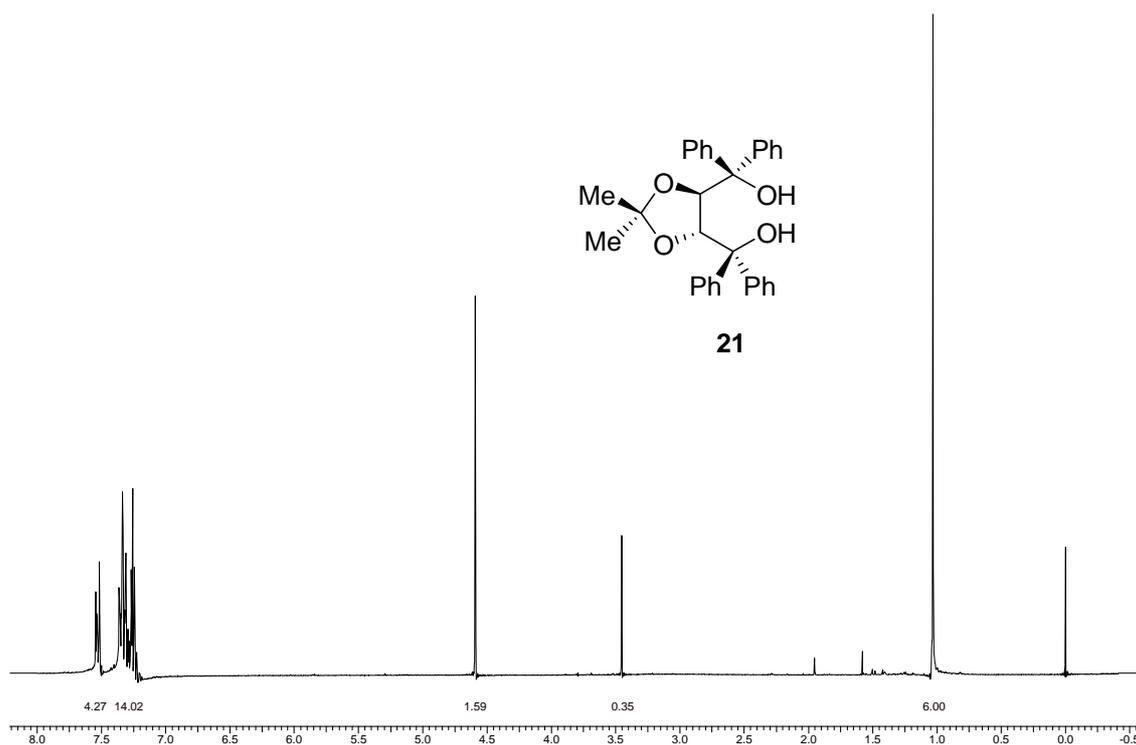
**Espectro E-4.2:** (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto **90**



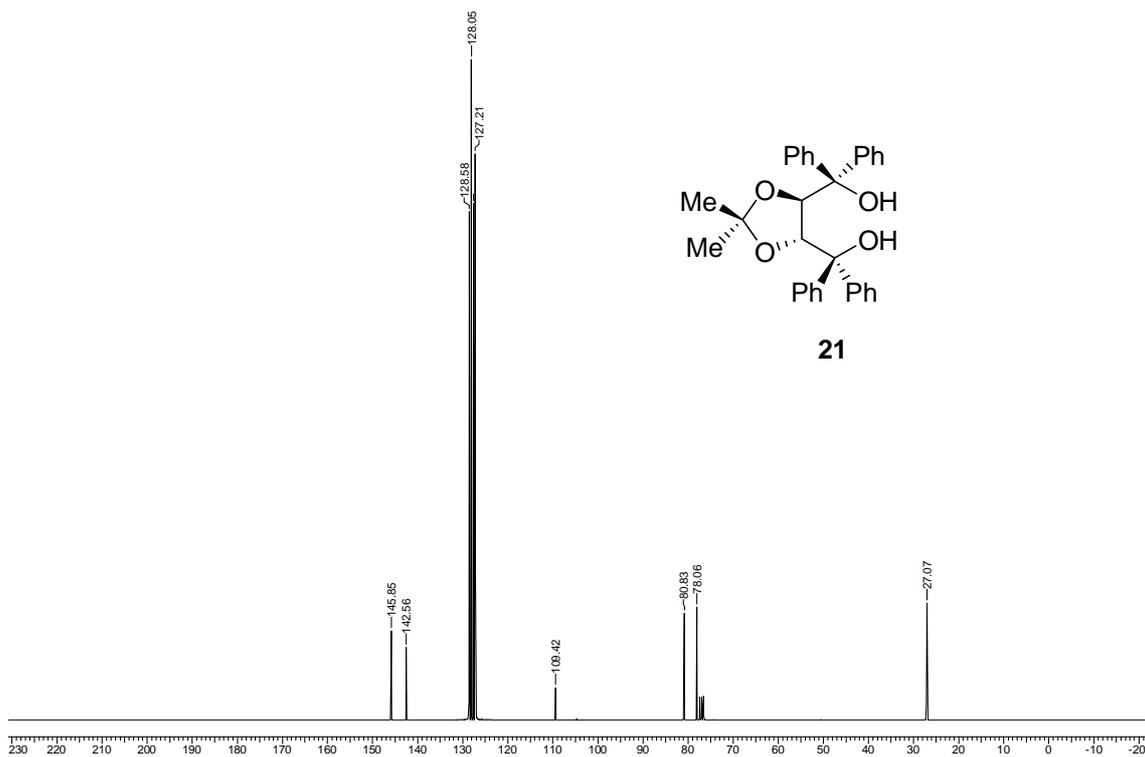
**Espectro E-4.3:** (RMN-<sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto **90**



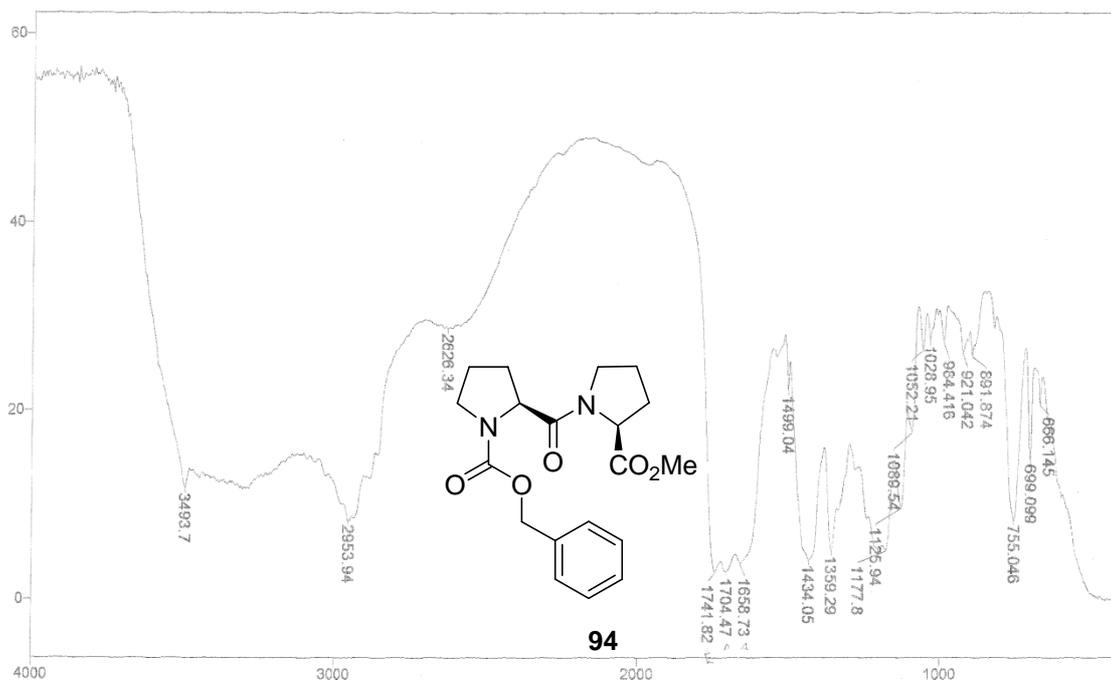
**Espectro E-5.1: Infravermelho filme – Composto 21**



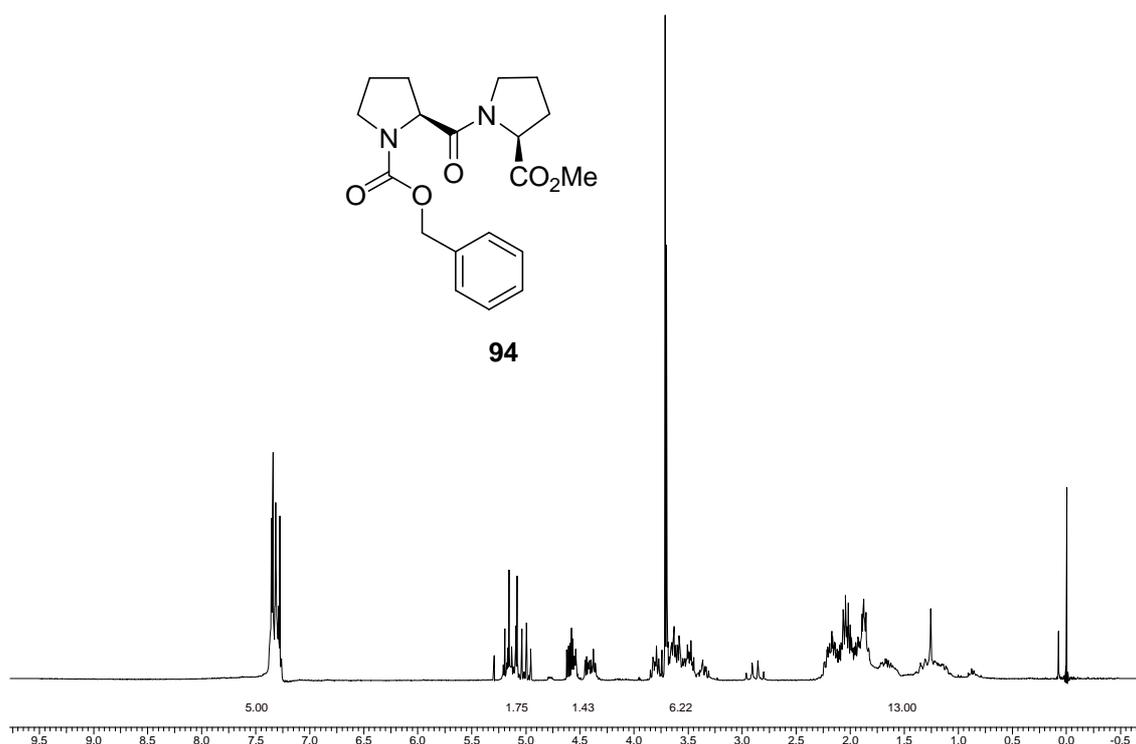
**Espectro E-5.2: (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto 21**



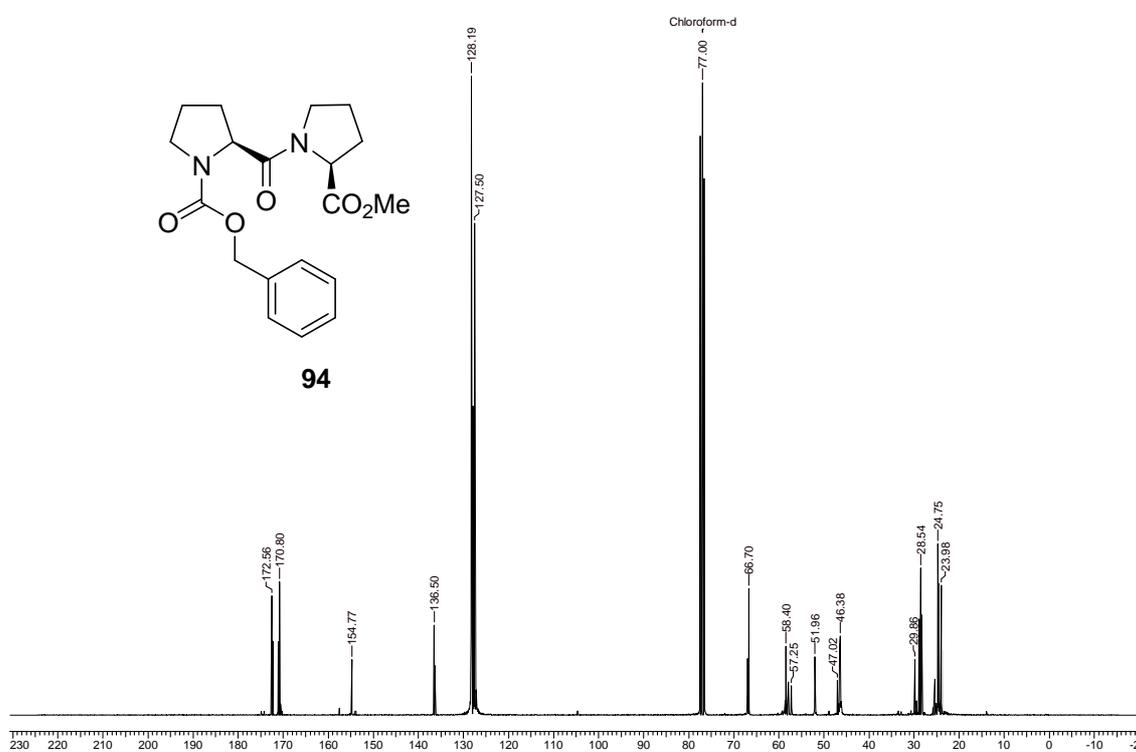
**Espectro E-5.3:** (RMN- $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Composto **21**



