

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RICARDO LABES

**SÍNTESE DE ÁLCOOIS QUIRAIS E 2-PIRAZOLINAS EM BATELADA E
FLUXO CONTÍNUO**

CURITIBA

2016

RICARDO LABES

**SÍNTESE DE ÁLCOOIS QUIRAIS E 2-PIRAZOLINAS EM BATELADA E
FLUXO CONTÍNUO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Francisco de Assis Marques

CURITIBA

2016

L117s

Labes, Ricardo

Síntese de álcoois quirais e 2-pirazolinias em batelada e fluxo contínuo / Ricardo Labes. – Curitiba, 2016.

133 f. : il. color. ; 30 cm.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2016.

Orientador: Francisco de Assis Marques.

1. Catálise quiral. 2. Alquilação. 3. Ácidos borônicos. I. Universidade Federal do Paraná. II. Marques, Francisco de Assis. III. Título.

CDD: 547

TERMO DE APROVAÇÃO

**SÍNTESE DE ÁLCOOIS QUIRAIS E DE 2-PIRAZOLINAS EM
BATELADA E FLUXO CONTÍNUO**

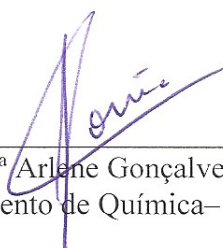
por

RICARDO LABES

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:



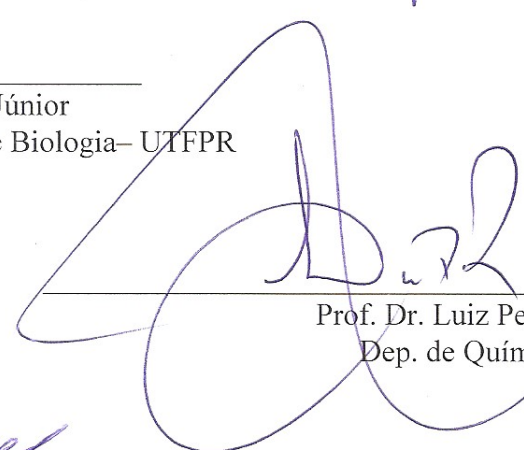
Prof. Dr. Francisco de Assis Marques
Orientador
Dep. de Química – UFPR



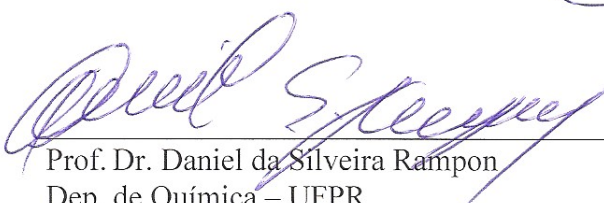
Prof.^a Dr.^a Arlene Gonçalves Corrêa
Departamento de Química– UFSCar



Prof. Dr. Palímécio Gimenes Guerrero Júnior
Departamento Acadêmico de Química e Biologia– UTFPR



Prof. Dr. Luiz Pereira Ramos
Dep. de Química – UFPR



Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 22 de janeiro de 2016.

*Dedico este trabalho aos meus pais
Sílvia e Roseane, sem o amor, a educação,
e o apoio recebido deles, nada seria possível.*

"We've got no money, so we've got to think."

Ernest Rutherford

"An expert is a person who has found out by his own painful experience all the mistakes that one can make in a very narrow field."

Niels Bohr

"One never notices what has been done; one can only see what remains to be done."

Maria Skłodowska Curie

"Complex synthesis remains a challenging occupation requiring an exceptional level of experimental skill, extensive knowledge of both mechanistic and molecular reactivity, and a bold, inventive, and creative spirit. It is the combination of these qualities that transforms the synthesis process from one of simple logistics to an art form."

Steven Ley

AGRADECIMENTOS

Ao professor Francisco de Assis Marques pela orientação, influência e contribuição durante essa jornada. O professor tem minha admiração e meu sincero obrigado.

Aos professores, Arlene Gonçalves Corrêa, Palimécio Gimenes Guerrero, Alfredo Ricardo Marques de Oliveira e Daniel da Silveira Rampon, pelo aceite em avaliar e contribuir para o trabalho.

À professora Arlene Gonçalves Corrêa por me receber na UFSCar e aos amigos feitos no grupo Márcio, Cubano, Jacaré, Anna, Karla, Julia, Senthil, Lucas e Diego.

Ao professor Steven Ley pela oportunidade e ensinamentos.

A todos os colegas do Whiffen e do ITC, especialmente Claudio Battilochio, Leandro Carvalho, Duc Tran, Sean Newton e Richard Turner.

Aos professores Alfredo Marques e Leandro Piovan, pelas conversas, ideias e cafés. E pelas contribuições no exame de qualificação.

A todos os colegas que passaram pelo LECOSIN, em especial o Dr. Celso Wosch e o Dr. Gustavo Frensch.

A todos os atuais colegas do LECOSIN: Vinícius, Laieli, Marina, Meira, Tamirez e Odilon.

A todos os colegas do LASQUE e do Laboratório de Semioquímicos, especialmente Murilo, Diogo e Daiane, por todos os momentos de descontração.

A todos os professores do departamento que de alguma forma contribuíram para a minha formação.

Aos moradores do 102 Vinicius e Diego.

A todos os colegas de pós-graduação.

Ao professor Ronilson e à professora Jaísa pelo modo como conduziram a coordenação do Programa durante a minha permanência.

Ao Marcelino e a Emilene pelo apoio durante esses anos.

Um agradecimento muito especial a Lucia Bizikova, minha companheira de todas as horas, que tem participação ativa em minhas conquistas, entre elas o doutorado.

Aos meus pais, pela educação e por não medirem esforços em me apoiar.

A CAPES pelos financiamentos.

RESUMO

Neste trabalho, a classe de ligantes desenvolvida pelo grupo, as β -hidroxioxazolininas, foi explorada na obtenção de álcoois quirais. O ligante de escolha não foi eficiente na redução estereosseletiva de cetonas utilizando reagentes de boro, e na alquinilação de aldeídos via sais de zinco, não induzindo estereosseletividade na formação do produto. A utilização do mesmo ligante na arilação estereosseletiva de aldeídos utilizando ácidos borônicos fornecendo os produtos desejados com excessos enantioméricos de até 88,6%.

A alquinilação estereosseletiva de aldeídos via sal de zinco em sistema de fluxo contínuo foi também estudada. De modo inovador a metodologia foi realizada em batelada utilizando um ligante imobilizado em poliestireno, que foi reutilizado sem considerável perda de atividade, realização inédita na literatura. Demonstrou-se possível realizar a alquinilação de Carreira em fluxo contínuo utilizando efedrina suportada em poliestireno em diferentes sistemas, obtendo-se o produto desejado com resultados de razoáveis a bons. Utilizando *loops* de injeção e ligante imobilizado em coluna empacotada obteve-se o produto em 93% de rendimento e 75% de excesso enantiomérico. Esta metodologia apresentou problemas de reprodutibilidade.

Na segunda etapa do trabalho foi desenvolvida uma plataforma automatizada para a síntese de 2-pirazolininas a partir de aldeídos e hidrazina. O sistema constituído de três etapas sintéticas utilizou como intermediários compostos diazo não estabilizados em reações de cicloadição 1,3-dipolar que levou à obtenção de 13 2-pirazolininas distintas em bons rendimentos. Este sistema também se demonstrou eficiente para a produção de pirazolininas em maiores escalas, levando à obtenção de 1,7 g da 5-(4-bromofenil)-3-etoxicarbonil-2-pirazolinina em 7 minutos.

Palavras-chave: Catálise quiral, adição estereosseletiva, alquinilação, ácidos borônicos, química em fluxo, automação, pirazolininas, compostos diazo.

ABSTRACT

In the first stage of this work, a chiral β -hydroxyoxazoline developed by the research group was evaluated as chiral ligand in the synthesis of chiral alcohols by different methodologies. The β -hydroxyoxazoline was not suitable in the stereoselective reduction of ketones using BH_3 , neither in the zinc salt mediated alkynylation of aldehydes. The use of the ligand in the stereoselective arylation of aldehydes using boronic acids provided the desired product in enantiomeric excesses of up to 88.6%.

This work also developed a continuous flow process for the zinc salt mediated stereoselective alkynylation of aldehydes. The methodology was first carried out using a polystyrene immobilized catalyst in batch mode, which led to the desired product and was reused without significant loss in activity.

Using the supported catalyst the reaction was performed in continuous flow exploring several different arrangements, which provided modest to good yields and enantiomeric excess. The system that proved to be the best suited for the reaction was composed by a packed bed column containing the supported ligand, injection loops, and dichloromethane as solvent. This system led to the desired product in 93% yield and 75% enantiomeric excess.

In the second part of this work, an automated platform for the synthesis of 2-pyrazolines from aldehydes and hydrazine was developed. The system consisted of 3 synthetic steps, and used non-stabilized diazo intermediates, which were produced and stored in a reservoir specially designed for the system. Then the diazo compounds were reacted with olefins, through 1,3-dipolar cycloadditions, to generate 13 different 2-pyrazolines in good yields, all in one automated platform. This work also demonstrates the scaling up for the production of a 2-pyrazoline leading to 1.7 g of the 5-(4-bromophenyl)-3-ethoxycarbonyl-2-pyrazoline in 7 minutes.

Keywords: Chiral catalysis, stereoselective addition, alkynylation, boronic acids, flow chemistry, pyrazolines, diazo compounds.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 Álcoois Quirais	18
1.1.2 Álcoois Propargílicos Quirais	19
1.1.3 Álcoois Diarilmetílicos Quirais	20
1.2 Metodologias para Obtenção de Álcoois Quirais	21
1.2.1 Redução Estereosseletiva	21
1.2.3 Adição Estereosseletiva de Compostos Organozinco à Carbonilas	23
1.3 Química em Fluxo	31
1.4 Ligantes β -hidroxioxazolínicos	35
1.5 Diazocompostos	36
1.6 Pirazolinas	39
2. OBJETIVOS	40
2.1 Objetivos Gerais	40
2.2 Objetivos Específicos	40
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
3.1 Obtenção de Álcoois Quirais em Batelada e Fluxo Contínuo	41
3.1.1 Aplicação de β -hidroxioxazolina na Obtenção de Álcoois Quirais	41
3.1.2 Desenvolvimento de uma Metodologia para a Alquilação de Carreira em Fluxo Contínuo	50
3.2 Plataforma Automatizada para a Síntese de 2-Pirazolinas	74
3.2.1 Síntese das Hidrazonas	75
3.2.2 Geração dos Compostos Diazo	76
3.2.3 Cicloadição [3+2]	78
3.2.4 Automação	81
3.2.5 Aumento de Escala	85
4. MATERIAIS E MÉTODOS	87
4.1 Síntese e Aplicação da β -hidroxioxazolina 10 na Obtenção de Álcoois Quirais	87
4.1.1 Obtenção da (R)-2-metil-4-isopropil-2-oxazolina (48)	88
4.1.2 Obtenção da β -hidroxioxazolina 43	88
4.1.3 Obtenção do Feniletanol Racêmico com Borohidreto de Sódio	89
4.1.4 Procedimento Geral para Redução Estereosseletiva da Acetofenona Utilizando $\text{BH}_3\text{-S}(\text{CH}_3)_2$	89
4.1.5 Procedimento Geral para Obtenção de Álcoois Propargílicos pela Metodologia de Carreira	90

4.1.6 Procedimento Geral Para Arilação Estereosseletiva de Aldeídos Utilizando Ácido Fenilborônicos como Fonte de Arila na Presença da β -hidroxioxazolina 43	90
4.2 Desenvolvimento de uma Metodologia para a Alquinilação de Carreira em Fluxo Contínuo	92
4.2.1 Obtenção dos Padrões dos Álcoois Propargílicos (<i>R</i>) e (<i>S</i>)-1-cicloexil-3-fenilprop-2-in-1-ol (63) pela Alquinilação Estereosseletiva de Carreira	93
4.2.2 Obtenção da Efedrina Suportada em Poliestireno (60)	93
4.2.3 Procedimento Geral para Alquinilação de Carreira Utilizando Efedrina Suportada em Poliestireno - PS-Efedrina (60)	94
4.2.4 Procedimento Geral para Alquinilação de Carreira em Fluxo Utilizando RTAC	94
4.2.5 Procedimento Geral para Formação do Composto Alquil Zinco (64)	94
4.2.6 Alquinilação de Carreira utilizando <i>loops</i> de injeção e ligante imobilizado em coluna empacotada	95
4.2.7 Obtenção de um Ligante Quiral Monolítico (65)	95
4.2.9 Síntese do Ligante Derivado da Cânfora 70	96
4.2.10 Procedimento Geral para Adição Estereosseletiva de Dietilzinco ao Cicloexano carboxaldeído	97
4.3 Plataforma Automatizada Para Síntese de 2-Pirazolinas em 3 Etapas Via Diazocompostos	97
4.3.1 Procedimento geral para síntese de 2-pirazolinas utilizando a plataforma automatizada desenvolvida	98
4.3.2 Síntese da 5-(4-bromofenil)-3-etoxicarbonil-2-pirazolina (77) em maior escala	101
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	102
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
APENDICE	113

