

RICARDO LABES

**UTILIZAÇÃO DE β -HIDROXIOXAZOLINAS QUIRAIS COMO
CATALISADORES PARA A ADIÇÃO ESTEREOSSELETIVA DE
REAGENTES ORGANOZINCO A ALDEÍDOS**

CURITIBA

2012

RICARDO LABES

**UTILIZAÇÃO DE β -HIDROXIOXAZOLINAS QUIRAIS COMO
CATALISADORES PARA A ADIÇÃO ESTEREOSSELETIVA DE
REAGENTES ORGANOZINCO A ALDEÍDOS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química, Setor de Exatas da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientador Prof. Dr. Francisco de Assis Marques

CURITIBA - PR

2012

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos...

...aos meus pais pela educação, amor e oportunidades que me deram;

...ao Prof. Dr. Francisco de Assis Marques pela oportunidade, confiança, incentivo,
ensinamentos, orientação, e exemplo;

...aos professores Dr. Palimécio Guerrero Jr., e Dr. Claudiney Soares Cordeiro, pelo
aceite para participar da banca examinadora, e futuras contribuições;

...ao Dr. Celso Luiz Wosch, pela incalculável ajuda no laboratório e nos mecanismos;

...aos colegas e ex-colega de laboratório, Me. Gustavo French, Vinicius Annies e Kahlil
Salomé, pelas análises de RMN, amizade e companheirismo no laboratório;

...a CAPEs pelo suporte financeiro;

...aos funcionários do PPGQ UFPR pelos serviços prestados;

...ao Departamento de Química da UFPR, bem como aos professores e funcionários.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Álcoois Quirais	1
2. OBJETIVOS	11
2.1 Objetivos Gerais	11
2.2 Objetivos Específicos	11
3.0 RESULTADOS E DISCUSSÕES	12
3.1 Obtenção de β -hidroxioxazolinas quirais	12
3.2 Adição de dietilzinco a aldeídos	17
3.3 Adições de Alquinos a Aldeídos	27
4. CONCLUSÕES	31
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	32
5.1 Obtenção do (<i>S</i>)-Valinol e (<i>R</i>)-Valinol (3-metil-2-aminobutan-1-ol)	33
5.2 Obtenção das Oxazolinas	33
5.2.1 Procedimento para obtenção das oxazolinas (<i>S</i>)-2-metil-4-iso-propiloxazolina e (<i>R</i>)-2-metil-4-iso-propiloxazolina	33
5.2.2 Procedimento Geral Para Obtenção Das Oxazolinas 14, 15 e 16	34
5.3 Procedimento Geral Para Obtenção Das β -hidroxioxazolinas 20-27	35
5.4 Procedimento Geral Para Adição Estereosseletiva de Dietilzinco a Aldeídos	37
5.5 Procedimento Geral Para Adição Estereosseletiva de Alquinos a Aldeídos	37
6. REFERÊNCIAS	39
ANEXOS	48
Apêndice A: Índice de Espectros	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Taxol (1) e Discodermolida (2)	2
Figura 2: Alguns produtos naturais obtidos a partir dos álcoois quirais, (<i>R</i>) ou (<i>S</i>)-3-hidroxi-butanoato de etila (3) e (<i>R</i>) ou (<i>S</i>)-citronelol (10)	3
Figura 3: Rincoforol (11) e 1-octen-3-ol (12).	3
Figura 4: Alquinóis quirais como precursores sintéticos	4
Figura 5: Complexo de Irídio utilizado na redução estereosseletiva de cetonas	5
Figura 6: (-)-3-exo-dimetilaminoisoborneol (DAIB)	7
Figura 7: Ligantes obtidos por Pan, derivados da cânfora e mentona	7
Figura 8: Ligantes derivados do BINOL utilizados por Pu	9
Figura 9: Ligantes inéditos sintetizados	14
Figura 10: Espectro de RMN ^{13}C do composto 26 com respectiva atribuição	16
Figura 11: Espectro de RMN ^1H do composto 26 com expansões	16
Figura 12: Espectro de RMN ^1H do 1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ol	28
Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C do 1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ol	29

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Redução de cetonas utilizando BINAL-H	4
Esquema 2: Redução utilizando CBS	5
Esquema 3: Racemização promovida por um catalisador de Rutênio	6
Esquema 4: Adição estereosseletiva de Et ₂ Zn ao benzaldeído	6
Esquema 5: Adição estereosseletiva do ânion acetilênico de lítio	8
Esquema 6: Metodologia de Carreira para adição de alquinos a aldeídos	10
Esquema 7: Obtenção das oxazolininas	13
Esquema 8: Obtenção das β-hidroxioxazolininas	14
Esquema 9: Adição de Et ₂ Zn ao p-clorobenzaldeído	17
Esquema 10: Mecanismo proposto por Noyori para adição de dietilzinco a aldeídos na presença de um ligante aminoálcool	19
Esquema 11: Formação do complexo de 15 com Et ₂ Zn	20
Esquema 12: Aproximação do aldeído ao complexo do ligante 15	20
Esquema 13: Formação dos intermediários 20a e 20b	21
Esquema 14: Mecanismo proposto utilizando 16	22
Esquema 15: Formação dos intermediários 26a e 26b	23
Esquema 16: Mecanismo proposto para 17	24
Esquema 17: Mecanismo proposto para 22	24
Esquema 18: Formação dos intermediários 22a e 22b	25
Esquema 19: Mecanismo proposto para 18	26
Esquema 20: Mecanismo proposto para 27	27
Esquema 21: Adição estereosseletiva do fenilacetileno ao benzaldeído	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Adição estereosseletiva utilizando α -hidroxioxazolinas	8
Tabela 2: Resultados obtidos anteriormente utilizando β -hidroxioxazolinas quirais na adição de dietilzinco a aldeídos aromáticos	12
Tabela 3: Resultados obtidos na utilização das β -hidroxioxazolinas como ligantes na adição de Et_2Zn ao p-clorobenzaldeído	18
Tabela 4: Teste de solventes para a adição de fenilacetileno a benzaldeído utilizando 2 como ligante quiral	29
Tabela 5: Resultados obtidos na adição de alquinos a aldeídos aromáticos utilizando β -hidroxioxazolinas quirais	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD Cromatografia em camada delgada

RMN ¹H Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênios

RMN ¹³C Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

NOE Nuclear Overhauser Effect

J Constante de acoplamento (Hz)

CDCl₃ Clorofórmio deuterado

δ Deslocamento químico (ppm)

TMS Tetrametilsilano

***n*-BuLi** *n*-butil-lítio

RESUMO

Álcoois quirais, secundários e acetilênicos, constituem classes de compostos de grande interesse, pois são intermediários de síntese muito versáteis, sendo utilizados para a obtenção de uma série de produtos quirais, incluindo produtos naturais e compostos bioativos.

Quando comparados a reagentes organolítio e organomagnésio, reagentes organozinco apresentam baixa reatividade frente a compostos carbonilados, mas sua reatividade pode ser aumentada utilizando ligantes apropriados. Vários exemplos de adição estereosseletiva de reagentes organozinco a compostos carbonilados, utilizando dietilzinco e ligantes quirais, têm sido relatados. Trabalhos realizados pelo grupo na adição de dietilzinco a aldeídos, utilizando β -hidroxioxazolininas como ligantes quirais, levaram a obtenção de álcoois secundários em excesso enantiomérico de até 94%. O presente trabalho apresenta os resultados referentes ao estudo envolvendo oito novas β -hidroxioxazolininas, utilizadas na adição estereosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos.

As oxazolininas foram obtidas a partir da reação clássica de um ácido carboxílico, com um aminoálcool. O ânion de lítio da oxazolinina foi gerado utilizando-se solução de *n*-BuLi em hexano, o qual foi adicionado às cetonas naturais cânfora, fencona e mentona.

As β -hidroxioxazolininas catalisaram e induziram estereosseletividade nas reações de adição de dietilzinco a aldeídos, e apesar de os excessos enantioméricos não excederem os obtidos anteriormente, os resultados complementam os estudos anteriores devendo auxiliar no desenvolvimento do mecanismo operante neste tipo de reação.

Ânions de zinco derivados de alquinos foram adicionados estereosseletivamente a aldeídos com sucesso, utilizando os ligantes sintetizados pelo grupo. Adição esta que só foi possível pela presença dos ligantes, que promovem a formação dos acetiletos de zinco, comprovando o potencial dos compostos estudados.

Cálculos computacionais estão sendo efetuados e serão confrontados com os resultados experimentais visando a construção de um modelo que permita antecipar os efeitos dos substituintes no curso estereosseletivo dessas reações, o que possibilitará o “design” de novos catalisadores oxazolinínicos ainda mais eficientes que os sintetizados até então.

ABSTRACT

Secondary and acetylenic chiral alcohols, constitute a class of compounds of high interest as synthetic intermediates, cause their versatility as building blocks, being used to obtain series of chiral compounds, including natural products and bioactive molecules.

In general organozinc compounds exhibit low reactivity with carbonyl compounds, but their reactivity may be increased by using appropriate ligands. Several examples of stereoselective addition of organozinc compounds have been reported, using chiral ligands and diethylzinc. Studies developed by our group using β -hydroxyoxazolines as chiral ligands led to secondary alcohols in enantiomeric excess up to 94%. The present work presents the results of eight new β -hydroxyoxazolines used as ligands in the addition of organozinc compounds to aldehydes.

Oxazolines were obtained by the classic reaction involving a carboxylic acid and amino-alcohol. The lithium anion from the oxazoline was generated with *n*-BuLi, which was added to the natural ketones camphor, fenchone and menthone.

The new β -hydroxyoxazolines catalyzed and induced stereoselectivity in the addition of diethylzinc to aldehydes. The results complement previous studies, and provide valuable information developing the understanding of the mechanism involved in these reactions.

Acetylenic zinc anions were added with success and with stereoselectivity to aldehydes using the new ligands. That reaction was only possible because of the presence of the ligand, which generates the zinc acetylenic compound, demonstrating the potential of the compounds in study.

Computational calculations are being performed, and will be confronted with the experimental results, to construct a model that enable to predict the effects of substituents on the stereoselective course, allowing the design of new oxazoline catalysts even more efficient.

1. INTRODUÇÃO:

Desde a constatação da síntese da uréia por Wöhler, e, conseqüentemente, a queda da teoria vital, a química orgânica se desenvolveu, e a síntese orgânica amadureceu, desempenhando um papel de imenso impacto, e fundamental no desenvolvimento da sociedade.¹ Elias James Corey um dos maiores químicos dentre os que ainda vivem, com inúmeras contribuições para a síntese orgânica, dentre elas o conceito de retro-síntese, declarou que se dedicou a química orgânica pela sua beleza intrínseca e sua grande relevância para a saúde humana.² Outro importante químico, também laureado com o prêmio Nobel, Robert Woodward declarou: “a estrutura molecular conhecida, mas ainda não acessível por síntese, é para o químico, como a montanha não escalável, o mar desconhecido, o campo não arado, o planeta não alcançado, são para outros homens”.³

Com a descoberta da tetravalência do átomo de carbono e da atividade ótica, introduzida em 1848 por Pasteur, compostos quirais vêm despertando o interesse da comunidade científica, principalmente pela ocorrência da quiralidade em produtos naturais e pelas diferentes atividades biológicas que estes apresentam frente a um receptor biológico. O próprio Pasteur teorizou corretamente a presença de um composto quiral no sistema nervoso relacionado ao gosto, como explicação para o fato da (+)-asparagina ser doce, enquanto que a (-)-asparagina não possuía gosto.⁴ Compostos quirais existem na forma de enantiômeros, que podem apresentar propriedades físico-químicas e biológica distintas.

A síntese de compostos orgânicos quirais se constitui, via de regra, em força motriz para o desenvolvimento da síntese orgânica. Principalmente nos últimos 40 anos, a busca por metodologias eficientes para a síntese assimétrica de compostos orgânicos tem se intensificado. Liderando esta busca por novas metodologias de síntese assimétrica está a necessidade das indústrias farmacêutica, de aromas, fragrâncias e agroquímica, por compostos enantiomericamente puros. Aproximadamente 85% das novas drogas no comércio são quirais.⁴ Em 2001 Noyori foi laureado com um prêmio Nobel pelas suas contribuições em metodologias de síntese assimétrica, mais especificamente métodos catalíticos assimétricos, o que destaca a importância desta área da química.

1.1 Álcoois Quirais

Uma classe de substâncias que desperta grande interesse é a dos álcoois quirais secundários. Álcoois quirais secundários são amplamente encontrados em produtos

naturais, e compostos bioativos, como por exemplo a discodermolida (**1**), produto natural marinho que apresentou atividade antitumoral maior do que o taxol (**2**).⁵ A discodermolida é produzida por uma esponja marinha, e sensível à luz, para tanto essas esponjas foram capturadas abaixo de 33 m de profundidade. Para produzir 60 g de discodermolida (quantidade necessária para se iniciarem os testes farmacológicos) seriam necessários 3000 kg de esponja; com o intuito de iniciar os testes com a substância a Novartis® conduziu a síntese total da discodermolida em um belíssimo trabalho de síntese assimétrica. Infelizmente os testes em fase 1 foram abandonados devido a sua toxicidade.

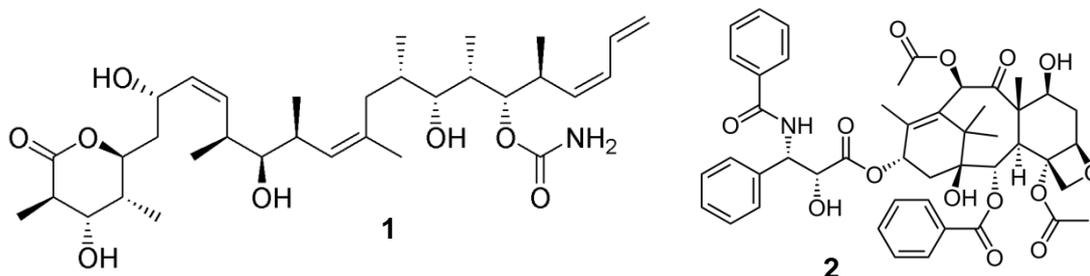


Figura 1: Discodermolida (**1**) e Taxol (**2**).

Álcoois quirais também possuem importantíssimo papel na indústria, como precursores, ou blocos de construção quirais na síntese de produtos naturais e compostos bioativos.⁶ Por exemplo o (*S*)-(-)-3-hidróxi-butanoato de etila (**3**), é um dos álcoois quirais mais utilizados como precursor quiral em síntese orgânica, por exemplo na síntese do (*S*)-(+)-sulcatol (**4**), importante insumo para a síntese de outros produtos naturais⁷ e da pirenoforina⁸ (**5**), um diolídeo representativo de ocorrência natural com atividade fungicida; o (*R*)-lavandulol⁹ (**6**), importante aditivo na indústria de perfumes; o (*R*)-(+)-recifeolídeo¹⁰ (**7**), macrolídeo natural isolado do *Cephalosporum recifei*; o (*R,R*)-(-)-grahamimicina¹¹ (**8**), macrodiolídeo de atividade antibiótica reconhecida; e acarbomicina B¹² (**9**), um outro antibiótico macrolídeo.

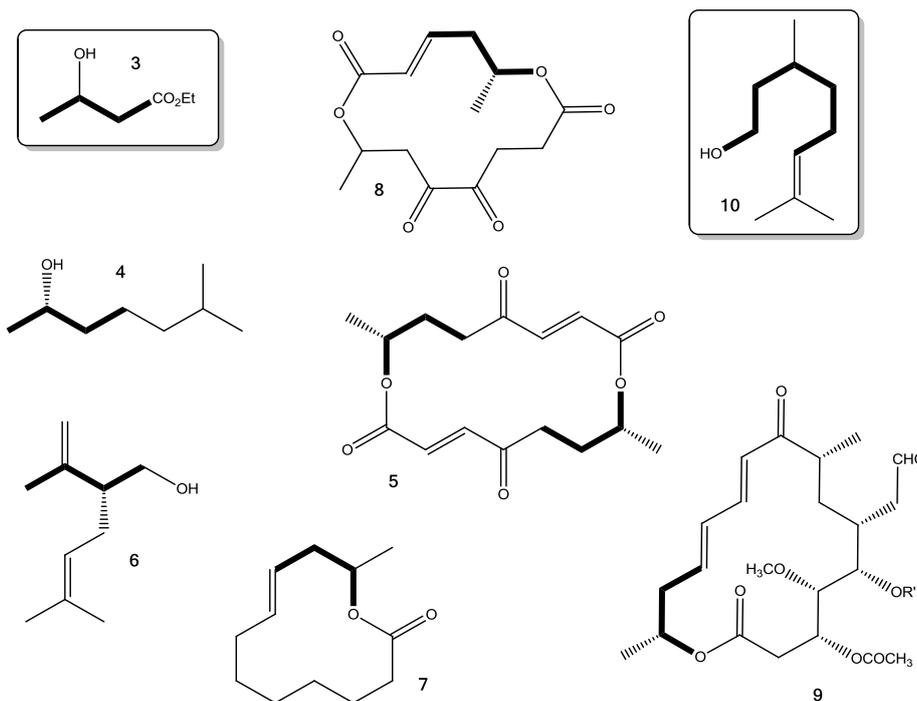


Figura 2: Alguns produtos naturais obtidos a partir dos álcoois quirais, (*R*) ou (*S*)-3-hidroxi-butanoato de etila (**3**) e (*R*) ou (*S*)-citronelol (**10**)

Vários feromônios de interesse são também álcoois quirais, como o sulcatol (**4**) feromônio do besouro *Gnathotrichussulcatus* e *Gnathotrichus retusus*,⁷ o rincoforol (**11**) feromônio de agregação da broca-do-olho do coqueiro,¹³ e o 1-octen-3-ol (**12**) (**Figura 3**) que é feromônio importante na atração de mosquitos.¹⁴

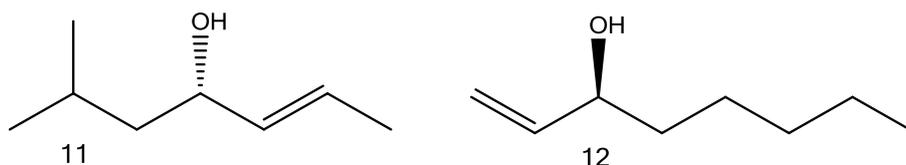


Figura 3: Rincoforol (**11**) e 1-octen-3-ol (**12**).

Álcoois acetilênicos também recebem um interesse especial, pois constituem intermediários de síntese muito versáteis,¹⁵ (**Figura 4**) sendo utilizados para a obtenção de uma série de produtos quirais, como ácidos carboxílicos hidroxilados,¹⁶ carboidratos,¹⁷ produtos farmacêuticos,¹⁸ feromônios,¹⁹ esteróides,²⁰ prostaglandinas,²¹ vitamina E²² e fungicidas.²³

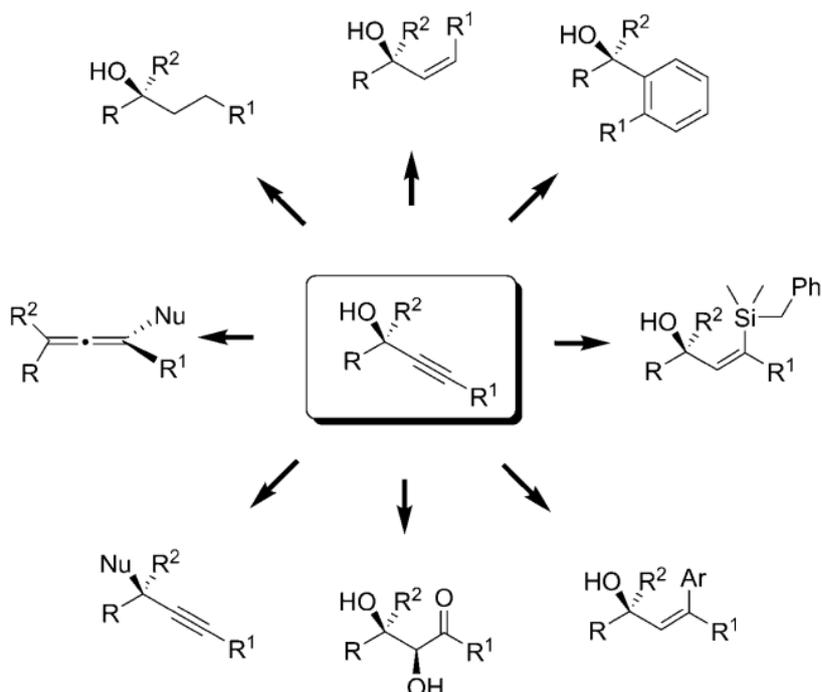
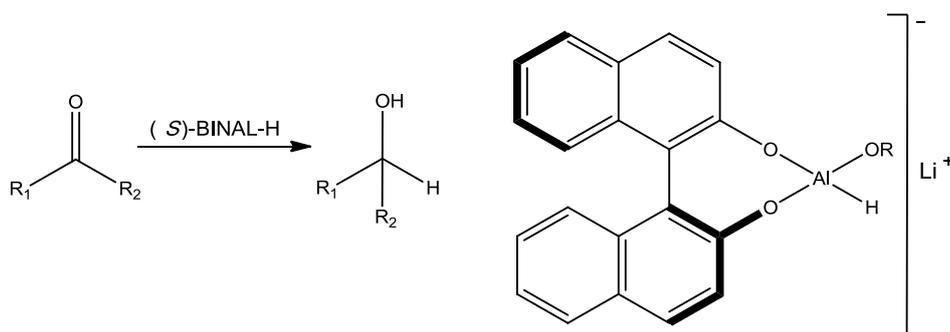


Figura 4: Alquinóis quirais como precursores sintéticos

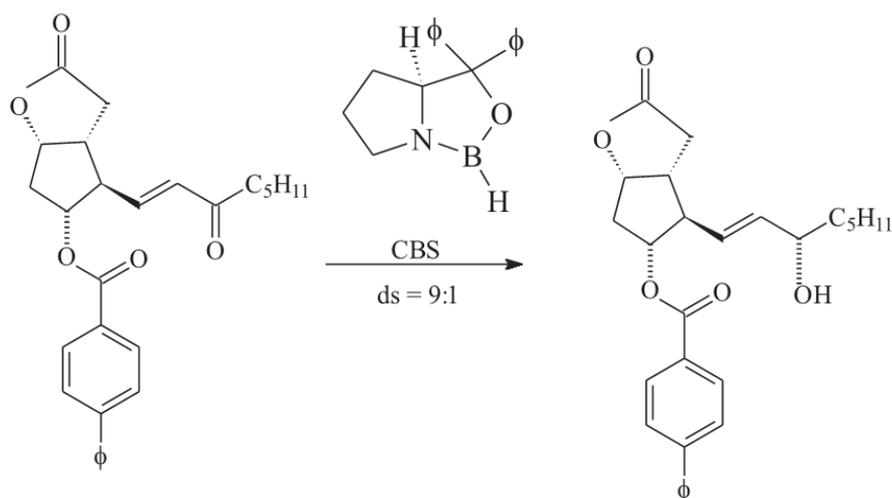
Várias metodologias têm sido empregadas para a obtenção de álcoois quirais ao longo dos anos como redução estereosseletiva utilizando um redutor quiral, resolução enzimática do racemato, redução enzimática de ésteres e resolução enzimática dinâmica, que vem crescendo muito na última década, e tem proporcionado ótimos resultados.²⁴

Dentre as metodologias citadas alguns trabalhos merecem destaque, como a redução assimétrica utilizando BINAL-H, gerado *in-situ* pela reação do (*R*) ou (*S*)-BINOL com hidreto de lítio e alumínio, que chega a atingir 100% de excesso enantiomérico na redução de cetonas (**Esquema 1**).²⁵



Esquema 1: Redução de cetonas utilizando BINAL-H.

Destacam-se também as reduções utilizando boranas, como por exemplo o reagente de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), que além de promover a estereosseletividade da reação, é quimiospecífico, reduzindo apenas a carbonila cetônica no exemplo do **Esquema 2**.²⁶



Esquema 2: Redução utilizando CBS.

Complexos metálicos também são empregados como catalisadores quirais em reduções estereosseletivas, como exemplo o trabalho de Carreira de 2010, utilizando um complexo de Iridio (**Figura 5**), conduziu à redução de cetonas em meio aquoso, com excessos enantioméricos entre 86-99%.²⁷

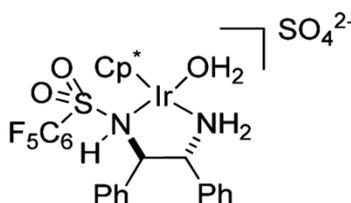
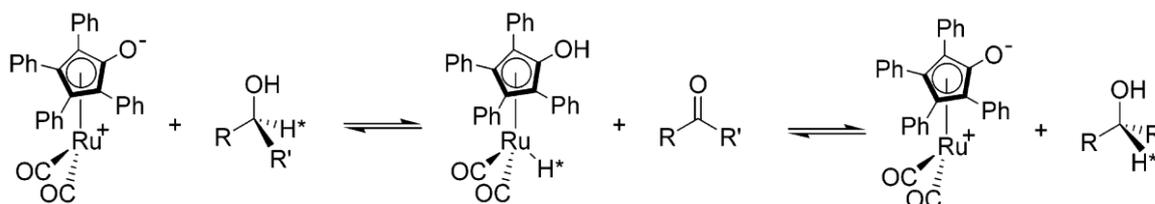


Figura 5: Complexo de Iridio utilizado na redução estereosseletiva de cetonas.