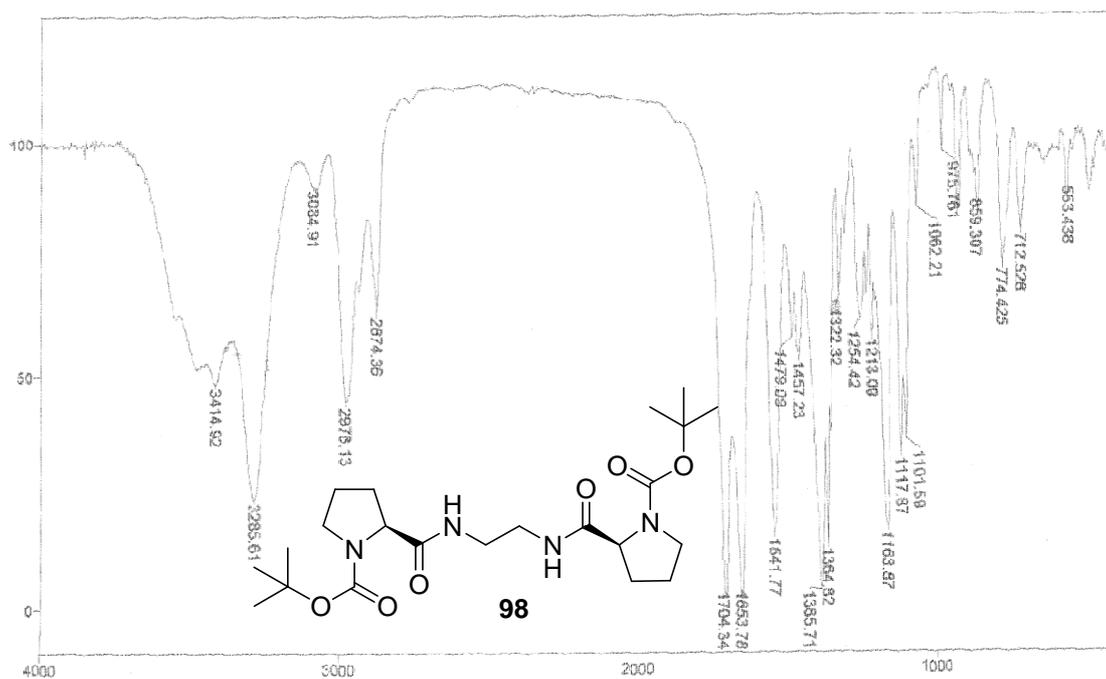
**Espectro E-6.1:** Infravermelho filme – Composto **94**



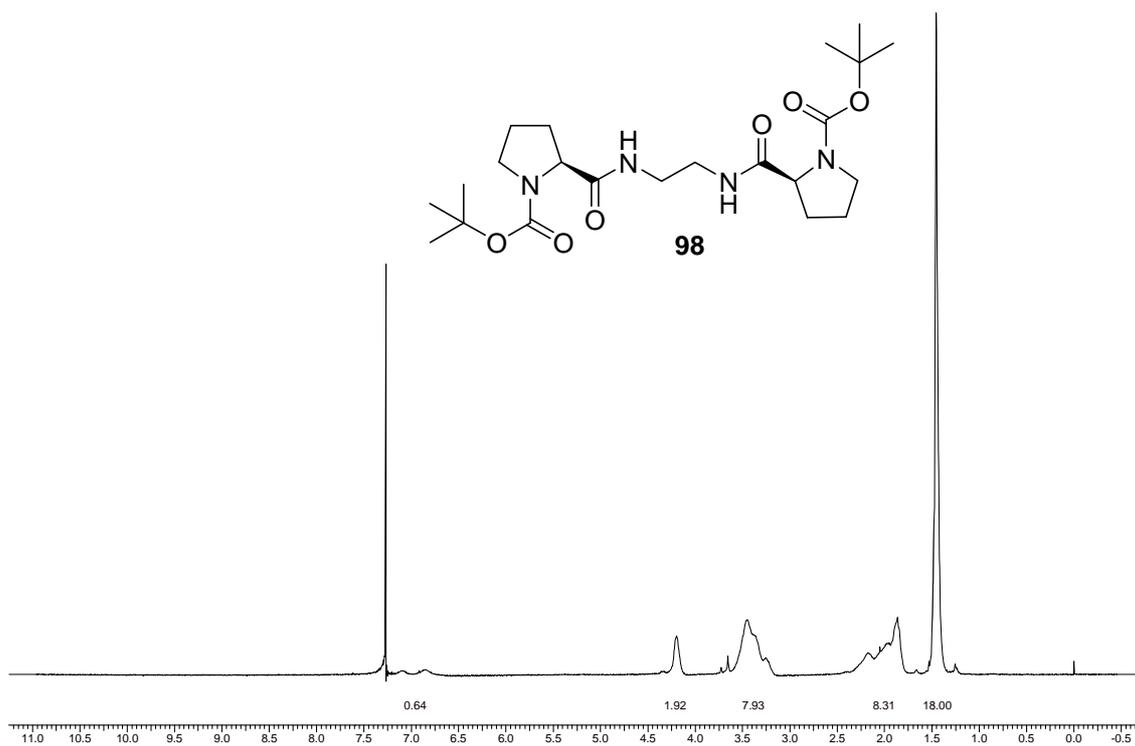
**Espectro E-6.2:** (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto **94**

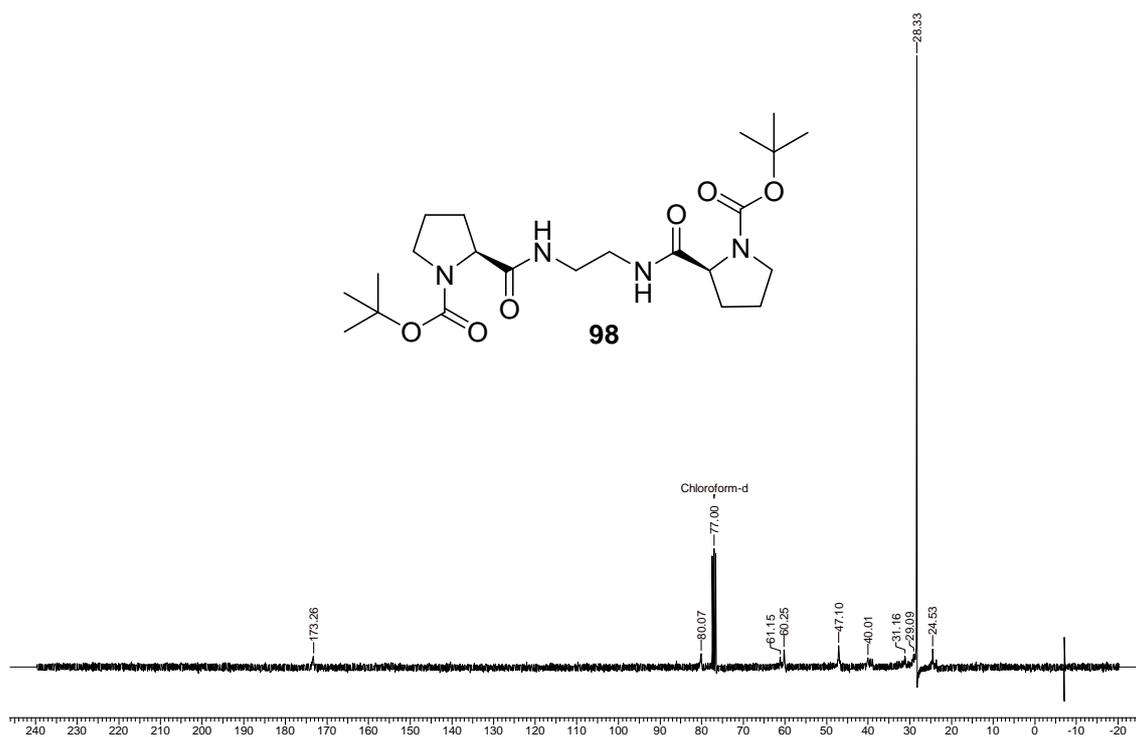


**Espectro E-6.3:** (RM-<sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto **94**

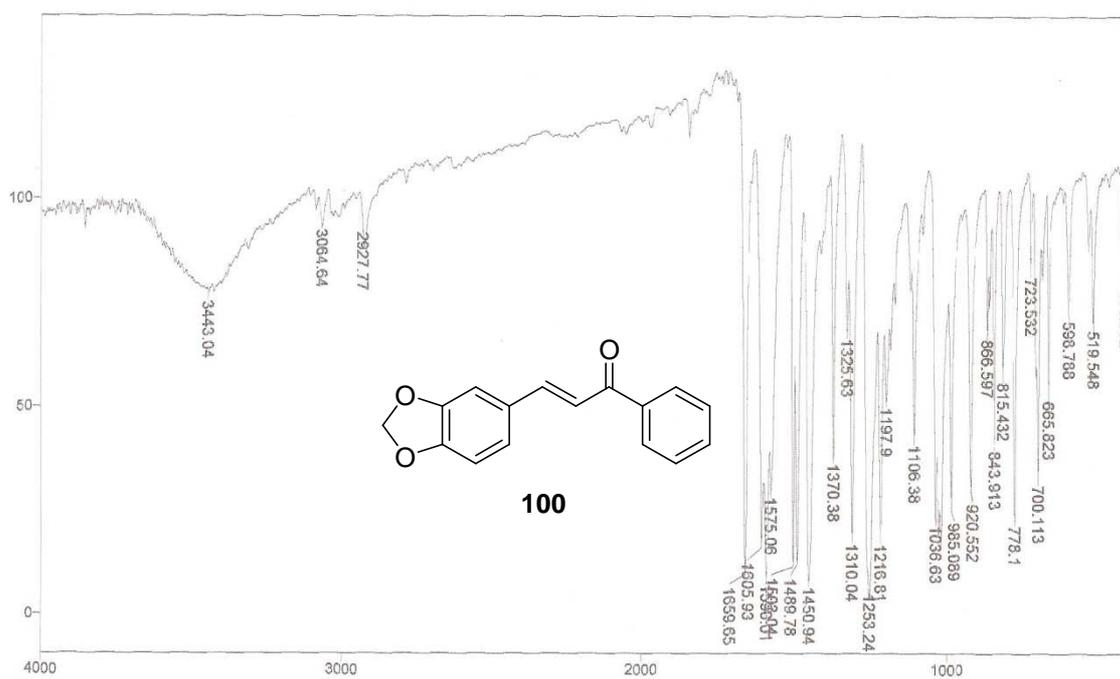


Espectro E-7.1: Infravermelho KBr – Composto 98

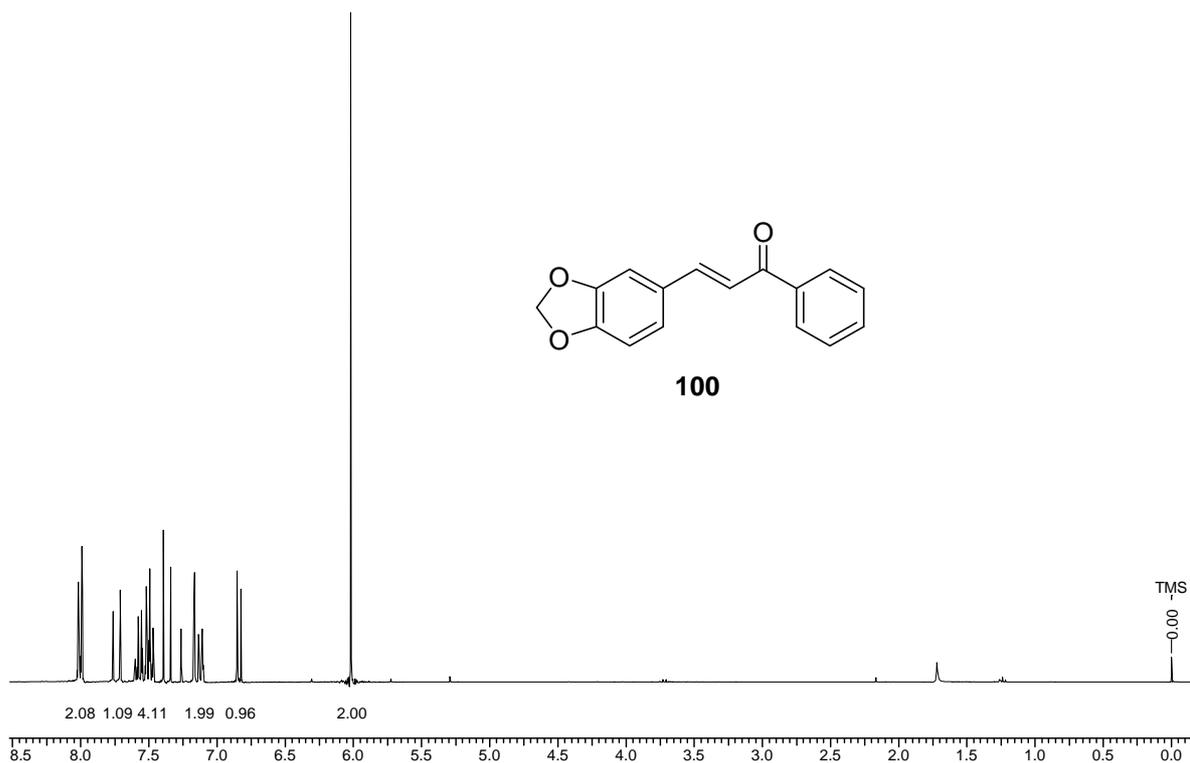
Espectro E-7.2: (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto 98