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: O álcool quiral secundário (1) como precursor na síntese da (S)-fluoxetina (2).....	19
Esquema 2: (S)-3-hidroxi-butanoato de etila como precursor sintético da piranoforina e do lavandulol.	19
Esquema 3: Esquema demonstrando a versatilidade dos alquinóis quirais como precursores sintéticos.....	20
Esquema 4: Redução da 1-fenilbutan-1-ona com BINAL-(H)	22
Esquema 5: Utilização do BINAL-H na síntese do ácido (S)-Coriólico.	22
Esquema 6: Síntese estereosseletiva de um intermediário da azadiractina via redução com reagente CBS.	23
Esquema 7: Adição estereosseletiva de Et ₂ Zn ao benzaldeído utilizando (S)-leucinol como ligante.	24
Esquema 8: Mecanismo proposto por Noyori para adição de dietilzinco a aldeídos na presença de um ligante amino álcool.....	25
Esquema 9: Adição estereosseletiva de alquinos a aldeídos via dietilzinco (Eq. a) e alquinição utilizando as condições de Carreira (Eq. b).	26
Esquema 10: Síntese do Efavirenz [®]	27
Esquema 11: Arilação estereosseletiva do p-clorobenzaldeído utilizando difenilzinco e ligante derivado do BINOL.....	29
Esquema 12: Etapas envolvidas na arilação estereosseletiva de aldeídos utilizando etilfenilzinco.....	30
Esquema 13: Esquema geral da arilação de aldeídos utilizando ácidos borônicos como fonte de arila e a possibilidade da obtenção dos dois enantiômeros do produto utilizando o mesmo ligante.....	31
Esquema 14: Representação básica de um diagrama de fluxo contínuo e seus constituintes.....	32
Esquema 15: Síntese do (E/Z)-Tamoxifem em fluxo contínuo.....	33
Esquema 16: Controle do produto cinético ou termodinâmico utilizando micro reator em fluxo contínuo.	33
Esquema 17: Produção de cetenos primários em fluxo contínuo.	34
Esquema 18: Sistema para síntese do corante azo Sudan I via sal de diazônio em <i>nanochip</i>	34
Esquema 19: Sínteses de β-hidroxioxazolinis quirais para aplicação na adição estereosseletiva de compostos organozinco.....	35

Esquema 20: Adição de dietilzinco ao <i>m</i> -metoxibenzaldeído utilizando 43 como ligante.	
	36
Esquema 21: Síntese do inibidor da HIV protease Nelfinavir utilizando diazometano.	37
Esquema 22: Produção e utilização de diazometano em um reator do tipo tubo-em-tubo.	
	38
Esquema 23: Obtenção de diazocompostos em fluxo pela oxidação de hidrazonas e posterior reação com ácidos borônicos.....	38
Esquema 24: Obtenção da oxazolina quiral 48	41
Esquema 25: Obtenção da β -hidroxioxazolinas 43	42
Esquema 26: a) Obtenção do redutor quiral CBS. b) Abordagem análoga com a utilização da β -hidroxioxazolina 43	42
Esquema 27: Tentativa de redução estereosseletiva da acetofenona utilizando 43 como ligante quiral.	43
Esquema 28: Avaliação da β -hidroxioxazolina 43 na alquinilação de Carreira	45
Esquema 29: Espécies formadas no curso da alquinilação de Carreira.	46
Esquema 30: Arilação estereosseletiva utilizando 43 e ácido fenilborônico.	47
Esquema 31: Síntese dos padrões enantiomericamente enriquecidos e racêmico do produto da reação estudada.	51
Esquema 32: Síntese do ligante suportado em resina de Merrifield análogo à <i>N</i> -metilefedrina.	52
Esquema 33: Utilização do ligante suportado na alquinilação de Carreira.	52
Esquema 34: Proposta de sistema para alquinilação de Carreira em fluxo.	53
Esquema 35: Sistema para o estudo da formação do reagente alquil zinco em fluxo contínuo.....	54
Esquema 36: Sistema com triflato de zinco e ligante imobilizado em coluna empacotada.	
	55
Esquema 37: Alquinilação de Carreira utilizando RTAC.	56
Esquema 38: Sistema para a alquinilação de Carreira utilizando 3 reatores tanque de agitação contínua.	58
Esquema 39: Alquinilação de Carreira utilizando coluna com agitadores magnéticos.....	60
Esquema 40: Alquinilação de Carreira utilizando mistura de solventes e ligante imobilizado em coluna.	65
Esquema 41: Alquinilação de Carreira utilizando loops de injeção, ligante imobilizado em coluna empacotada e tolueno/acetonitrila 3:1 como solvente.	66
Esquema 42: Alquinilação de Carreira utilizando loops de injeção, ligante imobilizado em coluna empacotada e tolueno/acetonitrila 3:1 para preparar a mistura contendo $Zn(OTf)_2$	67

Esquema 43: Alquinilação de Carreira utilizando loops de injeção, ligante imobilizado em coluna empacotada e tolueno a 60 °C para preparar a mistura contendo Zn(OTf) ₂	68
Esquema 44: Alquinilação de Carreira utilizando loops de injeção, ligante imobilizado em coluna empacotada e reagentes puros.	68
Esquema 45: Alquinilação de Carreira utilizando loops de injeção, ligante imobilizado em coluna empacotada e diclorometano como solvente.....	69
Esquema 46: Síntese do ligante suportado em resina de Merrifield.....	70
Esquema 47: Rota para a síntese do ligante quiral monolítico.	70
Esquema 48: Alquinilação de Carreira em fluxo contínuo utilizando ligante quiral monolítico.	71
Esquema 49: Rota sintética do ligante suportado 69	73
Esquema 50: Rota sintética do ligante 70	74
Esquema 51: Adição de dietilzinco ao ciclohexanocarbaldeído utilizando os ligantes 67 e 70 em solução.	74
Esquema 52: Esquema geral para a síntese em fluxo de hidrazonas.	75
Esquema 53: Sistema utilizado para obtenção das hidrazonas em fluxo contínuo.....	76
Esquema 54: Obtenção da 5-(4-bromofenil)-3-etoxicarbonil-2-pirazolina 75	79
Esquema 55: Cicloadição 1,3-dipolar entre composto diazo e olefina contendo grupo retirador de elétrons.....	80
Esquema 56: Representação dos orbitais moleculares de uma cicloadição 1,3-dipolar tipo I.....	80
Esquema 57: Regiosseletividade na cicloadição entre um grupamento diazo e uma olefina terminal.	81
Esquema 58: Mecanismo da cicloadição 1,3-dipolar e subsequente rearranjo sigmatrópico [1,3] de hidrogênio.	81
Esquema 59: Diagrama geral do sistema automatizado utilizado para a síntese das 2-pirazolinas.	82
Esquema 60: Sistema para a produção de 2-pirazolinas em maior escala.....	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Produtos naturais sintetizados utilizando alquinóis como intermediários.....	20
Figura 2: Derivados de diarilmetanóis quirais com atividade fisiológica comprovada.	21
Figura 3: Alpino-borano 17 e Ipc_2BCl 18.	23
Figura 4: (2 <i>S</i>)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol (DAIB).....	25
Figura 5: Produtos naturais cuja rota sintética envolveu a adição estereosseletiva de alquinos terminais à carbonilas via sal de zinco.....	28
Figura 6: Reator do tipo Tubo-em-tubo.	38
Figura 7: Estrutura geral de uma 2-pirazolina.....	39
Figura 8: Exemplo de 2-pirazolina com atividade no tratamento de melanomas.	39
Figura 9: Estrutura da (+)- <i>N</i> -metilefedrina e a β -hidroxioxazolina 43.....	45
Figura 10: Exemplo de monitoramento do fenilacetileno utilizando o FlowIR.	54
Figura 11: Monitoramento do estiramento C-H terminal do fenilacetileno em 3300 cm^{-1} utilizando FlowIR.	55
Figura 12: Reator tanque com agitação contínua (RTAC).....	56
Figura 13: Reator tanque de agitação contínua: a) 3 g de ligante suportado, b) 1,5 g de ligante suportado.	57
Figura 14: Fotografia do sistema utilizado na alquinilação de Carreira utilizando 3 reatores tanque de agitação contínua.....	58
Figura 15: Alquinilação de Carreira utilizando 3 RTACs.....	59
Figura 16: Sistema utilizado para a alquinilação de Carreira em coluna com agitadores magnéticos.	60
Figura 17: Alquinilação de Carreira utilizando coluna com agitadores magnéticos.....	61
Figura 18: Diagrama e foto do sistema utilizado para estudar a velocidade de formação do alquinil zinco em diferentes solventes.	62
Figura 19: Estudo da formação do alquinil zinco utilizando tolueno.....	62
Figura 20: Estudo da formação do alquinil zinco utilizando diclorometano.	63
Figura 21: Estudo da formação do alquinil zinco utilizando tolueno/acetoneitrila 1:1.....	64
Figura 22: Representação gráfica do estudo da formação do alquinil zinco utilizando tolueno/acetoneitrila 3:1.....	64
Figura 23: Coluna monolítica preparada com (-)-efedrina	71
Figura 24: Anéis de borracha da bomba de duplo pistão após o contato por 12 h com solução de hidrazina 1 mol/L em THF(esquerda) e THF (direita).....	75
Figura 25: Monitoramento via FlowIR da frequência de onda 2070 cm^{-1} durante a oxidação da 4-bromobenzilidrazona com MnO_2 (A) sem a presença de base, (B) 1 equivalentes de DIPEA, (C) 1 equivalente de NEt_3 , (D) lavagem	

da coluna de MnO ₂ com NEt ₃ em MeOH e subsequente solução de hidrazona sem base, (E) sem base utilizando MnO ₂ seco,	77
Figura 26: Acompanhamento do estiramento característico de grupamento diazo pelo FlowIR. (A) perfil de produção do diazocomposto, (B) platô da concentração.	78
Figura 27: Reservatório desenvolvido para o sistema (esquerda), esquema de sua utilização (direita superior) e acompanhamento no infravermelho (2070 cm ⁻¹) da produção de diazocomposto (direita inferior).	79
Figura 28: Foto do sistema automatizado completo.	82
Figura 29: Imagem original e processada do reservatório contendo o diazocomposto.	83
Figura 30: Coluna Chromasolv contendo 50 g de MnO ₂ na obtenção da 5-(4-bromofenil)-3-etoxicarbonil-2-pirazolina.	85
Figura 31: Espectro de RMN de ¹ H do experimento em alta escala.	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a arilação estereosseletiva do <i>p</i> -clorobenzaldeído.	47
Tabela 2: Arilação estereosseletiva de aldeídos utilizando a β -hidroxioxazolina 43 como ligante.	49
Tabela 3: Alquilação de Carreira em batelada utilizando (-)-efedrina suportada em diferentes resinas de Merrifield	72
Tabela 4: 2-pirazolinas preparadas utilizando o sistema desenvolvido	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RMN ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13

OPr^{*i*} – Isopropóxido $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

OTf – Triflato (CF_3SO_3^-)

e.e. – Excesso enantiomérico

J – Constante de acoplamento (Hz)

δ – Deslocamento químico (ppm)

DIC – Detector de ionização de chamas

CBS – Catalisador de Corey, Bakshi e Shibata

THF – Tetrahidrofurano

TA – Temperatura ambiente

1. INTRODUÇÃO

A química, como a ciência da matéria e suas transformações, é considerada por muitos uma disciplina central, conectada com a física e a biologia. Neste contexto a síntese orgânica permite sintetizar moléculas complexas de átomos e moléculas menores. A partir do marco da síntese da ureia por Wöhler, químicos não se ocuparam apenas em reproduzir as moléculas da natureza, mas em criar novas moléculas, e com elas, inovadoras metodologias sintéticas.

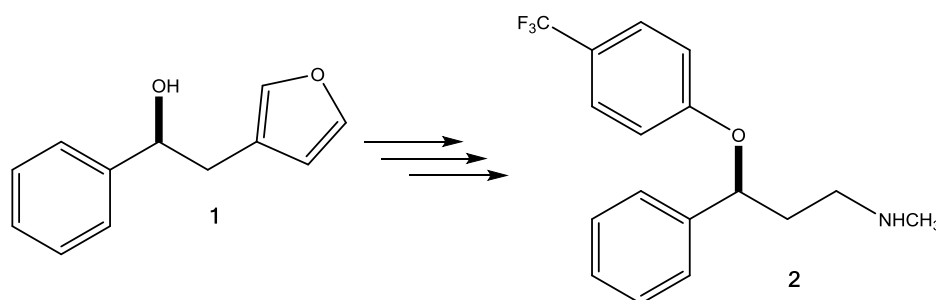
A relevância da síntese orgânica na obtenção de novos compostos já é conhecida, e tem recebido atenção e recursos crescentes ao longo dos anos. Nesse contexto as metodologias para a síntese de compostos enantiomericamente puros ou com alto excesso enantiomérico tem recebido destaque. Louis Pasteur disse: *“O universo é assimétrico e eu estou convencido que a vida, como conhecemos, é um resultado direto da assimetria do universo ou de suas indiretas consequências.”*¹ A quiralidade é inerente nos organismos vivos, e sua importância para o desenvolvimento de metodologias para a síntese de compostos enantiomericamente enriquecidos está ligada à inúmeras áreas, entre elas o desenvolvimento de fragrâncias, aromas, agroquímica e ganha destaque na indústria farmacêutica, onde a necessidade de processos assimétricos é crescente.^{2, 3}

Uma das alternativas para a obtenção de compostos quirais é utilizar reagentes naturais que já contenham quiralidade. Todavia processos catalíticos com o emprego de compostos quirais que transferem estereosseletividade cataliticamente, são preferíveis. Nesse aspecto dominam os processos que envolvem metais de transição, os quais tem recebido muita atenção nas últimas três décadas.⁴

Em 2001, William S. Knowles, Ryoji Noyori e Barry Sharpless dividiram o prêmio Nobel de química por suas contribuições em catálise assimétrica, o que destaca a relevância da área.