A resolução enzimática de alcoóis secundários pode levar à obtenção de alcoóis quirais em elevado excesso enantiomérico. O inconveniente deste processo consiste no rendimento químico, que pode atingir no máximo um valor de 50%.²⁸ Para superar esta limitação surgiu a resolução enzimática dinâmica, onde um catalisador químico é adicionado, o qual continuamente oxida o álcool cuja resolução não é favorável à cetona correspondente e, posteriormente, reduz a carbonila à hidroxila, proporcionando a existência no meio reacional do racemato constantemente, permitindo que esse tipo de resolução atinja excessos superiores a 98%, com rendimentos químicos normalmente acima de 80% (**Esquema 3**).²⁹



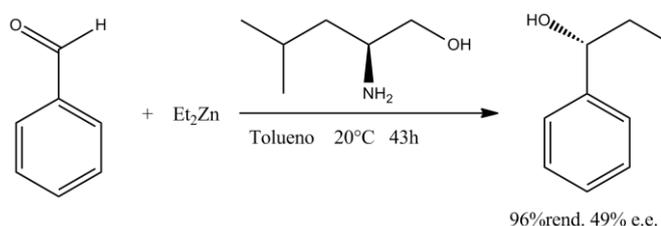
Esquema 3: Racemização promovida por um catalisador de Rutênio.

Uma metodologia que tem sido extensivamente empregada para a obtenção estereosseletiva de álcoois quirais, envolve a adição nucleofílica de íons metalados à carbonilas. Carbânions de lítio,³⁰ magnésio,³¹ zinco³² e estanho³³, de uma série de compostos orgânicos, têm sido adicionados de maneira estereosseletiva a aldeídos, na presença de catalisadores quirais.

Os compostos organometálicos de lítio e magnésio apresentam maior reatividade e geralmente necessitam de auxiliares quirais em quantidades estequiométricas ou excesso, e temperaturas baixas (-128°C) para serem adicionados a aldeídos com estereosseletividade.³⁴ Como Luderer e colaboradores concluem em seu artigo de revisão sobre adição estereosseletiva de reagentes organolítio e organomagnésio (Luderer *et al*, *Tetrahedron Asymmetry* 20, 2009, p. 997): “Em resumo, a adição assimétrica de um reagente organolítio ou organomagnésio a um aldeído ou cetona aquiral permanece um desafio. Existem apenas poucos relatos de alto excesso enantiomérico para essas reações, e métodos que obtiveram sucesso requerem condições não-ideais (temperaturas <-100°C e quantidades estequiomolares de ligante quiral).”³⁴

Os compostos de zinco, entretanto, apresentam baixa reatividade frente a compostos carbonilados, sendo adicionados à carbonilas preferencialmente quando complexados com ligantes que aumentam a densidade eletrônica no zinco, aumentando suas reatividades.³⁵ Utilizando-se ligantes quirais é possível obter álcoois quirais com altos excessos enantioméricos, o que tem despertado grande interesse para este tipo de reação.³⁶

O primeiro relato de adição estereosseletiva de um organozinco à carbonilas é de Oguni e colaboradores em 1984. Oguni adicionou dietilzinco ao benzaldeído utilizando um aminoálcool como ligante quiral, e obteve 49% de excesso enantiomérico (**Esquema 4**).³⁷



Esquema 4: Adição estereosseletiva de Et_2Zn ao benzaldeído.

Após a publicação de Oguni, Noyori publicou a adição de dietilzínco a aldeídos utilizando o (-)-3-*exo*-dimetilaminoisoborneol (DAIB) (**Figura 6**), o que levou a 98% de rendimento e 98% de excesso enantiomérico, chamando a atenção e abrindo caminho para os estudos envolvendo adições estereosseletivas de reagentes organozínco. Noyori e colaboradores³⁸⁻⁴², assim como outros pesquisadores⁴³⁻⁴⁵, conduziram extensivos estudos experimentais e teóricos sobre as adições estereosseletivas de dialquilzínco a aldeídos.

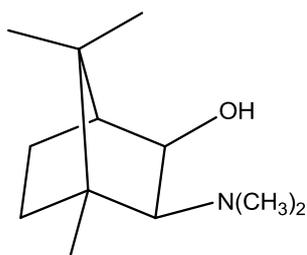


Figura 6: (-)-3-*exo*-dimetilaminoisoborneol (DAIB).

Após a utilização do DAIB inúmeros trabalhos foram publicados utilizando ligantes quirais na indução de estereosseletividade na adição de dialquilzínco a aldeídos e cetonas. Dentre eles Goldfuss e Steigelmann⁴⁶ desenvolveram estudos com complexos de zinco usando ligantes derivados da fencona. Em 2001 Pan e colaboradores utilizaram ligantes derivados da cânfora e mentona (**Figura 7**), também cetonas naturais, e obtiveram excessos enantioméricos de até 91,4%.⁴⁷

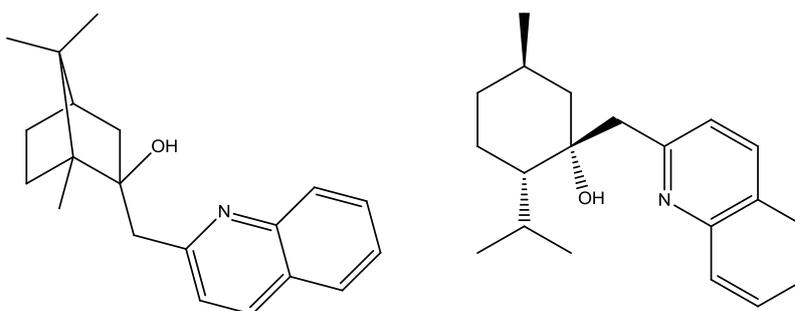


Figura 7: Ligantes obtidos por Pan, derivados da cânfora e mentona.

Em 2006 Kazmaier e Bauer⁴⁸ descreveram sobre a utilização de α -hidroxioxazolinás como auxiliares quirais em catálise estereosseletiva (**Tabela 1**), na obtenção de álcoois quirais pela adição de dietilzínco ao benzaldeído com alto excesso enantiomérico (e.e.). Os estudos foram realizados com α -hidroxioxazolinás opticamente puras e com a mistura racêmica. Os resultados apresentados são interessantes, pois com um dos estereoisômeros o e.e. do álcool obtido foi de 94%, no entanto com o outro o e.e. do álcool obtido com configuração inversa não chegou a 25%, mas quando foi utilizada a mistura dos estereoisômeros das α -hidroxioxazolinás na catálise, o e.e. do

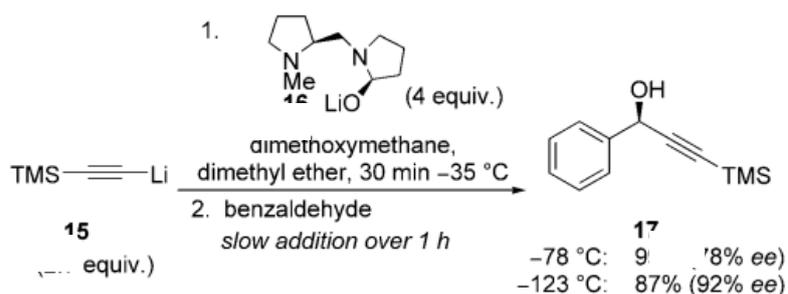
álcool formado chegou a 92%, demonstrando que um dos intermediários formado é mais estável que o outro, sendo que o mais energético tem participação mais efetiva na catálise, como descrito em vários trabalhos de estudo do mecanismo de catálise com auxiliares quirais e reagentes organozinco.^{39-45.}

Tabela 1: Adição estereosseletiva utilizando α -hidroxioxazolinas

Entry	Ligand ^a	Conversion [%]	ee [%] ^b	Conf.
1		88	23	(<i>R</i>)
2		100	94	(<i>S</i>)
3		100	92	(<i>S</i>)

Na obtenção dos alquinóis, a redução enantiosseletiva de alquinonas leva aos respectivos álcoois acetilênicos, porém essa metodologia faz uso de dois a três equivalentes de auxiliares quirais em condições de temperatura não muito práticas (-100°C), o que desfavorece sua utilização.⁴⁹ A redução de lactonas na obtenção de alquinóis também já foi estudada.⁵⁰

Em 1979 Mukaiama foi o primeiro a adicionar um ânion acetilênico ao benzaldeído estereosseletivamente; ele adicionou o ânion de lítio, utilizando 4 equivalentes de ligante quiral, e temperaturas de até -123°C, chegou a excessos enantioméricos de até 92% (**Esquema 5**).⁵¹



Esquema 5: Adição estereosseletiva do ânion acetilênico de lítio.

Soai e Niwa foram os pioneiros na adição estereosseletiva do ânion de zinco a aldeídos, obtendo álcoois acetilênicos com pureza enantiomérica modesta (<35%).⁵² O estudo referenciado por Soai para gerar o ânion acetilênico de zinco demonstra que o produto só é obtido em temperatura ambiente quando se utiliza solventes mais polares como sulfóxido de dimetila (DMSO), dimetilformamida (DMF) e hexametiltriamidafosfato (HMTAF). Em solventes como heptano não ocorre formação do ânion, em tetrahidrofurano (THF) e dimetoxietano (DME) ocorre a formação sob refluxo.⁵³ No entanto, solventes como DMF e DMSO não favorecem a adição de reagentes organozinco a aldeídos, e a necessidade do refluxo para a geração dos ânions derivados dos compostos acetilênicos em THF impede que alquinos de baixo ponto de ebulição, como etino, propino e butino, sejam utilizados.

Em 1999 Li e colaboradores demonstraram que em temperatura ambiente, quando na presença de um ligante aminoálcool quiral e dietilzinco, um alquino terminal é desprotonado, gerando o respectivo ânion de zinco. A partir do estudo de Li uma série de trabalhos foram publicados adicionando alquinos terminais diretamente na presença de um ligante quiral e alquilzinco à temperatura ambiente.⁵⁴

Pu em 2002 utilizou ligantes derivados do BINOL (**Figura 8**) na adição de ânions acetilênicos de zinco, obtendo excessos enantioméricos de até 94%.⁵⁵

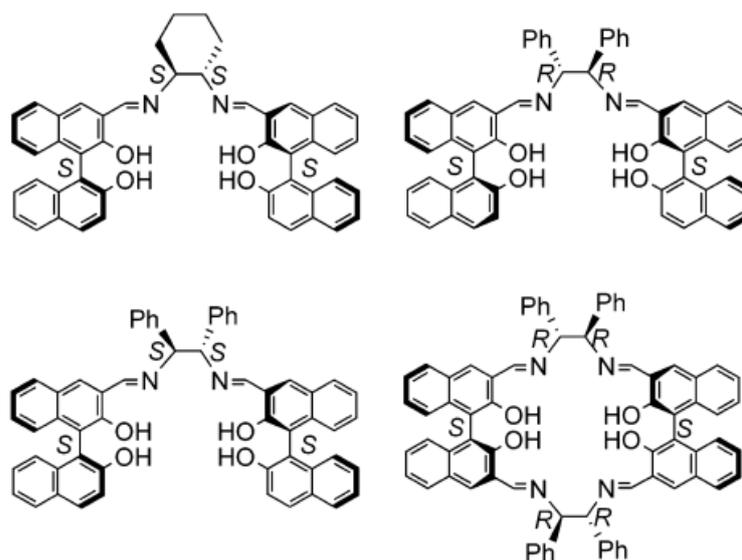
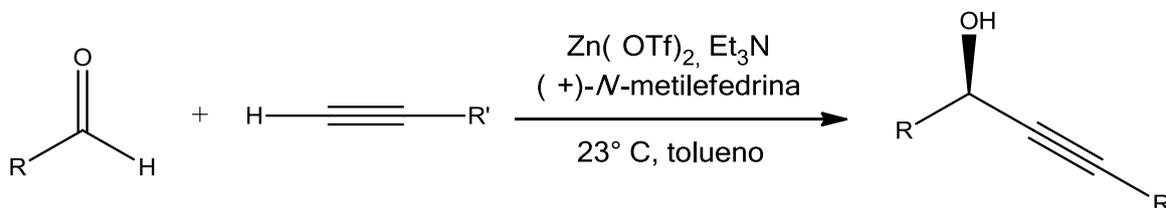


Figura 8: Ligantes derivados do BINOL utilizados por Pu.

Cozzi e Alesi em 2004 adicionaram o ânion acetilênico de lítio a aldeídos com quantidades catalíticas do ligante quiral BINOL, obtendo consideráveis excessos enantioméricos, mas com tempo de reação relativamente elevado (10-60 h) e rendimentos químicos modestos.⁵⁶

Carreira e colaboradores desenvolveram uma excelente metodologia para a obtenção de alquinois em elevados excessos enantioméricos adicionando compostos

acetilênicos a aldeídos, gerados à temperatura ambiente, em condições não anidras, utilizando triflato de zinco (ao invés de dietilzinco, que é pirofórico), (+)-*N*-metilefedrina como ligante quiral (disponível comercialmente), em um intervalo de tempo de 1 a 8 horas, recuperando o ligante quiral, e levando a excessos de até 99% (**Esquema 6**).⁵⁷



Esquema 6: Metodologia de Carreira para adição de alquinos a aldeídos.

2. OBJETIVOS:

2.1 Objetivos Gerais:

- Desenvolver novas metodologias de síntese para obtenção de álcoois quirais via adição de reagentes organozinco à carbonilas.

2.2 Objetivos Específicos:

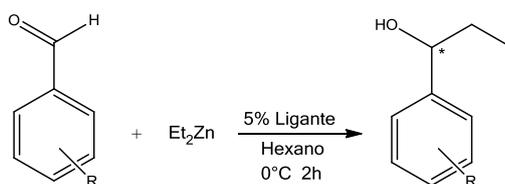
- Síntese de β -hidroxioxazolinas quirais através da adição de ânions oxazolínicos à cetonas quirais para utilização como auxiliares em catálise assimétrica.
- Adição estereosseletiva de dietilzinco a aldeídos na presença de β -hidroxioxazolinas quirais utilizadas como auxiliares quirais.
- Adição estereosseletiva de acetiletos de zinco a aldeídos para a obtenção de alquinóis quirais.

3.0 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Obtenção de β -hidroxioxazolinas quirais:

Em estudos anteriores, ainda não publicados, o grupo obteve β -hidroxioxazolinas quirais que apresentaram rendimentos químicos e excessos enantioméricos muito bons na adição de dietilzinco a aldeídos. Os resultados estão expressos na **Tabela 2**.⁵⁸

Tabela 2: Resultados obtidos anteriormente utilizando β -hidroxioxazolinas quirais na adição de dietilzinco a aldeídos aromáticos



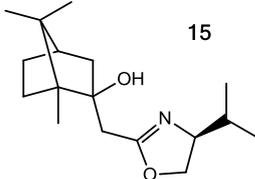
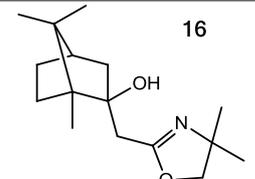
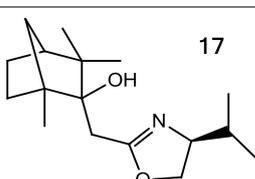
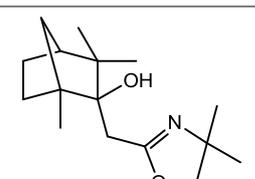
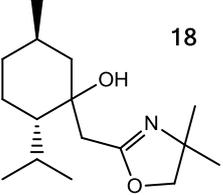
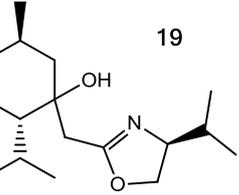
Ligante	Aldeído						Config. do produto
	Benzaldeído		<i>p</i> -cloro benzaldeído		<i>m</i> -metoxi benzaldeído		
	Rend.(%)	e.e.(%)	Rend. (%)	e.e. (%)	Rend. (%)	e.e. (%)	
 15	95	90,8	93	90,4	92	93,1	S
 16	94	82	93	82	94	82,6	S
 17	93	88	89	84	91	91,4	S
	-	-	80	50	-	-	S

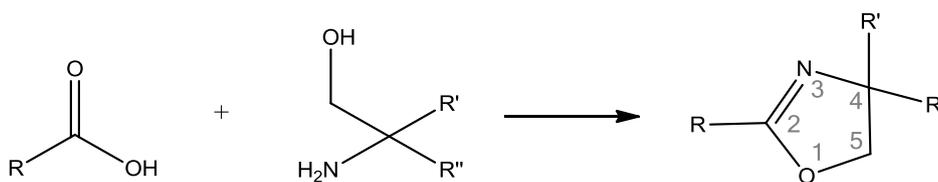
Tabela 2: Continuação

 <p>18</p>	83	71,4	85	69,3	84	78	<i>R</i>
 <p>19</p>	-	-	67	50	-	-	<i>R</i>

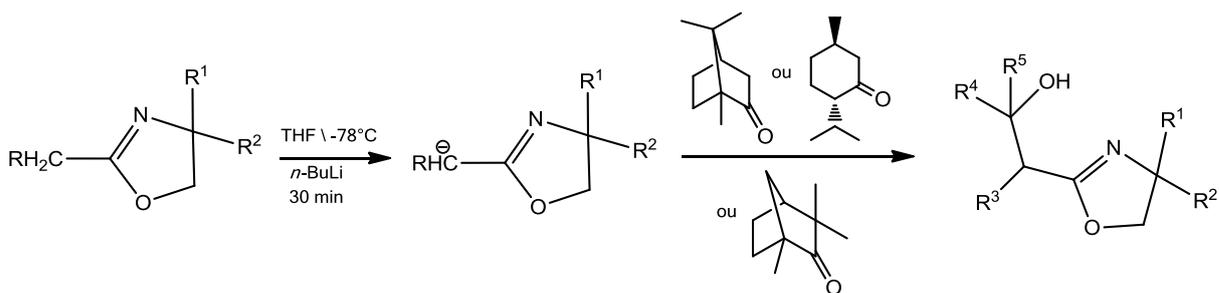
Com base nos resultados obtidos, e nos reagentes disponíveis, o grupo propôs a síntese de novas β -hidroxioxazolinis quirais, com potencial para serem empregadas como ligantes na adição de reagentes organozinco a aldeídos. Além da utilização como ligantes, tais compostos deveriam proporcionar novas informações que contribuiriam para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nas reações estudadas. Os novos compostos foram produzidos com base em metodologias e procedimentos experimentais já estabelecidos.⁵⁸

Visto que o ligante **15** apresentou melhores resultados na adição de dietilzinco (**Tabela 2**), ele foi sintetizado novamente, utilizado como referência, e avaliado na adição de compostos acetilênicos a aldeídos.

As oxazolinis utilizadas para a obtenção das β -hidroxioxazolinis foram: 2-metil-4-tiofenil-oxazolinis, (*S*)-2-metil-4-*iso*-propiloxazolinis, (*R*)-2-metil-4-*iso*-propiloxazolinis, 2-etil-4,4-dimetiloxazolinis e 2-metiloxazolinis. As oxazolinis foram obtidas pela reação de um aminoálcool com um ácido carboxílico (**Esquema 7**).

**Esquema 7:** Obtenção das oxazolinis.

As oxazolinis de interesse foram adicionadas aos produtos naturais carbonilados cânfora, mentona e fencona. Para tal adição foi gerado o ânion oxazolínico utilizando um equivalente da oxazolinis e 1,1 equivalentes de *n*-butil-lítio (*n*-BuLi), seguido da adição de um equivalente do produto natural cetônico obtendo-se as β -hidroxioxazolinis (**Esquema 8**).



Esquema 8: Obtenção das β -hidroxioxazolininas.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), e os produtos analisados por cromatografia gasosa (CG) com coluna quiral e detector por ionização de chama (DIC). Os ligantes sintetizados estão apresentados na **Figura 9**.

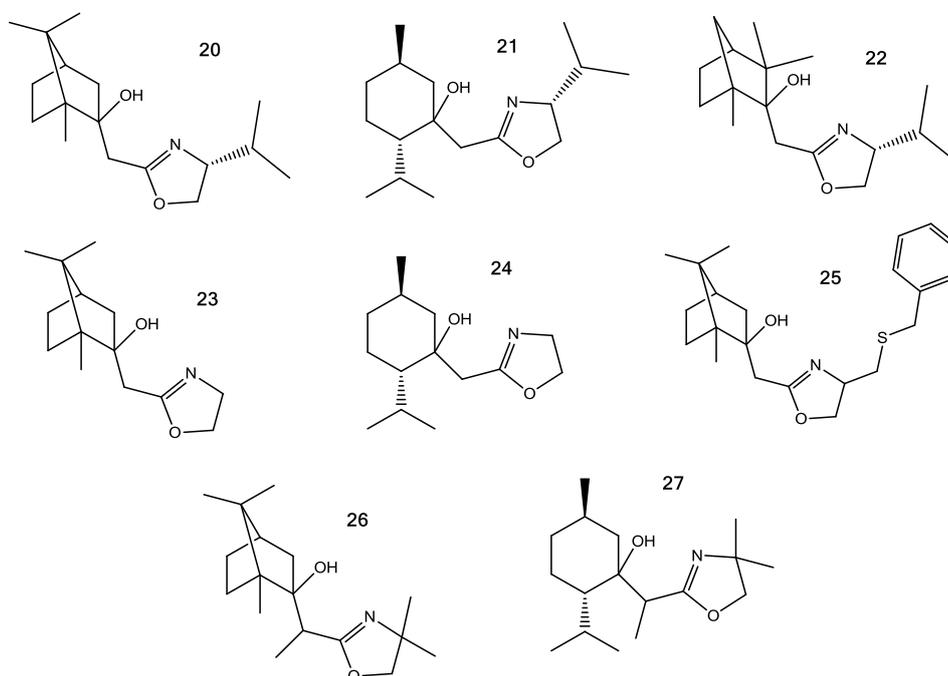


Figura 9: Ligantes inéditos sintetizados.

Os compostos obtidos a partir da cânfora apresentaram uma formação majoritária da adição *endo*, observando-se um excesso diastereoisomérico (e.d.) superior a 95%. A adição *endo* é favorecida pelo impedimento estérico ocasionado pelas duas metilas do biciclo, como já descrito e documentado na literatura.⁵⁹ Não foi realizado qualquer enriquecimento diastereoisomérico para os ligantes derivados da cânfora.

O ligante derivado da fencona foi obtido em e.d. superior a 97% da adição *exo*, em acordo com o que já foi discutido na literatura, e também não sofreu enriquecimento.⁴⁶

Os ligantes obtidos a partir da mentona, foram obtidos com aproximadamente 70% de e.d. do produto de adição *anti* em relação ao grupo *iso*-propila. O produto foi analisado por cromatografia gasosa frente a um padrão previamente caracterizado por

experimentos bidimensionais de RMN. O estereoisômero majoritário provavelmente foi gerado pelo ataque do grupo oxazolinico na posição equatorial, adição *anti* ao grupamento *iso*-propila vicinal. Essa hipótese encontra sustentação na literatura em estudos envolvendo a adição de ânions piridínicos à carbonila da (-)-mentona.⁶⁰⁻⁶¹

Estudos demonstraram que alguns ligantes aminoálcoois conduzem estereosseletividade na adição de dietilzinco a aldeídos com mesma eficiência se utilizados puros, ou em mistura de estereoisômeros,^{40,62} isso se dá pelo fato de que apenas o estereoisômero que forma o estado de transição menos estável participar da reação. Este comportamento também foi observado para os ligantes **18**, **19**, **20** e **27**, visto que um estudo conduzido no grupo demonstrou que o excesso enantiomérico obtido com a mistura diastereoisomérica, ou com o diastereoisômero majoritário isolado foi o mesmo. Porém o ligante **24** não apresentou o mesmo comportamento, e foram obtidos resultados distintos quando utilizado o diastereoisômero majoritário puro da mistura, para tal o ligante teve seu excesso diastereoisomérico enriquecido por cromatografia em coluna flash.⁶³ Apesar de esperarmos que os ligantes tivessem o mesmo comportamento devido a sua analogia, estudos demonstraram que a relação pureza estereoisomérica do ligante pelo excesso enantiomérico do produto é extremamente dependente da natureza do catalisador.⁴⁰

Os compostos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H, ¹³C e DEPT 135. Todos os dados obtidos foram compatíveis com os esperados para os compostos.

Os dados obtidos para **15**, **20**, **21** e **22** foram compatíveis com as caracterizações já realizadas para **15** (incluindo técnicas bidimensionais de RMN, HSQC e HMBC), e para os respectivos análogos **17** e **19**.⁴¹ Exemplificamos a caracterização dos compostos na **Figura 10**, que apresenta o espectro de RMN ¹³C para o composto **26**, onde pode-se destacar, entre outros, o carbono em 169,84 ppm (carbono 2') característico de sistemas 2-oxazolinicos e o carbono em 79,40 ppm atribuído ao carbono do centro norbonano ligado à hidroxila.