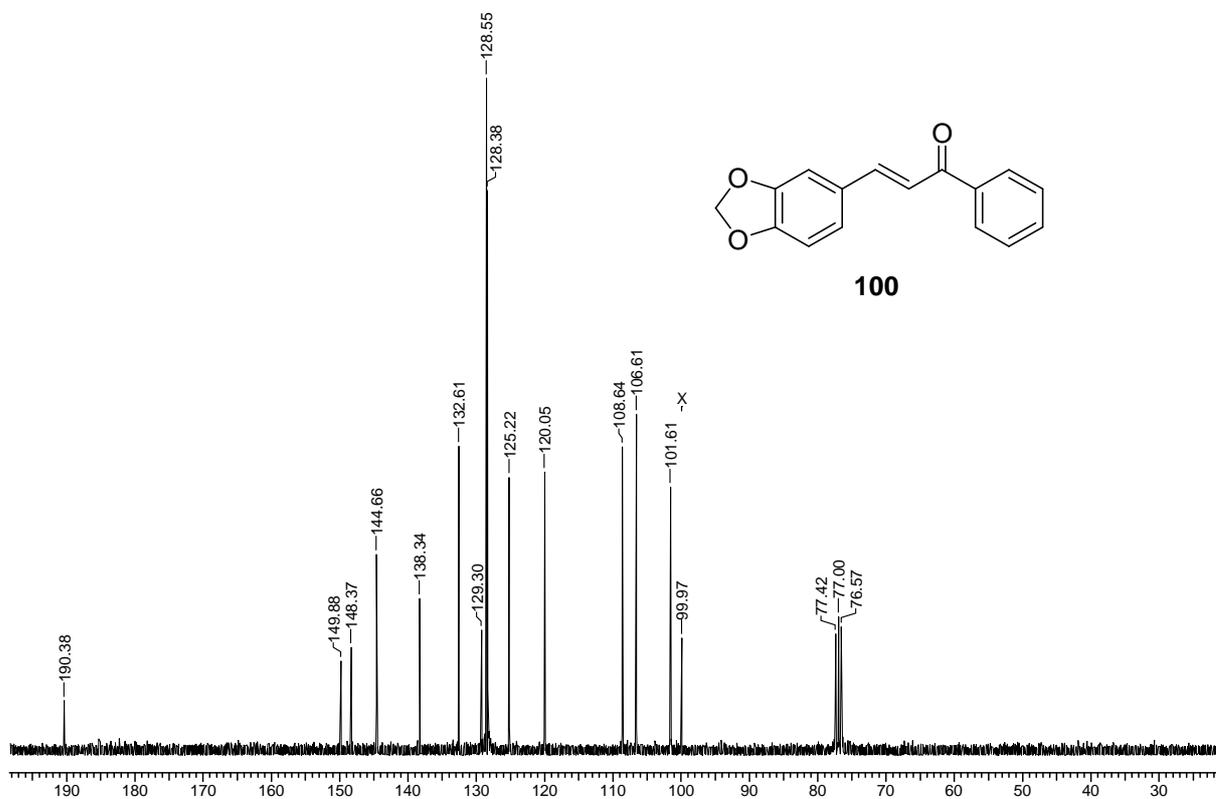
**Espectro E-7.3:** (RMN-<sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto **98**



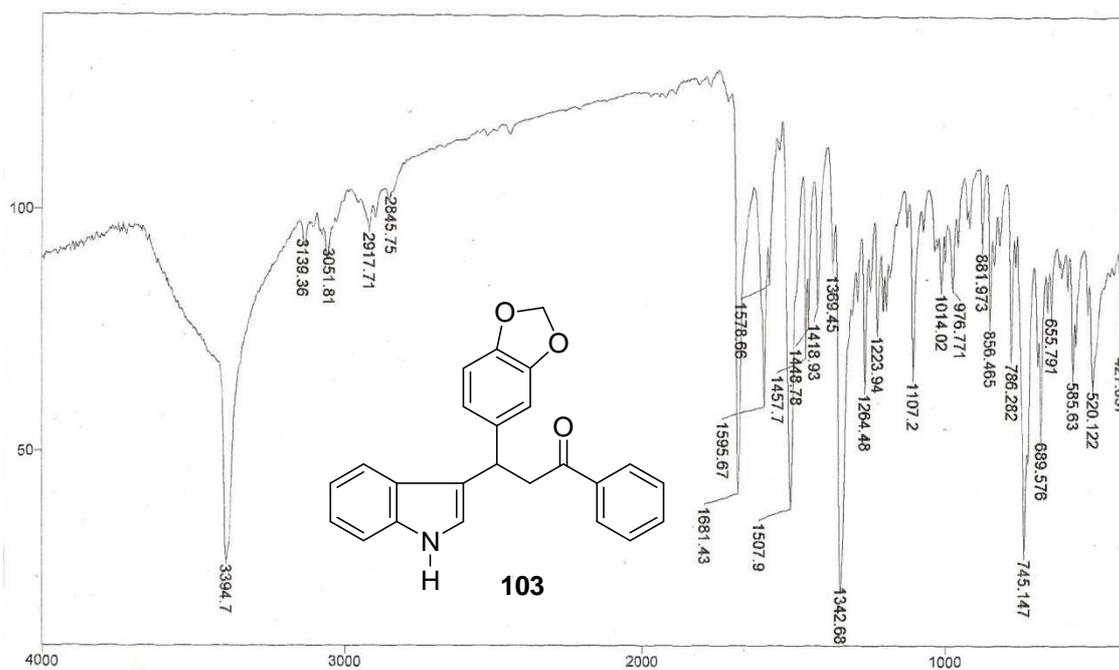
**Espectro E-8.1:** Infravermelho filme – Composto **100**.



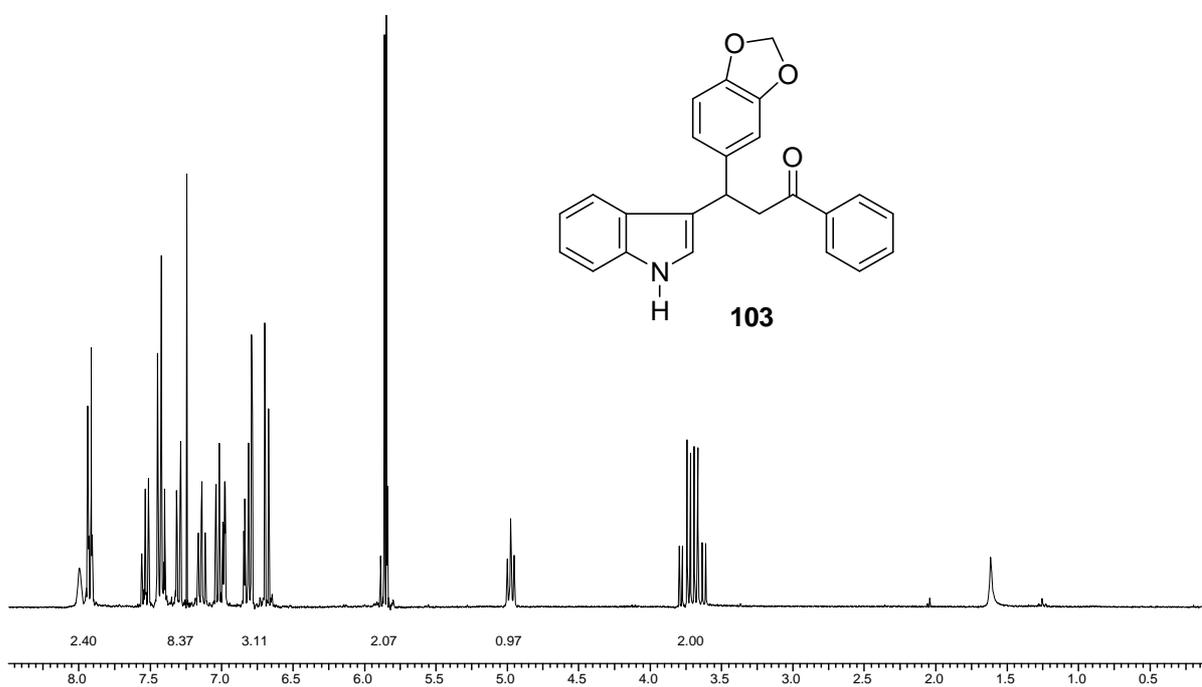
**Espectro E-8.2:** (RMN- $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Composto **100**

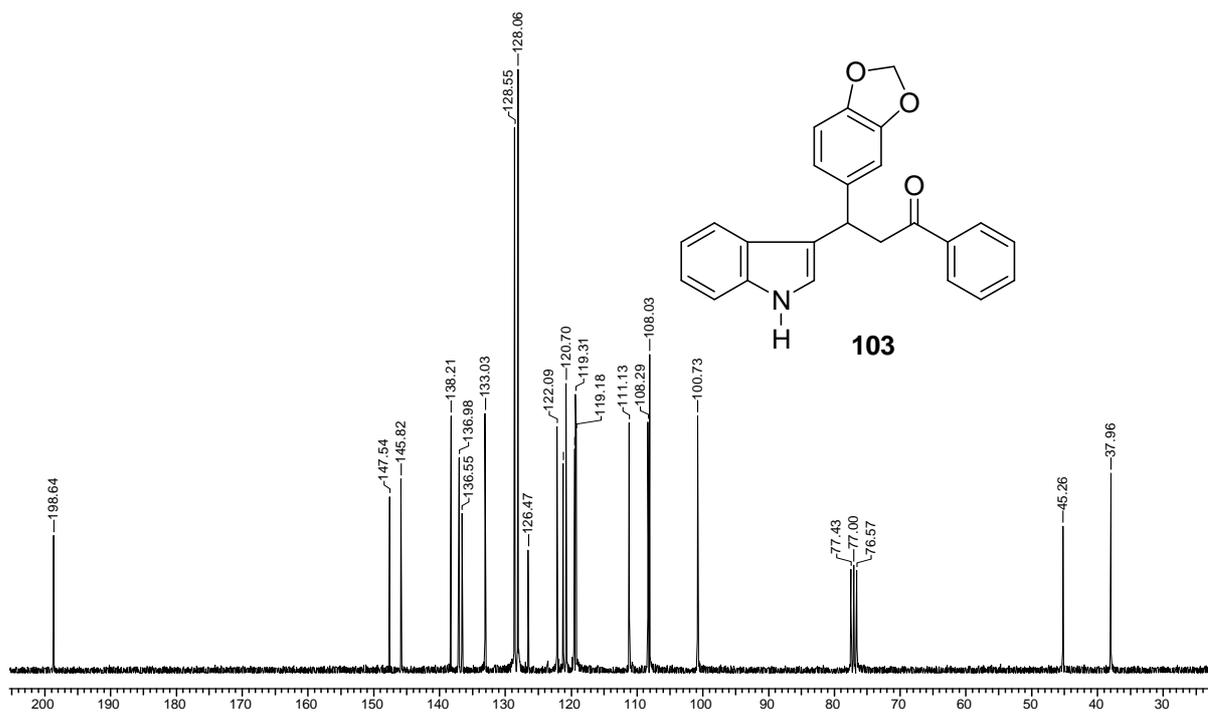


**Espectro E-8.3:** (RMN- $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Composto **100**

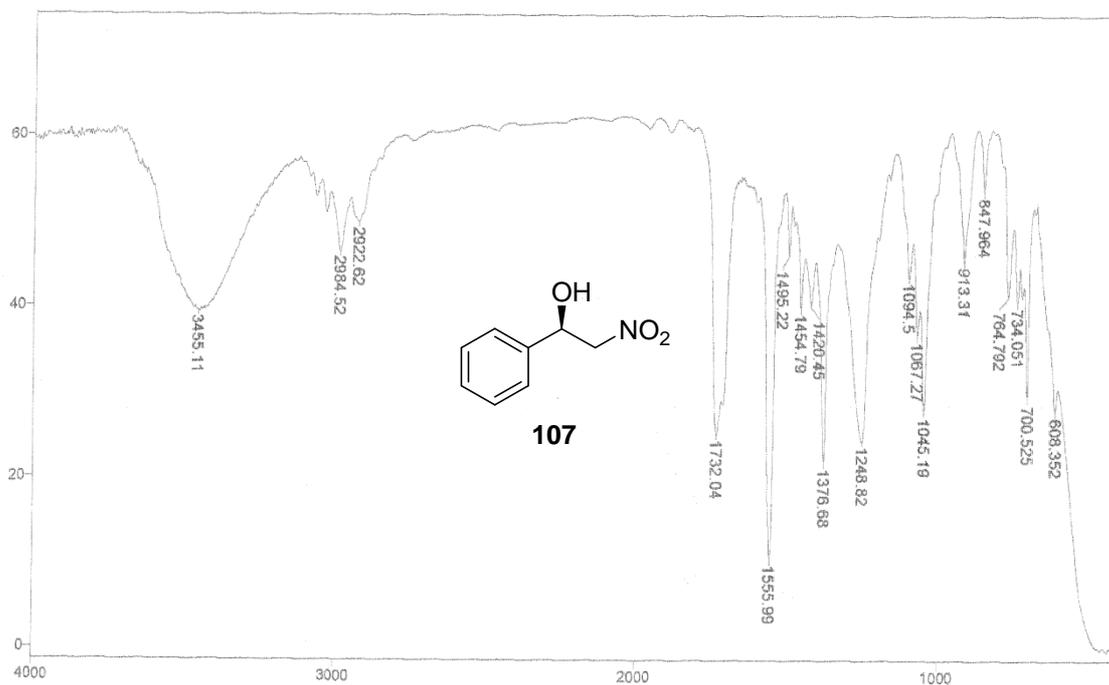


Espectro E-9.1: Infravermelho filme – Composto 103

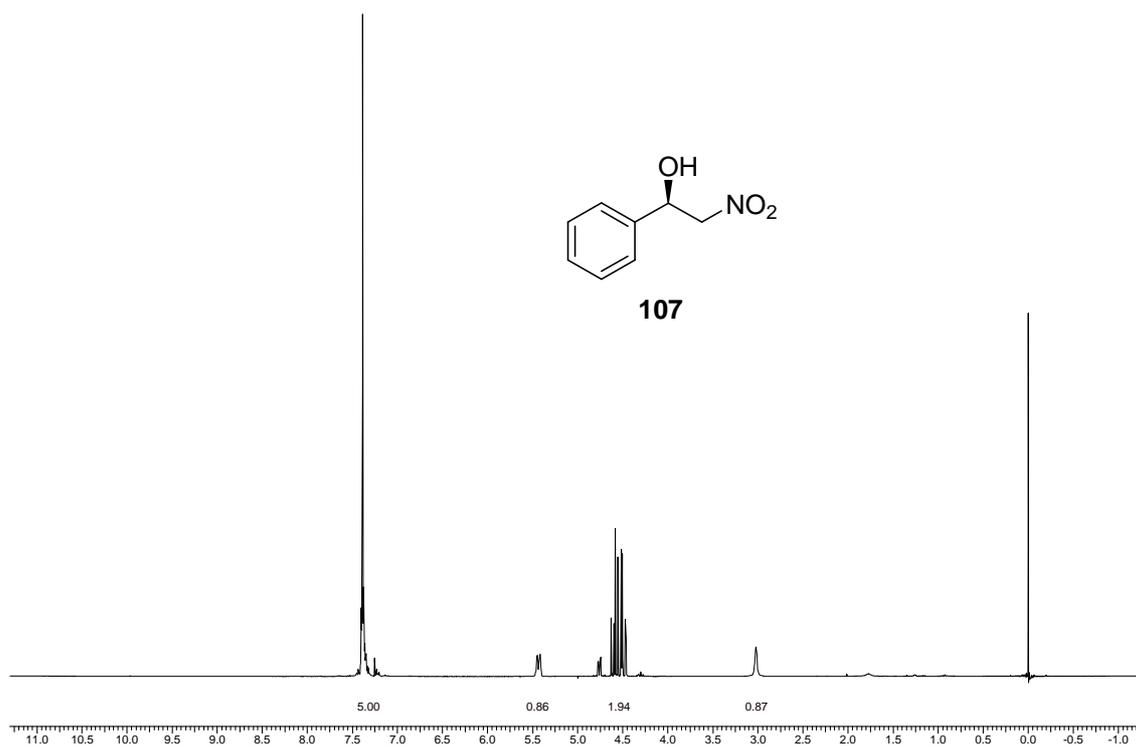
Espectro E-9.2: (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto 103