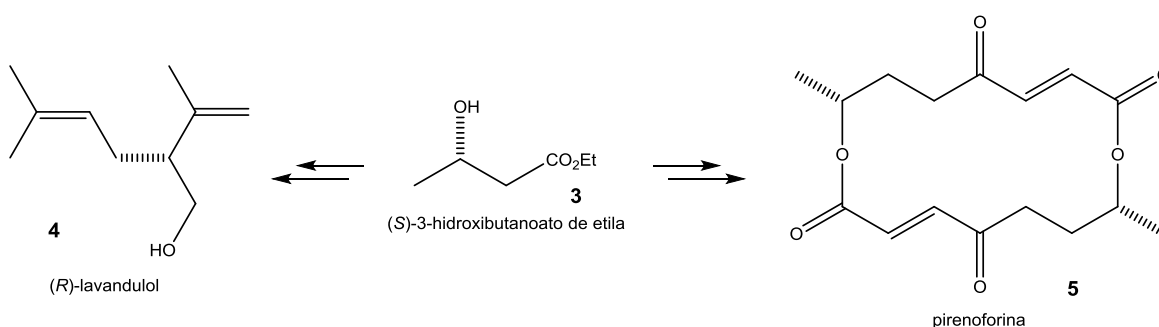
1.1 Álcoois Quirais

Álcoois secundários quirais são encontrados em produtos naturais,⁵ compostos bioativos e apresentam vasta aplicação em química fina, como fármacos,^{6, 7} perfumes,⁸ herbicidas⁹ e semioquímicos.¹⁰ Esta classe de compostos representa também importantes precursores e intermediários sintéticos, como por exemplo o composto **1**, precursor na síntese da (S)-fluoxetina (**2**), sendo de grande interesse acadêmico e industrial metodologias eficientes de obtenção destes compostos(Esquema 1).¹¹



Esquema 1: O álcool quiral secundário (1) como precursor na síntese da (*S*)-fluoxetina (2).

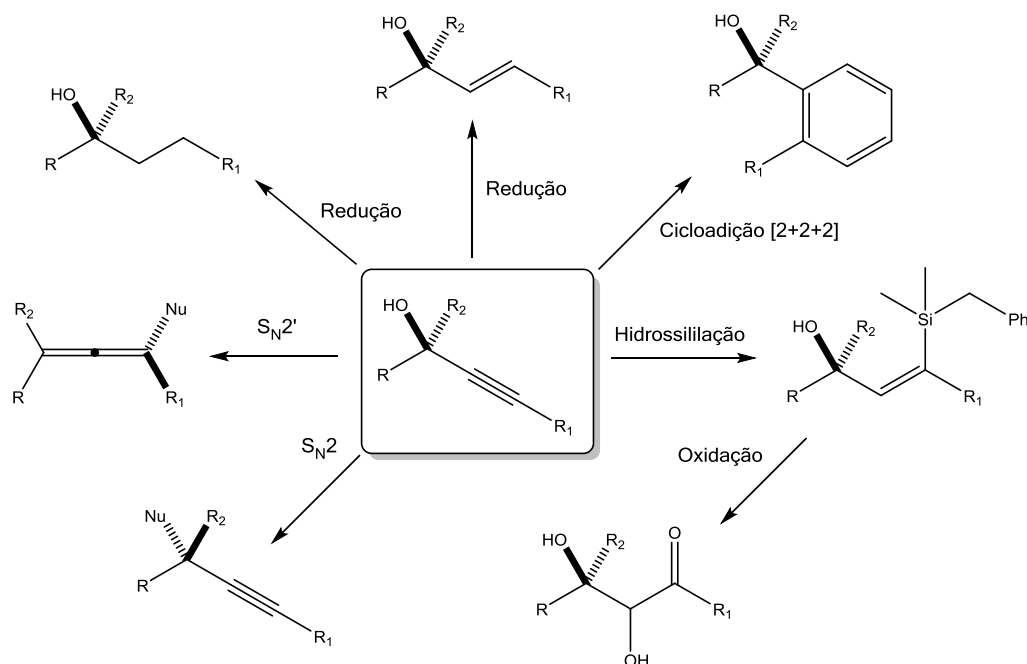
O álcool quiral (*S*)-3-hidroxi-butanoato de etila (3) é bastante utilizado na indústria, atuando como precursor de produtos como o (*R*)-lavandulol (4), utilizado na indústria de perfumes e a pirenoforina (5), um fungicida (**Esquema 2**).



Esquema 2: (*S*)-3-hidroxi-butanoato de etila como precursor sintético da pirenoforina e do lavandulol.

1.1.2 Álcoois Propargílicos Quirais

Álcoois propargílicos quirais são uma classe importante de álcoois, utilizados na síntese de diversos produtos com centros de assimetria como ácidos carboxílicos hidroxilados, carboidratos, produtos farmacêuticos, feromônios, esteroides, prostaglandinas, vitamina E e fungicidas.¹² Sua utilização está atrelada a grande versatilidade de seus grupos funcionais (**Esquema 3**).¹²



Esquema 3: Esquema demonstrando a versatilidade dos alquinóis quirais como precursores sintéticos.

Um grande número de produtos naturais foi sintetizado utilizando alquinóis como intermediários (**Figura 1**), como o chrisogesídeo A (**6**),¹³ bipinatina J (**7**),¹⁴ metilenolactosina (**8**),¹⁵ (+)-ancepsenólídeo (**9**),¹⁶ ácido ocadáico (**10**) entre outros.¹⁷

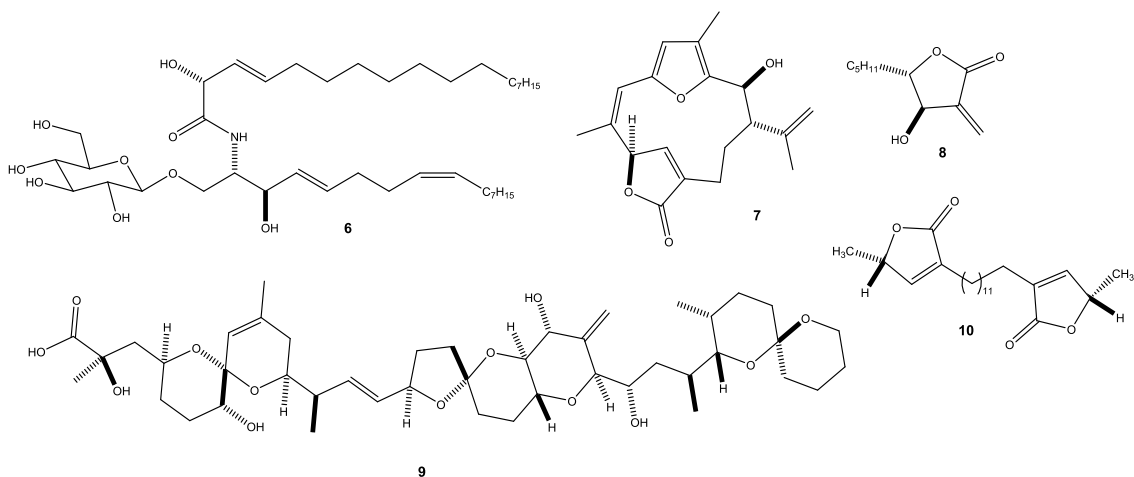


Figura 1: Produtos naturais sintetizados utilizando alquinóis como intermediários.

1.1.3 Álcoois Diarilmetílicos Quirais

Diarilmetanóis são importantes precursores na síntese de compostos com atividade fisiológica como a (+)-(*R,R*)-clemastina (**11**), a (+)-(*R*)-neobenodina (**12**) e a (+)-

(*S*)-clorocarbinoxamina (**13**), que apresentam atividades anti-histamínicas, anticolinérgicas, anestésica e laxativa (**Figura 2**).¹⁸

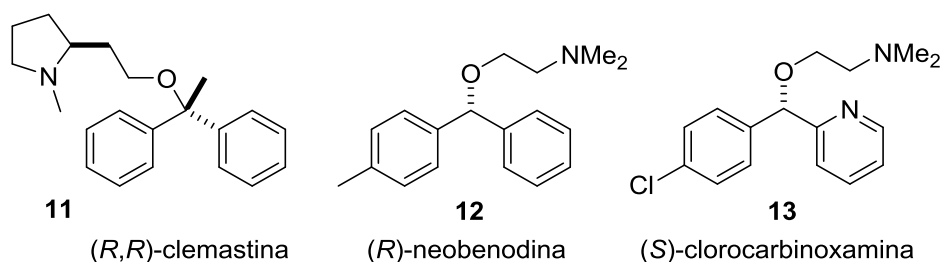


Figura 2: Derivados de diarilmetanóis quirais com atividade fisiológica comprovada.

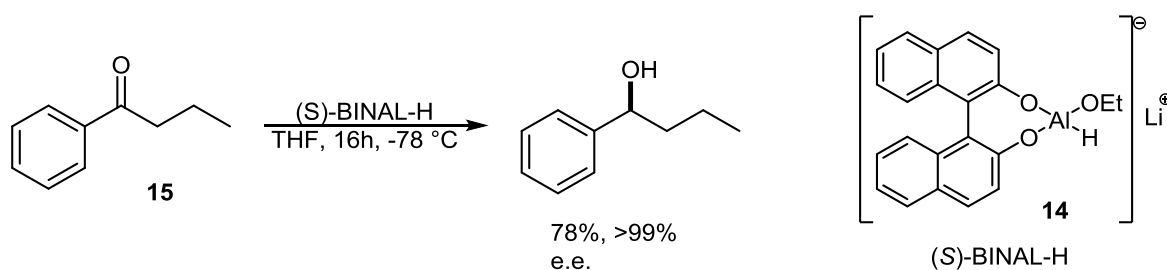
1.2 Metodologias para Obtenção de Álcoois Quirais

Diferentes metodologias sintéticas proporcionam acesso a álcoois quirais. Entre as mais empregadas podemos destacar a redução estereosseletiva de cetonas, a adição estereosseletiva de organometálicos a compostos carbonílicos, resolução enzimática¹⁹ e resolução enzimática dinâmica.²⁰

1.2.1 Redução Estereosseletiva

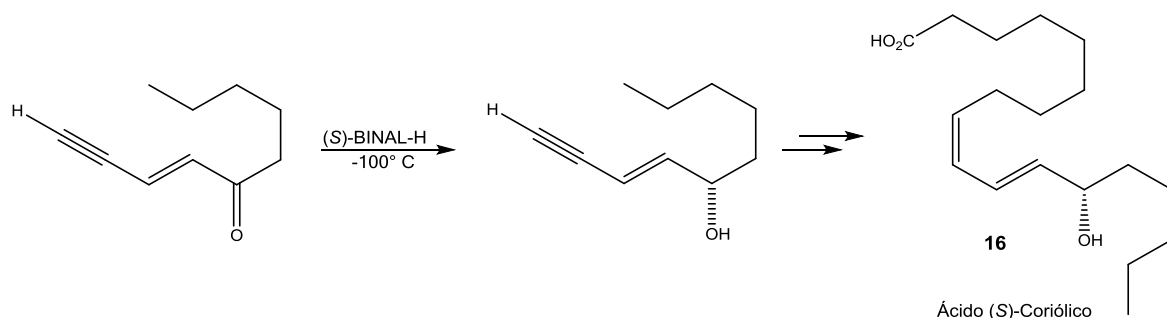
Hidretos de alumínio e boro são amplamente empregados na redução estereosseletiva de compostos carbonílicos. Sua utilização com ligantes quirais, entre eles dióis, e amino álcoois, permitem a modificação estrutural destes hidretos, induzindo estereosseletividade na redução de cetonas.²¹

Na utilização de hidretos de alumínio quirais podemos destacar o BINAL-H, formado a partir da reação *in-situ* do (*R*) ou (*S*)-BINOL com hidreto de lítio e alumínio e posterior adição de etanol, que chega a atingir >99% de excesso enantiomérico na redução de cetonas (**Esquema 4**).²²



Esquema 4: Redução da 1-fenilbutan-1-ona com BINAL-(H)

Pode-se citar como exemplo de aplicação sintética da utilização de (S)-BINAL-H (**14**) na redução de ciclopentenodiona (**15**), com 94% de e.e., que é utilizada como precursor para a síntese de prostaglandinas.²³ Destaca-se também a síntese do ácido (S)-coriólico (**16**),²⁴ importante metabólito do ácido linoleico em plantas e animais com interessantes atividades biológicas, que tem como etapa-chave a obtenção do álcool quiral (94% e.e.) pelo uso do (S)-BINAL-H (**Esquema 5**).



Esquema 5: Utilização do BINAL-H na síntese do ácido (S)-Coriólico.