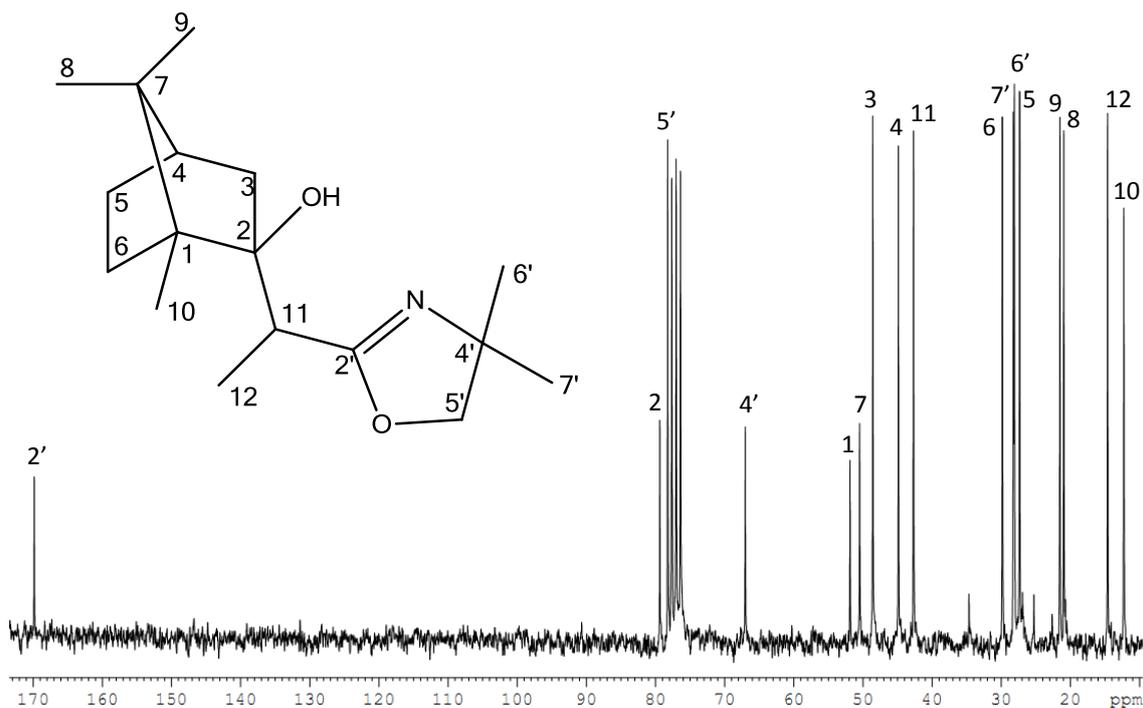


Figura 10: Espectro de RMN ^{13}C do composto **26** com respectiva atribuição.

No espectro de RMN ^1H para o mesmo composto pode-se destacar a presença de um quarteto em 2,55 ppm com integral para 1 hidrogênio, e constante de acoplamento de 7,06 Hz, atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono 11, dois dupletos de com constante de acoplamento de 8,01 Hz em 3,85 e 3,94 ppm, atribuídos aos dois hidrogênios ligados ao carbono 5' (**Figura 11**).

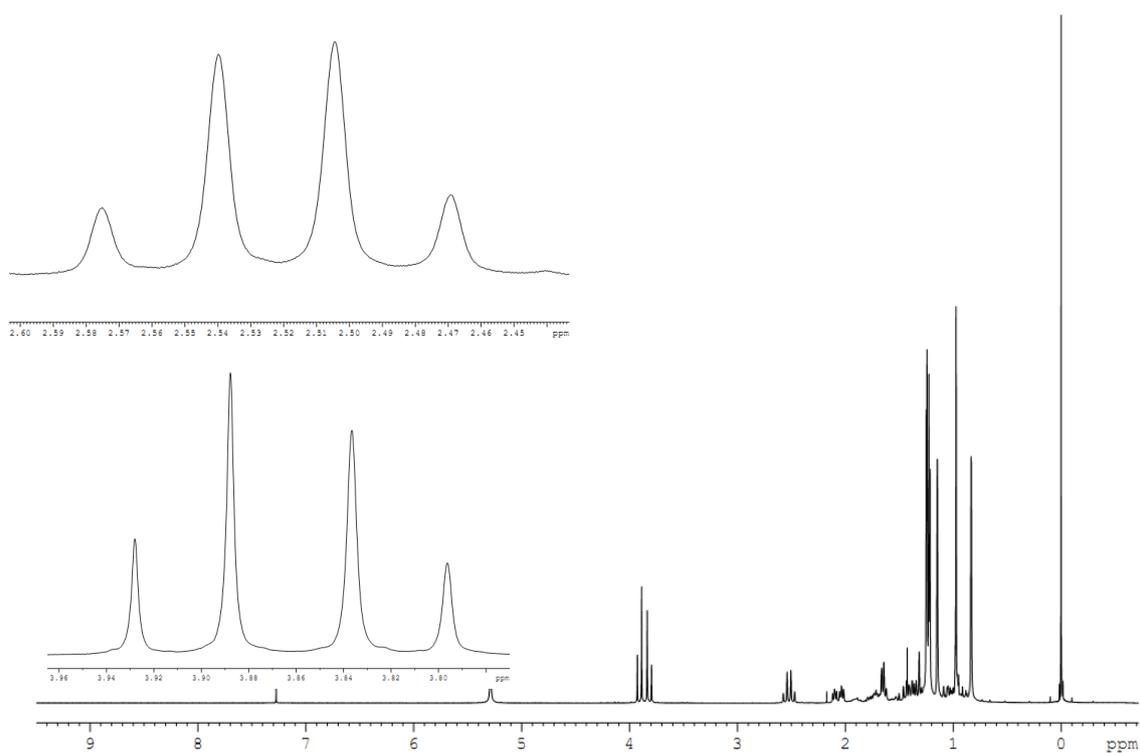


Figura 11: Espectro de RMN ^1H do composto **26** com expansões.

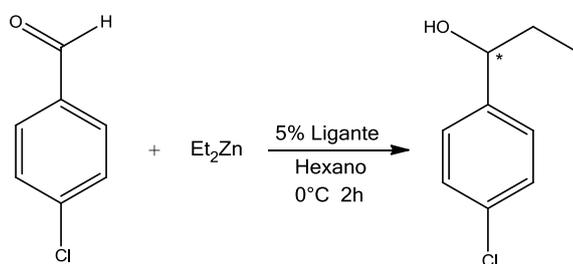
Os espectros de RMN ^{13}C foram muito relevantes na caracterização dos compostos, podendo-se observar os carbonos do tipo 2' dos sistemas 2-oxazolínicos acima de 160 ppm, os carbonos do tipo 5' dos sistemas oxazolínicos entre 66,7 e 69,7 ppm para os ligantes **20**, **21**, **22**, **23** e **24**, e 78,2 e 78,4 ppm para **26** e **27**, assim como os carbonos ligados à hidroxila do esqueleto norbonano entre 78,57 e 79,40 ppm e referentes ao esqueleto mentílico entre 73,39 e 76,55 ppm.

Nos espectros de RMN ^1H destacam-se os simpletos entre δ 3,6-3,9 ppm referentes aos 2 hidrogênios do carbono ligado entre à oxazolina e o carbono hidrolixado para os ligantes **20-25**, e os 2 tripletos de 9,35 Hz em 3,86 ppm e 4,23 ppm referentes aos 4 hidrogênios oxazolínicos das posições 4 e 5 nos ligantes **23** e **24**.

3.2 Adição de dietilzinco a aldeídos

Uma vez obtidas as β -hidroxioxazolininas, elas foram avaliadas quanto ao seu potencial como ligante quiral para a adição estereosseletiva de dietilzinco a aldeídos. Para tal os compostos foram purificados por cromatografia seca a vácuo "dry flash",⁶⁴ e cromatografia flash.⁶³

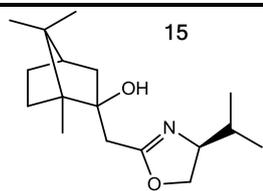
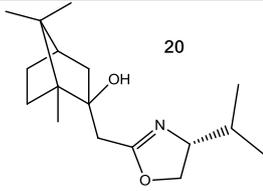
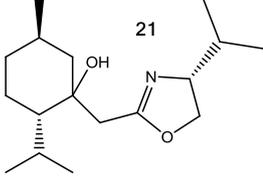
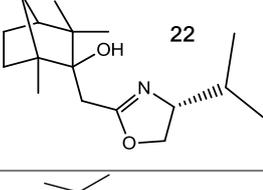
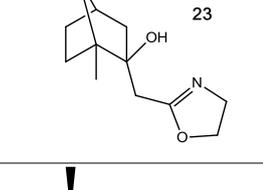
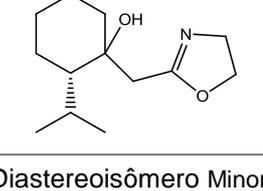
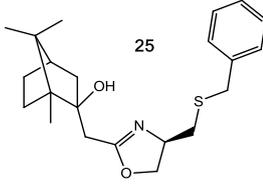
A metodologia utilizada (**Esquema 9**) baseou-se em estudos descritos na literatura⁴⁰ e realizados anteriormente em nosso laboratório, os quais incluíram variáveis como tempo, temperatura e solvente.⁵⁸ Para gerar o complexo catalítico foi utilizado 5% equivalente de β -hidroxi oxazolina e um equivalente de dietilzinco que foram agitados por 30 minutos. Após este período a temperatura do meio reacional foi reduzida para 0°C e então foi adicionado um equivalente de aldeído dissolvido em hexano anidro. Após duas horas o meio reacional foi extraído, e o produto da reação analisado via cromatografia gasosa com coluna quiral para determinação do excesso enantiomérico.

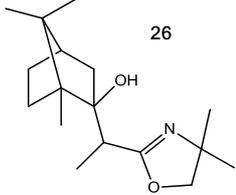
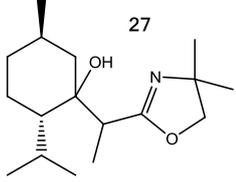


Esquema 9: Adição de Et_2Zn ao *p*-clorobenzaldeído.

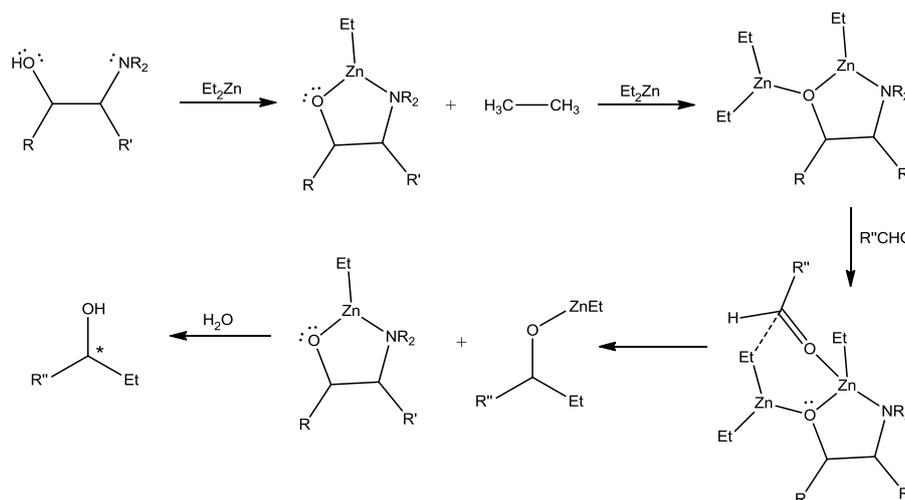
A **Tabela 3** apresenta os rendimentos químicos e excessos enantioméricos para a adição de dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído, utilizando as β -hidroxioxazolininas sintetizadas como ligantes quirais.

Tabela 3: Resultados obtidos na utilização das β -hidroxioxazolininas como ligantes na adição de Et_2Zn ao *p*-clorobenzaldeído

Ligante	Rendimento (%)	e.e. (%)	Configuração do produto
 <p>15</p>	95	90,8	S
 <p>20</p>	80	28,3	S
 <p>21</p>	62	24,4	R
 <p>22</p>	83	19,23	R
 <p>23</p>	78	48,18	S
 <p>24</p>	95	17,24	R
24 Diastereoisômero Minoritário	44	8,84	S
24 Mistura Diastereoisomérica	52	4,45	R
 <p>25</p>	72	75	S

 <p>26</p>	86	37,4	S
 <p>27</p>	79	65,2	S

Os resultados das adições com os novos ligantes sintetizados forneceram informações importantes para a construção dos mecanismos envolvidos nessas adições. Os primeiros mecanismos propostos pelo grupo seguiam o modelo descrito por Noyori⁶⁵ para a adição estereosseletiva de dietilzinco a aldeídos, utilizando um aminoálcool como ligante, onde inicialmente a hidroxila do aminoálcool é desprotonada, liberando uma molécula de etano, enquanto uma unidade de etilzinco se liga ao aminoálcool. Uma segunda unidade de dietilzinco se liga a um par de elétrons não ligante do oxigênio, transferindo carga eletrônica para o zinco, tornando os grupamentos etila nucleofílicos. A carbonila então se aproxima do zinco preferencialmente pela face menos impedida, ocorrendo o ataque nucleofílico da etila conforme apresentado no **Esquema 10**.

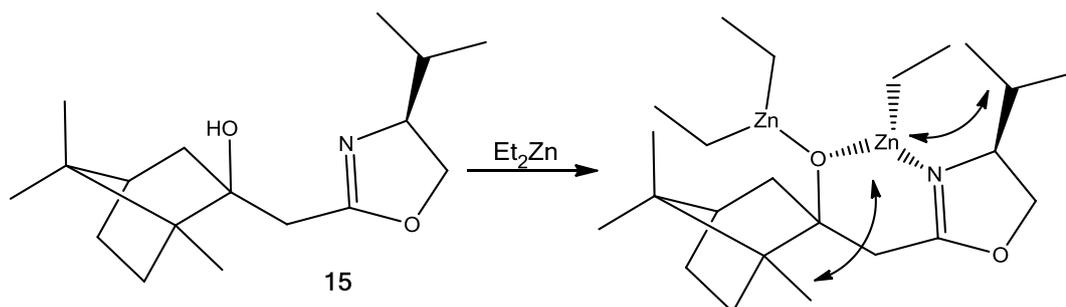


Esquema 10: Mecanismo proposto por Noyori para adição de dietilzinco a aldeídos na presença de um ligante aminoálcool.

No modelo inicial a ligação N-Zn-O estava plana, porém revisando os mecanismos propostos, e publicações relacionadas, observou-se que dependendo da direção em que se angula a ligação N-Zn-O as propostas condiziam melhor com os resultados. Atualmente o grupo conta com uma parceria na área de química computacional que está

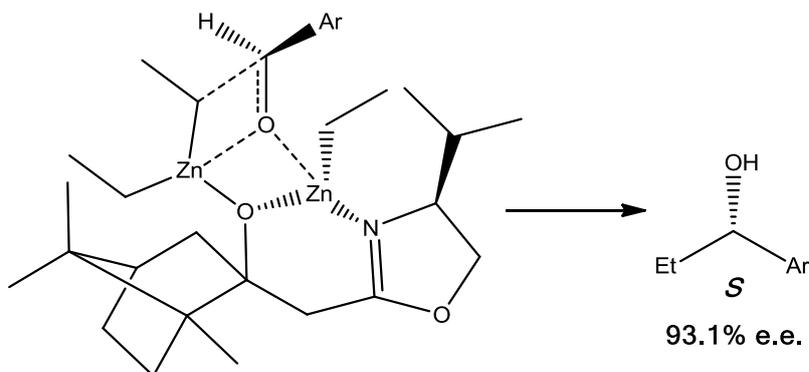
realizando cálculos no intuito de elucidar o mecanismo mais provável de atuação dos ligantes, resultados preliminares coincidiram com a estereoquímica esperada, por um mecanismo diferente do previsto anteriormente, porém os dados ainda não são conclusivos, e neste texto a abordagem mecanística será realizada desconsiderando os resultados provenientes dos cálculos computacionais.

Primeiramente vamos analisar o mecanismo proposto para **15** (**Esquema 11**), onde ambos os impedimentos estéricos causados pela metila do anel isoborneol, e pela isopropila da oxazolina, favorecem a orientação da ligação O-Zn-N para trás.



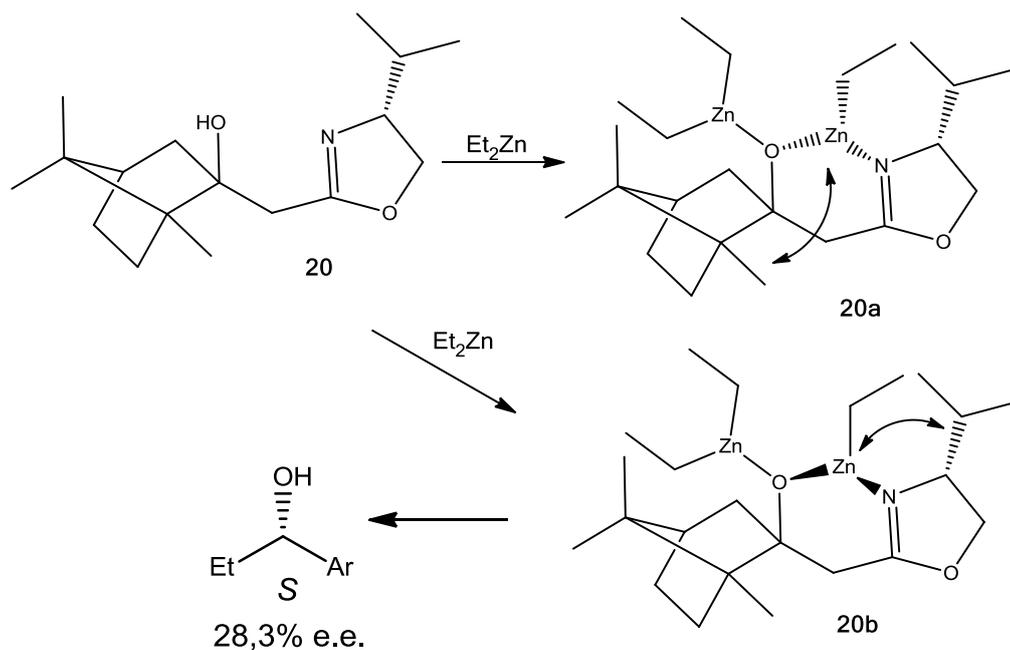
Esquema 11: Formação do complexo de **15** com Et_2Zn .

Estando a ligação O-Zn-N orientada para trás, o aldeído irá se aproximar com o seu grupamento mais volumoso pela face menos impedida, neste caso, com o grupamento aromático orientado para frente (**Esquema 12**), levando ao produto de configuração S.



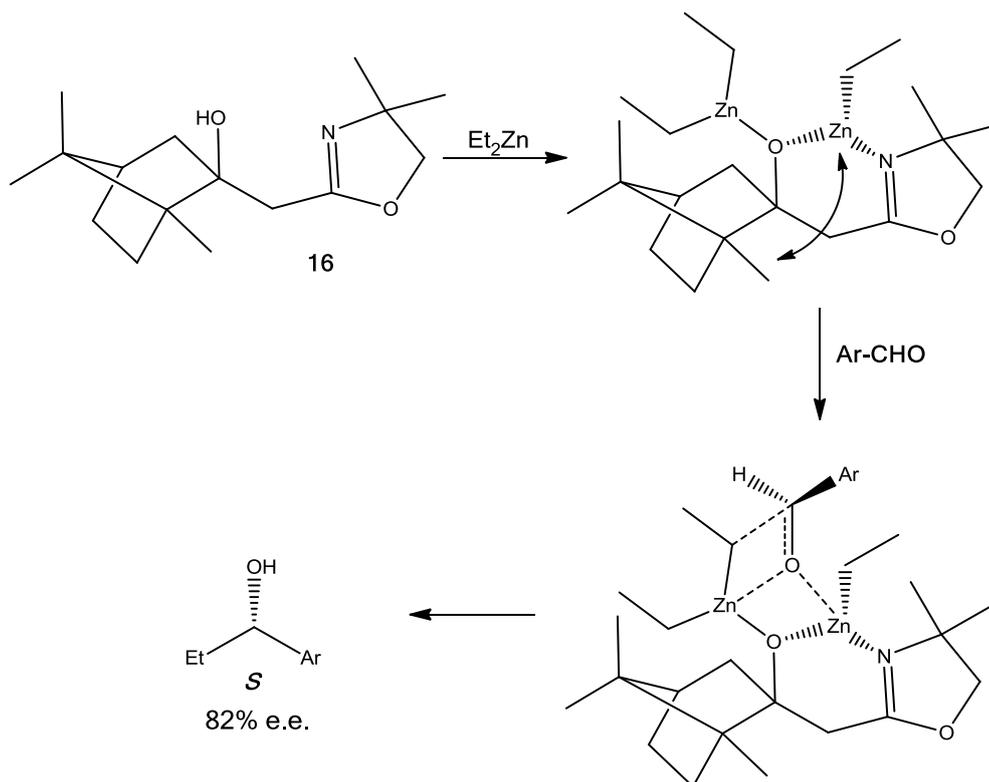
Esquema 12: Aproximação do aldeído ao complexo do ligante **15**.

Relacionando analogamente **15** e **20**, pode-se propor que a metila do anel isoborneol continua realizando impedimento estérico no sentido de orientar a ligação O-Zn-N para trás, enquanto que a isopropila oxazolínica agora favorece a angulação desta ligação para frente, aumentando a disputa entre os dois intermediários formados **20a** e **20b**, causando queda no excesso enantiomérico (**Esquema 13**).



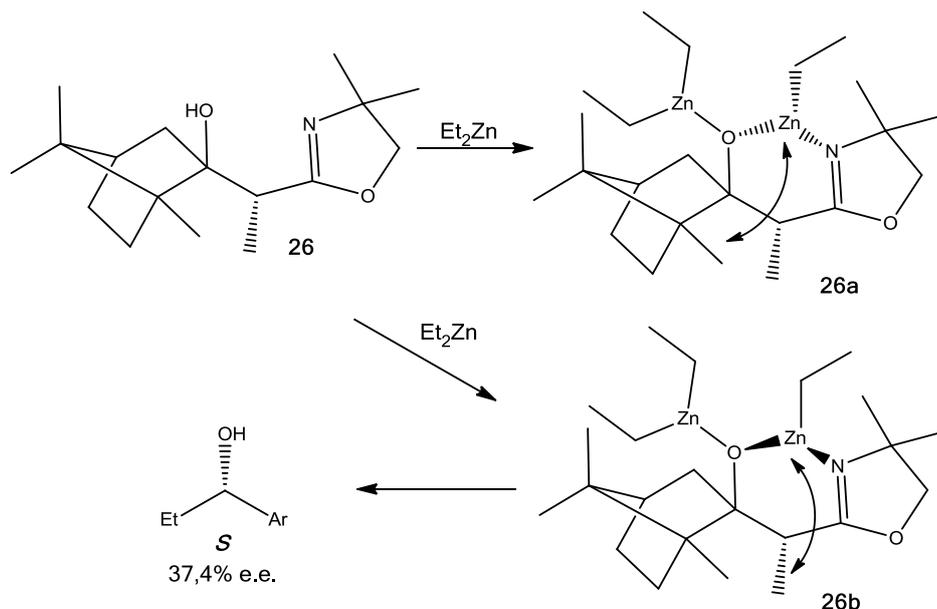
Esquema 13: Formação dos intermediários **20a**, **20b**, e produto majoritário.

Continuando a análise aos ligantes da cânfora; como já discutido⁵⁸ **16** apresentou excesso enantiomérico menor que **15**, o que pode estar relacionado com o fato que em **16**, o substituinte oxazolínico não favorece a orientação da ligação O-Zn-N para nenhum dos lados, visto que possui dois grupamentos de mesmo volume na posição 4 da oxazolina, **16** possui apenas o impedimento estérico da metila do anel isborneol (**Esquema 14**), o que leva a aproximação do aldeído com o grupamento mais volumoso voltado para a face menos impedida, gerando preferencialmente o produto de configuração S (**Esquema 14**).



Esquema 14: Mecanismo proposto utilizando **16**.

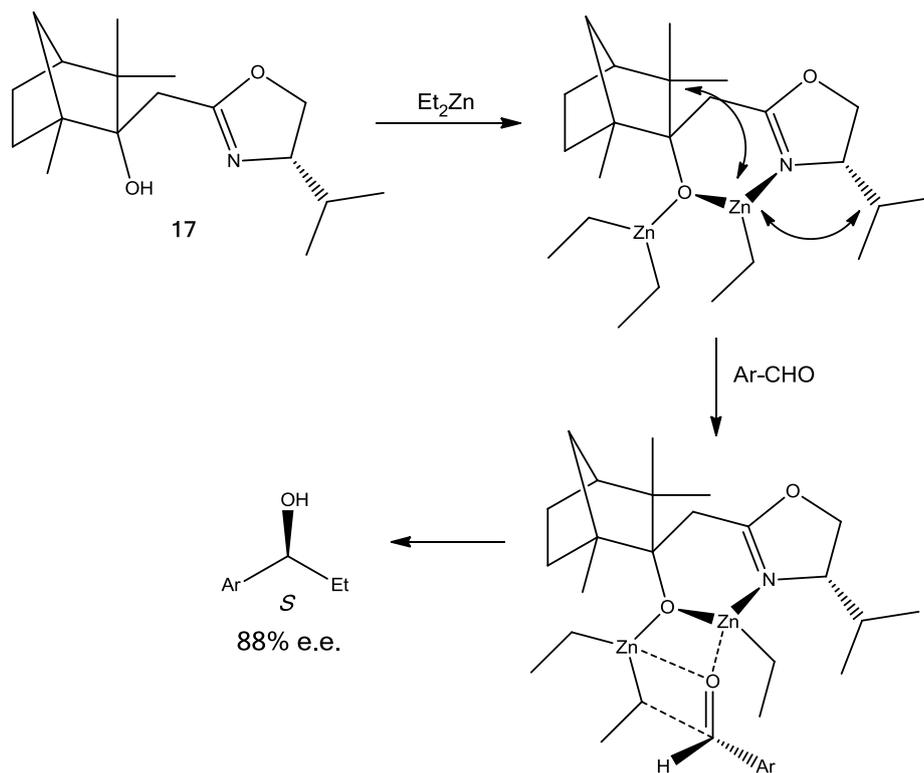
A proposta mecanística para **26** considera que a metila ligada ao carbono entre os ciclos, tenha, para o produto majoritário, configuração *R*, devido ao impedimento estérico causado pela metila do anel isoborneol. Experimentos de ressonância magnética nuclear, utilizando efeito nuclear overhauser (NOE), para determinar a configuração deste estereocentro já foram conduzidos, e estão sendo interpretados. Em **26**, os dois intermediários **26a** e **26b** poderiam ser gerados (**Esquema 15**), devido aos diferentes impedimentos estéricos na ligação O-Zn-N, o que não acontecia em **16**, causando queda na estereosseletividade da reação.