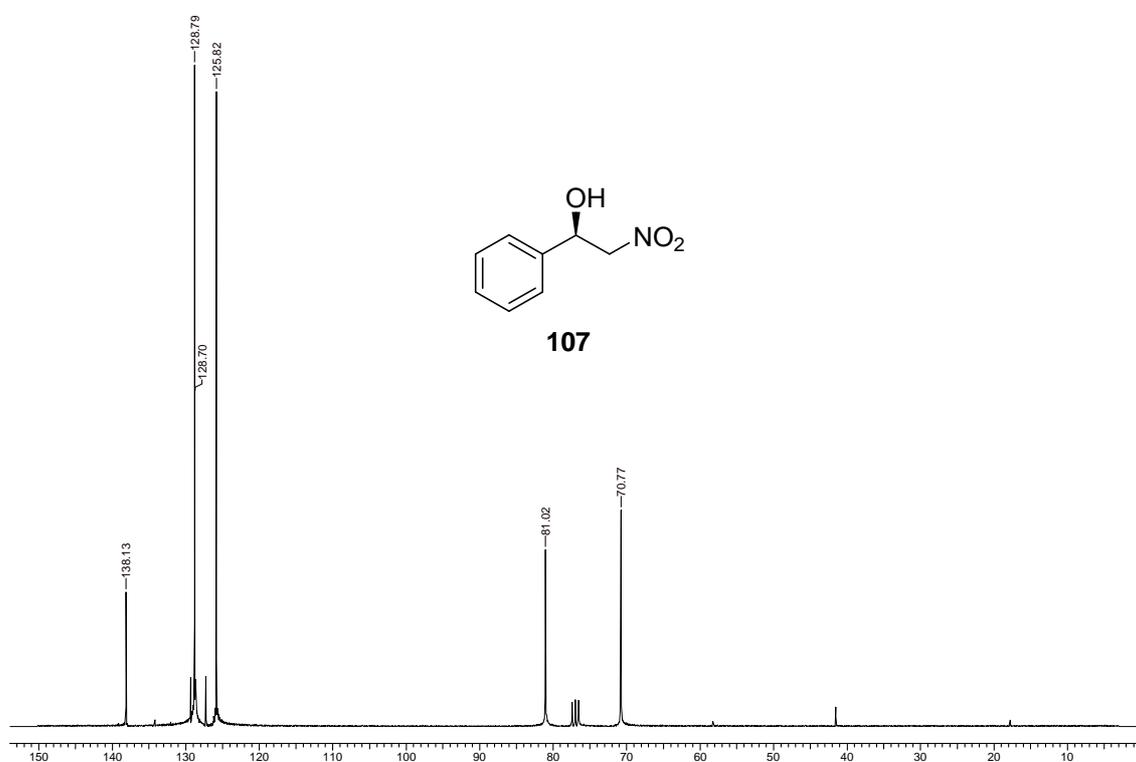
**Espectro E-9.3:** (RMN-<sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Composto **103**



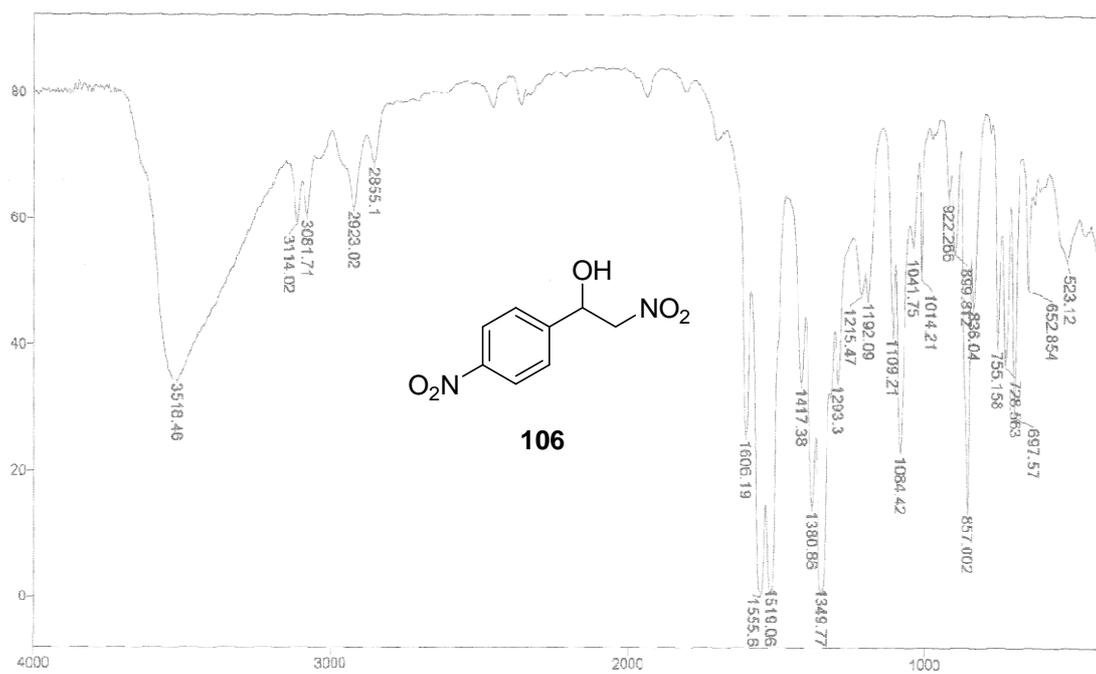
**Espectro E-10.1:** Infravermelho filme – Aduto de Henry **107**



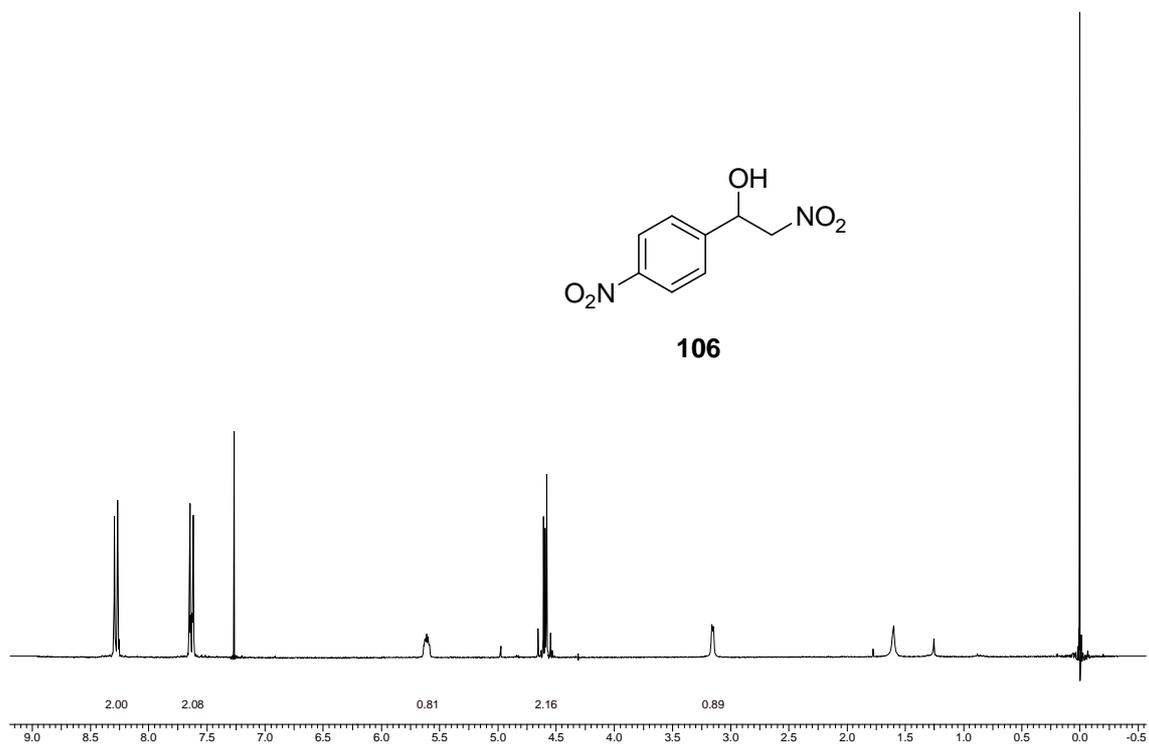
**Espectro E-10.2:** (RMN- $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aduto de Henry **107**



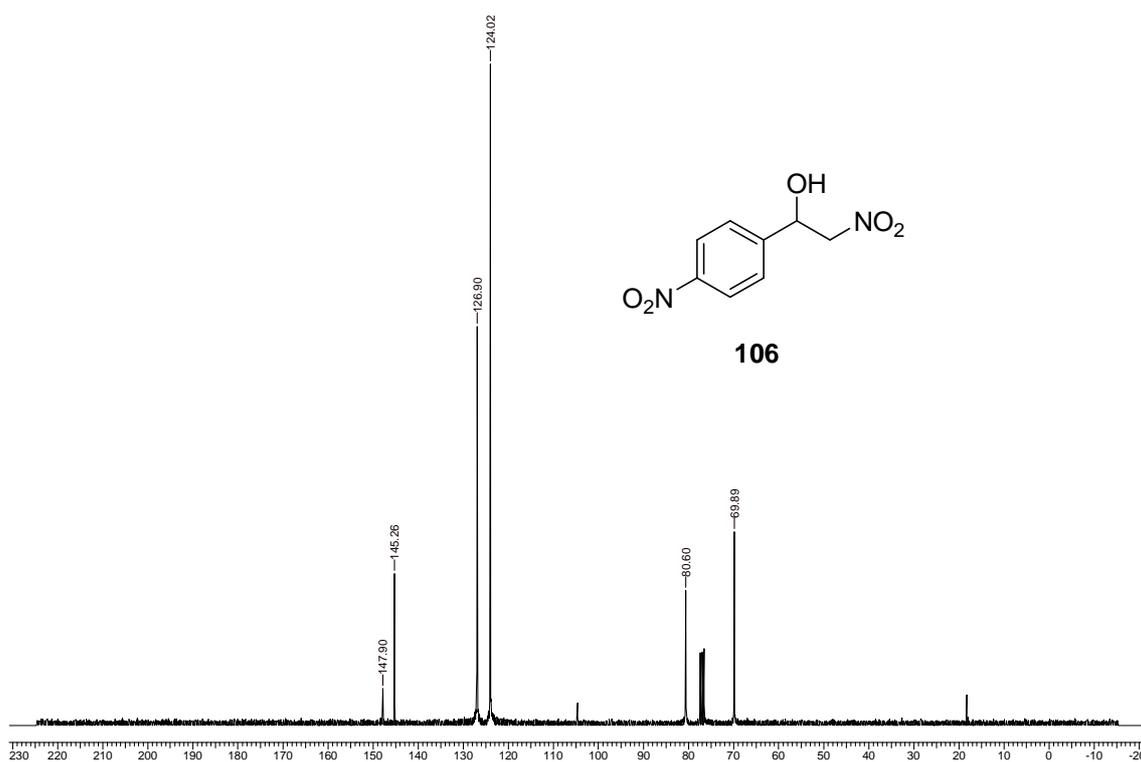
**Espectro E-10.3:** (RMN- $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aduto de Henry **107**