Boranos redutores representam uma classe de compostos de grande aplicação em reduções estereosseletivas apresentando excelentes resultados.²⁵ Boranos derivados do α -pineno já foram amplamente estudados, como o primeiro agente redutor quiral bem sucedido, o alpino-borano (Alpine-borane, comercializado pela Aldrich®) ou β -isopinocanfeil-9-borabicyclo [3.3.1] nonano (**17**) (**Figura 3**), utilizado por Midland e colaboradores²⁶ para preparar álcoois quirais pela redução de aldeídos deuterados, cetonas aromáticas e acetilênicas. Esta borana além de ser estereosseletiva também é quimiosseletiva, podendo reduzir seletivamente um aldeído na presença de uma cetona.²⁷

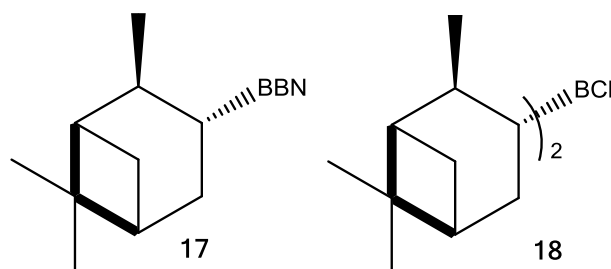
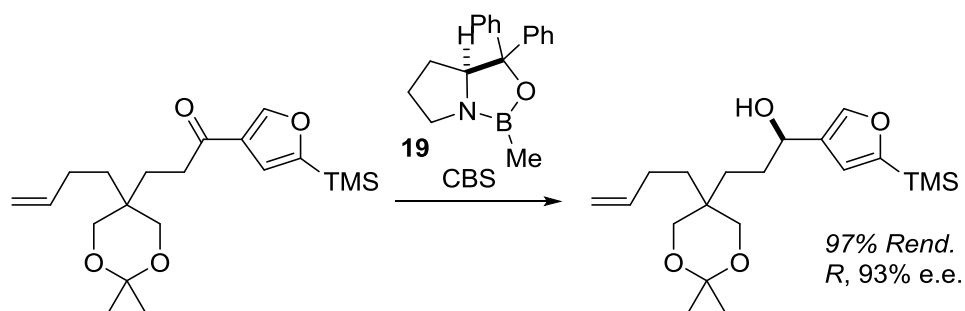


Figura 3: Alpino-borano 17 e Ipc_2BCl 18.

O Ipc_2BCl (sendo Ipc = diisopinocaneila, derivado do α -pineno) (**18**) possui diversas aplicações sintéticas na redução de cetonas, como na preparação do princípio ativo do medicamento PROZAC.²⁸ Diversas outras aplicações do organoborano **18** em síntese total são notórias, como a redução de cetonas α,β -acetilênicas com e.e. excelentes (de 96 a 99%).²⁷

Corey e colaboradores desenvolveram um reagente redutor muito eficiente, obtido a partir da prolina, denominado catalisador de Corey-Bakshi-Shibata (CBS, **19**, **Esquema 6**)²⁹ hoje disponível comercialmente. O CBS atua eficientemente nas reduções em quantidades catalíticas (5-10 % molar) obtendo-se excelentes excessos enantioméricos (>95 %). Os catalisadores deste tipo podem ser armazenados e manipulados sem complicações e são também mais facilmente preparados. Como exemplo de aplicação, podemos citar a síntese de um intermediário do produto natural azadiractina com excesso enantiomérico de 93% utilizando o CBS (**Esquema 6**).³⁰



Esquema 6: Síntese estereosseletiva de um intermediário da azadiractina via redução com reagente CBS.

1.2.3 Adição Estereosseletiva de Compostos Organozinco à Carbonilas

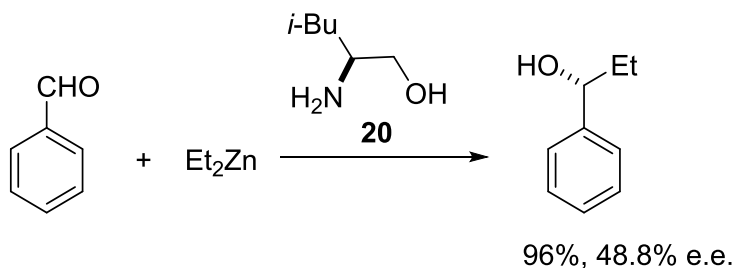
Compostos organometálicos tem sido extensivamente estudados sendo inúmeras suas contribuições para a ciência. Um marco na química de organometálicos e na síntese orgânica foi a descoberta dos reagentes organomagnésio, também conhecidos como

reagentes de Grignard, feita por Grignard há mais de 100 anos.³¹ Reagentes de Grignard, assim como reagentes organolítio, adicionam rapidamente à carbonilas levando à obtenção de álcoois. Compostos organozinco em contrapartida são menos reativos, apresentando maior tolerância com grupamentos funcionais, e podem ser transmetalados com outros metais como paládio, níquel e cobre.³² A combinação destas características torna os compostos organozinco reagentes versáteis, que encontram aplicação em importantes metodologias sintéticas (como exemplos o acoplamento cruzado de Negishi³³ e a reação de Reformatsky³⁴).

Devido a sua menor reatividade quando comparados com reagentes organolítio e organomagnésio, os equivalentes de zinco adicionam a carbonilas preferencialmente quando ativados por ligantes que aumentam sua reatividade. A utilização de ligantes quirais adequados permite que a adição ocorra com estereosseletividade. A adição estereosseletiva de compostos organozinco à carbonilas é uma das metodologias mais utilizadas na obtenção de álcoois quirais, e uma reação extensivamente estudada na literatura.³⁵⁻³⁸

1.2.3.1 Adições Estereosseletivas de Dialquilzinco a Aldeídos

Oguni e colaboradores publicaram a primeira adição estereosseletiva de um organozinco a aldeídos em 1984. O grupo utilizou quantidade catalítica do amino álcool (S)-leucinol (**20**) na adição de dietilzinco ao benzaldeído obtendo 49% de excesso enantiomérico (**Esquema 7**).³⁹



Esquema 7: Adição estereosseletiva de Et_2Zn ao benzaldeído utilizando (S)-leucinol como ligante.

Posteriormente, em 1986, Noyori e colaboradores publicaram o primeiro processo com altos excessos enantioméricos utilizando (2S)-3-*exo*-(dimetilamino)isborneol (DAIB, **21**) (**Figura 4**), obtendo rendimentos de até 98% e e.e. de até 98%.⁴⁰ Em seus estudos Noyori demonstrou que a alquilação ocorre apenas com dietilzinco em excesso com

relação ao ligante quiral, o que levou ao desenvolvimento da proposta mecanística envolvendo dois equivalentes de dietilzinco no curso da adição (**Esquema 8**).⁴¹ Nesta proposta, para a adição de dietilzinco, inicialmente a hidroxila do amino álcool (**22**) é desprotonada, liberando uma molécula de etano, enquanto uma unidade de etilzinco se liga ao amino álcool (**23**). Uma segunda unidade de dietilzinco se liga a um par de elétrons não ligante do oxigênio (**24**), transferindo carga eletrônica para o zinco, aumentando a nucleofilicidade dos grupamentos etila. A carbonila então se aproxima do zinco preferencialmente pela face menos impedida (**25**), ocorrendo então o ataque nucleofílico da etila conforme apresentado no **Esquema 8**.⁴¹

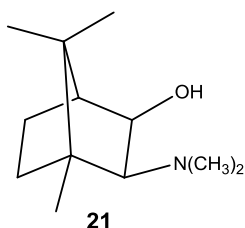
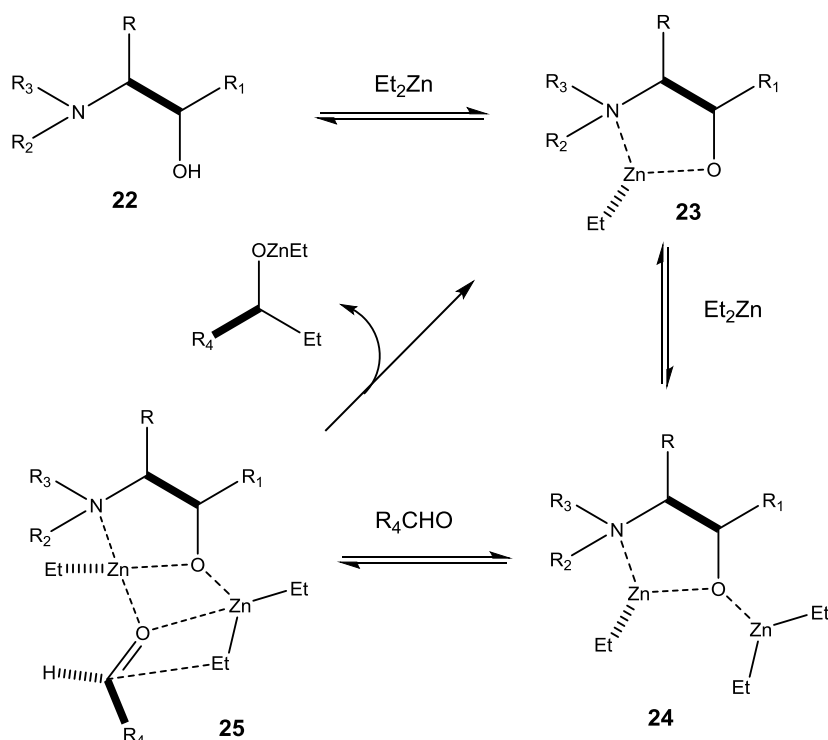


Figura 4: (2*S*)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol (DAIB).



Esquema 8: Mecanismo proposto por Noyori para adição de dietilzinco a aldeídos na presença de um ligante amino álcool.

Após as publicações de Noyori utilizando o DAIB, inúmeros trabalhos foram publicados desenvolvendo e avaliando ligantes para a adição de reagentes dialquilzinco, majoritariamente dimetil e dietilzinco.^{35, 36, 42}

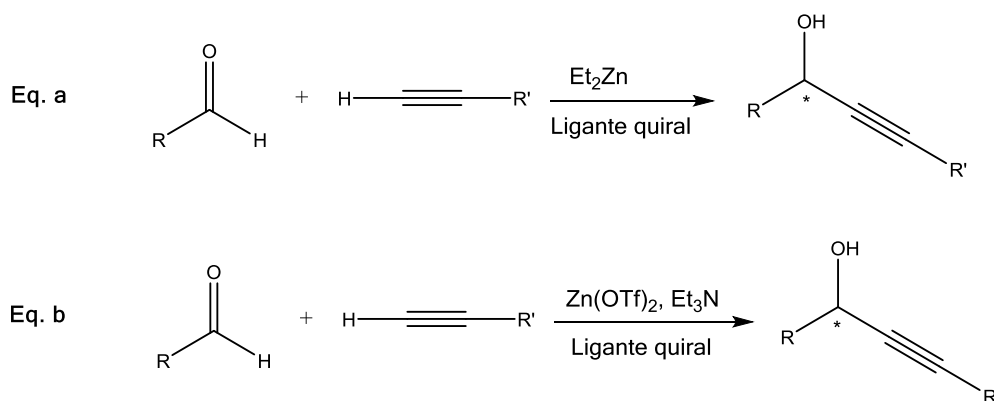
1.2.3.2 Alquinilações Estereosseletivas de Aldeídos Utilizando Compostos Organozinco

A acidez do hidrogênio terminal de um alquino permite o preparo de derivados metálicos *in situ* (Esquema 9, Eq.a), que quando utilizados como nucleófilos podem adicionar a compostos carbonílicos, fornecendo álcoois propargílicos. Assim como na adição de compostos dialquilzinco, a adição de reagentes alquinilzinco utilizando ligantes quirais cria uma nova ligação carbono-carbono e ao mesmo tempo pode gerar um novo centro estereogênico. Essa metodologia tem demonstrado ótimos resultados e recebido grande atenção.^{12, 43, 44}

Soai e colaboradores foram os primeiros a relatar a adição de compostos alquinil zinco a aldeídos e obteve estereosseletividade modesta, de até 35%.⁴⁵ Soai utilizou solventes etéreos na formação do composto organozinco, porém, hoje se sabe que estes solventes prejudicam a adição de compostos organozinco, envolvendo fatores como solvatação do organozinco e oxofilicidade do zinco.