Esquema 15: Formação dos intermediários **26a**, **26b**, e produto majoritário.

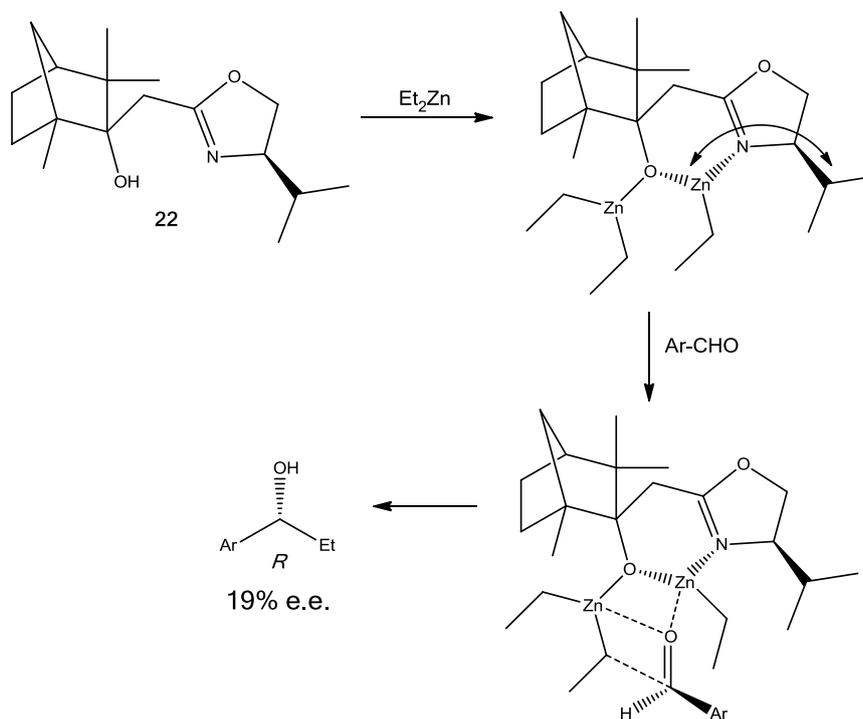
O ligante **23**, análogo a **15**, apresentou baixa seletividade devido ao impedimento estérico do ligante ser consideravelmente menor, visto que a oxazolina não possui substituintes na posição 4 (carbono adjacente ao nitrogênio oxazolínico) aumentando a possibilidade de aproximação do aldeído por ambas as faces. O ligante **25**, que chegou a 75% de excesso enantiomérico, possui um substituinte 4-oxazolínico mais volumoso que **15**, porém está muito mais distante, diminuindo assim o impedimento estérico causado pelo mesmo frente à aproximação do aldeído, o que justifica a queda no excesso enantiomérico obtido.

O ligante **22**, derivado da fencona e análogo a **17** levou ao produto de configuração *R*, enquanto que **17** leva ao produto de configuração *S*. Este fato pode ser explicado observando os mecanismos propostos para **22** e **17**. Em **17**, o impedimento estérico causado pela isopropila 4-oxazolínica, juntamente com as metilas fencânicas, orientam a ligação O-Zn-N preferencialmente para frente, levando a aproximação do aldeído com seu grupamento mais volumoso pela face menos impedida, favorecendo ao produto de configuração *S* (**Esquema 16**).



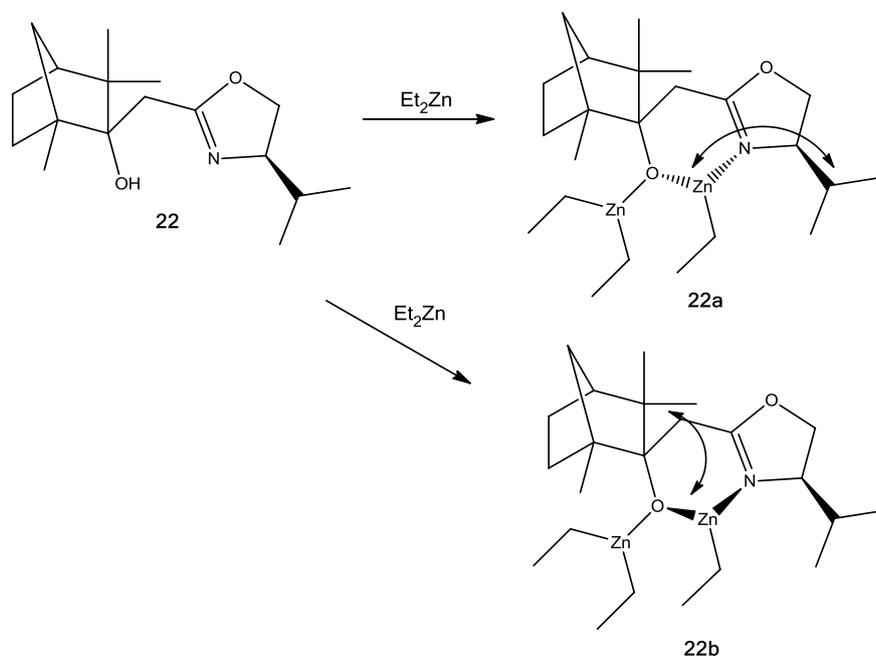
Esquema 16: Mecanismo proposto para **17**.

No mecanismo proposto para o ligante **22**, a isopropila oxazolínica agora favorece a angulação da ligação O-Zn-N para trás, o que faz com que a aproximação ao aldeído se dê preferencialmente pela face Re , levando ao produto de configuração R (**Esquema 17**).



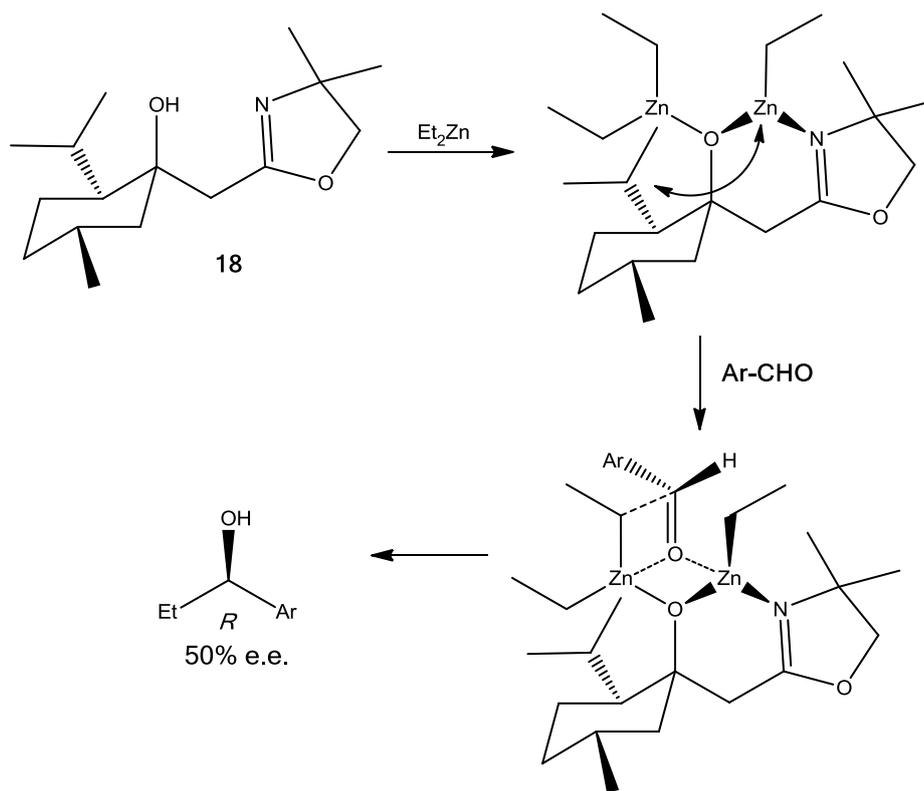
Esquema 17: Mecanismo proposto para **22**.

A queda no excesso enantiomérico pode ser justificada pelos substituintes α ao carbono hidroxilado, ambos estão a 2 ligações do oxigênio, e vão realizar impedimento estérico na formação da ligação O-Zn-N, porém possuem tamanhos diferentes. O substituinte maior, dimetil, realiza impedimento favorecendo a ligação O-Zn-N para frente (**22b**), o que aumentaria a competição entre os intermediários formados **22a** e **22b**, ocasionando a menor seletividade quando comparado com seu análogo **17** (**Esquema 18**).



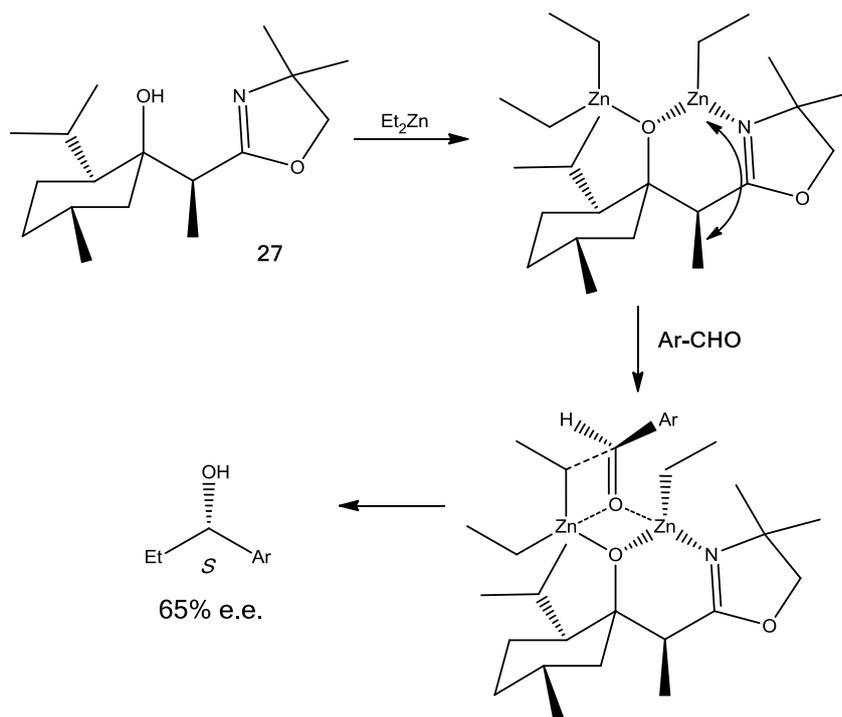
Esquema 18: Formação dos intermediários **22a** e **22b**.

Os resultados da adição de dietilzinco utilizando os ligantes **18** e **27** diferem quanto à configuração do produto formado. Novamente deve-se olhar para a orientação da ligação O-Zn-N, que irá influenciar na conformação do complexo ligante-dietilzinco, favorecendo o ataque ao aldeído, com o grupamento mais volumoso voltado para a face menos impedida. No ligante **18**, a isopropila do centro mentílico exerce um efeito estérico orientando a ligação O-Zn-N para frente, levando a conformação que preferencialmente leva ao produto *R* (**Esquema 19**).



Esquema 19: Mecanismo proposto para **18**.

No ligante **27** propõe-se que o estereocentro formado pela adição da oxazolina à mentona ocorra pela face *Si* da carbonila, devido ao impedimento causado pela isopropila do centro mentílico. Assim como para **26**, experimentos de NOE já foram conduzidos, e estão sendo interpretados para este esclarecimento. No mecanismo proposto, a presença da metila entre os ciclos orienta a ligação O-Zn-N para trás, o que resulta na formação preferencial do álcool *S*, em excesso muito próximo ao que utilizando o ligante **18** se obtém o *R* (**Esquema 20**).



Esquema 20: Mecanismo proposto para **27**.

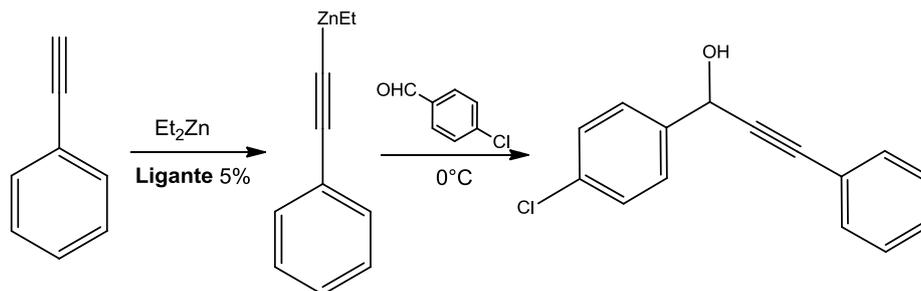
Propõe-se que o composto **24** induziu baixa estereosseletividade devido à ausência de substituinte na posição 4-oxazolinica, o que possibilitou maior acesso ao aldeído por ambas as faces da carbonila.

O mecanismo proposto para o ligante **21** está sendo estudado pelo grupo.

3.3 Adições de Alquinos a Aldeídos:

Álcoois acetilênicos quirais são importantes precursores na síntese de produtos quirais.¹⁵ Assim sendo adições estereosseletivas de compostos acetilênicos, mediadas pelos ligantes preparados visando a adição de dietil zinco a aldeídos, também foram estudadas.

Primeiramente realizou-se a reação do fenilacetileno com o *p*-clorobenzaldeído utilizando como ligante a β -hidroxi oxazolina **16** (**Esquema 21**). Para a formação do ânion acetilênico de zinco foi utilizada uma mistura contendo um equivalente do fenilacetileno, um equivalente de dietilzinco, e 5% molar do ligante. A solução foi agitada a temperatura ambiente por duas horas e então o aldeído adicionado a 0°C.



Esquema 21: Adição estereosseletiva do fenilacetileno ao benzaldeído.

O produto foi obtido em 70% de rendimento, 30% de e.e. e foi caracterizado por RMN, onde observou-se um simpleto de integral para 1 hidrogênio em δ 5,65 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao carbono conectado à hidroxila e um multiplete em 7,41 ppm de integral 9 referente aos hidrogênios aromáticos (**Figura 12**).

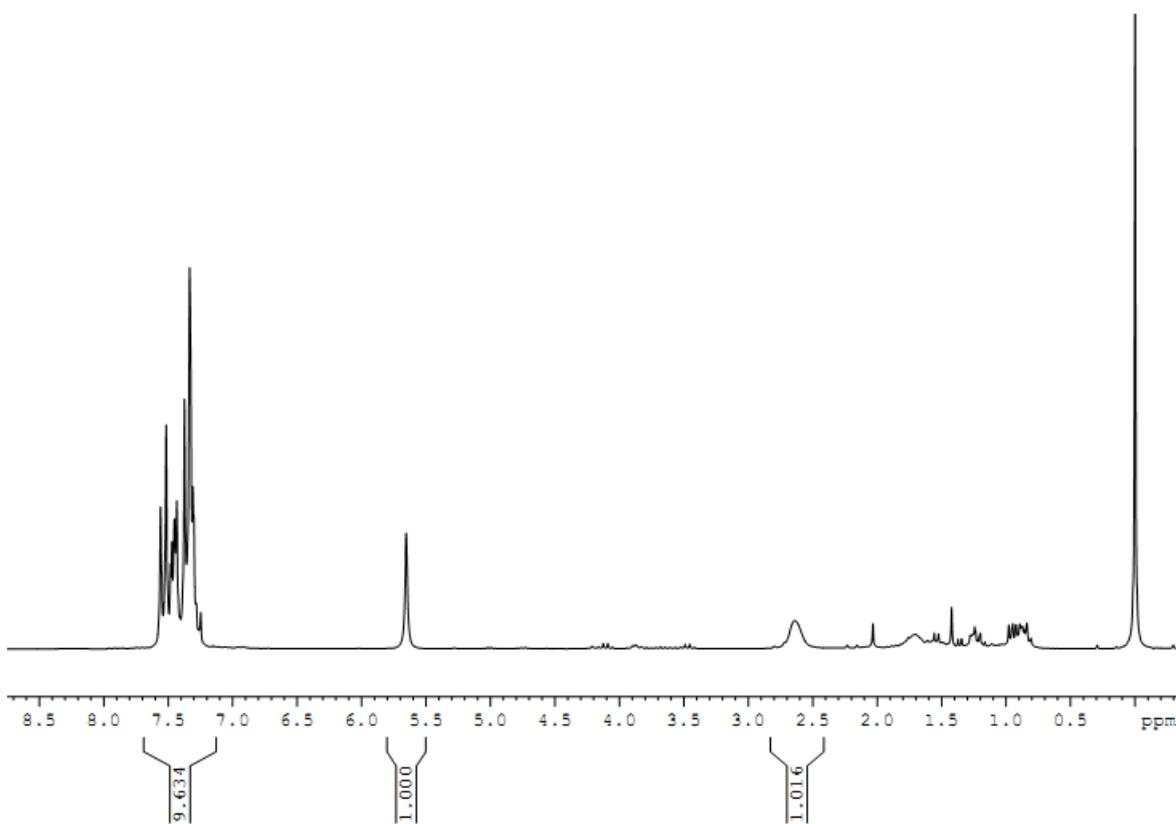


Figura 12: Espectro de RMN ^1H do 1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ol.

No espectro de RMN ^{13}C aparecem os 5 carbonos quaternários, sendo os carbonos sp em δ 86,96 ppm e δ 88,28 ppm. O carbono sp^3 aparece bem desprotegido pelo desblindamento causado pela hidroxila, anel aromático e tripla ligação, em δ 64,36 ppm (**Figura 13**).

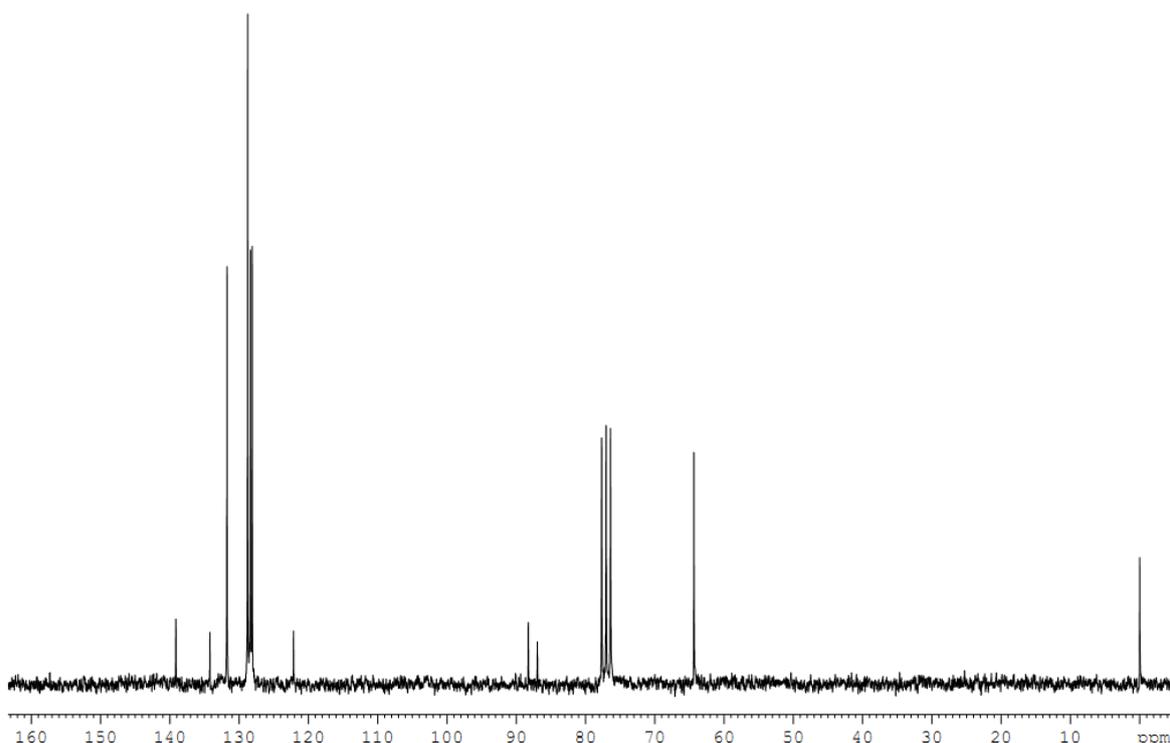


Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C do 1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ol.

Dados da literatura demonstram que o solvente utilizado exerce grande influência no excesso enantiomérico,¹⁵ para tanto alguns solventes foram testados para a adição de fenilacetileno ao benzaldeído utilizando o ligante **16** (Tabela 4).

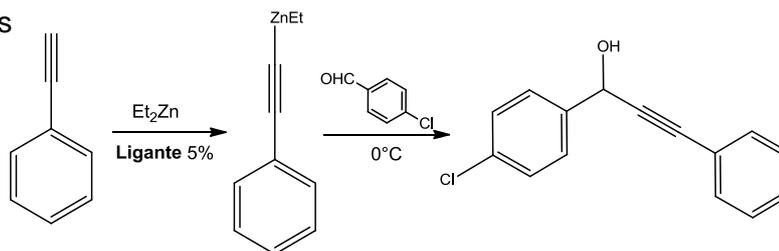
Tabela 4: Teste de solventes para a adição de fenilacetileno a benzaldeído utilizando **2** como ligante quiral

Solvente	Rendimento Químico (%)	e.e. (%)
Hexano	70	30
Éter etílico	81,6	31,4
THF	88,8	28

Como foram utilizados solventes com polaridades distintas, sem grandes alterações nos e.e. obtidos, o estudo de solventes foi interrompido, e o hexano foi selecionado como solvente padrão para as futuras reações.

Outros ligantes foram utilizados na adição estereosseletiva de fenilacetileno e pentino, visto que a literatura reporta indução de estereosseletividade distinta entre alquinos aromáticos e alifáticos. Pode-se observar nos trabalhos publicados que geralmente alquinos aromáticos apresentam maior estereosseletividade. Os resultados para adição de alquinos a aldeídos utilizando os ligantes obtidos estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados obtidos na adição de alquinos ao *p*-clorobenzaldeído utilizando β -hidroxioxazolinas quirais



Ligante	Fenilacetileno		Pentino	
	Rend.(%)	e.e.(%)	Rend. (%)	e.e. (%)
 15	90	50	75	73
 16	88	30	70	22,2
 26	87	36	69	26
 27	X	X	64	15
 21	44	9	46	8

O fenilacetileno é muito mais volumoso do que um grupamento etila, o que pode justificar o fato de os ligantes **15**, **16**, **21** e **27** terem induzido um e.e. menor para o fenilacetileno do que na adição de etila.

Destaca-se nestes resultados o ligante **15** ter induzido maior seletividade para o pentino do que para o fenilacetileno, propõe-se que a configuração planar do fenilacetileno devido a conjugação dos orbitais p tenha facilitado o ataque nucleofílico por ambas as faces, reduzindo o excesso quando comparado com o pentino; apesar deste comportamento ser atípico, quando comparado com a literatura.¹⁵

4. CONCLUSÕES

Oito novas β -hidroxioxazolinas quirais foram sintetizadas e caracterizadas com sucesso. Apesar de os excessos enantioméricos obtidos não terem ultrapassado os resultados em trabalhos anteriores desenvolvidos pelo grupo, os ligantes catalisaram e induziram estereosseletividade nas reações de adição de dietilzinco a aldeídos, e complementam os resultados anteriores, devendo auxiliar no estudo do mecanismo operante neste tipo de reação.

Carbânions de zinco derivados de alquinos foram adicionados estereosseletivamente a aldeídos com sucesso, utilizando os ligantes sintetizados pelo grupo. Adição esta que só foi possível pela presença dos ligantes, que promovem a formação dos acetiletos de zinco, comprovando o potencial dos compostos estudados.

Cálculos computacionais estão sendo efetuados e serão confrontados com os resultados experimentais visando a construção de um modelo que permita antecipar os efeitos dos substituintes no curso estereosseletivo dessas reações, o que possibilitará o desenvolvimento de novos catalisadores oxazolínicos ainda mais eficientes que os sintetizados até então.

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Produtos comerciais de pureza analítica foram empregados nos procedimentos, e purificados previamente quando necessário.

Todas as reações foram monitoradas via cromatografia gasosa (CG), e/ou via cromatografia em camada delgada (CCD), através de comparações com padrões das espécies estudadas.

Nas análises por CCD para o monitoramento de reações e avaliação da pureza de reagentes e produtos, foram empregadas placas de vidro de 2,5 cm por 7,5 cm, revestidas com sílica gel contendo indicador fluorescente (GF254-Merck) preparadas no laboratório. A revelação das cromatoplasas se deu em câmara com radiação ultravioleta.

Na purificação dos compostos sintetizados empregaram-se técnicas cromatográficas em coluna seca a vácuo “dry flash”,⁶⁴ e “flash”.⁶³ Os adsorventes empregados foram sílica gel H (Merck) com granulometria de 40-63 µm e sílica gel 60 G 230-400 mesh (Merck), respectivamente.

As técnicas empregadas no desenvolvimento dos trabalhos experimentais foram baseadas na literatura especializada e adaptadas, quando necessário, para obtenção de melhores resultados.