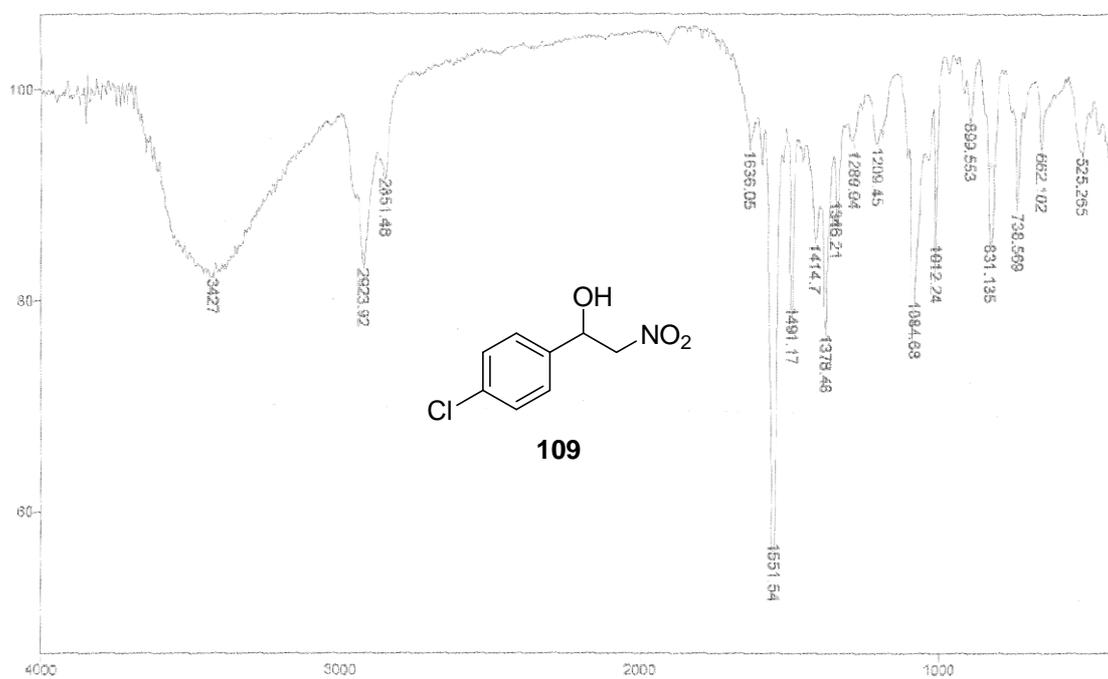
**Espectro E-11.1: Infravermelho filme – Aduto de Henry 106**



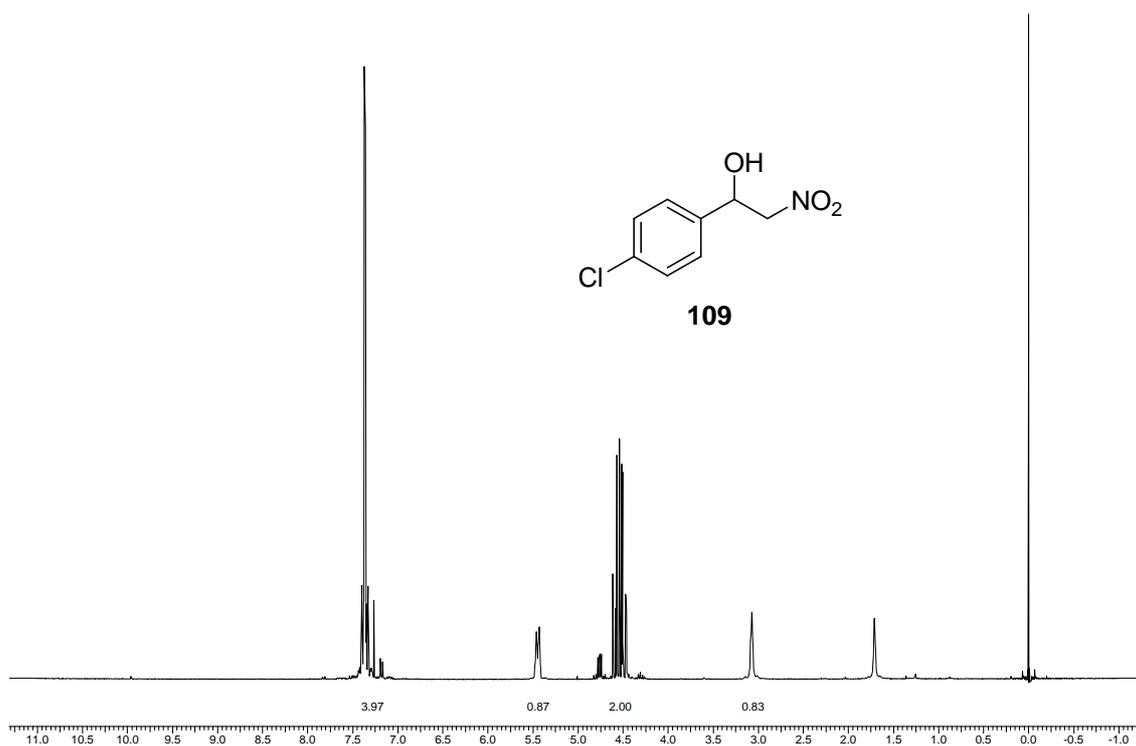
**Espectro E-11.2: (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aduto de Henry 106**



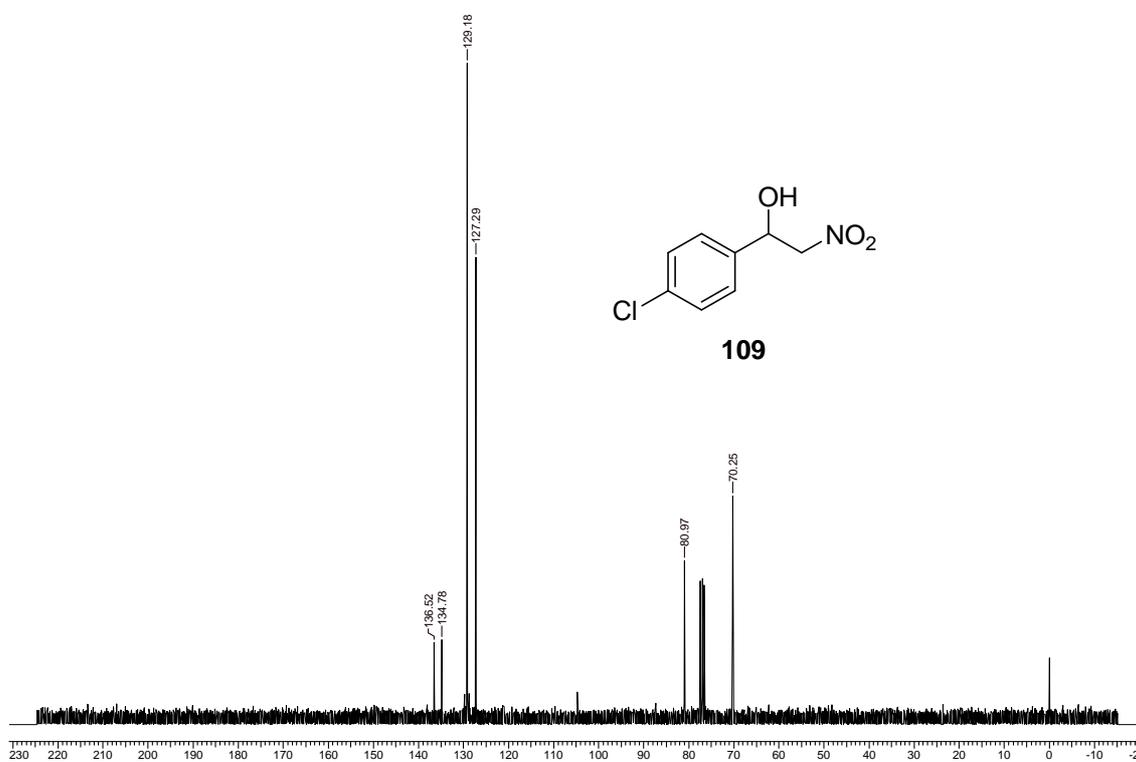
Espectro E-11.3: (RMN- $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aduto de Henry 106



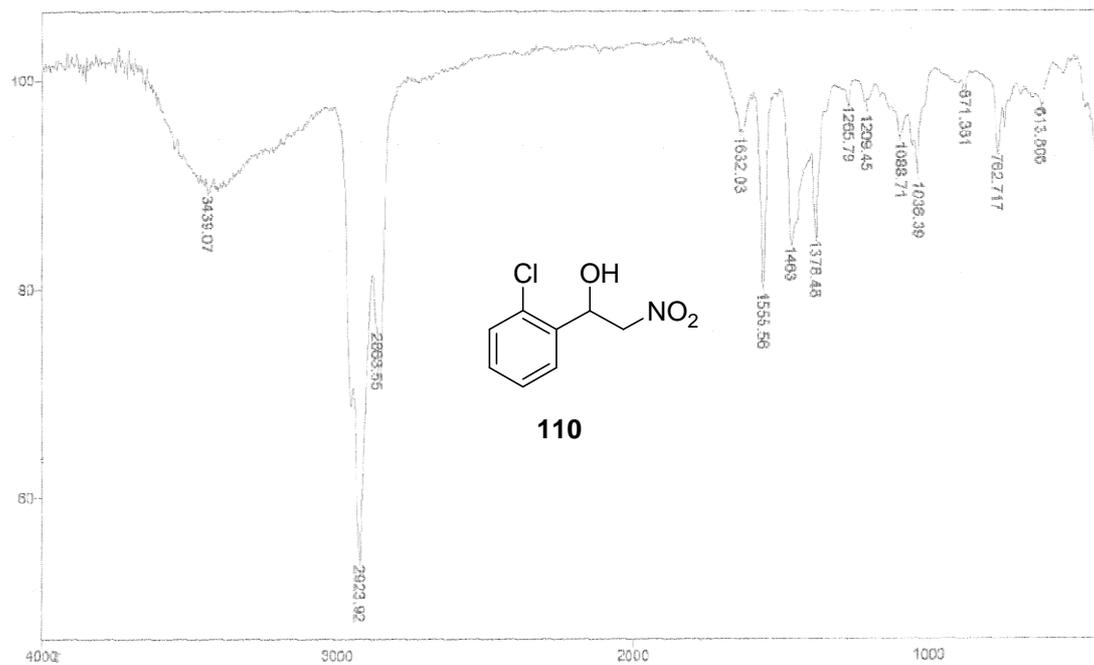
Espectro E-12.1: Infravermelho filme – Aduto de Henry 109



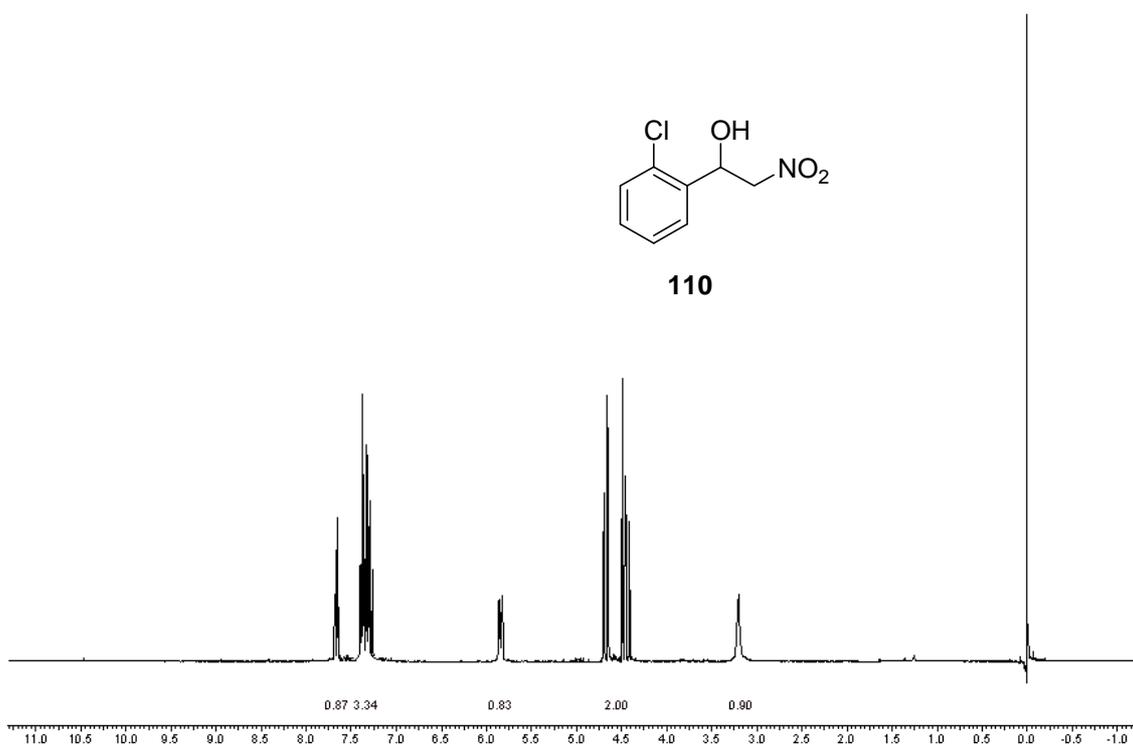
**Espectro E-12.2:** ( $\text{RMN-}^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aduto de Henry **109**



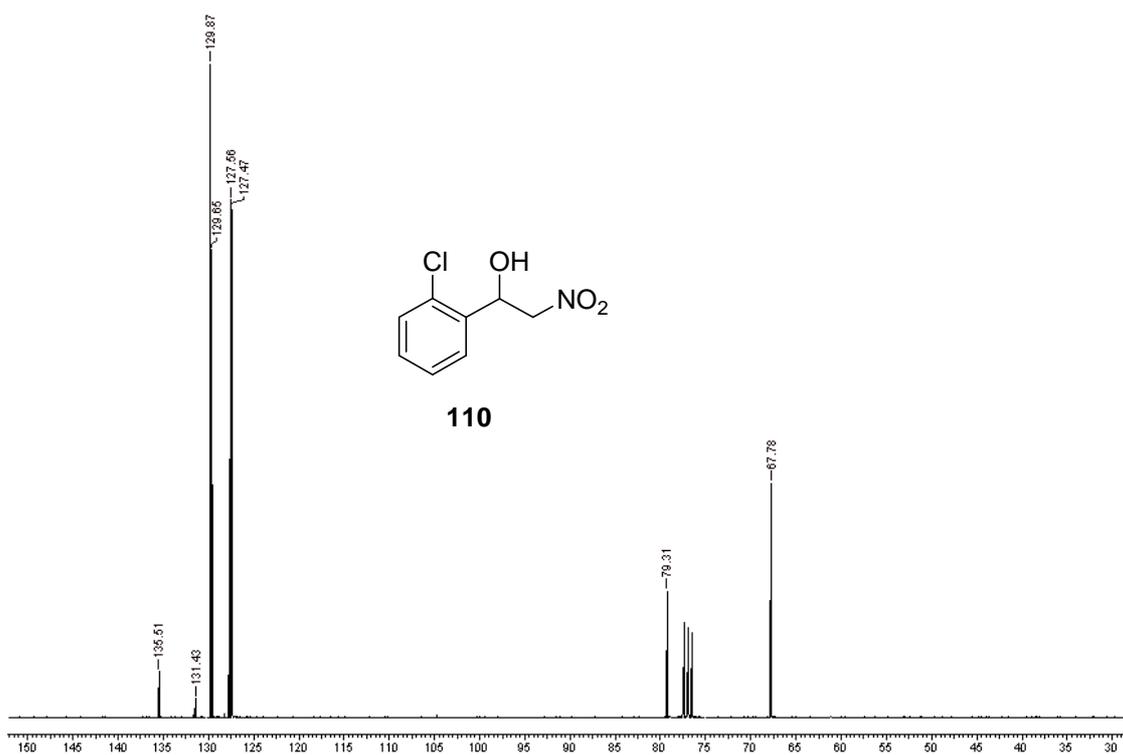
**Espectro E-12.3:** ( $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aduto de Henry **109**