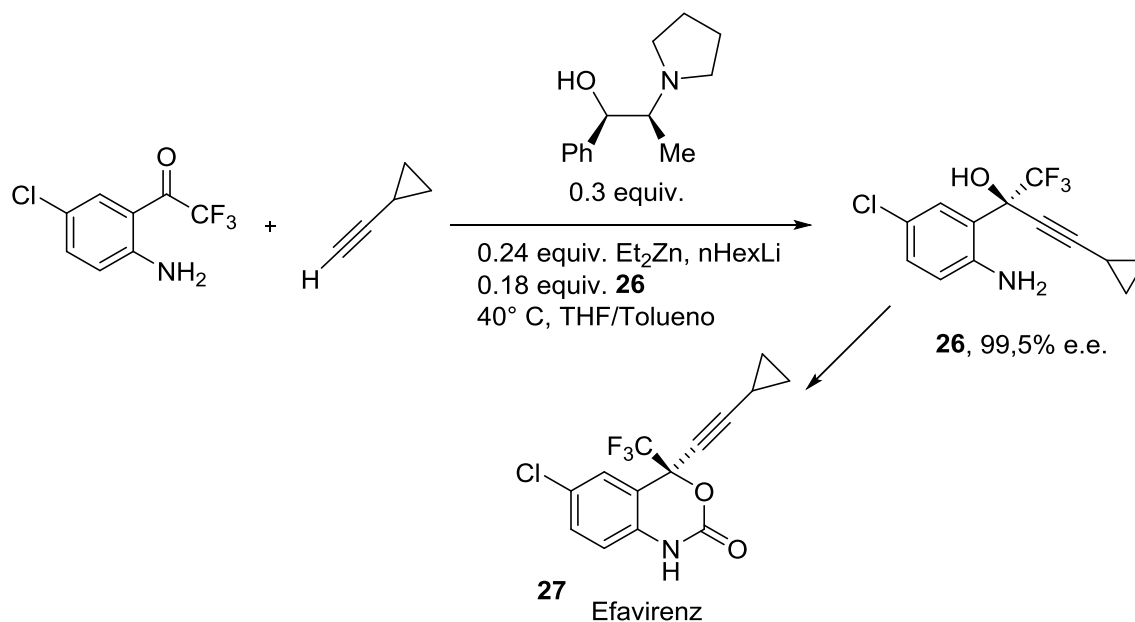
Li e colaboradores demonstraram possível a geração de compostos alquinil zinco em solventes apolares e temperatura ambiente pela adição de um ligante amino álcool já na etapa de geração do organozinco acetilênico.⁴⁶ Após o estudo de Li, inúmeros estudos foram publicados avaliando ligantes para esta metodologia.⁴⁴

Em 2000 o grupo de Carreira publicou a primeira metodologia de geração e adição de um composto alquinil zinco via sal de zinco⁴⁷ (Esquema 9, Eq. b). Esta metodologia apresenta várias vantagens, quando comparada às adições utilizando dietilzinco, já que não faz uso de reagentes pirofóricos como o dietilzinco, e pode ser conduzida sem purificação prévia dos reagentes e solventes. Os autores também demonstram que a metodologia é tolerante à umidade e ao oxigênio, tendo sido executada com solventes grau P.A. (aproximadamente 300 ppm H₂O), em ar atmosférico.^{47, 48}



Esquema 9: Adição estereosseletiva de alquinos a aldeídos via dietilzinco (Eq. a) e alquinilação utilizando as condições de Carreira (Eq. b).

Apesar de algumas publicações questionarem a reprodutibilidade e aplicabilidade desta metodologia, onde fatores como umidade e cristalografia do triflato de zinco são colocados em questão,⁴⁹ são relatadas diversas aplicações em sínteses totais.⁵⁰ Entre elas o grupo de Carreira publicou em 2011 a síntese do antirretroviral Efavirenz[®] (**27**), utilizado no tratamento da AIDS, pela adição de um alquino utilizando um amino álcool quiral como ligante (Esquema 10).⁵¹



Esquema 10: Síntese do Efavirenz[®].

A adição de alquinos à carbonilas via sal de zinco também foi aplicada com sucesso na síntese de vários produtos naturais como o (*R*)-estrongilodiol A (**28**),⁵² a epoxomicina (**29**),⁵³ a oximidina II (**30**)⁵⁴ e a (+)-gigantecina (**31**) (Figura 5).⁵⁵

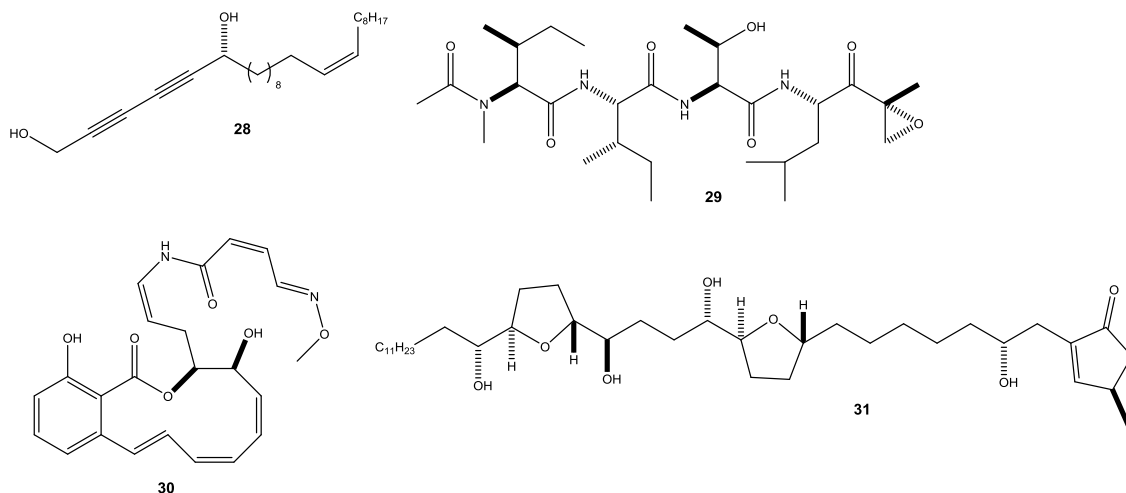


Figura 5: Produtos naturais cuja rota sintética envolveu a adição estereosseletiva de alquinos terminais à carbonilas via sal de zinco.

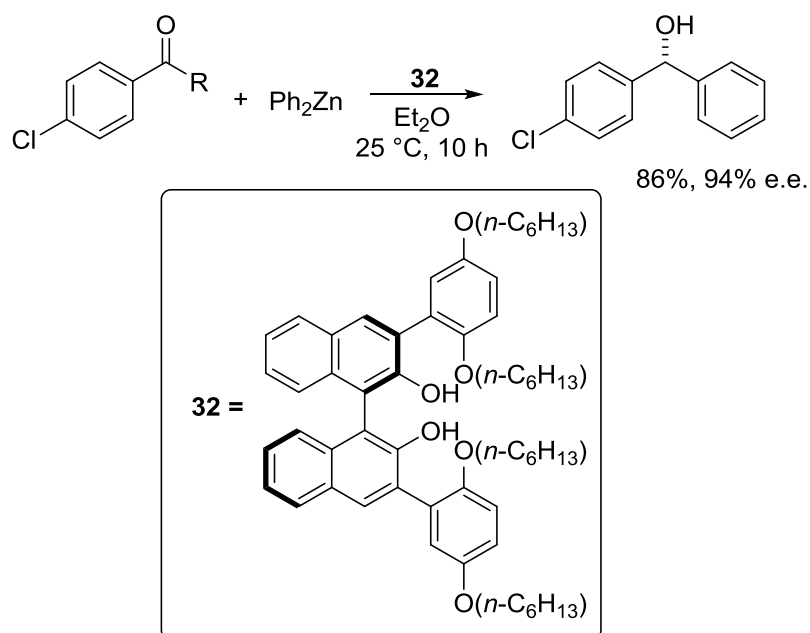
1.2.3.3 Arilações Estereosseletivas de Aldeídos via Compostos Organozinco

Metodologias de arilação empregando metais pesados como rutênio,⁵⁶ níquel⁵⁷ e ródio,⁵⁸ apresentam ótimos resultados, porém, o procedimento empregando compostos organozinco é o mais estudado.³⁸ Além disso a metodologia que emprega reagentes organozinco apresenta vantagens para a indústria farmacêutica, tendo em vista que o limite para contaminação de zinco no fármaco é muito superior do que para os demais metais de transição citados anteriormente.⁵⁹

Assim como já abordado para grupamentos alquila e alquinila, arilações estereosseletivas foram estudadas utilizando reagentes organozinco e ligantes quirais. A partir dos estudos de Fu, uma série de ligantes foram avaliados para esta metodologia fazendo uso de difenilzinco comercial (**Esquema 11**).³⁸

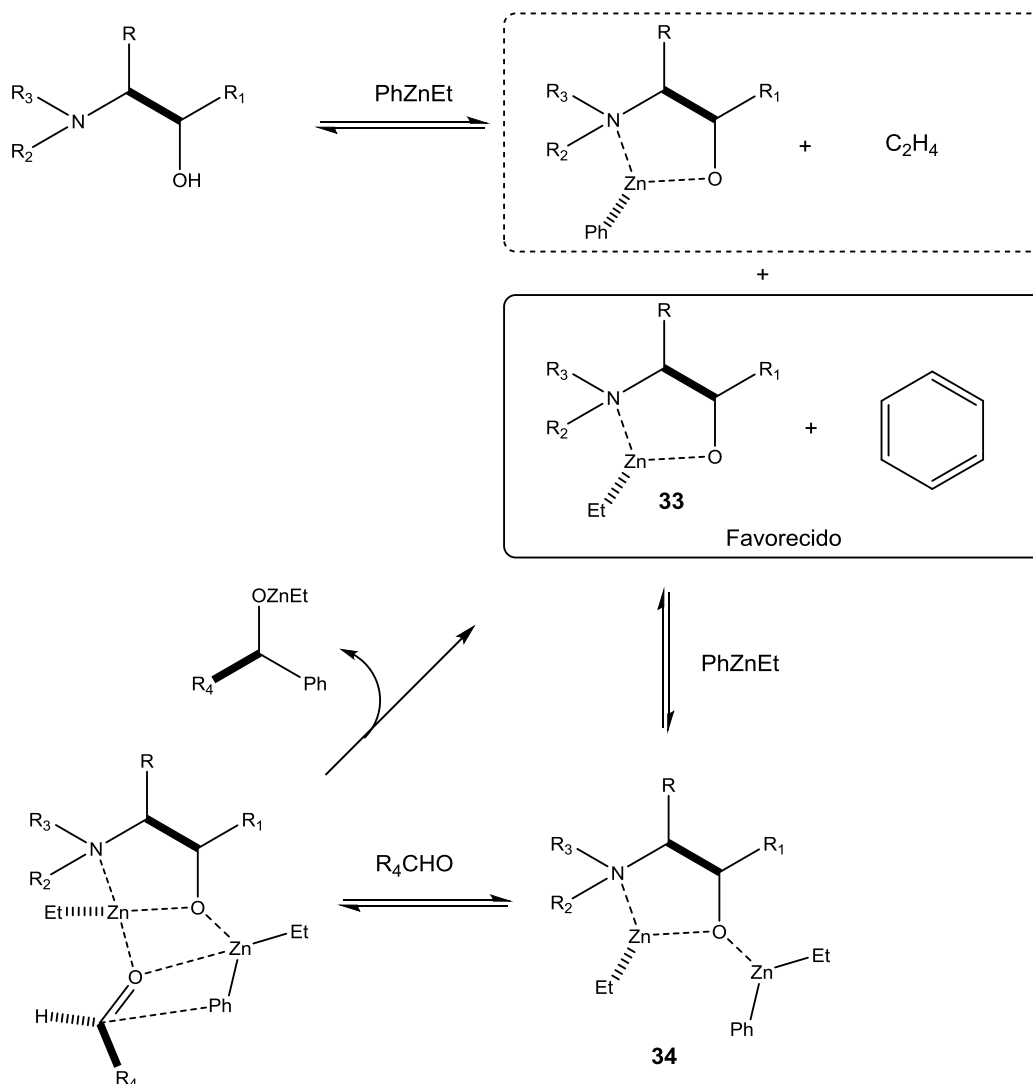
Esta metodologia apresenta algumas desvantagens. Difenilzinco, ao contrário de dialquilzinco adiciona a aldeídos rapidamente, sem a necessidade da presença de um ligante quiral; portanto, a estereosseletividade do processo é comprometida. Outro ponto relevante é o fato que apenas um grupamento fenila é transferido, não apresentando boa economia atômica. Além disso, difenilzinco é um reagente de elevado custo.

O primeiro relato da arilação estereosseletiva de aldeídos via organozinco veio de Pu, utilizando ligantes derivados do BINOL obtendo altos rendimentos e estereosseletividade (**Esquema 11**).⁶⁰



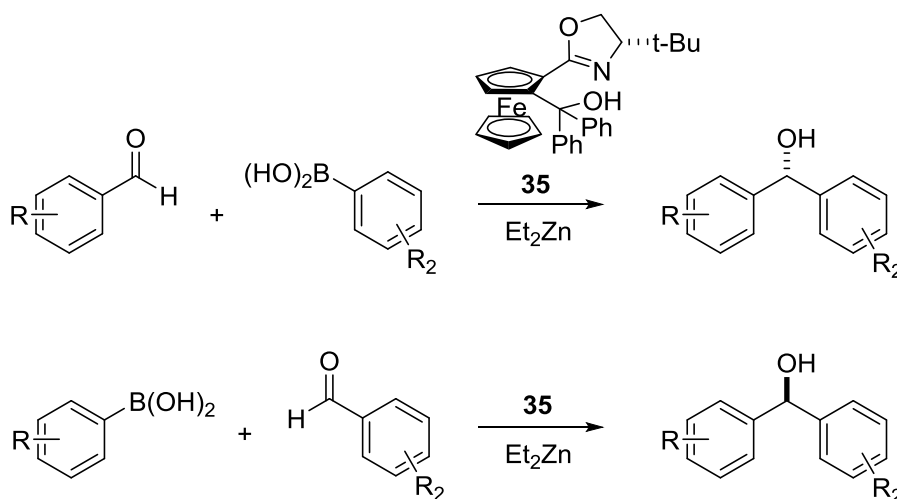
Esquema 11: Arilação estereosseletiva do p-clorobenzaldeído utilizando difenilzinco e ligante derivado do BINOL.