As reações foram efetuadas em meio anidro e sob atmosfera de argônio.

As análises de cromatografia gasosa foram efetuadas em cromatógrafo Varian[®] 3800 equipado com coluna quiral CHIRASIL-DEX CB-β-ciclodextrina (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm) utilizando detector de ionização de chamas (DIC) e He como gás de arraste. Rampa de injeção para análise do produto da adição de dietilzinco com temperatura do injetor em 250° C, pressão da coluna de 20 psi, iniciando-se com temperatura de 100° C por 5 minutos elevando-se para 120° C a uma razão de 5° C/min., mantendo-se nesta temperatura por 1 minuto e elevando-se para 180° C a uma razão de 10° C/min., mantendo-se nesta temperatura por 20 minutos.

As análises de espectrometria de massas foram realizadas em cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas Shimadzu[®] GCMS-QP2010 Plus utilizando He como gás de arraste.

As análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono foram efetuadas em um equipamento AVANCE 200 BRUKER utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente e tetrametilsilano como referência.

As análises de desvio óptico foram realizadas em um equipamento Jasco[®] P-2000.

5.1 Obtenção do (S)-Valinol e (R)-Valinol (3-metil-2-aminobutan-1-ol)

Em um balão de 500 mL de duas bocas com junta esmerilhada equipado com condensador de refluxo, funil de adição e barra magnética para agitação, contendo NaBH₄ (6,92 g; 183 mmol) em THF anidro (200 mL), foi adicionado (S) ou (R)-valina (76 mmol) em uma única porção. Na sequência adicionou-se lentamente uma solução de iodo (19,30 g 76 mmol) dissolvido em THF anidro (50 mL) a 0° C, mantendo o sistema em agitação vigorosa. Após a evolução total de hidrogênio, o meio reacional foi refluxado por 18 horas, passado este período o meio foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se metanol até a solução ficar clara. Após 30 minutos o solvente foi removido em evaporador rotatório e à pasta formada foi adicionada uma solução aquosa a 20% de KOH (150 mL). A solução foi agitada por 4 horas e a fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 100 mL). As frações orgânicas foram unidas e secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório formando um produto oleoso incolor, que foi destilado a vácuo (p.e. 75° C, 1,0x10⁻³ mm Hg), obtendo-se o (S)-valinol em 91% e o (R)-valinol em 87%.

Dados espectrais do (R)-valinol:

RMN ¹H (200 MHz - CDCl₃/TMS) δ (ppm): 0,90 (d, *J* = 2,07 Hz, 3H); 0,94 (d, *J* = 2,07 Hz, 3H); 1,59 (octeto, *J* = 6,71 Hz, 1H); 2,49 (s, 3H), 2,57 (ddd, *J* = 8,50 Hz, 6,36 Hz, e 3,8 Hz, 1H), 3,31 (dd, *J* = 10,61 e 8,5 Hz, 1H); 3,63 (dd, *J* = 10,61 e 3,8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz – CDCl₃/TMS) δ (ppm): 18,41, 19,34, 31,31, 58,49, 64,67.

5.2 Obtenção das Oxazolinas

5.2.1 Procedimento para obtenção das oxazolinas (S)-2-metil-4-isopropiloxazolina e (R)-2-metil-4-isopropiloxazolina

Um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo e barra magnética para agitação, contendo valinol (1,32 mL; 11,43 mmol) e trietilortoacetato (1,8 mL; 10 mmol) em dicloroetano (8,27 mL), foi mantido sob refluxo por 7 horas. Após este período destilou-se o solvente, e ao produto obtido adicionou-se H₂O (3 mL). Em seguida a mistura foi lavada com cinco porções de hexano (3 mL), as frações orgânicas foram unidas e secas com sulfato de sódio anidro, o solvente foi destilado e ao resíduo obtido adicionou-se hidreto de cálcio. O produto foi purificado por destilação em atmosfera de argônio em temperatura entre 120 °C e 130 °C. Obteve-se 1,94 g (69%) do produto (S)-(-)-2-metil-4-isopropiloxazolina e 1,86g (65%) da (R)-(-)-2-metil-4-isopropiloxazolina.

(*S*): RMN ^1H (200 MHz - CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 1,82 (m, 1H); 1,98 (s, 3H); 3,91 (m, 2H); 4,23 (dd, $J = 9,0$ e 7,8 Hz, 1H).

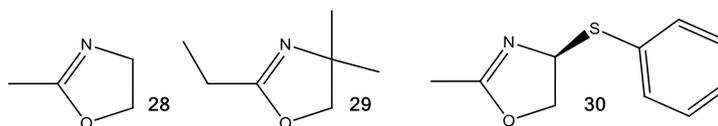
RMN ^{13}C (50 MHz - CDCl_3/TMS) δ (ppm): 13,59; 18,06; 18,62; 32,52; 70,05; 72,27; 167,18.

(*R*): RMN ^1H (200 MHz - CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0,87 (d, $J = 6,74$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 6,74$ Hz, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 4,23 (dt, $J = 7,15$ Hz e 1,6Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz - CDCl_3/TMS) δ (ppm): 13,74, 18,16, 18,74, 32,61, 70,16, 72,32, 164,29.

$[\alpha]_D = 94,93$ ($c=2,54$; CHCl_3)

5.2.2 Procedimento Geral Para Obtenção Das Oxazolinas 28, 29 e 30 (Esquema 7)



Em um balão de 250 mL equipado com agitação magnética foi adicionado o aminoálcool desejado (1 mol) e o ácido carboxílico (1 mol). Ao balão foi conectado um sistema de destilação com um balão de 250 mL contendo hexano (30 mL) para receber o destilado. O meio reacional, sob agitação magnética, foi aquecido a 160°C e o produto formado foi destilado simultaneamente como uma mistura azeotrópica de H_2O e oxazolina. O destilado foi extraído várias vezes com hexano, as fases orgânicas foram unidas e secadas com Na_2SO_4 anidro. A mistura foi filtrada, o hexano destilado na faixa de temperatura entre $58^\circ - 72^\circ\text{C}$ e a oxazolina acima de 100°C . A oxazolina foi seca com CaH_2 e redestilada sob atmosfera inerte. As oxazolininas foram obtidas em **28** (69%), **29** (78%), **30** (74%).

28: RMN ^1H (200 MHz - CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 1,82 (m, 1H); 1,98 (s, 3H); 3,91 (m, 2H); 4,23 (dd, $J = 9,0$ e 7,8 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz - CDCl_3) δ (ppm): 13,59; 18,06; 18,62; 32,52; 70,05; 72,27; 167,18.

E.M. m/z (abundancia relativa%): 128 (M+1, 5); 112 (5); 84 (75); 56 (100)

29: RMN ^1H (400 MHz- CDCl_3) δ (ppm): 0,91 (t, $J = 7,11\text{Hz}$, 3H); 1,40 (s, 6 H); 1,85 (q, $J = 7,11\text{Hz}$, 2H); 4,10 (s, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz- CDCl_3) δ (ppm): 10,3; 27,8; 28,2; 69,76; 78,40; 167,66.

30 $[\alpha]_D = -30,63$ ($c=2,24$; CHCl_3)

5.3 Procedimento Geral Para Obtenção Das β -hidroxioxazolininas 20-27 (Esquema 8)

Em um balão de 25 mL, adaptado com barra magnética para agitação, sob atmosfera de argônio adicionou-se THF anidro (4 mL), oxazolina (2 mmol) e a temperatura reduzida a -78°C . Após a estabilização da temperatura foi adicionado uma solução de *n*-BuLi (2,1 mmol) em hexano. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos seguido da adição, gota a gota, de uma solução de 2 mmol do produto natural cetônico (cânfora, fenconona ou mentona) dissolvido em THF anidro (4 mL). Manteve-se a mistura reacional sob agitação a -78°C e o banho de resfriamento foi retirado permitindo atingir a temperatura ambiente. Após uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (10 mL) foi adicionada ao balão reacional, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1:1; 10 mL). As fases orgânicas foram unidas e secadas com Na_2SO_4 anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por cromatografia seca a vácuo, utilizando como fase móvel acetona: hexano (0,5:9,0), obtendo-se um rendimento de 81% para **15**, 67% para **20**, 89% para **21**, 62% para **22**, 58% para **23**, 71% para **24**, 74% para **25**, 68% para **26** e 61% para **27**.

20: RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0,84 (s, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,86 (s, 2H), 0,89 (d, $J = 6,75\text{Hz}$, 2H), 0,91 (s, 3H), 0,94 (d, $J = 6,74\text{Hz}$, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,37 (m, 3H), 1,70 (m, 3H), 2,10 (dt, $J = 13,27\text{Hz}$ e $3,84\text{Hz}$, 1H), 2,35 (d, $J = 15,6\text{Hz}$, 1H), 2,48 (d, $J = 15,6\text{Hz}$, 1H), 3,9 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 5,22 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 10,66, 18,46, 18,57, 21,07, 21,54, 26,89, 30,05, 32,64, 36,35, 45,21, 47,06, 49,24, 52,12, 69,53, 71,82, 78,57, 166,71.

$[\alpha]_D = 19,45$ ($c=3,34$; CHCl_3)

21: RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0,80 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H); 0,86 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H); 0,91 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H); 0,95 (m, 4H); 1,0 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 6H); 1,2 (m, 2H); 1,7 (m, 1H), 1,75 (m, 3H); 2,25 (dq, $J = 7,2\text{Hz}$ e $1,7\text{Hz}$, 1H); 2,47 (dt, $J = 15,1\text{Hz}$ e $1,7\text{Hz}$, 1H); 2,63 (d, $J = 15,1\text{Hz}$, 1H); 3,92 (d, $J = 15,1\text{Hz}$ e 12Hz , 1H); 4,28 (dd, $J = 12\text{Hz}$ e $7,1\text{Hz}$, 1H); 4,41 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 18,16, 18,41, 18,44, 18,99, 20,86, 22,39, 23,79, 26,35, 27,78, 32,81, 35,26, 38,33, 47,61, 50,37, 58,32, 69,72, 72,08, 73,42, 166,21.

$[\alpha]_D = 6,73$ ($c=1,22$; CHCl_3)

22: RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0,91 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,93 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, 3H); 0,97 (m, 2H); 1,00 (s, 6H); 1,02 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, 3H); 1,10 (dd, $J = 10,46$ e $1,47\text{Hz}$, 1H); 1,50 (m, 5H); 2,16 (m, 1H); 2,39 (d, $J = 1,1\text{Hz}$, 2H); 3,86 (dd, $J = 8,4\text{Hz}$ e $7,6\text{Hz}$, 1H); 4,28 (dd, $J = 8,4\text{Hz}$ e $7,6\text{Hz}$, 1,1H), 5,70 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz- CDCl_3/TMS) δ (ppm): 17,67; 19,09; 19,60; 22,91; 25,46; 27,30; 29,55; 32,24; 33,37; 41,09; 44,30; 50,07; 52,07; 70,09; 72,50; 80,06; 168,15.

23: RMN ^1H (200 MHz CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0,85 (m, 8H), 1,13 (s, 3H), 1,37 (m, 3H), 1,71 (m, 2H), 2,11 (dt, $J = 13,13\text{Hz}$ e $3,4\text{Hz}$), 2,39 (d, $J = 15,5\text{Hz}$ 1H), 2,55 (d, $J = 15,5\text{Hz}$, 1H), 3,86 (t, $J = 9,35\text{Hz}$, 2H), 4,23 (t, $J = 9,35\text{Hz}$, 2H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 10,53, 21,01, 21,40, 26,86, 30,48, 36,79, 45,10, 46,79, 49,22, 52,17, 53,93, 66,70, 78,71, 167,69.

24: RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0,90 (m, 10H), 1,00 (s, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 2,07 (m, 1H), 2,17 (d, $J = 15,1\text{Hz}$, 1H), 2,80 (d, $J = 15,1\text{Hz}$, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,86 (t, $J = 9,35\text{Hz}$, 2H), 4,23 (t, $J = 9,35\text{Hz}$, 2H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 18,06, 20,80, 22,39, 23,75, 26,41, 27,77, 35, 27, 38,25, 47,55, 50,27, 54,13, 66,71, 73,39, 167,28.

$[\alpha]_D = -6,89$ (c=1; CHCl_3)

25: RMN ^1H (200 MHz CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0,83 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,39 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 7,30 (m, 5H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,65, 21,06, 21,46, 26,87, 30,51, 36,28, 36,69, 36,91, 45,16, 46,84, 49,22, 52,27, 65,64, 71,42, 78,71, 127,16, 128,59, 128,87, 138,12, 167,92.

$[\alpha]_D = -14,19$ (c=2; CHCl_3)

26: RMN ^1H (200 MHz CDCl_3/TMS) δ (ppm): 0,86 (s, 6H), 1,00 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,28 (d, $J = 1,2\text{Hz}$, 6H), 1,68 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,20 (d, $J = 0,4\text{Hz}$, 1H), 2,55 (q, $J = 7,06\text{Hz}$, 1H), 3,85 (d, $J = 8,01\text{Hz}$, 1H), 3,94 (d, $J = 8,01\text{Hz}$, 1H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 12,29, 14,63, 20,97, 21,52, 27,36, 28,12, 28,26, 29,85, 42,70, 44,88, 48,60, 50,50, 51,88, 67,03, 78,26, 79,40, 169,84.

$[\alpha]_D = -0,10$ (c=2; CHCl_3)

27: RMN ^1H (200 MHz CDCl_3) δ (ppm): 0,83 (d, $J = 1,67\text{Hz}$, 3H), 0,86 (d, $J = 6,01\text{Hz}$, 3H), 0,87 (d, $J = 1,67\text{Hz}$, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,28 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,46 (td, J

= 6,45Hz, e 3,00Hz, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 2,87 (q, $J = 7,24$, 1H), 2,99 (s, 1H), 3,85 (s, 2H).

RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm): 12,33, 18,05, 20,77, 22,55, 23,29, 25,64, 28,06, 28,18, 28,33, 35,03, 41,81, 44,12, 47,41, 66,69, 76,55, 78,47, 167,38.

$[\alpha]_{\text{D}} = -34,86$ ($c=1,42$; CHCl_3)

5.4 Procedimento Geral Para Adição Estereosseletiva de Dietilzinco a Aldeídos (Esquema 9)

Em um balão de 10 mL, adaptado com barra magnética para agitação, pesou-se a β -hidroxi oxazolina (0,05 mmol). Sob atmosfera de argônio foi adicionado hexano anidro (1 mL), e na sequência uma solução de dietilzinco em hexano (2,5 mmol; 1 mol/L). A temperatura do meio foi mantida a 20° C por 20 minutos sob agitação. Após este período a temperatura do meio reacional foi reduzida a 0° C, e então foi adicionado o aldeído (2,0 mmol) (no caso do *p*-clorobenzaldeído ele foi dissolvido em 4mL de hexano, o benzaldeído foi adicionado sem dissolução). Após 2 horas a temperatura do meio reacional foi elevada até a temperatura ambiente e uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (4 mL) foi adicionada ao balão reacional, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1:1; 5,0 mL). As frações orgânicas foram unidas e secas com Na_2SO_4 anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. A produto bruto foi purificado por cromatografia seca a vácuo utilizando como fase móvel acetona/hexano (0,5:9,5), e caracterizado por cromatografia gasosa com base no tempo de retenção, utilizando padrões já caracterizados por RMN. O rendimento químico e o excesso enantiomérico para as respectivas β -hidroxioxazolininas estão apresentados na **Tabela 3** (pag. 17).

5.5 Procedimento Geral Para Adição Estereosseletiva de Alquinos a Aldeídos (Esquema 10)

Uma mistura contendo o alquino (2 mmol), dietilzinco (2 mmol), e ligante (5% molar) em solução (1 mL de solvente) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A temperatura então foi reduzida a 0° C, e o aldeído adicionado gota a gota. O meio reacional foi mantido sob agitação a 0° C por 2 horas, e então a temperatura lentamente elevada até ambiente, a agitação permaneceu por 12 horas. O meio reacional foi lavado com solução saturada de NH_4Cl , as fases foram separadas em funil de separação e o produto extraído utilizando éter etílico/hexano 1:1 (3 x 5 mL), as fases orgânicas foram unidas e secas com Na_2SO_4 anidro; após filtração o solvente foi removido em evaporador

rotatório. Os resultados para a adição do fenilacetileno e pentino a aldeídos são apresentados na **Tabela 5** (pag. 30).

1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ol

RMN ^1H (200 MHz - CDCl_3) δ (ppm): 2,64 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 7,41 (m, 9H).

RMN ^{13}C (50 MHz - CDCl_3) δ (ppm): 64,36, 86,96, 88,28, 122,16, 128,13, 128,37, 128,79, 131,75, 134,23, 139,14.

1-(4-clorofenil)-hex-2-in-1-ol

RMN ^1H (200 MHz - CDCl_3) δ (ppm): 0,99 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,56 (sex, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 2,24 (dt, $J = 7,2\text{Hz}$ e $1,64\text{Hz}$, 2H), 2,33 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 7,47 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz - CDCl_3) δ (ppm): 13,53, 20,77, 21,99, 64,11, 79,77, 87,90, 128,03, 128,64, 133,97, 139,79.

6. REFERÊNCIAS:

1. NICOLAOU, K. C.; Inspirations, Discoveries, and Future Perspectives in Total Synthesis. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, p. 951–972, 2009.
2. COREY, E.J.; **Nobel Prize Autobiography**. Disponível em http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1990/corey.html. Acesso em: 22 dez. 2011.
3. WOODWARD, R.B.; **Art and Science in the Synthesis of Organic Compounds: Retrospect and Prospect**. India: Maeve O'Connor. p. 63.
4. GAL, J. Chiral Drugs from a Historical Point of View. In: FRANCOTTE, E.; LINDNER, W.; **Chirality in Drug Research**. New York: Wiley, 2006. Cap.1, p. 3-26.
5. a. PATERSON, I.; DELGADO, O.; FLORENCE, G.J.; LYOTHIER, I.; SCOTT, J.P.; SEREINIG, N.; 1,6-Asymmetric Induction in Boron-Mediated Aldol Reactions: Application to a Practical Total Synthesis of (+)-Discodermolide. **Organic Letters**, v. 5, p. 35-38, 2003.
b. FARINA, V., REEVES, J.T.; SENANAYAKE, C.H., SONG, J.J.; Asymmetric Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. **Chemical Review**, v. 106, p. 2734-2793, 2006.
6. PINHEIRO, S.; FERREIRA, V.F.; Abordagens em Síntese Assimétrica. **Química Nova**, v. 21, p. 312-318, 1998.
7. a. SUGAI, T.; KATOH, O.; OHTA, H.; Chemo-enzymatic Synthesis of (R,R)-(-)-Pyrenophorin, **Tetrahedron**, v. 51, p. 11987-11998, 1995
b. MORI, K.; Pheromones: Synthesis and Bioactivity, **Chemical Communications**, p. 1153-1158, 1997.
8. ZÜGER, M.F.; WELLER, T.; SEEBACH, D.; 2, 3-Disubstituted γ -Butyrolactams from the Michael-Additions of Doubly Deprotonated, Optically Active β -Hydroxycarboxylates to Nitroolefins. Preliminary Communication, **Helvetica Chimica Acta**, v. 63, p. 2005-2009, 1980.

9. FRATER, G.; Stereospezifische Synthese von (+)-(3R, 4R)-4-Methyl-3-heptanol, das Enantiomere eines Pheromons des kleinen Ulmensplintkäfers (*Scolytus multistriatus*), **Helvetica Chimica Acta**, v. 62, p. 2825-2832, 1979.
10. MACLEOD, R.; PROSSER, H.; FIKENTSCHER, L.; LANYI, J.; MOSHER, H.S.; Asymmetric Reductions. XII. Stereoselective Ketone Reductions by Fermenting Yeast, **Biochemistry**, v. 3, p. 838-846, 1964.
11. BESTMANN, H.J.; SCHOBERT, R.; Totalsynthese Des Macrodiolids (*R,R*)-(-)-Grahamimycin a₁, **Tetrahedron Letters**, v. 28, p. 6587-6590, 1987.
12. KRAMER, A.; PFANDER, H.; C₄₅- and C₅₀-Carotinoide. 1. Mitteilung. Synthese von (*R*)- and (*S*)-Lavandulol, **Helvetica Chimica Acta**, v. 65, p. 293-301, 1984.
13. OEHLSCHLAGER, A.C.; PIERCE, H.D.; MORGAN, B.; WIMALARATNE, P.D.C.; SLESSOR, K.N.; KING, G.G.S.; GRIES, R.; BORDEN, J.H.; JIRON, L.F.; CHINCHILA, C.M.; MEXZON, R.G.; Chirality and Field Activity of Rhynchophorol, The Aggregation Pheromone of the American Palm Weevil. **Naturwissenschaften**, v. 79, p. 134-135, 1992.
14. Takken, W.; *Invertebr. Reprod. Dev.* 1999, 36, 67. 18. Silva, D. F.; Eiras, A. E.; Vasconcelos, S. D.; *International Congress of Entomology, Book-XXI, I*, 2000.
15. TROST, B.M.; WEISS, A.H.; The Enantioselective Addition of Alkyne Nucleophiles to Carbonyl Groups. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 351, p. 963-983, 2009.
16. a. ASHBY, E.C.; GOEL, A.B.; Evidence of Single Electron Transfer in the Reduction of Various Organic Substrates by Lithium Tetra(N-dihydropyridyl)aluminate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 46, p. 3934-3936, 1981.
b. YADAV, J.S.; CHANDER, M.C.; JOSHI, B.V.; An Expeditious Approach for the Synthesis of Optically Active Acetylenic alcohols. **Tetrahedron Letters**, v. 29, p. 2737-2740, 1988.

17. YADAV, J.S.; CHANDER, M.C.; RAO, C.S.; Carbohydrates as a Practical Source of Chiral Polyhydroxy Acetylenes. **Tetrahedron Letters**, v. 30, p. 5455-5458, 1989.
18. TROST, B.; KRISCHE, M. J.; Palladium-Catalyzed Enyne Cycloisomerization reaction in an Asymmetric Approach to the Picrotoxane Sesquiterpenes. 2. Second-Generation Total Syntheses of Corianin, Picrotoxinin, Picrotin, and Methyl Picrotoxate. **Journal of American Chemical Society**, v. 121, p. 6131-6141, 1999.
19. a. MORI, K., AKAO, H.; Synthesis of Optically Active Alkynyl Alcohols by Microbial Asymmetric Hydrolysis of the Corresponding Acetates. **Tetrahedron Letters**, v. 19, p. 4127-4130, 1978.
b. PIRKLE, W.H., BOEDER, C.W.; Synthesis and Absolute Configuration of (-)-methyl (*E*)-2,4,5-tetradecatrienoate, the Sex Attractant of the Male Dried Bean Weevil. **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, p. 2091-2093, 1978.
20. JOHNSON, W.S., FREI, B., GOPALAN, A.S.; Improved Asymmetric Total Synthesis of Corticoids Via Biomimetic Polyene Cyclization Methodology. **Journal of Organic Chemistry**, v. 46, p. 1512-1513, 1981.
21. FRIED, J.; SIH, J.C.; Total Synthesis of Prostaglandins. Control of Regiospecificity in the Alane-epoxide Reaction and Selective Catalytic Oxidation of Alkynylation Products. **Tetrahedron Letters**, v. 14, p. 3899-3902, 1973.
22. CHAN, K., COHEN, N., DE NOBLE, J.P., SPECIAN, A.C., SAUCY, G.; Synthetic Studies on (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -tocopherol. Facile Syntheses of Optically Active, Saturated, Acyclic Isoprenoids Via Stereospecific [3,3] Sigmatropic Rearrangements. **Journal of Organic Chemistry**, v. 41, p. 3497-3505, 1976.
23. MUKAIYAMA, T., SUZUKI, K.; Asymmetric Addition of Acetylide to Aliphatic Aldehydes – Preparation of Optically Active 5-octyl-2(5H)-furanone. **Chemical Letters**, v. 9, p. 255-256, 1980.

24. a. XIE, S.X., OGAWA, J., SHIMIZU, S.; (S)-3-Pentyn-2-ol Production Through Microbial Enzyme-catalyzed, Highly enantioselective Hydrolysis of Racemic 3-Pentyn-2-ol esters. **Biotechnology Letters**, v. 20, p. 935-938, 1998.
- b. KROUTIL, W., GROSS, J., FABER, K., MANG, H., EDEGGER, K.; Biocatalytic Oxidation of sec-alcohols Via Hydrogen Transfer. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 251, p. 66–70, 2006.
- c. NAKAMURA, K., TAKENAKA, K.; The Effect of Catechin Derivatives on the Enantioselectivity of Lipase-catalyzed Hydrolyses of Alkynol Benzoate Esters. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 13, p. 415–422, 2002.
- d. HUERTA, F.F., LAXMI, Y.R.S., BACKVALLM J.; Dynamic Kinetic Resolution of α -Hydroxy Acid Esters. **Organic Letters**, v. 2, p. 1037-1040, 2000.
- e. KLOMP, D., PETERS, J.A., HANEFELD, U.; Enzymatic Kinetic Resolution of Tropic Acid. **Tetrahedron Assymetry**, v. 16, p. 3892-3896, 2005.
25. TOMIOKA, K.; Asymmetric Synthesis Utilizing External Chiral Ligands. **Synthesis**, v. 07, p. 541-549, 1990.
26. KANO, N.; ISHIHARA, J.; YAMAMOTO, Y.; MURAI, A.; Synthetic Studies on Azadirachtin: Asymmetric Synthesis of the Tetracyclic Decalin Part of Azadirachtin, **Synthesis**, v. 13, p. 1878-1893, 2000.
27. CARREIRA, E.M.; SOLTANI, O.; ARIEGER, M.A.; VAZQUEZ-VILLA, V.; Transfer Hydrogenation in Water: Enantioselective, Catalytic Reduction of α -Cyano and α -Nitro Substituted Acetophenones, **Organic Letters**, v. 12, p. 2893-2895, 2010.
28. XIE, S.; OGAWA, J.; SHIMIZU, S.; (S)-3-Pentyn-2-ol production through microbial enzyme-catalyzed, highly enantioselective hydrolysis of racemic 3-pentyn-2-ol esters, **Biotechnology Letters**, v. 20, p. 935-938, 1998.
29. BACKVALL, J.; PAMIWA, O.; Combination of Enzymes and Metal Catalysts. A Powerful Approach in Asymmetric Catalysis, **Chemical Review**, v. 103, p. 3247-3262, 2003
30. MAZALEYRAT, J.P., CRAM, D.J.; Chiral Catalysis of Additions of Alkylolithiums to Aldehydes. **Journal of American Chemical Society**, v. 103, p. 4585- 4586, 1981.