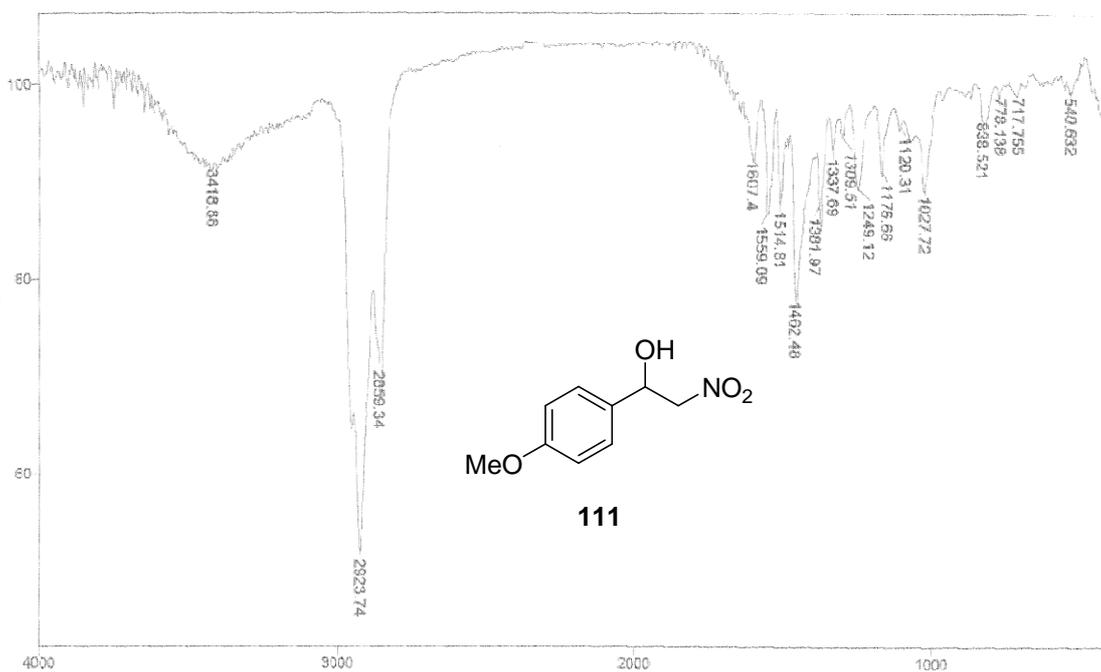
**Espectro E-13.1: Infravermelho filme – Aduto de Henry 110**



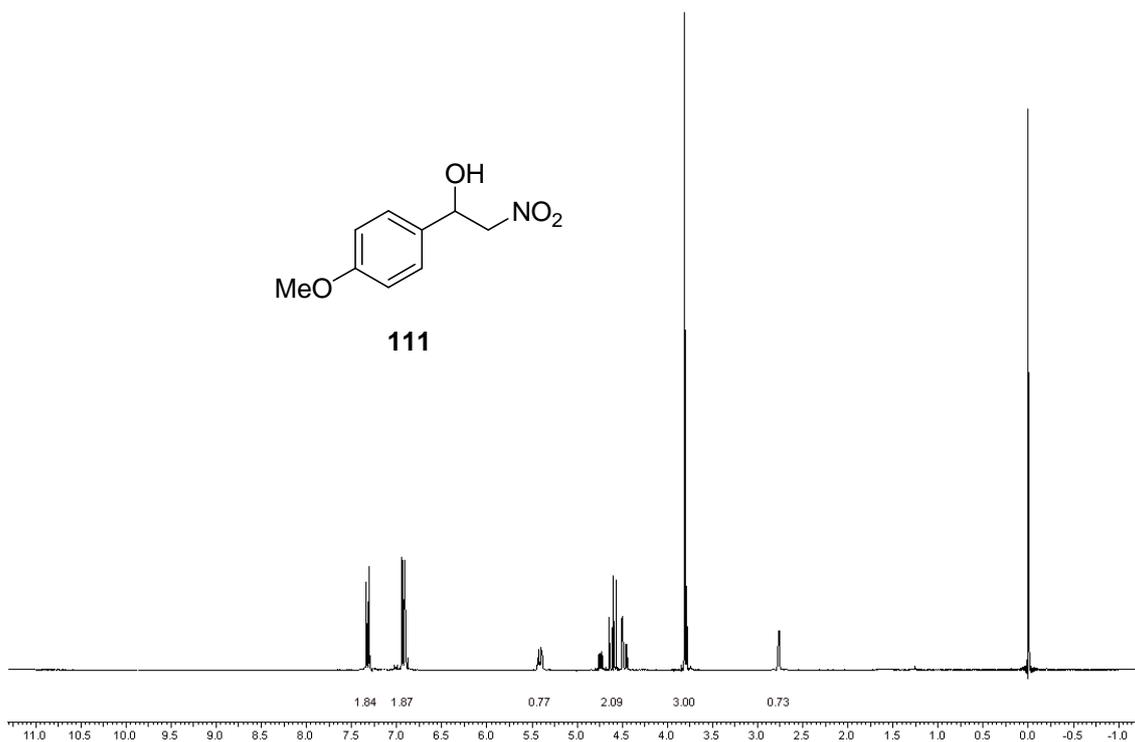
**Espectro E-13.2: (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aduto de Henry 110**



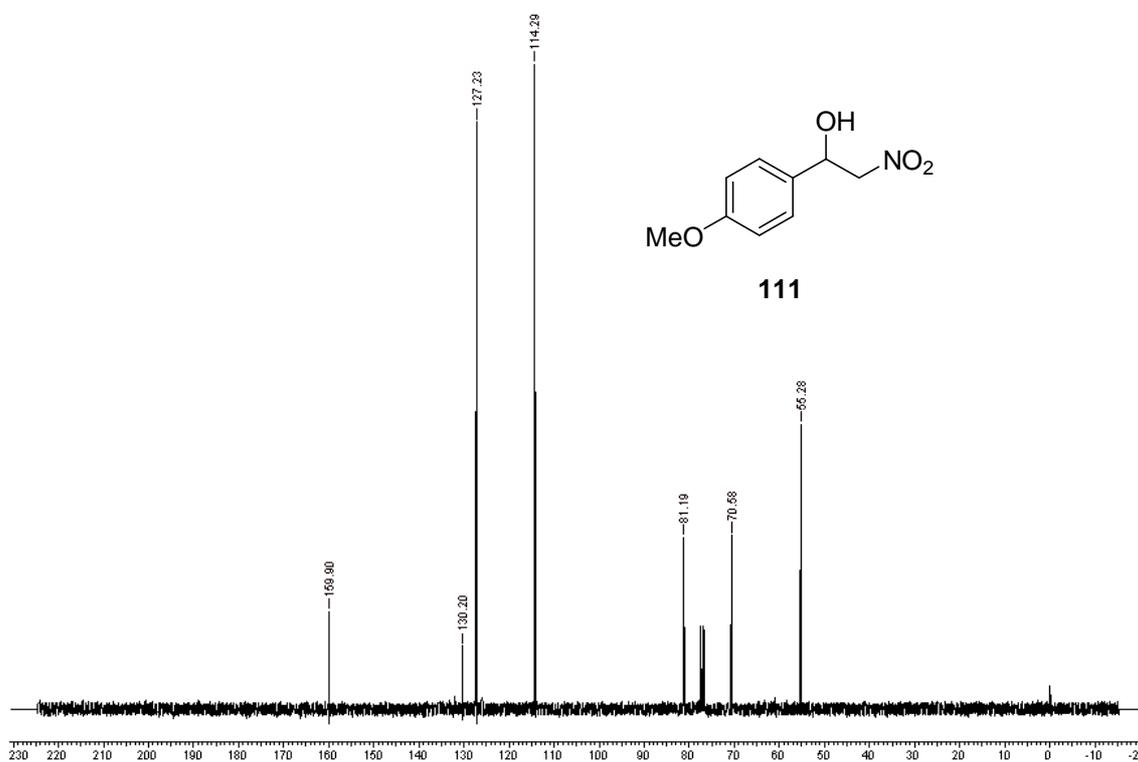
**Espectro E-13.3:** (RMN- $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aduto de Henry **110**



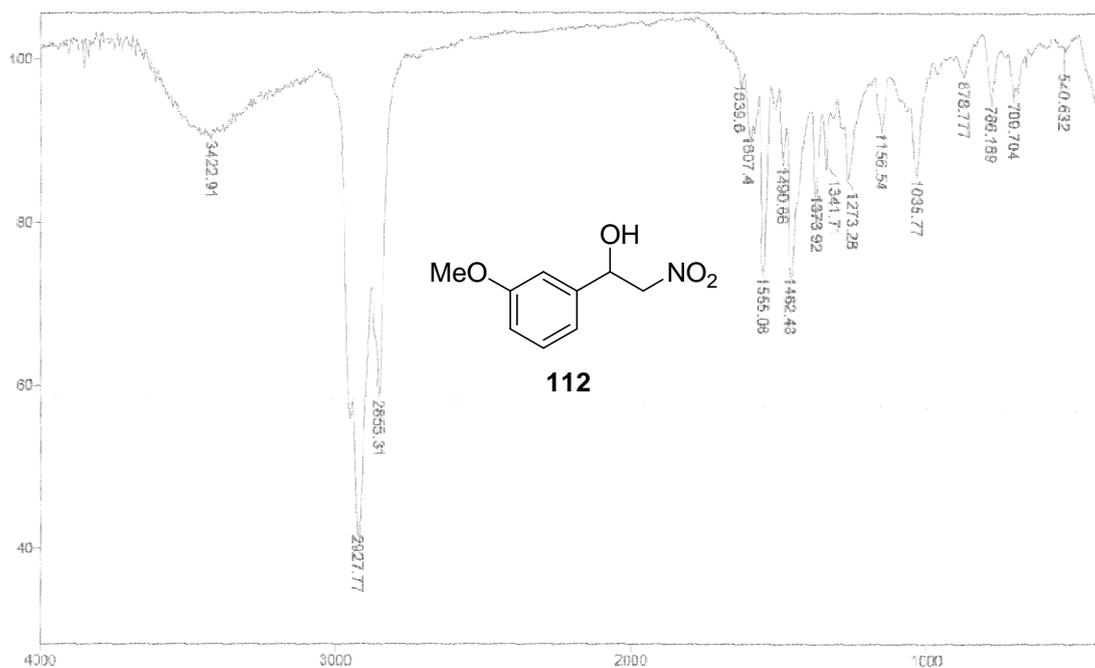
**Espectro E-14.1:** Infravermelho filme – Aduto de Henry **111**



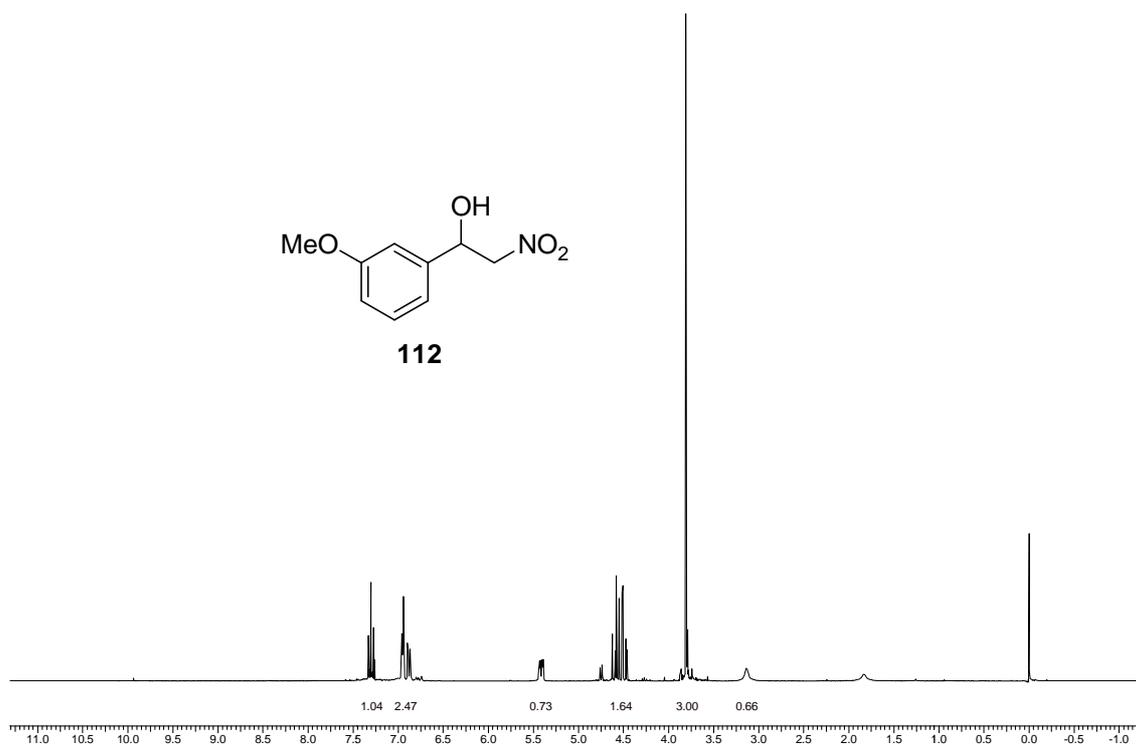
**Espectro E-14.2:** (RMN- $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aduto de Henry **111**