Bolm e colaboradores observaram que a adição de dietilzinco à reação de arilação, leva à formação do etilfenilzinco, que possui menor reatividade do que o difenilzinco, portanto melhora a estereosseletividade. Além de melhorar o desempenho, reduz o custo da reação, uma vez que o dietilzinco é mais barato do que o difenilzinco. Com essa metodologia os autores obtiveram ótimos rendimentos e excessos enantioméricos.⁶¹ Novamente os estudos mecanísticos apontam para os modelos postulados por Noyori, onde uma primeira unidade de etilfenilzinco reage com o ligante formando um intermediário cíclico (**33**), então uma segunda unidade de etilfenilzinco se coordena ao ligante (**34**) e é responsável pela transferência do nucleófilo. Estudos utilizando teoria de densidade funcional (DFT) sugerem que o intermediário cíclico com a etila ligada ao zinco é favorecido no decorrer da reação (Esquema 12).^{62, 63}



Esquema 12: Etapas envolvidas na arilação estereosseletiva de aldeídos utilizando etilfenilzinco.

A pouca disponibilidade de reagentes diarilzinco aliada ao preço do difenilzinco continuavam sendo limitações para esta metodologia. Em 2002 Bolm e Rudolph publicaram a arilação de aldeídos utilizando ácidos borônicos como fonte de arila, através da transmetalção boro-zinco (Esquema 13).⁶⁴ Este sistema permite a exploração de diferentes substituintes na posição arila do ácido borônico, já que tais compostos são comercialmente disponíveis. Além disso, esta metodologia permite a obtenção dos dois enantiômeros utilizando um mesmo ligante (**35**) pela escolha de aldeído e ácido borônico (Esquema 13).



Esquema 13: Esquema geral da arilação de aldeídos utilizando ácidos borônicos como fonte de arila e a possibilidade da obtenção dos dois enantiômeros do produto utilizando o mesmo ligante.

Braga e colaboradores desenvolveram uma série de ligantes para a arilação estereosseletiva de aldeídos utilizando ácidos borônicos obtendo rendimentos e e.e. entre bons e ótimos.^{65, 66} A maior limitação destes ligantes foi o tempo de reação, e na tentativa de reduzi-lo, os autores utilizaram irradiação de micro-ondas tanto na etapa de geração do etilarilzinc, como na etapa de adição, e conseguiram reduzir o tempo de reação de 24 horas para 15 minutos.⁶⁷

1.3 Química em Fluxo

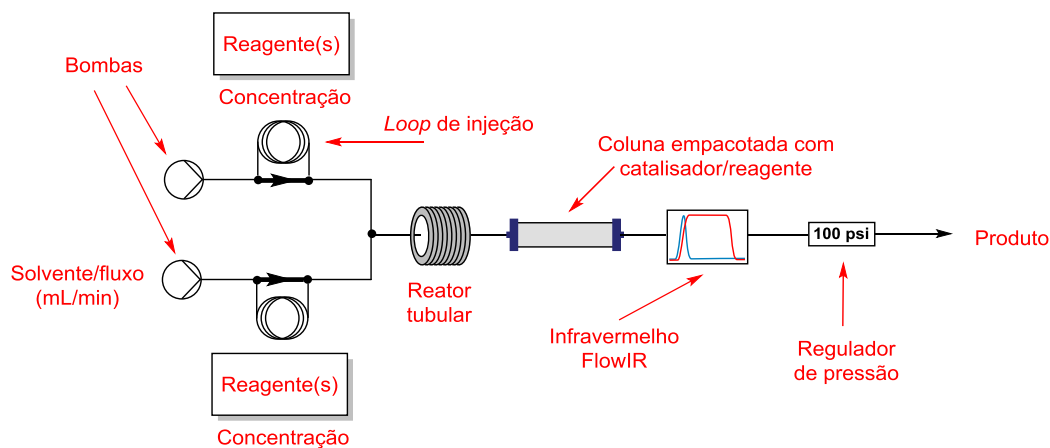
O campo da síntese orgânica se desenvolveu muito nas últimas décadas. Atualmente, um químico moderno é desafiado com problemas relacionados à sustentabilidade, segurança e a busca por novas metodologias de síntese. Seguindo essa linha, valores como economia atômica, diminuição do número de etapas, utilização de solventes menos tóxicos, e o emprego de catalisadores renováveis e mais eficientes têm guiado o futuro da síntese química.⁶⁸

Tradicionalmente etapas sintéticas são realizadas em bateladas, onde os reagentes são transformados passo-a-passo em produtos, normalmente sendo extraídos e purificados por métodos dispendiosos a cada etapa.

Nas sínteses em fluxo contínuo, as reações ocorrem linearmente em sistemas onde os reagentes solubilizados ou dispersos são bombeados por tubos inertes conectados entre si. A síntese pode ser planejada de modo a não necessitar purificação dos intermediários, e mesmo que seja necessária uma purificação, a mesma pode ser

realizada dentro do sistema de fluxo contínuo, pela utilização de técnicas de purificação em-linha.

O **Esquema 14** apresenta um esquema geral utilizando a simbologia dos diagramas de fluxo contínuo, que são utilizados ao decorrer deste documento.



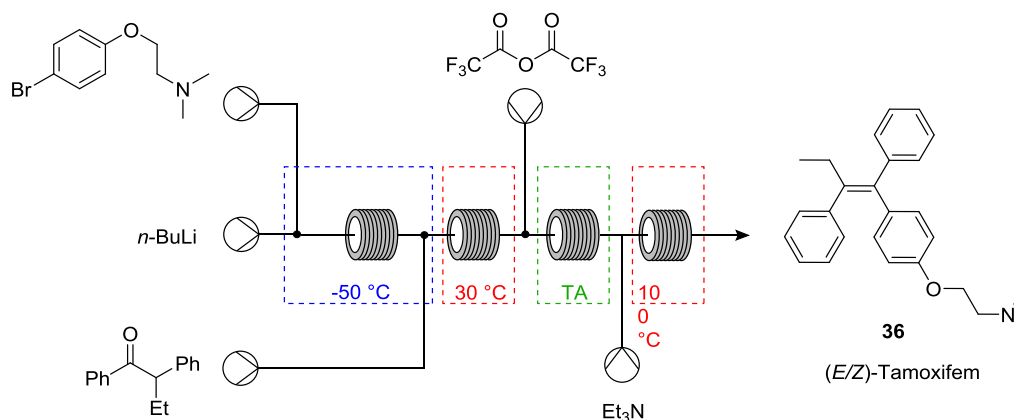
Esquema 14: Representação básica de um diagrama de fluxo contínuo e seus constituintes.

A síntese em fluxo contínuo apresenta diversas vantagens, como a diminuição da utilização de solventes, diminuição ou eliminação de processos de extração e purificação, utilização mais segura de altas temperaturas e pressões ou reagentes perigosos, e aumento da eficiência em processos interfaciais, como transferência de calor. Devido a todas as vantagens apresentadas, as reações em fluxo contínuo já são realidade nas indústrias farmacêuticas, e vem ganhando cada vez mais espaço na indústria química em geral.⁶⁹

Compostos e intermediários instáveis representam um grande desafio em metodologias sintéticas, e métodos de síntese em fluxo contínuo têm contribuído muito nessa área, abrindo caminhos e perspectivas para a exploração destes compostos.⁷⁰

A instabilidade de determinados sistemas pode ser proveniente de processos altamente exotérmicos. Nesses casos, reatores em fluxo desempenham um papel importante, melhorando muito os processos de transferência de calor e a homogeneidade geral do sistema. Regularmente, reações rápidas e exotérmicas, que funcionam bem em escala de bancada e batelada apresentam problemas de reprodutibilidade e rendimento quando sua escala é aumentada. Para resolver o problema usualmente se utilizam diluições e adições lentas em baixa temperatura. Utilizando micro reatores tubulares em fluxo contínuo pode-se aumentar muito a superfície de contato do meio reacional, melhorando a dissipação de calor e a homogeneidade do sistema. Reatores tubulares de materiais como aço inoxidável auxiliam no processo. Murray e colaboradores realizaram

a síntese do (*E/Z*)-Tamoxifem (**36**) em multi etapas envolvendo o emprego de reagentes organometálicos de magnésio e lítio (Esquema 15). Este trabalho agregou segurança na utilização de compostos organometálicos, que foram consumidos no sistema fechado e com o controle de temperatura. O sistema empregou 4 diferentes temperaturas, entre -50 °C e 100 °C, controlando assim a reatividade em suas respectivas etapas.⁷¹

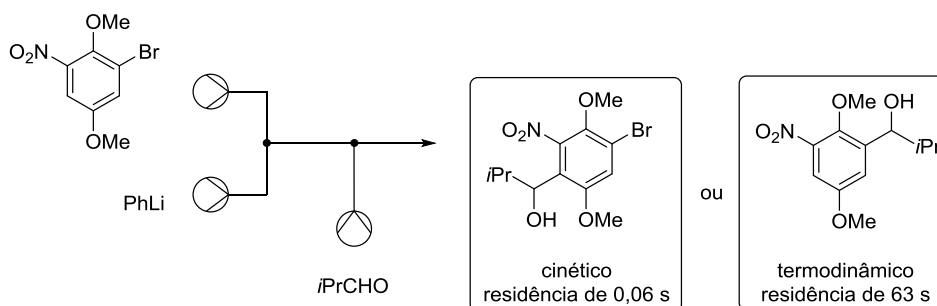


Esquema 15: Síntese do (*E/Z*)-Tamoxifem em fluxo contínuo.

Ainda com relação ao controle de temperatura, Newby desenvolveu uma plataforma de baixa temperatura que inclui regiões de pré resfriamento dos reagentes, e fez uso de temperaturas de até -60 °C.⁷²

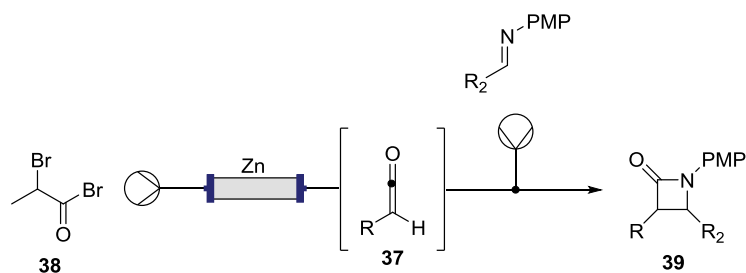
Utilizando um micro reator em fluxo, Yoshida foi capaz de realizar a carbolitiação assimétrica de eninos conjugados. Nesse processo o intermediário organolítio quiral epimeriza rapidamente. A química em fluxo permitiu inibir a epimerização com um controle preciso do tempo de residência do intermediário instável.⁷³

Em outro trabalho, Yoshida demonstrou que utilizando reatores em fluxo contínuo, que devido ao preciso controle do tempo de residência, é possível direcionar a reação com fenil-lítio para o produto cinético ou termodinâmico (Esquema 16).⁷⁴



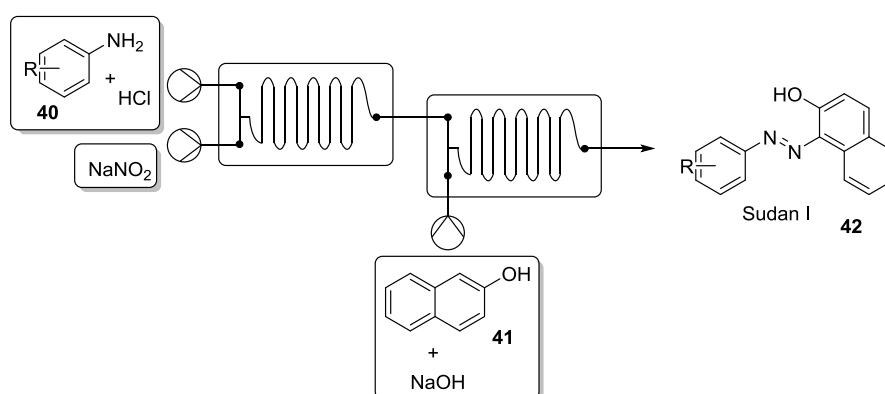
Esquema 16: Controle do produto cinético ou termodinâmico utilizando micro reator em fluxo contínuo.

Cetenos são compostos versáteis, sendo cetenos secundários relativamente fáceis de serem preparados. Todavia, cetenos primários são altamente reativos e de síntese e isolamento difíceis. O grupo de Ley usufruiu da química em fluxo para gerar cetenos primários (**37**) *in situ*, pela desalogenização de haletos de acila bromados (**38**) na posição alfa, e subsequente reação com iminas para formar β -lactamas (**39**, Esquema 17).⁷⁵



Esquema 17: Produção de cetenos primários em fluxo contínuo.