31. MUKAIYAMA, T., SOAI, K., SATO, T., SHIMIZU, H.; SUZUKI, K.; Enantioface-Differentiating (Asymmetric) Addition of Alkyl lithium and Dialkylmagnesium to Aldehydes by Using (2*S*,2'*S*)-2-Hydroxymethyl-1-[(1-alkylpyrrolidin-2-yl)-methyl]pyrrolidines as Chiral Ligands. **Journal of American Chemical Society**, v. 101, p. 1455-1460, 1979.
32. LIN P., HONG-BIN Y.; Catalytic Asymmetric Organozinc Additions to Carbonyl Compounds. **Chemical Review**, v. 101, p. 757-824, 2001.
33. CHAN-MO Y., JI-MIN K., MI-SOOK S., DAEJIN C.; Catalytic Allylic Transfer Reactions of Functionalized Aldehydes Promoted by BINOL-Ti(IV) With Synergistic Reagent. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 5487-5490, 2003.
34. LUDERER, M.R.; BAILEY, W.F.; LUDERER, M.R.; FAIR, J.D.; DANCER, R.J.; SOMMER, M.B.; Asymmetric Addition of Achiral Organomagnesium Reagents or Organolithiums to Achiral Aldehydes or Ketones: A Review. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, p. 981-998, 2009.
35. WANG, M., SONG, M., NIU, J., LU, L., DING, G., LU, H., CHEN, Q.; Enantioselective Addition of Alkynylzinc to Arylaldehydes catalyzed by Azetidino Amino Alcohols Bearing an Additional Stereogenic Center. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, p. 2616–2621, 2009.
36. a. TAKUJI, H., KOICHI, K., GUANGYOUNG, Z.; Chirality Control by Substituents in the Asymmetric Addition of Et₂Zn to Aromatic Aldehydes Catalyzed by *cis*-(1*R*,2*S*)-2-Benzamidocyclohexanecarboxylic Acid Derived 1,3-Aminoalcohols. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 28, p. 61-68, 2010.
- b. BAUER, T., SKI, S.S.; Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by D-glucosamine Derivatives: Highly Pronounced Effect of trifluoromethylsulfonamide. **Applied Catalysis A: General**, v. 375, p. 247–251, 2010.
- c. FANDRICK, D.R., FANDRICK, K.R., REEVES, J.T., TAN, Z., JOHNSON, C.S., LEE, H., SONG, J.J., YEE, N.K., SENANAYAKE, C.H.; Zinc Catalyzed and Mediated Propargylations with Propargyl Boronates. **Organic Letters**, v. 12, p. 88-91, 2010.

37. OGUNI, N.; OMI, T.; Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde Catalyzed by a Small Amount of Chiral 2-amino-1-alcohols, **Tetrahedron Letters**, v. 25, p. 2823-2824, 1984
38. KITAMURA, M.; OKADA, S.; SUGA, S.; NOYORI, R.; Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes Promoted by Chiral Amino Alcohols. Mechanism and Nonlinear Effect. **Journal of American Chemical Society**, v. 111, p. 4028-4036, 1989.
39. NOYORI, R.; SUGA, S.; KAWAI, K.; OKADA, S.; KITAMURA, M.; OGUNI N.; HAYASHI, M.; KANEKO, T.; MATSUDA, T.; Enantioselective Addition of Diorganozincs to Aldehydes Catalyzed by β -amino Alcohols. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 382, p. 19-37, 1990.
40. KITAMURA, M.; SUGA, S.; NIWA, M.; NOYORI, R.; Self and Nonself Recognition of Asymmetric Catalysts. Nonlinear Effects in the Amino Alcohol-Promoted Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes. **Journal of American Chemical Society**, v. 117, p. 4832-4842, 1995.
41. KITAMURA, M.; SUGA, S.; OKA, H.; NOYORI, R.; Quantitative Analysis of the Chiral Amplification in the AminoAlcohol-Promoted Asymmetric Alkylation of Aldehydes with Dialkylzincs. **Journal of American Chemical Society**, v. 120, p. 9800-9809, 1998.
42. YAMAKAWA, M.; NOYORI, R.; Asymmetric Addition of Dimethylzinc to Benzaldehyde Catalyzed by (2S)-3-exo(Dimethylamino)isobornenol. A Theoretical Study on the Origin of Enantioselection. **Organometallics**, v. 18, p.128-133, 1999.
43. MARINO, J. P.; SILVEIRA, C.; COMASSETO, J.; PETRAGNANI, N.; Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by Polymer-Supported Chiral Amino Alcohols. Evidence for a Two Zinc Species Mechanism. **Journal of Organic Chemistry**, v. 52, p. 4140-4142, 1987.
44. MARTÍNEZ, A. G.; VILAR, E. T.; FRAILE, A. G.; CERERO S. M.; RUIZA P. M.; VILLASA, P. C.; Bridgehead-Norbornane-Derived β -Amino Alcohol Catalysts: Structural Factors Influencing the Chirality Transfer. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 13, p. 1-4, 2002.

45. CHEN, J.; JIWU, W.; MINGZONG, L.; YOU, T.; Calculation on Enantiomeric Excess of Catalytic Asymmetric Reactions of Diethylzinc Addition to Aldehydes with Topological Indices and Artificial Neural Network. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 258, p. 191-197, 2006.
46. GOLFUSS, B.; STEIGELMANN, M.; Structure and Reactivity of Chiral Fenchone Based Organozinc Catalysts. **Journal of Molecular Modeling**, v. 6, p. 166 – 170, 2000.
47. PAN, X.; WANG, G.; XU, Q.; CHAN, A.; The Synthesis of New Optically Active 2-methylquinoline Derivatives and Their Application in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes, **Tetrahedron Asymmetry**, v. 12, p. 381-385, 2001.
48. BAUER, M.; KAZMAIER, U.; A New, Modular Approach Towards 2-(1-Hydroxyalkyl)Oxazolines, Effective Bidentate Chiral Ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 691, p. 2155-2158, 2006.
49. NOYORI, R., TOMINO, I., YAMADA, M., NISCIZAWA, M.; Synthetic Applications of the Enantioselective Reduction by Binaphthol-Modified Lithium Aluminum Hydride Reagents. **Journal of American Chemical Society**, v.106, p. 6717-6725, 1984.
50. YADAV, J.S., PRAHLAD, V., CHANDER, M.C.; A New Reaction for the Preparation of Acetylenic Alcohols from Lactones. **Journal of Chemical Society: Chemical Communication**, p. 137-138, 1993.
51. MUKAIYAMA, T.; SUZUKI, K.; SOAI, K.; SATO, T.; Enantioselective Addition of Acetylene to Aldehyde. Preparation of Optically Active Alkynyl Alcohols, **Chemical Letters**, v. 8, p. 447-447, 1979
52. SOAI, K., NIWA, S.; Catalytic Asymmetric Synthesis of Optically Active Alkynyl Alcohols by Enantioselective Alkynylation of Aldehydes and by Enantioselective Alkylation of Alkynyl Aldehydes. **Journal of Chemical Society Perkin Trans**, v. 1, p. 937-943, 1990.

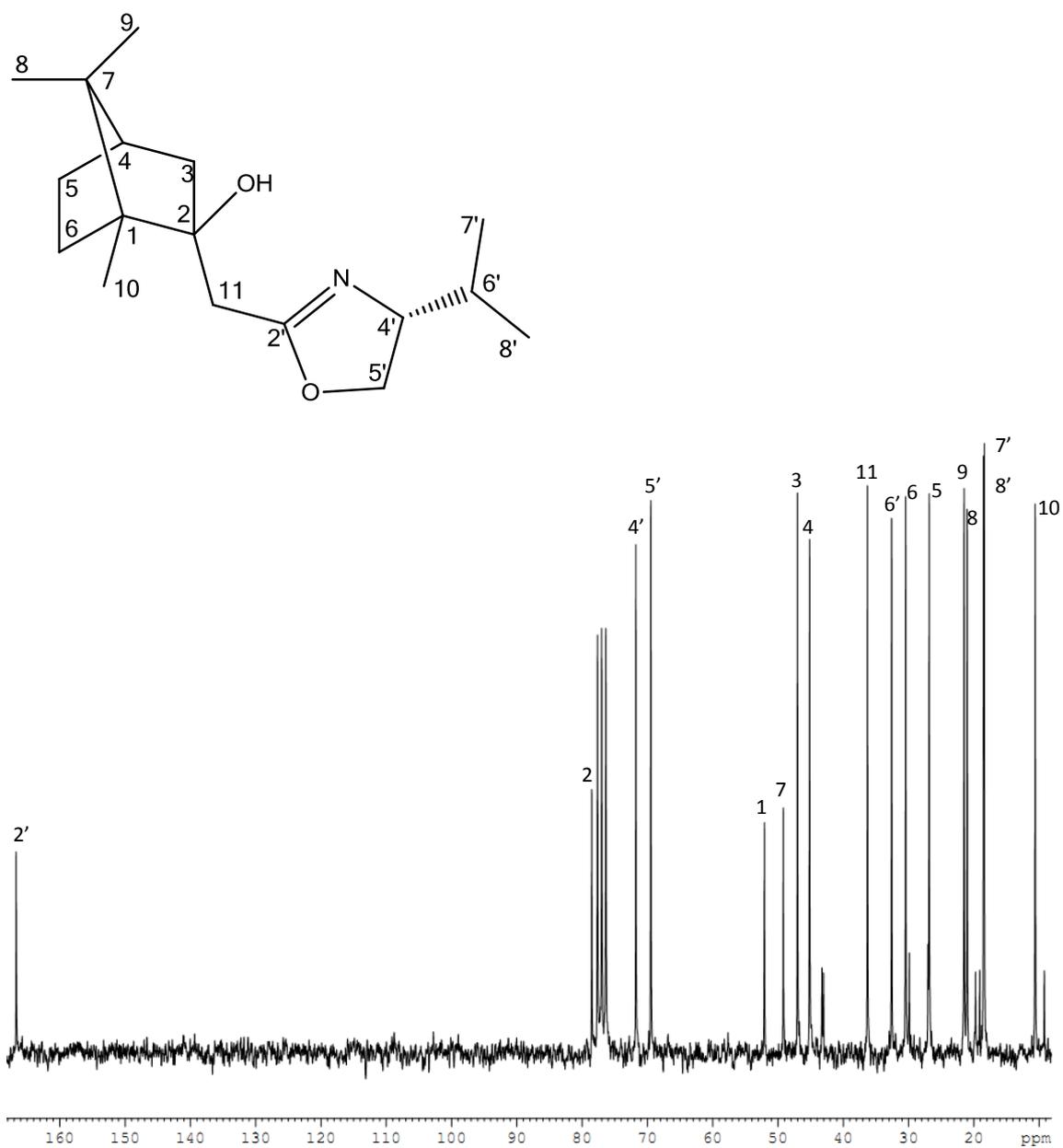
53. OKHLOBYSTIN, O.Y., ZAKHARKIN, L.I.; Effect of Solvation on Zinc Alkyl Capacity for Metalation Reactions. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 3, p. 257-258, 1965.
54. LI, Z.; UPADHYAY, V.; DECAMP, A.E.; DIMICHELE, L.; REIDER, P.J.; Enantioselective Alkynylation of Aromatic Aldehydes Catalyzed by Readily Available Chiral Amino Alcohol-based Ligands. **Synthesis**, p. 1453-1456, 1999.
55. PU, L.; XU, M.; A New 1,1'-Binaphthyl-Based Catalyst for the Enantioselective Phenylacetylene Addition to Aromatic Aldehydes without Using a Titanium Complex, **Organic Letters**, v. 4, p. 4555-4557, 2002
56. COZZI, P.G., ALESI, S.; BINOL Catalyzed enantioselective addition of titanium phenylacetylde to aromatic ketones. **Chemical Communications**, p.1448-2449, 2004.
57. CARREIRA, E.M., FRANTZ, D.E., FASSLER, R.; Facile Enantioselective Synthesis of Propargylic Alcohols by Direct Addition of Terminal Alkynes to Aldehydes. **Journal of American chemical Society**, v. 122, p. 1806-1807, 2000.
58. WOSCH, C.L.; *Síntese de β -Hidroxioxazolinas Quirais e suas Aplicações como Catalisadores em Adições Estereosseletivas de Reagentes Organozinco a Aldeídos*. 2010. Tese de Doutorado. Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.
59. GENOV, M.; KOSTOVA, K.; DIMITROV, V.; Highly Diastereoselective Synthesis of New Optically Active Aminoalcohols in One Step From (+)-Camphor and (-)-Fenchone. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8, p. 1869-1876, 1997.
60. KWONG, K.; LEE, W.; New Chiral 2,2'-Bipyridine Diols as Catalysts for Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 10, p. 3791-3801, 1999.
61. XU, Q.; WANG, G.; PAN, X.; CHAN, A. S. C.; The Synthesis of New Optically Active 2-Methylquinoline Derivatives and their Application in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 12, p. 381-385, 2001.

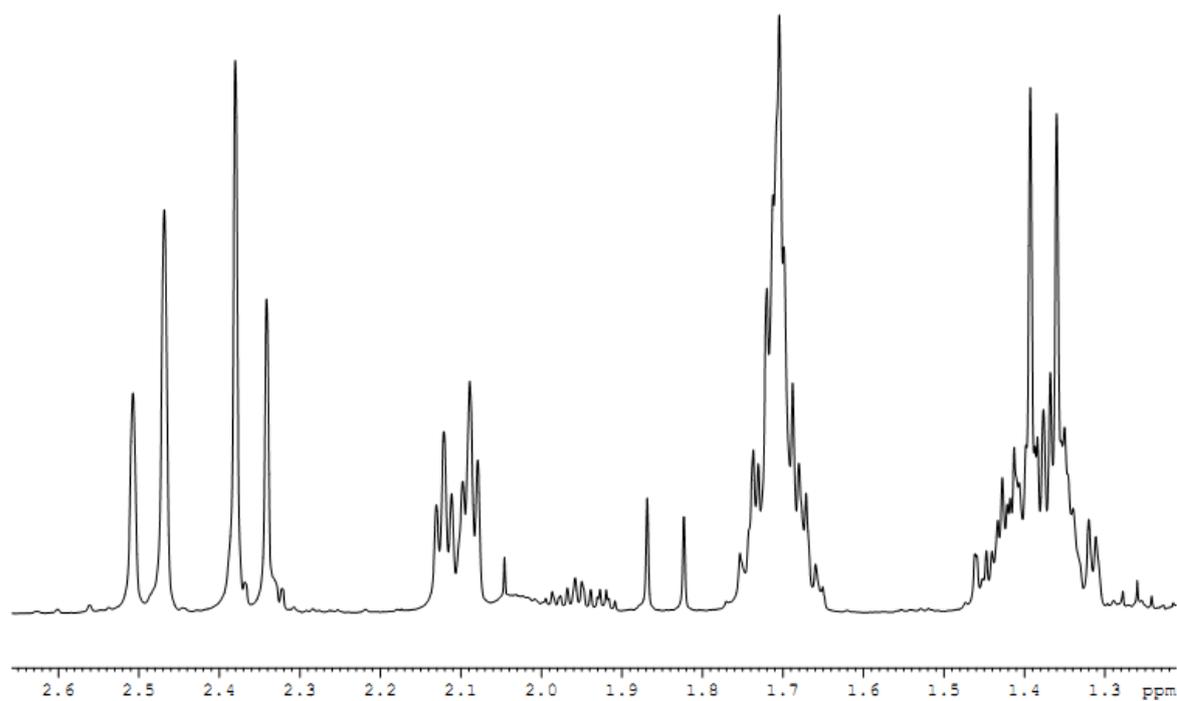
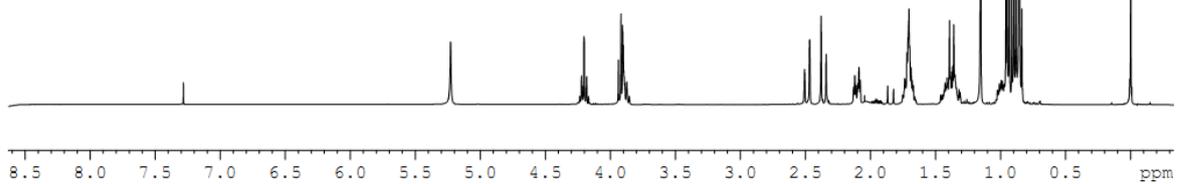
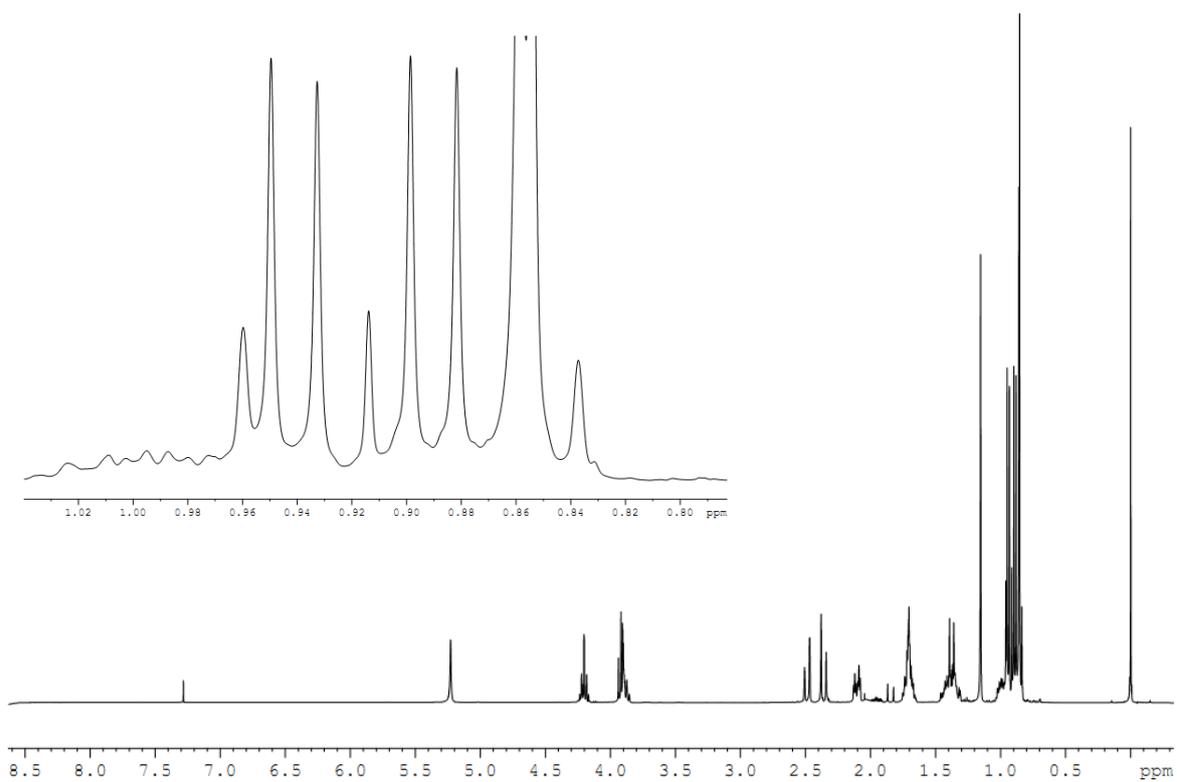
62. BAUER, M.; KAZMAIER, U.; A New, Modular Approach Towards 2-(1-Hydroxyalkyl) Oxazolines, Effective Bidentate Chiral Ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 691, p. 2155-2158, 2006.
63. CLARK, S. W.; KAHN, M.; MITRA, A.; Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution. **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, p. 2923-2925, 1978.
64. a. HARWOOD, L. M.; "Dry-Column" Flash Chromatography. **Aldrichimica Acta**, v. 18, p. 25, 1985.
b. PEDERSEN, D. S.; ROSENBOHM C.; Dry Column Vacuum Chromatography. **Synthesis**, n°.16, p. 2431-2434, 2001
65. KITAMURA, M., SUGA, S., KAWAI, K., NOYORI, R.; Catalytic Asymmetric Induction. Highly Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes. **Journal of American Chemical Society**, v. 108, p. 6071-6072, 1986.

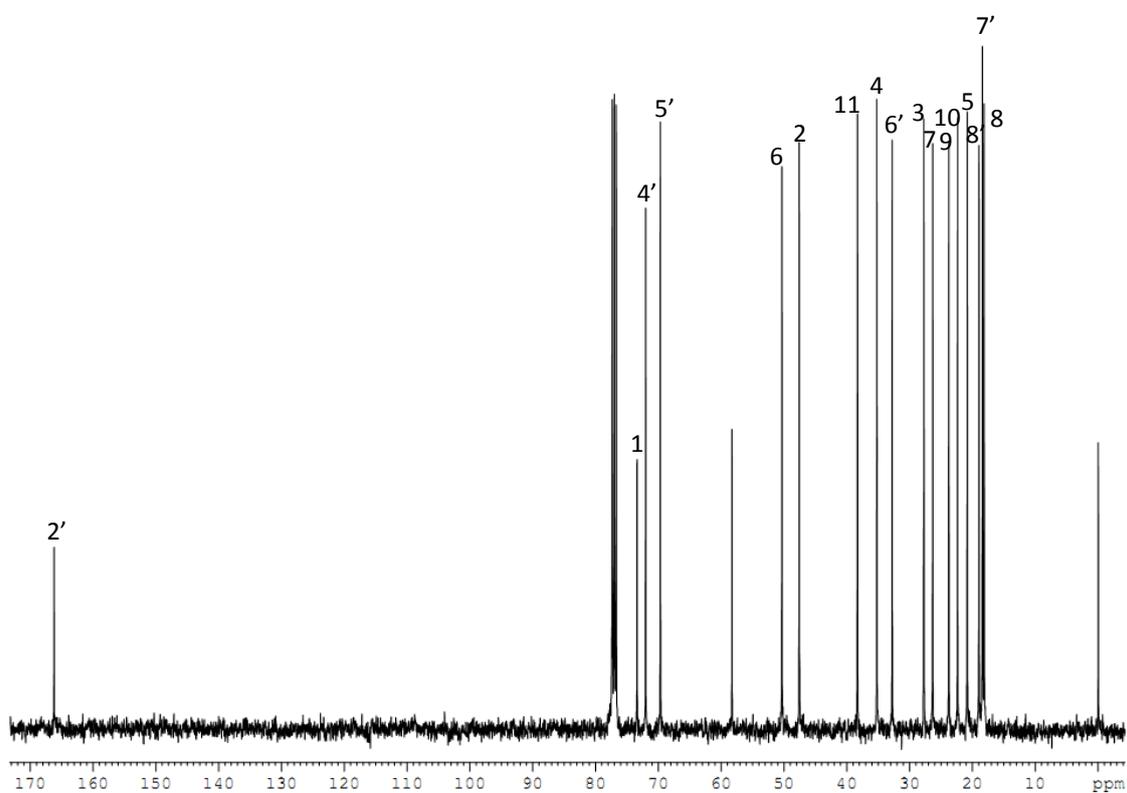
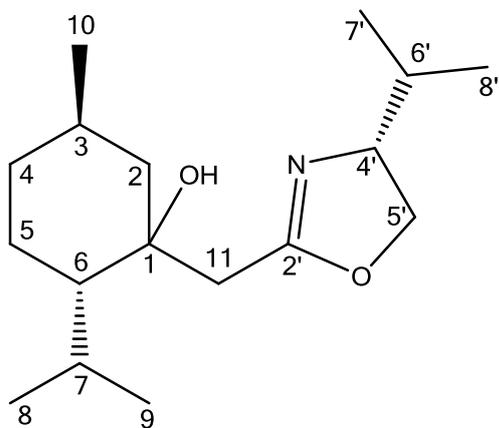
ANEXOS