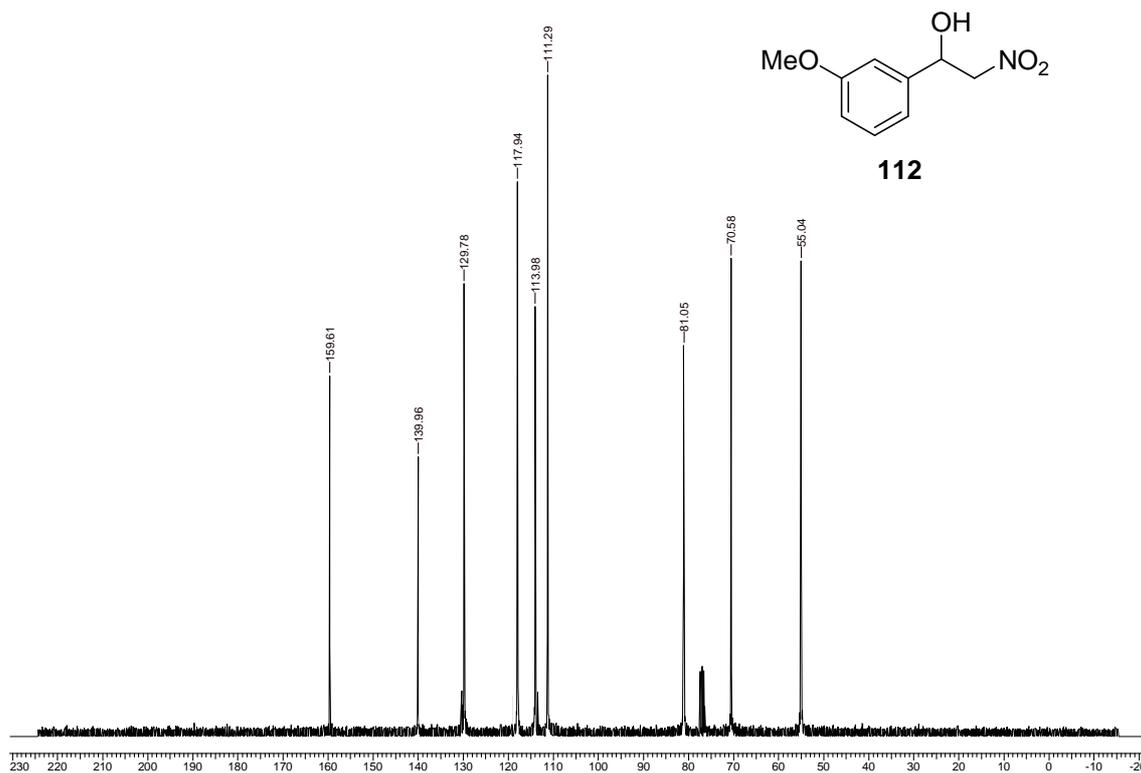
**Espectro E-14.3:** (RMN- $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Aduto de Henry **111**



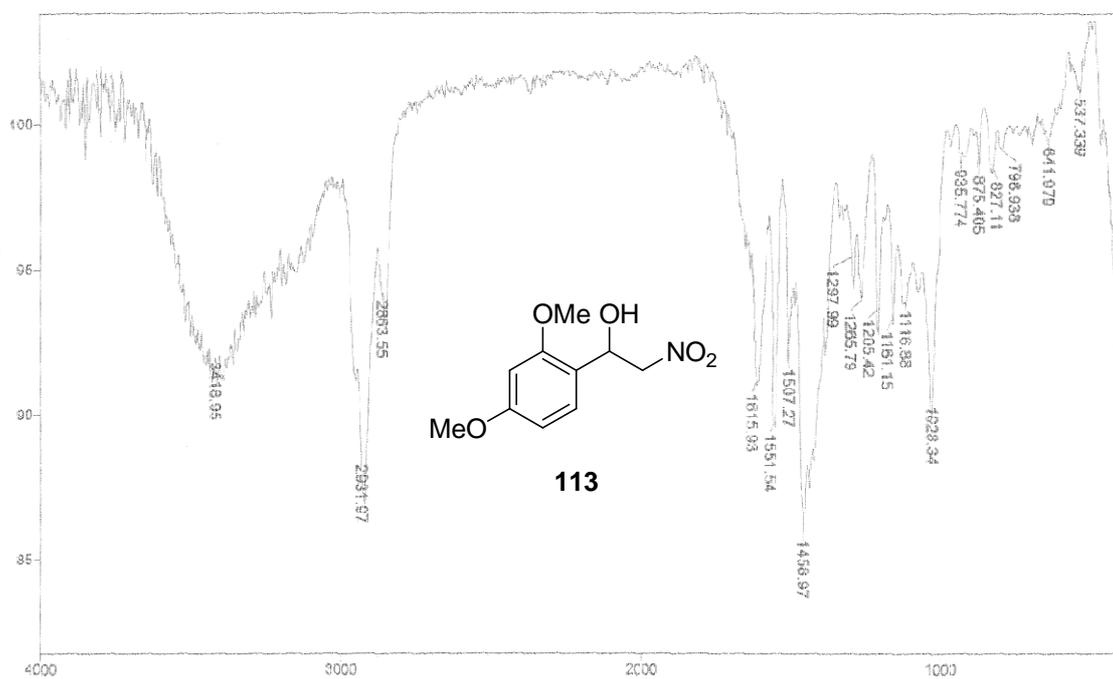
**Espectro E-15.1:** Infravermelho filme – Aduto de Henry 112



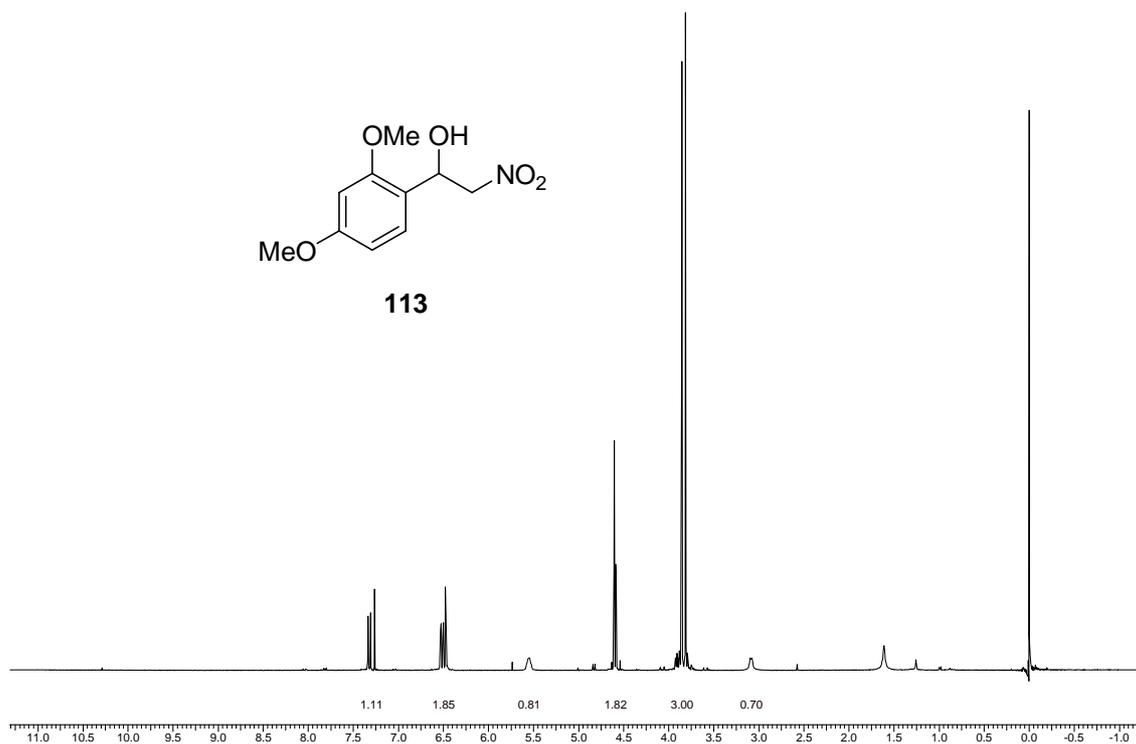
**Espectro E-15.2:** (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aduto de Henry 112



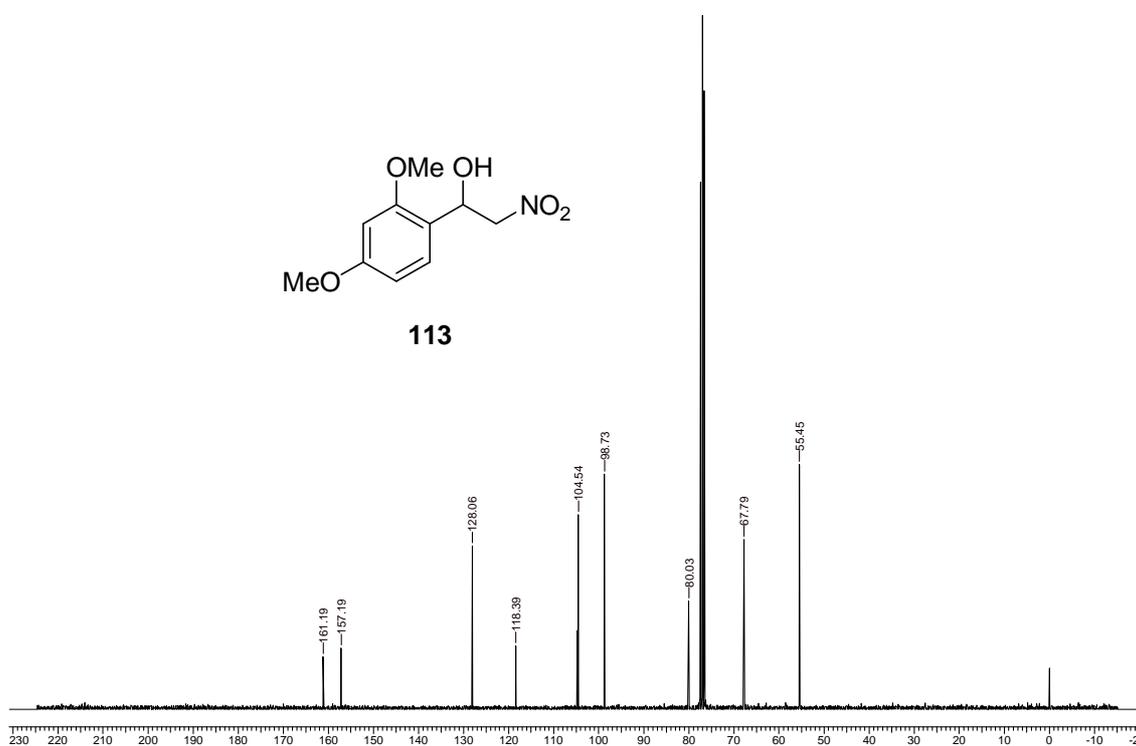
Espectro E-15.3: (RMN-<sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aduto de Henry 112



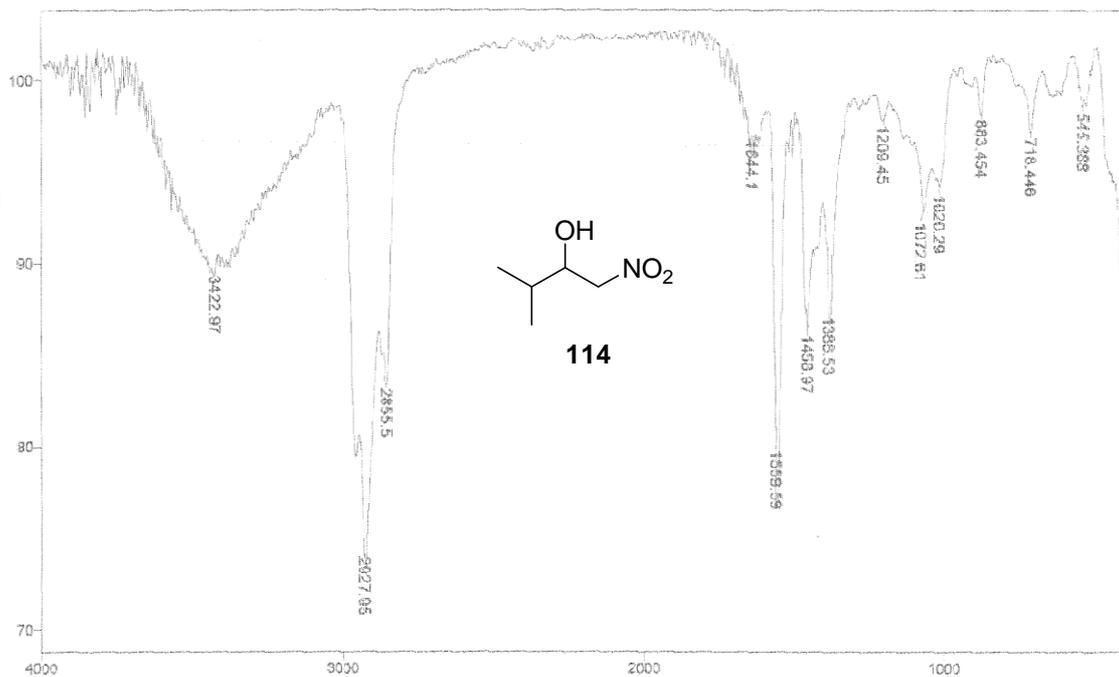
Espectro E-16.1: Infravermelho filme – Aduto de Henry 113