Entre outros exemplos que exploram intermediários instáveis e perigosos, destaca-se a obtenção e utilização de compostos diazônios. Sais de diazônio são termicamente instáveis e podem liberar grandes volumes de gás nitrogênio sob as condições reacionais, o que levanta aspectos de segurança em sua utilização. Desde o primeiro relato da síntese e utilização *in situ* de sais de diazônio em reatores de fluxo contínuo, várias alternativas são apresentadas na literatura. O primeiro relato vem do grupo de Mello, que formou o sal arildiazônio com anilina (**40**) e nitrito de sódio em um reator do tipo *nanochip*, que foi interceptado por uma solução de β -naftol (**41**) com hidróxido de sódio para obtenção de um corante azo Sudan I (**42**, Esquema 18).⁷⁶ Outros exemplos exploram compostos diazônio em reações de Heck,⁷⁷ Stadler-Ziegler,⁷⁸ entre outras.⁷⁹⁻⁸²



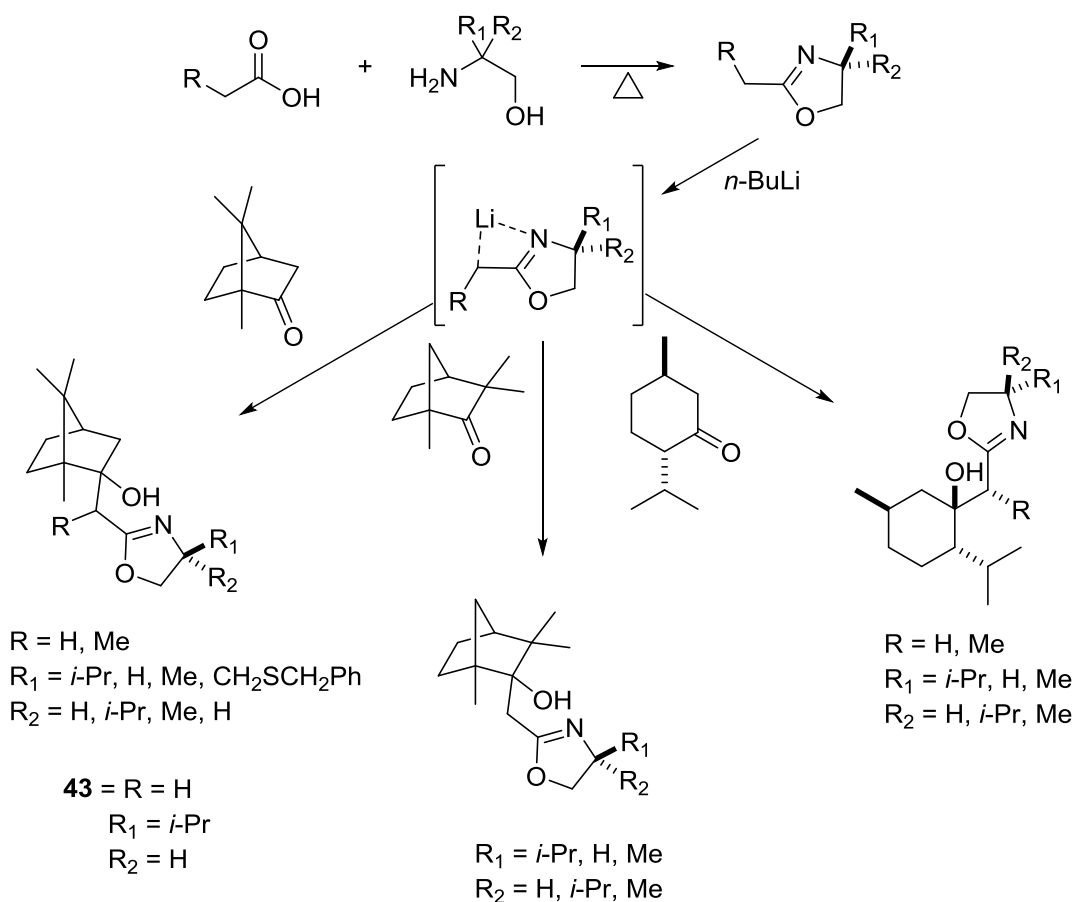
Esquema 18: Sistema para síntese do corante azo Sudan I via sal de diazônio em *nanochip*.

A química em fluxo contínuo se destaca como ferramenta que abre caminhos às metodologias não acessíveis ou problemáticas em batelada.⁸³⁻⁸⁵

Apesar de todas as vantagens apresentadas a química em fluxo ainda apresenta desafios. Problemas na utilização de sólidos, especialmente em suspensões e emulsões, reações que produzem gases, compatibilidade dos materiais utilizados e a necessidade de um equipamento dedicado são algumas das limitações encontradas nesta área de pesquisa.

1.4 Ligantes β -hidroxioxazolínicos

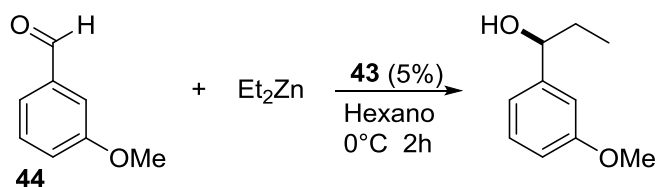
A adição estereosseletiva de compostos organozinco a aldeídos vem sendo estudada pelo nosso grupo.^{86, 87} Estudos anteriores levaram à obtenção de diversas β -hidroxioxazolininas inéditas (**Esquema 19**), que foram avaliadas como ligantes na adição de dietilzinco a aldeídos.⁸⁶



Esquema 19: Sínteses de β -hidroxioxazolininas quirais para aplicação na adição estereosseletiva de compostos organozinco.

Os compostos sintetizados são atrativos, pois foram obtidos em duas etapas a partir de reagentes comerciais e acessíveis. As oxazolinas foram obtidas pela reação de um ácido carboxílico com um amino álcool. Amino álcoois derivados de aminoácidos naturais forneceram um centro estereogênico na posição 4-oxazolinica, enquanto que cetonas naturais como cânfora, fencona e mentona serviram como uma segunda fonte de assimetria na construção do ligante. A reação da oxazolina com *n*-butil-lítio e subsequente adição à cetonas naturais produziram as β -hidroxioxazolinas desejadas (**Esquema 19**).

Todas as β -hidroxioxazolinas utilizadas induziram estereosseletividade na adição de dietilzinco a aldeídos, com destaque para **43** que chegou a 93% de e.e. na adição de dietilzinco ao *m*-metoxibenzaldeído (**44**, Esquema 20, resultados não publicados).



Esquema 20: Adição de dietilzinco ao *m*-metoxibenzaldeído utilizando **43** como ligante.

Estes resultados demonstraram o potencial dos ligantes desenvolvidos para aplicação em outras metodologias de catálise assimétrica.

1.5 Diazocompostos

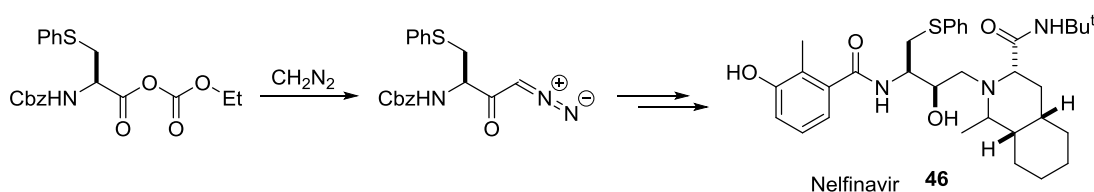
Compostos que apresentam grupamento diazo ou diazocompostos são blocos de construção sintética extremamente versáteis, e altamente reativos, permitindo uma vasta gama de transformações estruturais de forma rápida e altos rendimentos que, portanto, atraem a atenção da comunidade científica.⁸⁸ Acompanhando o interesse pela reatividade do grupamento diazo, está a atenção voltada aos protocolos para a preparação deste grupo funcional.

Neste contexto, a utilidade química dos compostos diazo pode ser exemplificada na utilização de diazos para formação de carbenos, via perda de nitrogênio molecular por tratamento térmico ou fotoquímico.⁸⁸ Pode-se também acessar complexos metal-carbeno, cuja reatividade geralmente envolve alta quimio e regioseletividade.⁸⁹ Cicloadições 1,3-

dipolar com diferentes dipolarófilos permitem a síntese de heterociclos como pirazóis e pirazolinas.^{90,91}

Diazocompostos estão atrelados a aspectos de segurança, tendo em vista que o diazometano, um excelente agente de metilação, possui também considerável periculosidade, sendo volátil, tóxico, carcinogênico e explosivo. É possível encontrar relatos de acidentes na literatura.⁹² Apesar disso, diazocompostos como diazoacetato de etila são utilizados em escala multimolar na indústria.⁹³

A química em regime de fluxo contínuo surge como uma ótima opção para o manejo de reagentes desse tipo, tendo em vista que eles podem ser gerados e utilizados subsequentemente em quantidades localmente pequenas, eliminando-se assim os riscos associados ao manejo destes compostos em grandes quantidades. Na última década diversos relatos da síntese e sendo utilização de produtos contendo grupamento diazo em fluxo contínuo foram relatados⁹⁴⁻¹⁰¹ e destacados em recentes artigos de revisão.^{95,96} Entre eles se ressalta o trabalho dos pesquisadores da Phoenix Chemicals que desenvolveram um processo capaz de produzir e consumir diazometano anidro continuamente em uma escala de 60 t por ano. O sistema relatado utiliza *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluenosulfonamida (Diazald, **45**) em DMSO e uma solução aquosa de KOH para a produção do diazometano, que é extraído da fase aquosa por um fluxo de nitrogênio que leva a um frasco reacional. Esta metodologia foi desenvolvida como parte de um processo contínuo multietapas para a síntese de inibidores da HIV protease, como o Nelfinavir (**46**, Esquema 21).⁹⁴



Esquema 21: Síntese do inibidor da HIV protease Nelfinavir utilizando diazometano.

O grupo do professor Oliver Kappe da Universidade de Graz explorou uma abordagem muito interessante na produção e utilização de diazometano anidro. Utilizando uma adaptação de reator do tipo tubo-em-tubo (**Figura 6**),¹⁰² uma solução metanólica de Diazald (**45**) e KOH foi bombeada pelo tubo interno no reator (Teflon AF-2400) enquanto uma solução com o substrato desejado foi bombeada pelo tubo externo (PTFE). Esta configuração permitiu a preparação e consumo do diazometano em um único reator. Utilizando esse processo o grupo realizou esterificações, ciclopropanações e cicloadições (Esquema 22).¹⁰³

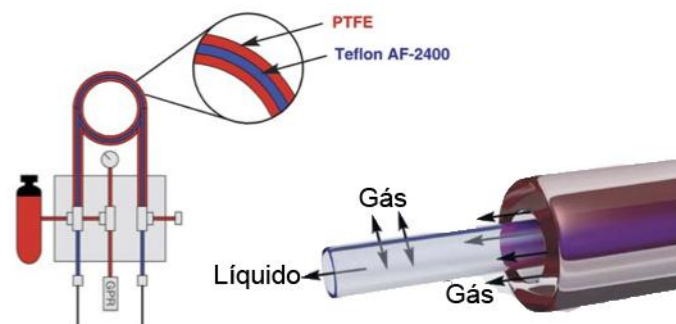
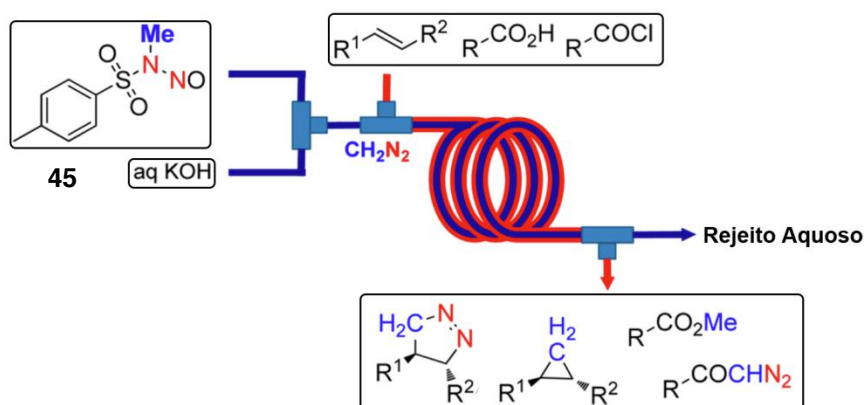


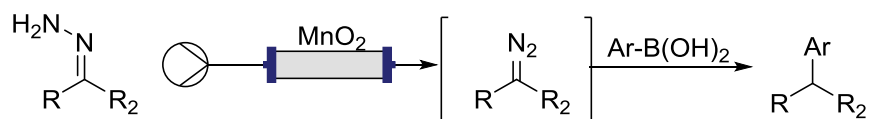
Figura 6: Reator do tipo Tubo-em-tubo.



Esquema 22: Produção e utilização de diazometano em um reator do tipo tubo-em-tubo.

Os reatores tubo-em-tubo revolucionaram a utilização de reagentes gasosos, especialmente os perigosos e com odores irritantes, e já foram aplicados em inúmeros processos.¹⁰⁴

O grupo do professor Steven Ley, relatou a produção de compostos diazo em fluxo contínuo a partir de hidrazonas, pela oxidação com dióxido de manganês. O composto diazo formado foi utilizado no acoplamento cruzado com ácidos borônicos sem a utilização de metais (Esquema 23).⁹⁹



Esquema 23: Obtenção de diazocompostos em fluxo pela oxidação de hidrazonas e posterior reação com ácidos borônicos.