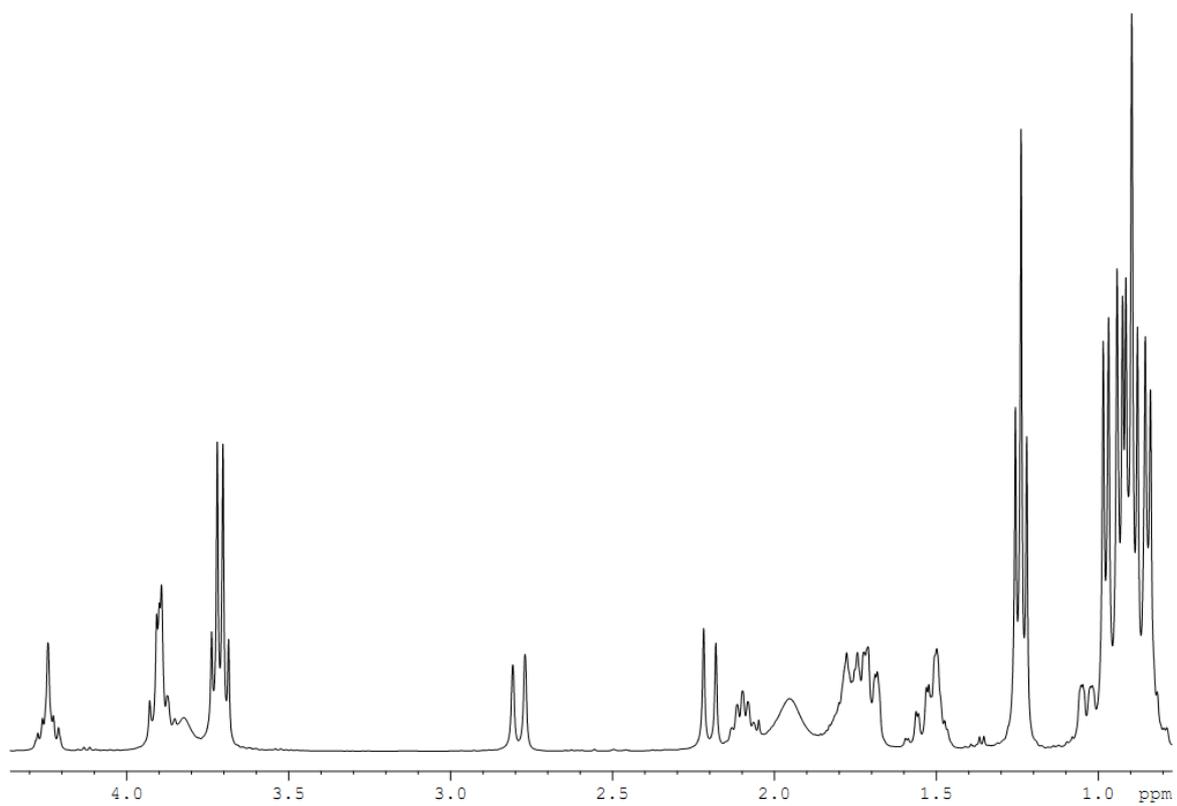
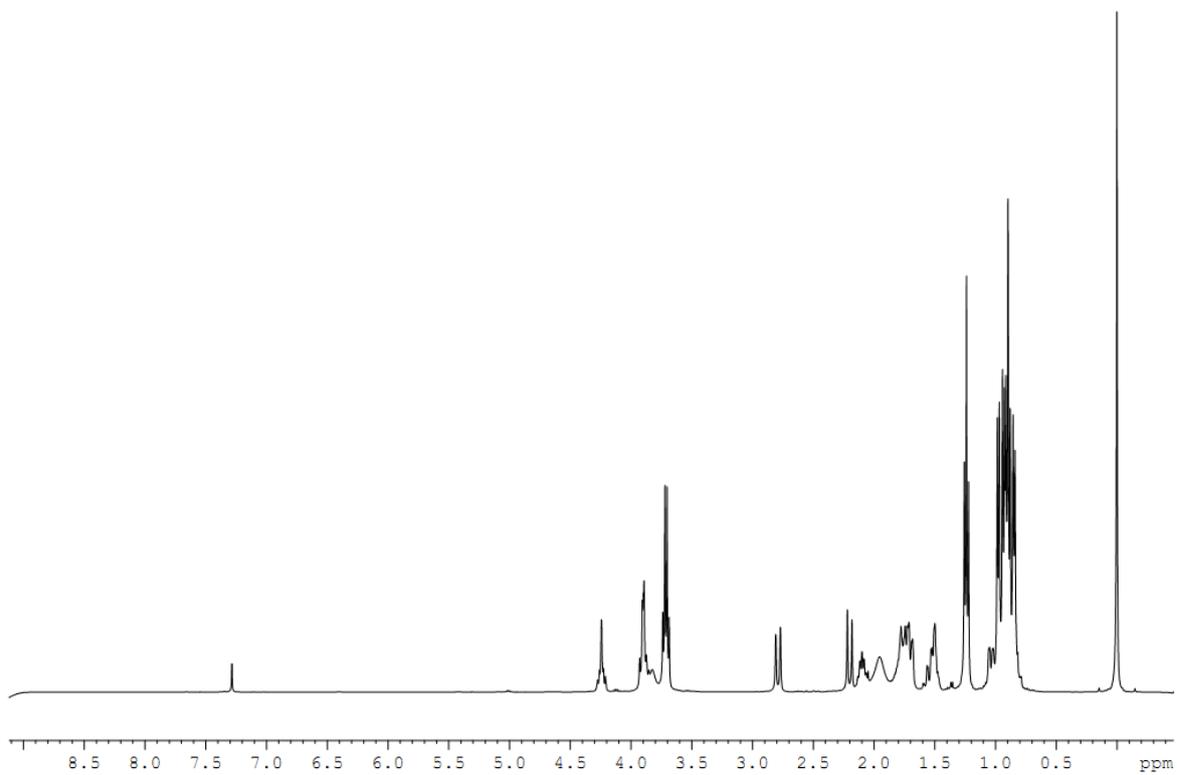
Apêndice A: Índice de Espectros:

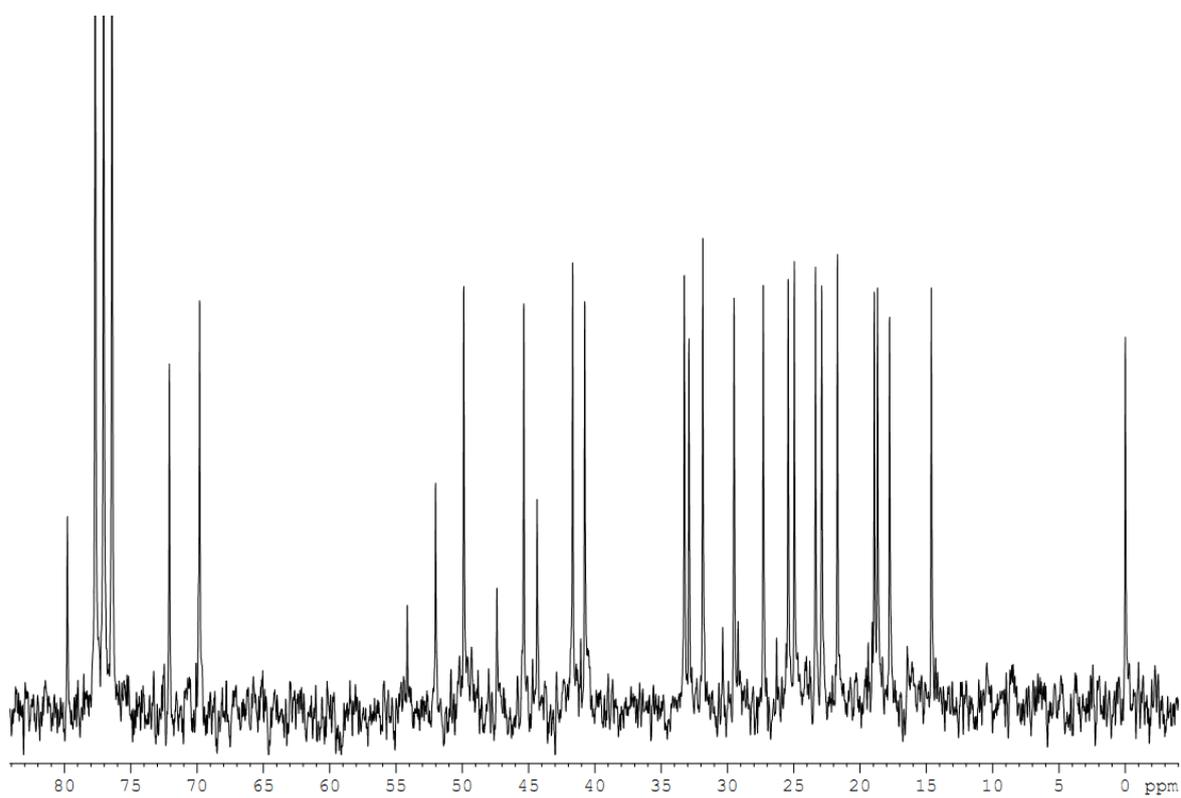
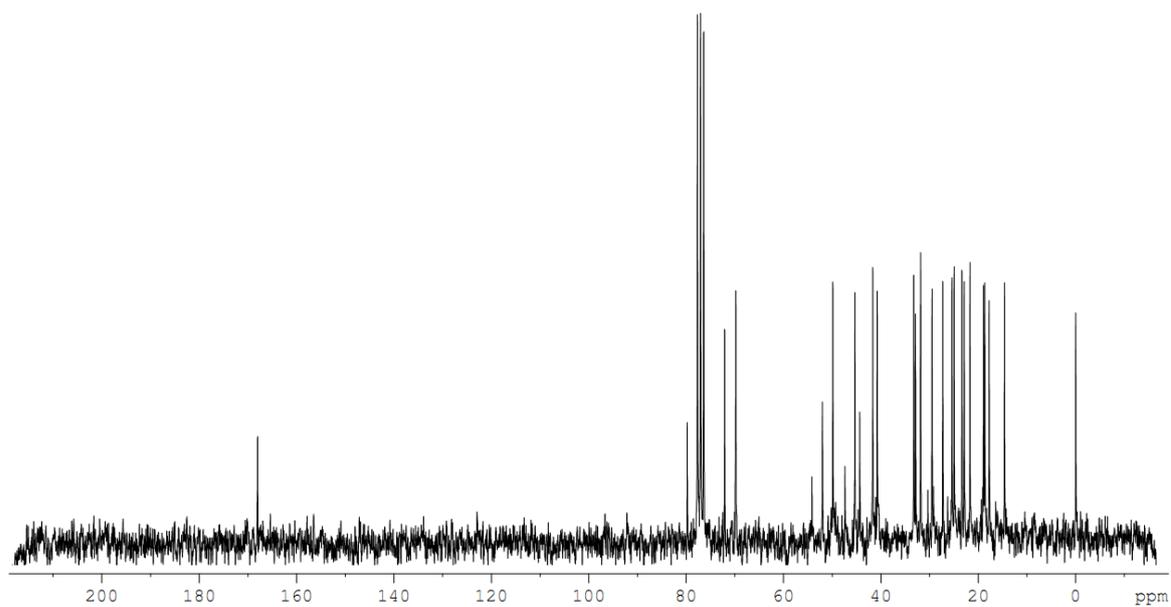
Anexo 1: RMN ^{13}C do Ligante 20	50
Anexo 2: RMN ^1H do Ligante 20	51
Anexo 3: RMN ^{13}C do Ligante 21	52
Anexo 4: RMN ^1H do Ligante 21	53
Anexo 5: RMN ^{13}C do Ligante 22	54
Anexo 6: RMN ^1H do Ligante 22	55
Anexo 7: RMN ^{13}C do Ligante 23	56
Anexo 8: RMN ^1H do Ligante 23	57
Anexo 9: RMN ^{13}C do Ligante 24	58
Anexo 10: RMN ^1H do Ligante 24	59
Anexo 11: RMN ^{13}C do Ligante 25	60
Anexo 12: RMN ^1H do Ligante 25	61
Anexo 13: RMN ^{13}C do Ligante 26	62
Anexo 14: RMN ^1H do Ligante 26	63
Anexo 15: RMN ^{13}C do Ligante 27	64
Anexo 16: RMN ^1H do Ligante 27	65

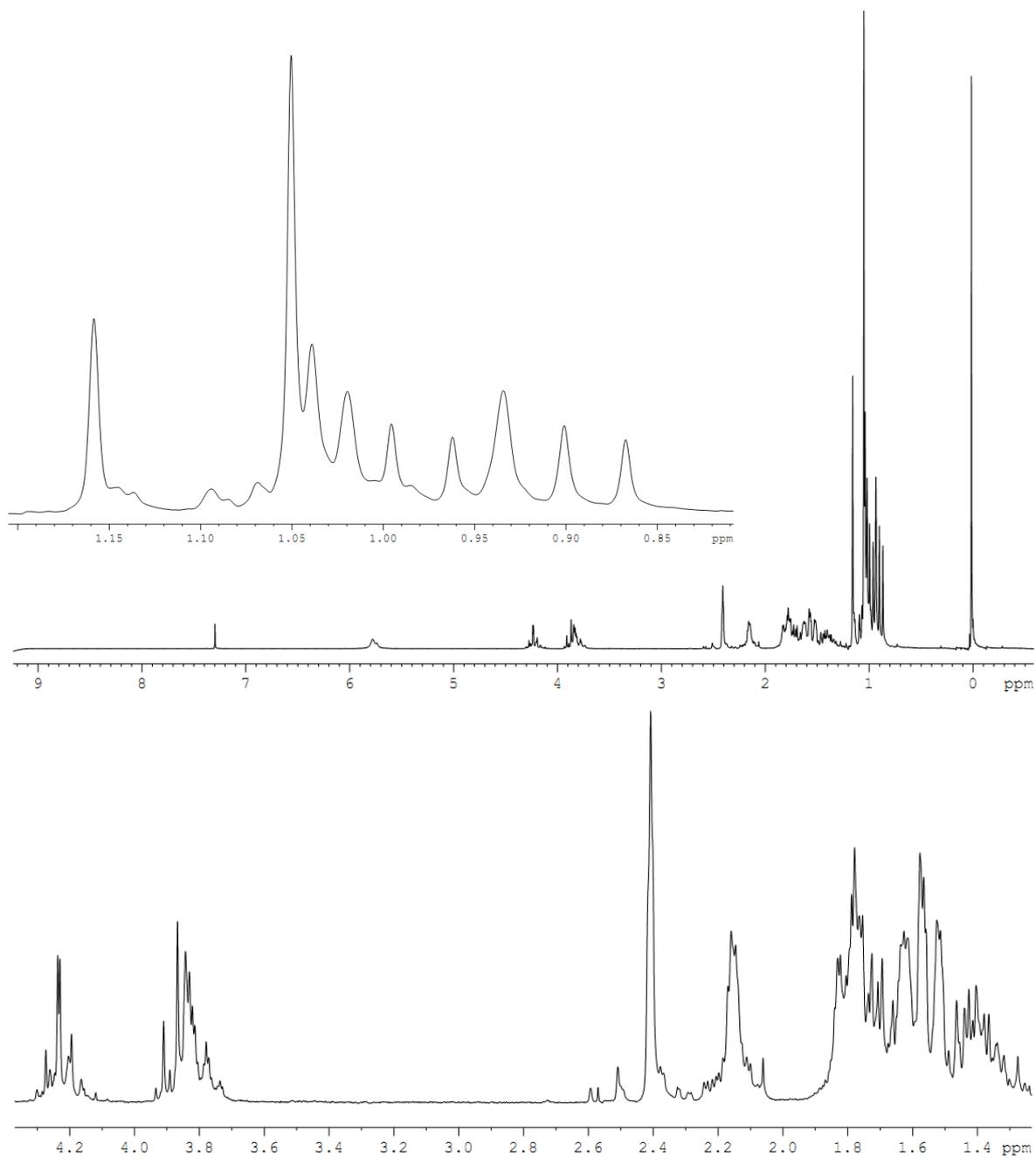
Anexo 1: RMN ^{13}C do Ligante 20

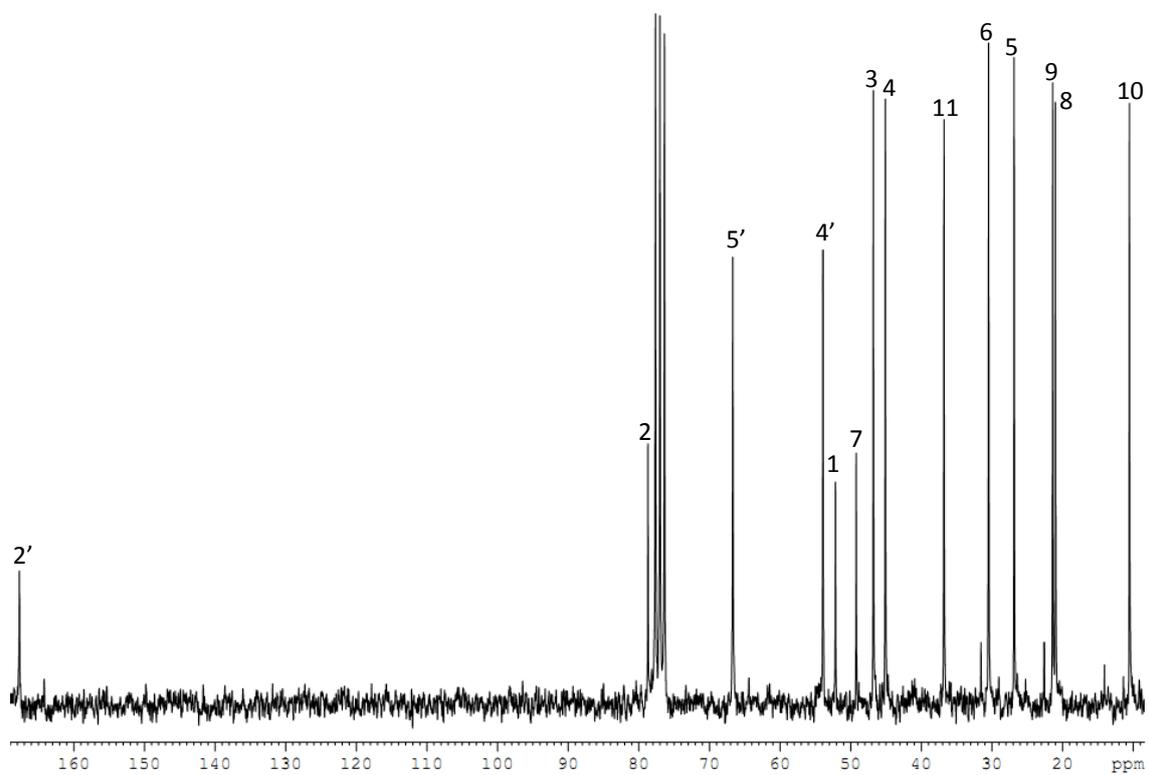
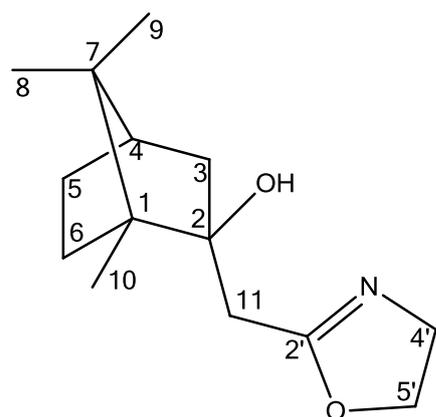
Anexo 2: RMN ^1H do Ligante 20

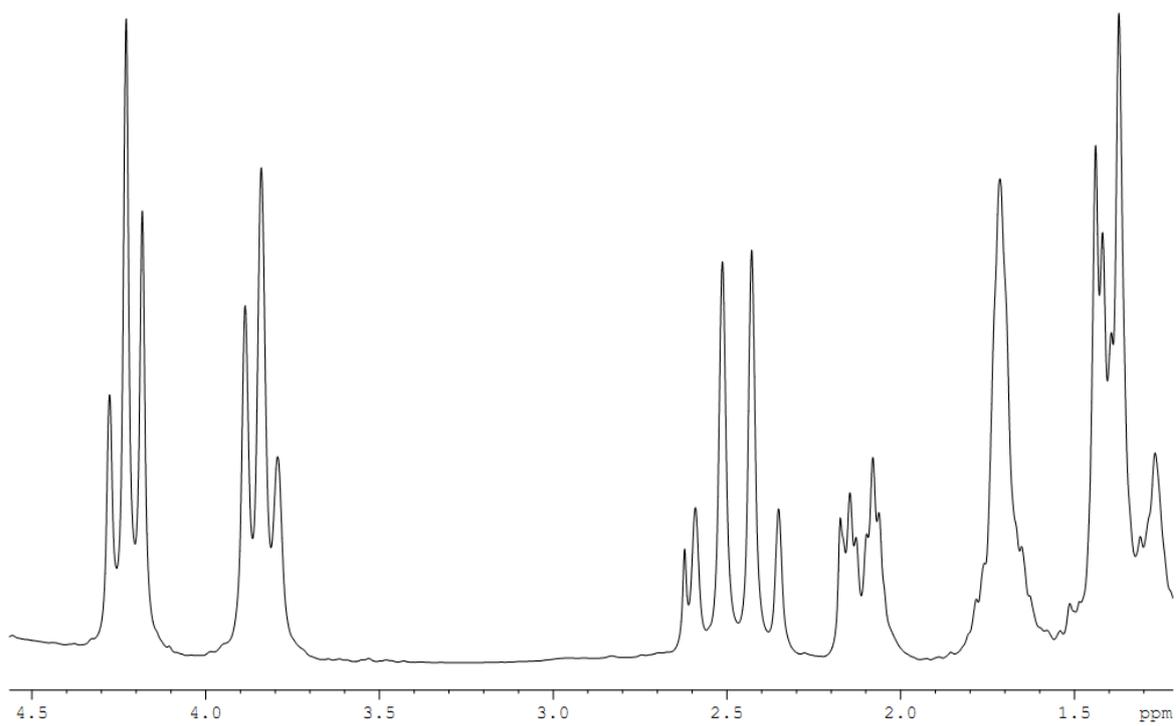
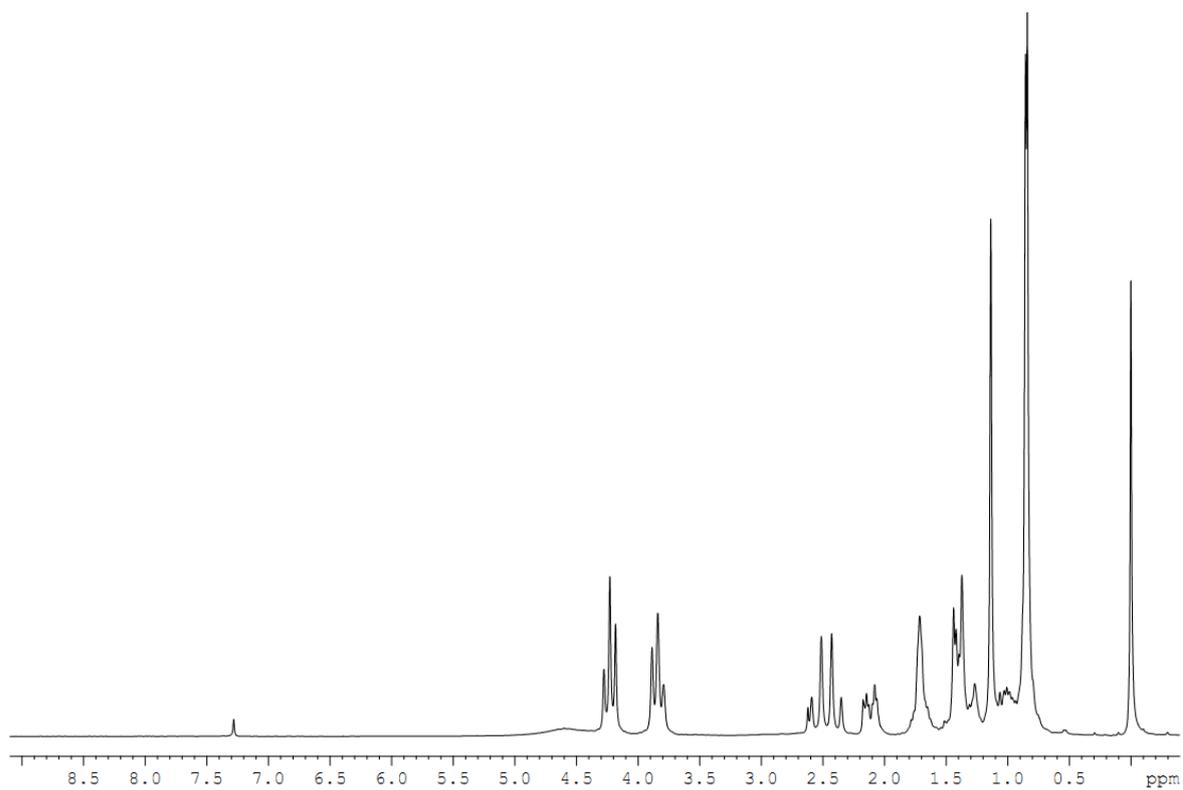
Anexo 3: RMN ^{13}C do Ligante 21