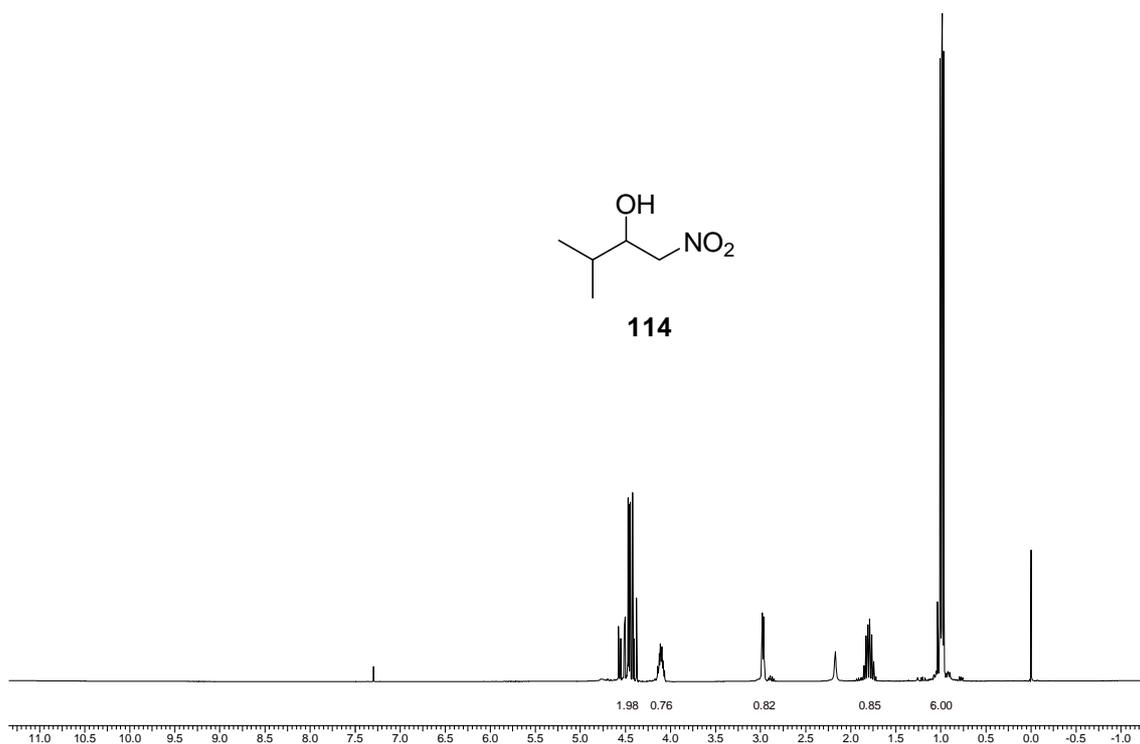
**Espectro E-16.2:** (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aduto de Henry **113**



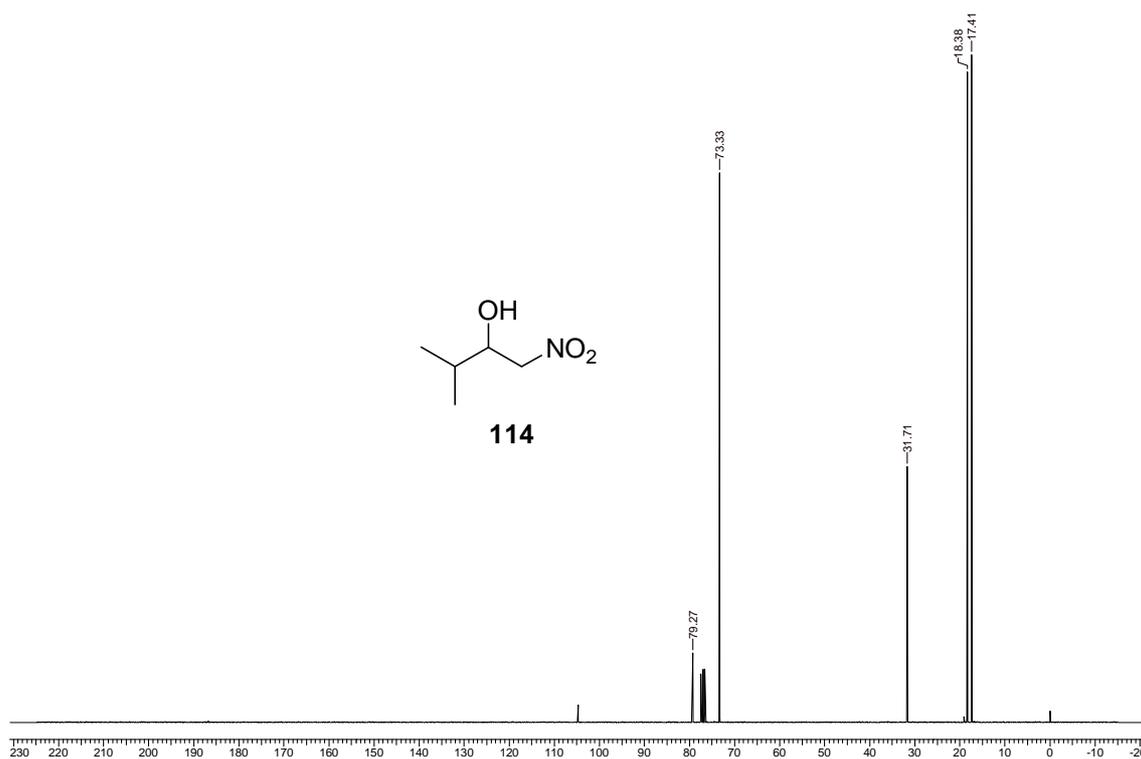
**Espectro E-16.3:** (RMN-<sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aduto de Henry **113**



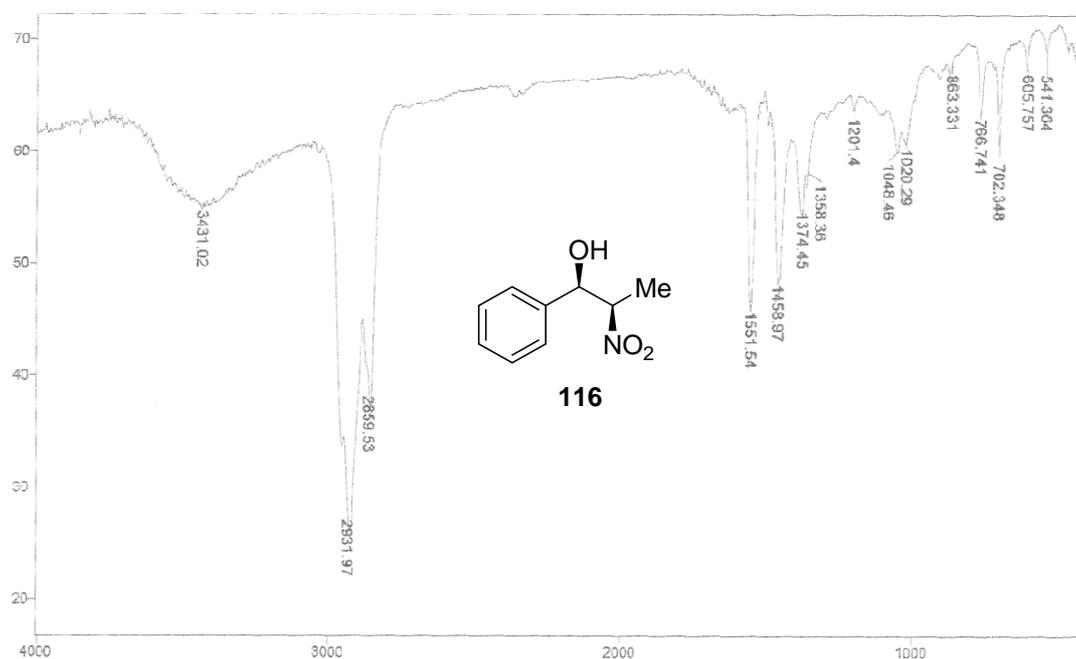
**Espectro E-17.1:** Infravermelho filme – Aduto de Henry 114



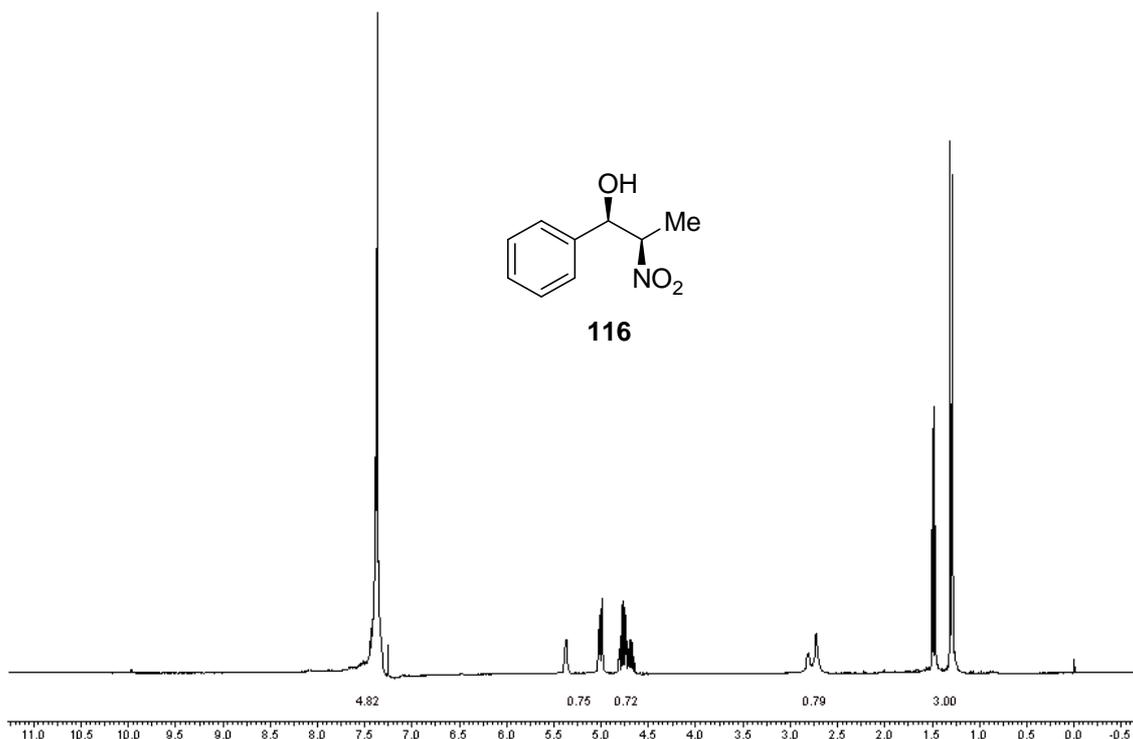
**Espectro E-17.2:** (RMN-<sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aduto de Henry 114



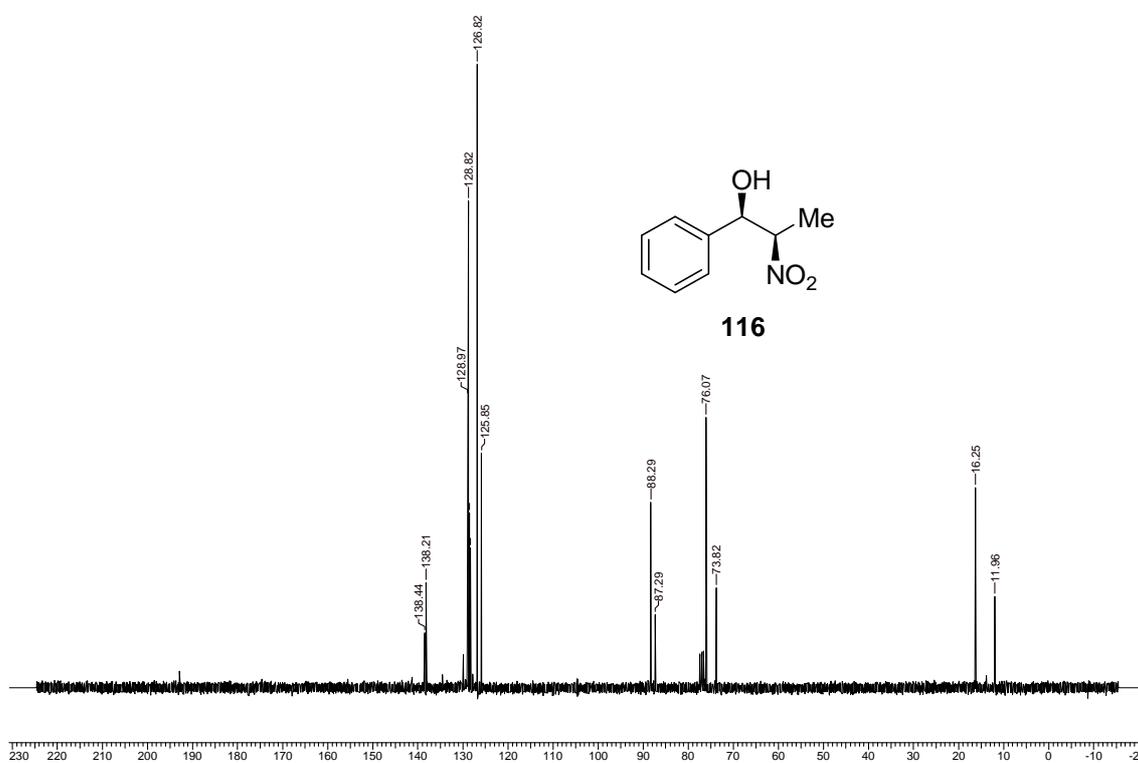
**Espectro E-17.3:** (RMN-<sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) – Aduto de Henry **114**



**Espectro E-18.1:** Infravermelho Nujol – Composto **116**



**Espectro E-18.2:** (RMN- $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) – Composto **116** (*syn* e *anti*)



**Espectro E-18.3:** (RMN- $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) - Composto **116** (*syn* e *anti*)