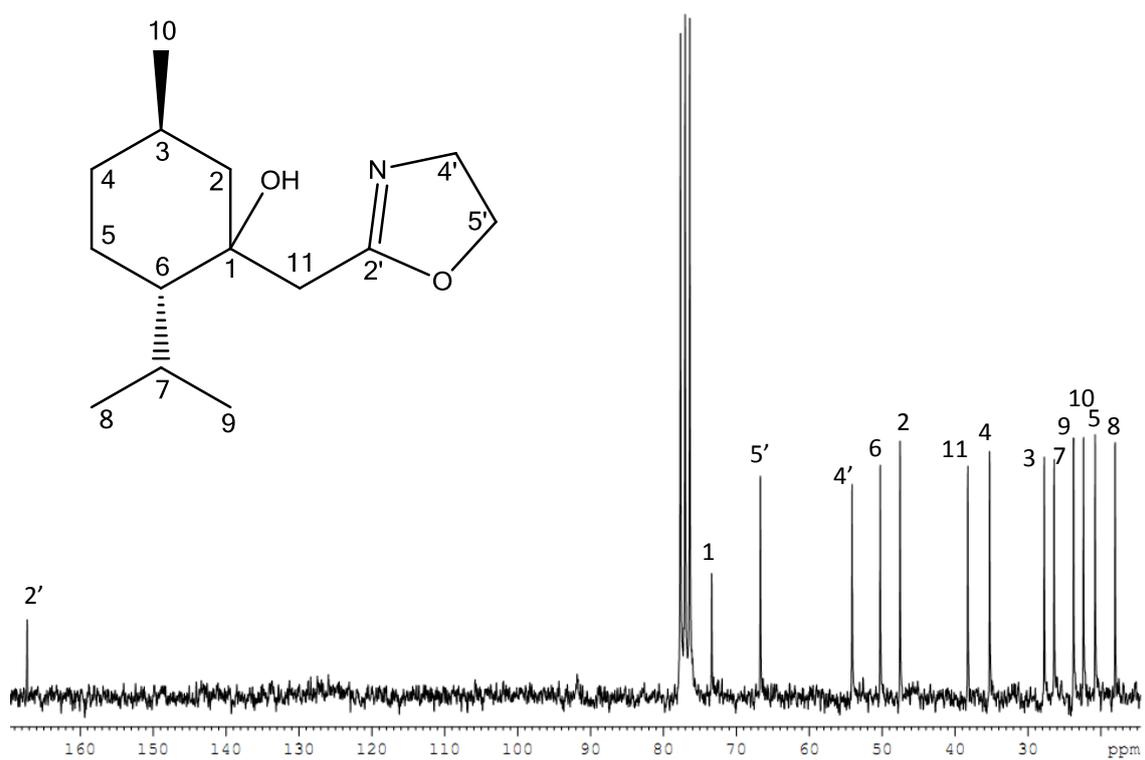
Anexo 4: RMN ^1H do Ligante 21

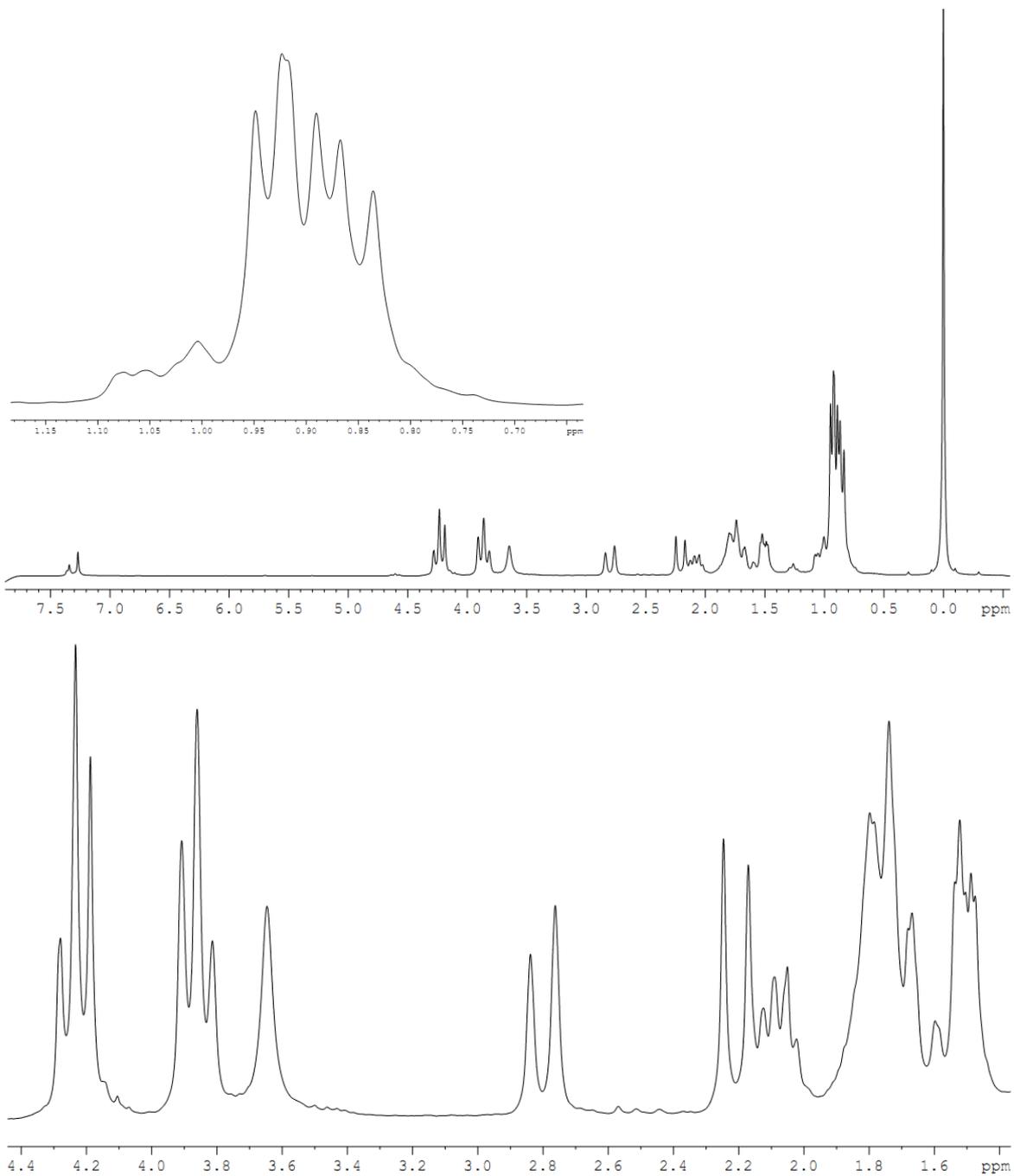
Anexo 5: RMN ^{13}C do Ligante 22

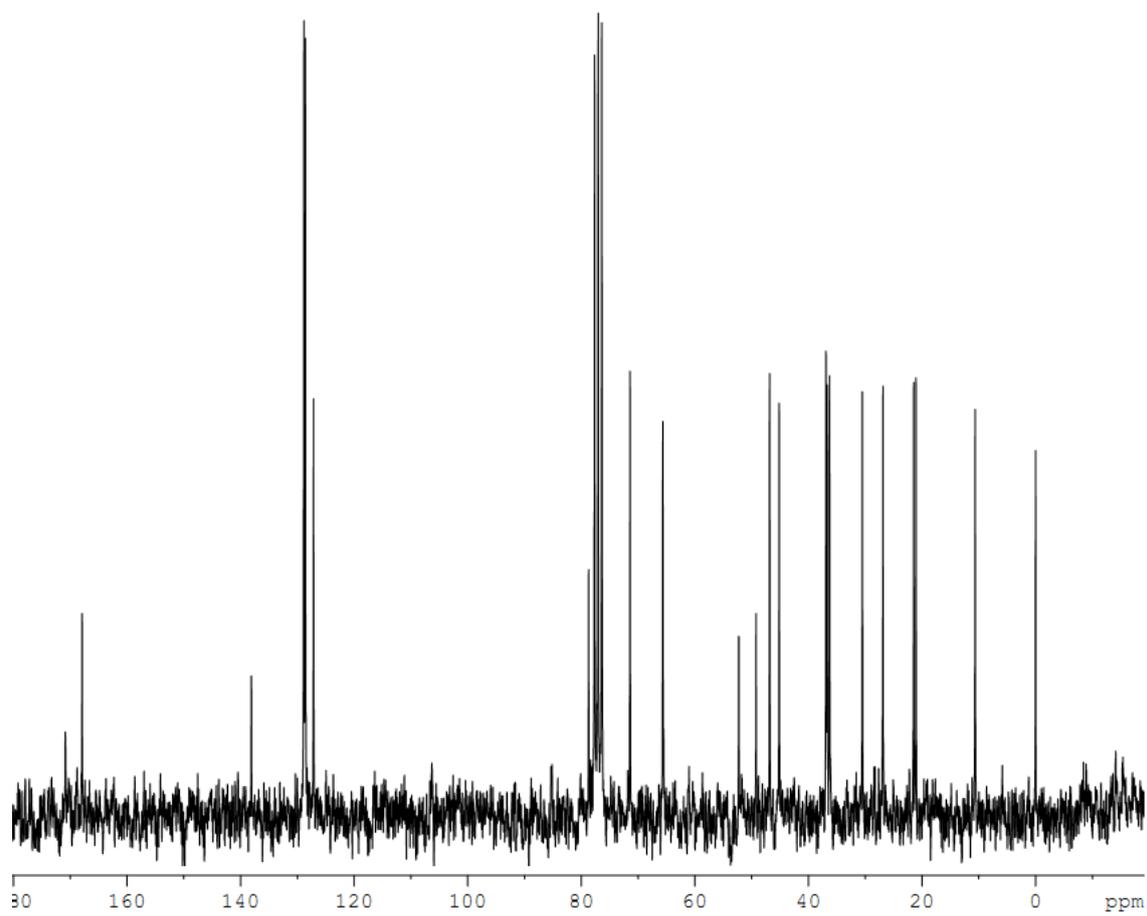
Anexo 6: RMN ^1H do Ligante 22

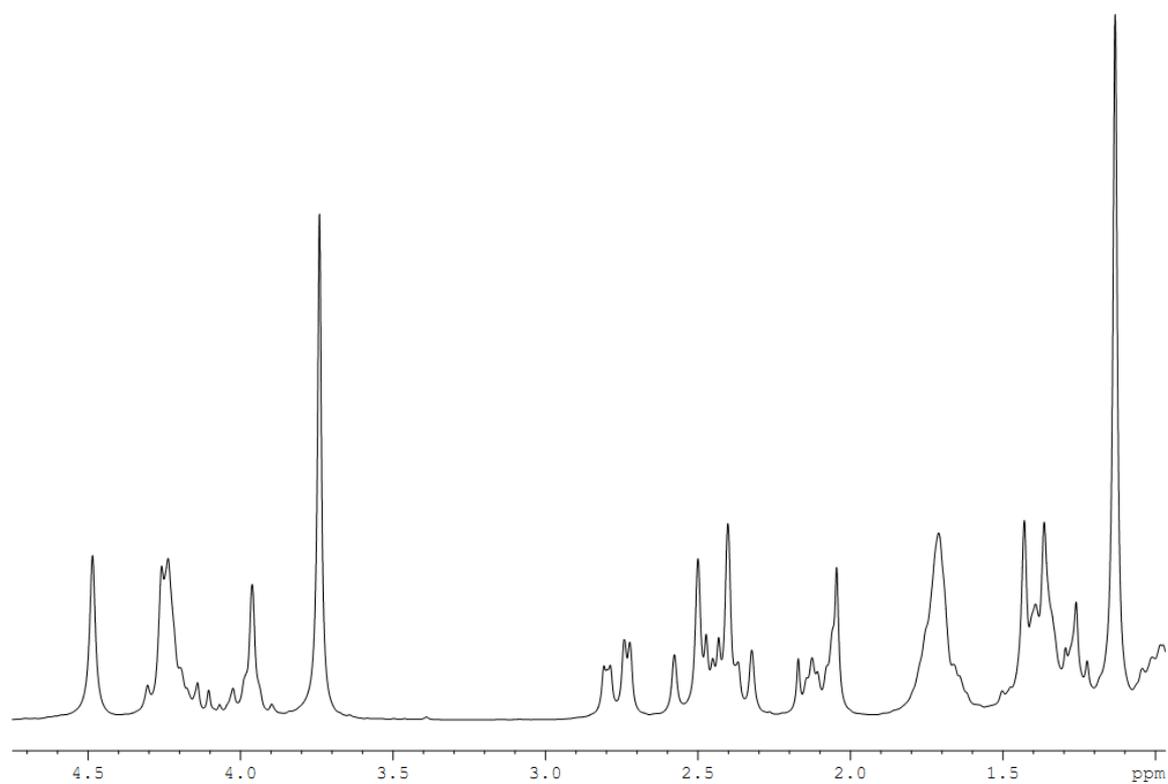
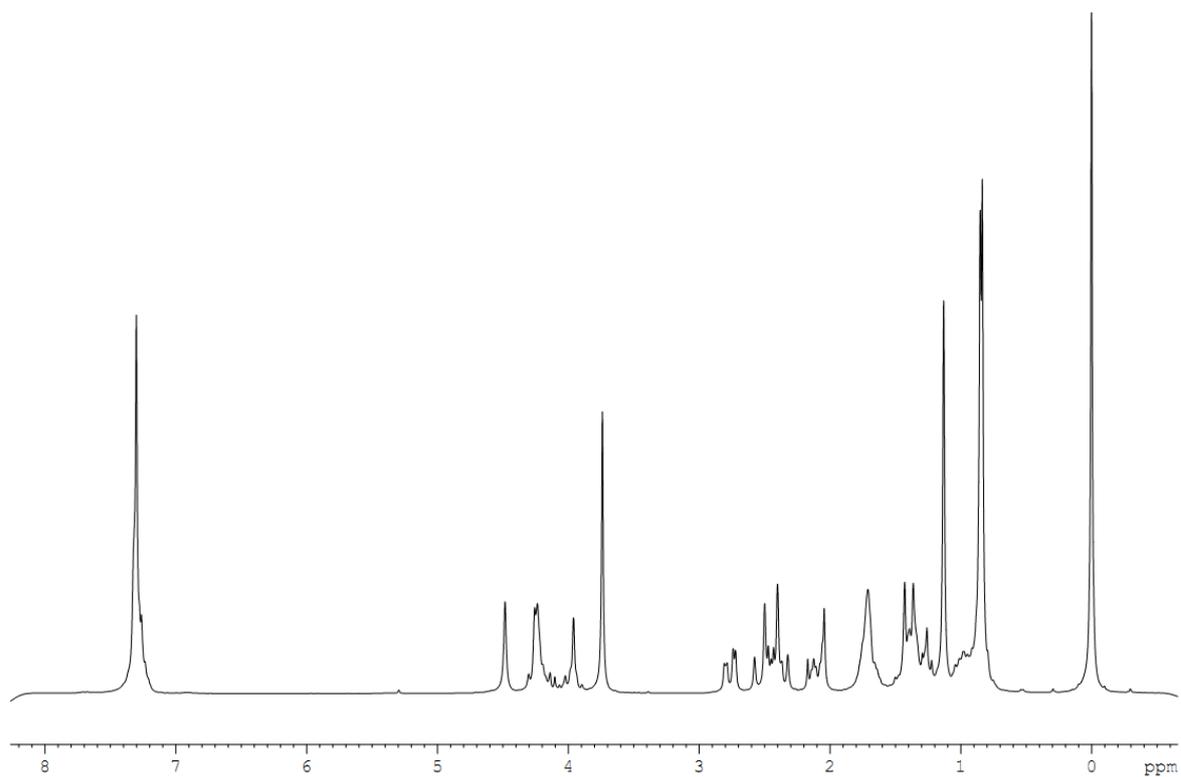
Anexo 7: RMN ^{13}C do Ligante 23

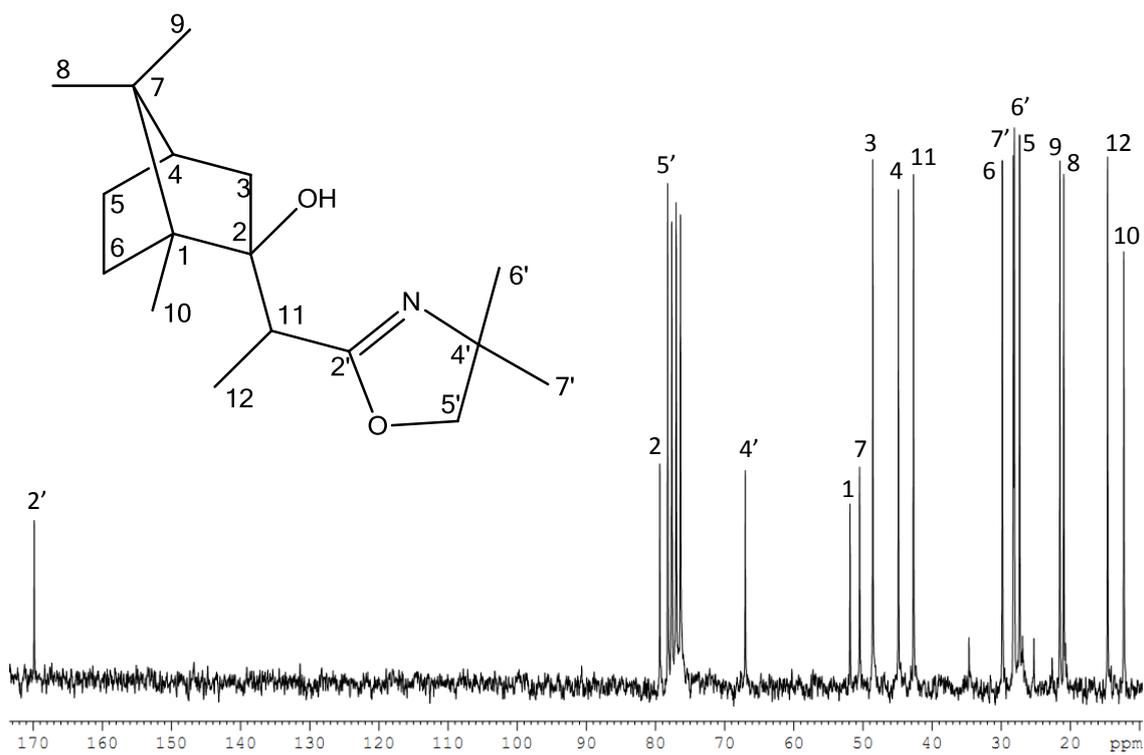
Anexo 8: RMN ^1H do Ligante 23

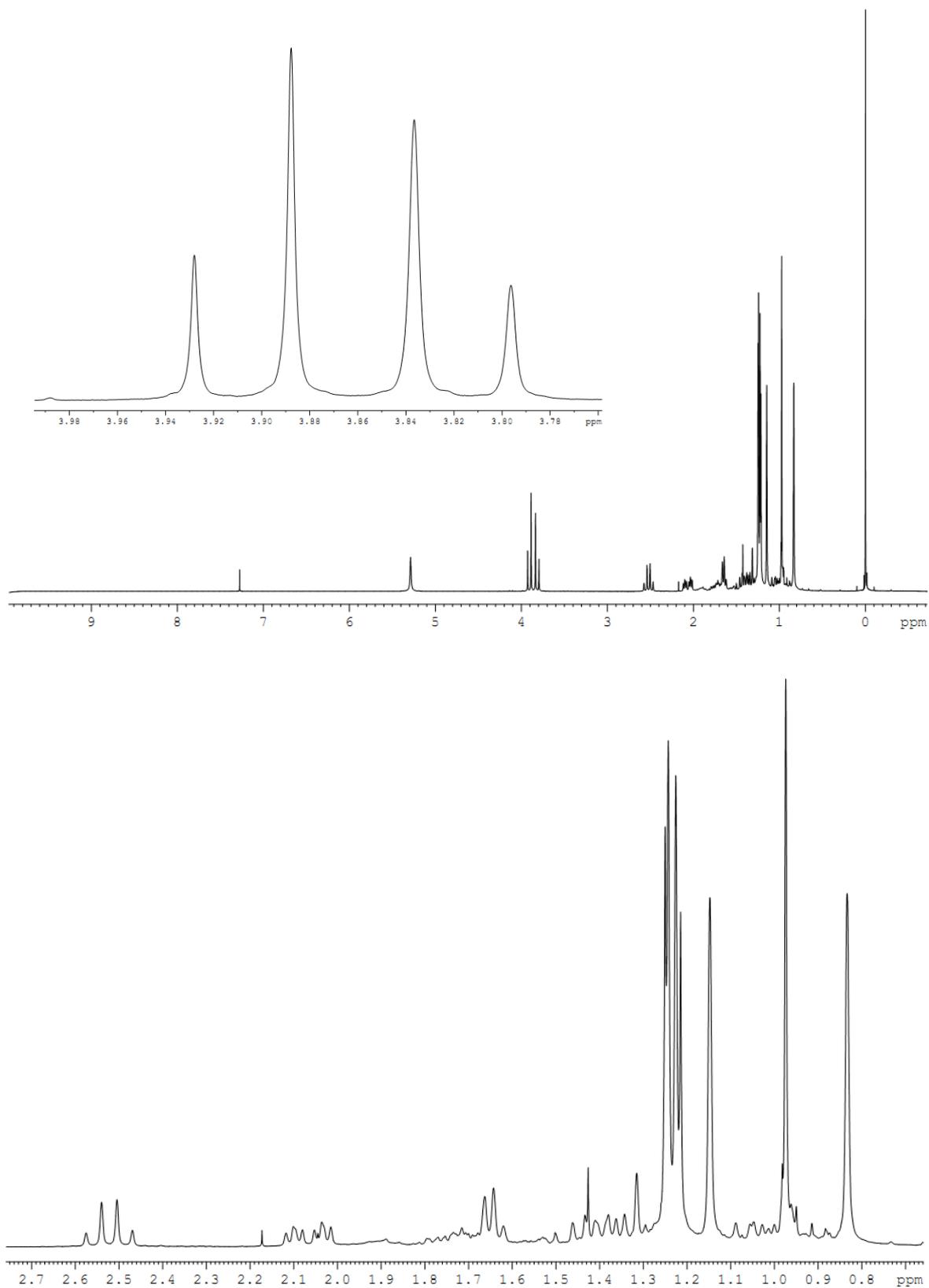
Anexo 9: RMN ^{13}C do Ligante 24

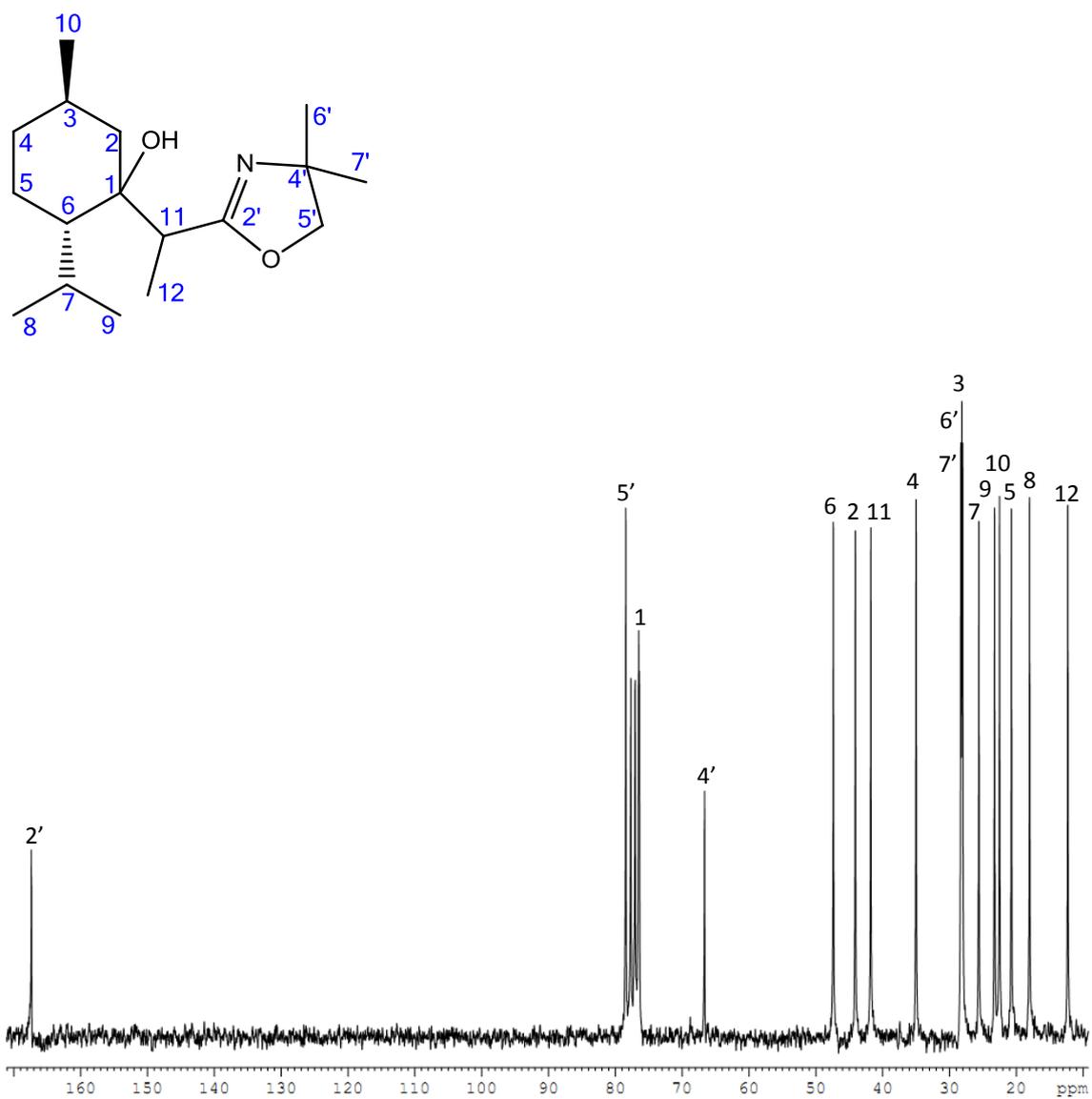
Anexo 10: RMN ^1H do Ligante 24

Anexo 11: RMN ^{13}C do Ligante 25

Anexo 12: RMN ^1H do Ligante 25

Anexo 13: RMN ^{13}C do Ligante 26

Anexo 14: RMN ^1H do Ligante 26

Anexo 15: RMN ^{13}C do Ligante 27

Anexo 16: RMN ^1H do Ligante 27