Procedimento semelhante foi empregado pelo grupo em ciclopropanações e obtenção de alenos.^{100, 101}

1.6 Pirazolinás

Pirazolinás representam uma importante classe de heterociclos contendo cinco membros e dois nitrogênios adjacentes. Estes heterociclos estão fortemente relacionados aos desenvolvimentos da química de heterociclos e são precursores sintéticos versáteis (**Figura 7**).¹⁰⁵

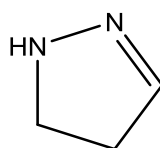


Figura 7: Estrutura geral de uma 2-pirazolina.

As 2-pirazolinás são as mais estudadas desta classe e apresentam muitas aplicações, como medicamentos¹⁰⁶ e seu uso industrial como corantes para lã e nylon.¹⁰⁷ Estes heterociclos nitrogenados estão também amplamente presentes na natureza, na forma de alcaloides, vitaminas e pigmentos, e apresentam atividades biológicas como atividade antifúngica, analgésica, anti-inflamatória, antidepressiva e anticancerígena,¹⁰⁶ como no caso da 5-(4-nitrofenil)-3-fenil-2-pirazolina (**47**, **Figura 8**).¹⁰⁸

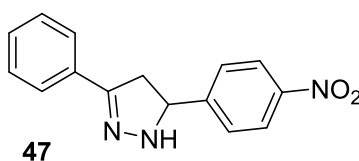


Figura 8: Exemplo de 2-pirazolina com atividade no tratamento de melanomas.

Este conjunto de características incentiva a pesquisa desta classe de compostos sendo, portanto, de grande relevância o desenvolvimento de novos protocolos para sintetizá-la.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Utilização das β -hidroxioxazolininas para a síntese estereosseletiva de álcoois em batelada e fluxo contínuo.

Desenvolver um sistema automatizado para a síntese de diferentes 2-pirazolininas em fluxo contínuo.

2.2 Objetivos Específicos

Aplicar as β -hidroxioxazolininas na obtenção de álcoois quirais via: redução estereosseletiva de cetonas, alquilação estereosseletiva de aldeídos via sal de zinco e arilação estereosseletiva utilizando ácidos borônicos como fonte de arila.

Desenvolver um ligante suportado e sua aplicação na metodologia de adição estereosseletiva de alquilzinco a aldeídos via sal de zinco em regime de fluxo contínuo.

Desenvolver um sistema automatizado para a síntese de diferentes 2-pirazolininas em 3 etapas, via diazocompostos, em fluxo contínuo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Obtenção de Álcoois Quirais em Batelada e Fluxo Contínuo

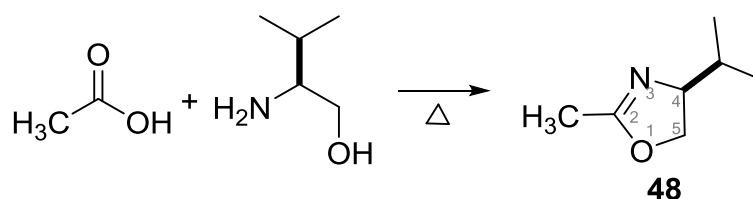
3.1.1 Aplicação de β -hidroxioxazolina na Obtenção de Álcoois Quirais

A facilidade de obtenção, e as propriedades estruturais fazem dos compostos β -hidroxioxazolínicos excelentes candidatos como ligantes quirais aplicados em catálise. Aumejando explorar esse potencial, estes compostos foram aplicados em diferentes metodologias para a obtenção de álcoois quirais.

3.1.1.1 Obtenção da β -hidroxioxazolina 43

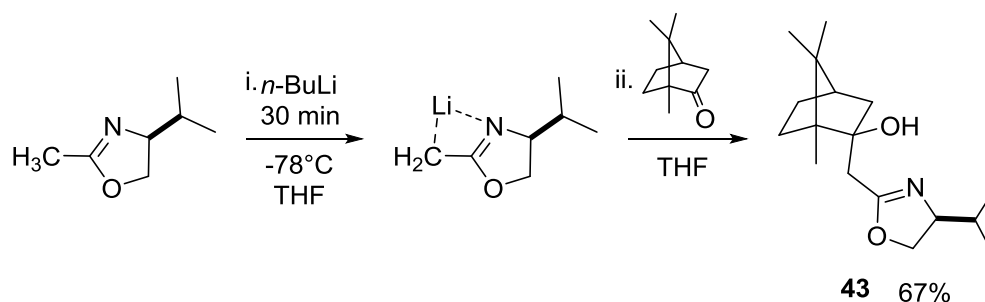
A β -hidroxioxazolina sintetizada foi selecionada entre os compostos obtidos anteriormente pelo grupo (Esquema 13) por ter apresentado o melhor resultado induzindo estereosseletividade nas adições de dietilzinco a aldeídos.

A síntese da 4-isopropil-2-metil-2-oxazolina (**48**) foi realizada pela metodologia de Meyers, em que um ácido carboxílico reage com um amino álcool levando a 2-oxazolina desejada (Esquema 24).¹⁰⁹ Esta reação possui boa economia atômica e apelo aos princípios da química verde, pois não utiliza solvente, e libera apenas dois equivalentes de água como subproduto.



Esquema 24: Obtenção da oxazolina quiral 48.

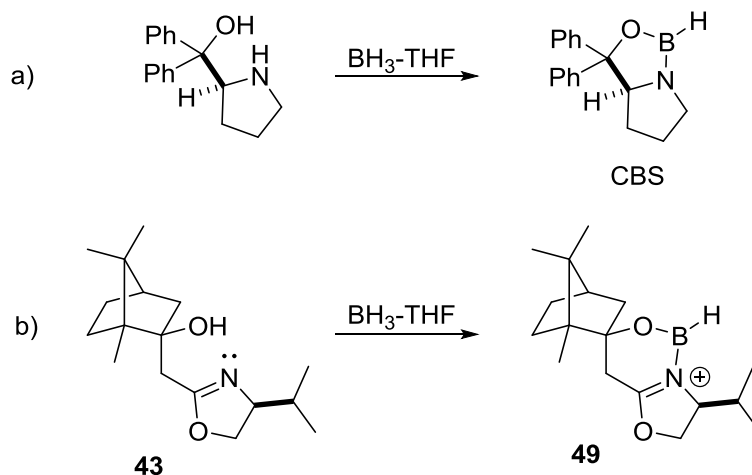
Para a síntese da β -hidroxioxazolina **43** a respectiva oxazolina foi reagida com *n*-BuLi a -78°C , e então adicionada à cânfora (Esquema 25).



Esquema 25: Obtenção da β -hidroxioxazolininas **43**.

3.1.1.2 Utilização da β -Hidroxioxazolinina **43** na Redução Estereosseletiva de Cetonas

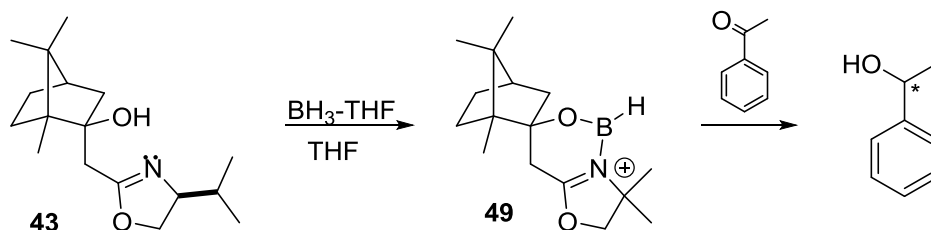
Em analogia ao trabalho desenvolvido por Corey, Bakshi e Shibata, no desenvolvimento do reagente derivado da prolina CBS (Esquema 26),¹¹⁰ a β -hidroxioxazolinina **43** foi avaliada na obtenção de álcoois quirais pela redução estereosseletiva de cetonas via formação de uma borana intermediária quiral. A formação de boranas redutoras a partir de amino-álcoois é descrita na literatura pela reação do amino álcool com BH_3 (proveniente da solução do complexo $\text{BH}_3\text{-THF}$ ou do complexo $\text{BH}_3\text{-S}(\text{CH}_3)_2$, ambos reagentes comerciais) (Esquema 26).¹¹¹



Esquema 26: a) Obtenção do redutor quiral CBS. b) Abordagem análoga com a utilização da β -hidroxioxazolinina **43**

Apesar da β -hidroxioxazolinina **43** apresentar nitrogênio terciário, e não secundário como no CBS, vislumbrou-se a possibilidade de o par de elétrons não ligante do nitrogênio poder coordenar com o boro, levando à obtenção de uma nova classe de redutores quirais.

Desta forma a β -hidroxioxazolina **43** foi utilizada na obtenção *in situ* de uma borana quiral (**49**), conforme demonstrado no Esquema 27, e empregada na tentativa de redução estereosseletiva da acetofenona ao respectivo álcool (Esquema 27).



Esquema 27: Tentativa de redução estereosseletiva da acetofenona utilizando **43** como ligante quiral.

A acetofenona foi escolhida como substrato modelo, pois apresenta substituintes com volumes bem distintos, o que potencializa a diferenciação das faces pela borana redutora quiral.

Antes de conduzir a redução estereosseletiva empregando o ligante, o padrão do álcool racêmico, para ser utilizado como referência na determinação do excesso enantiomérico, foi preparado pela redução da acetofenona com borohidreto de sódio. O produto foi obtido em rendimento quantitativo e caracterizado por espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

Iniciou-se o estudo utilizando $\text{BH}_3\text{-THF}$ para a formação do catalisador e a subsequente redução da acetofenona. Observou-se que a reação não levou à formação do produto, pois o material de partida foi recuperado quantitativamente. Como a redução catalisada e não-catalisada são competitivas, foi realizada uma reação controle, onde o $\text{BH}_3\text{-THF}$ foi utilizado para a redução da acetofenona na ausência do ligante quiral, no intuito de avaliar se a reação não ocorreu pela má qualidade do $\text{BH}_3\text{-THF}$, ou por uma possível reação paralela do BH_3 com o ligante. Novamente não foi observada a formação do produto esperado, e após constatação da decomposição de diferentes frascos de $\text{BH}_3\text{-THF}$, se optou pela utilização do complexo mais estável, a borana sulfeto de dimetila $\text{BH}_3\text{-S}(\text{CH}_3)_2$.

A reação controle da acetofenona com 1,5 equivalentes de $\text{BH}_3\text{-S}(\text{CH}_3)_2$ levou à formação do respectivo álcool racêmico quantitativamente. Iniciou-se então a aplicação da β -hidroxioxazolina **43** na redução estereosseletiva. Em temperatura ambiente, o produto foi obtido em 76% e não apresentou excesso enantiomérico. Em uma tentativa de minimizar a reação não catalisada do BH_3 com a acetofenona, a adição da cetona foi

realizada a 0° C, deixando a temperatura subir lentamente até temperatura ambiente, o que levou à formação do produto em 80%, e excesso enantiomérico de <2%.

Considerando que uma etapa importante da reação é a formação da borana quiral **49**, a adição do $\text{BH}_3\text{-S}(\text{CH}_3)_2$ foi realizada a 0° C, a temperatura foi elevada até ambiente por uma hora e novamente reduzida para 0° C para a adição da acetofenona. Este procedimento não resultou em melhora em relação ao resultado anterior.

O rendimento da reação pode ser melhorado quando na primeira etapa de formação da espécie **49**, após atingir temperatura ambiente, se aqueceu o sistema por 50 °C por 1 hora, levando à formação do produto em 86%. No entanto, não houve melhora no excesso enantiomérico.

Em outra tentativa, a adição do $\text{BH}_3\text{-S}(\text{CH}_3)_2$ foi realizada a -20° C, e a temperatura deixada subir até ambiente. A temperatura foi novamente diminuída para -20° C para a adição da cetona, este procedimento levou à formação do produto com 86% de rendimento e excesso enantiomérico de 4%.

Conclui-se que as características estruturais e eletrônicas do composto **43** não foram eficientes na indução de estereosseletividade na redução da acetofenona utilizando $\text{BH}_3\text{-S}(\text{CH}_3)_2$ nas condições testadas neste estudo.

3.1.1.3 Adição Estereosseletiva de Alquinos a Aldeídos via Sal de Zinco (Alquinilação nas condições de Carreira) na Presença da β -Hidroxioxazolina **43**

Em sua publicação, Carreira e colaboradores obtêm excelentes resultados utilizando (+)-*N*-metilefedrina (**50**, **Figura 9**) como ligante quiral na obtenção de álcoois propargílicos (Esquema 28). A *N*-metilefedrina (**50**), empregada por Carreira como ligante quiral, é disponível comercialmente, porém, devido à utilização da efedrina no refino da cocaína, sua comercialização é estritamente controlada pela Polícia Federal, e o processo de compra bastante é burocrático. No intuito de obter um ligante preparado em poucas etapas, a partir de reagentes comercialmente disponíveis e baratos, a β -hidroxioxazolina **43** (**Figura 9**) foi avaliada como alternativa de ligante na metodologia de Carreira para obtenção de álcoois propargílicos quirais.

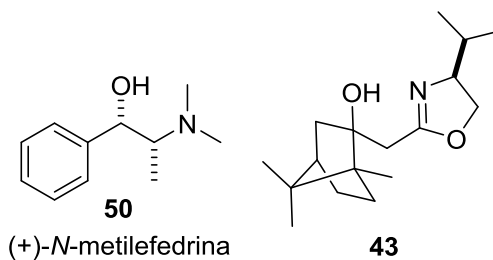
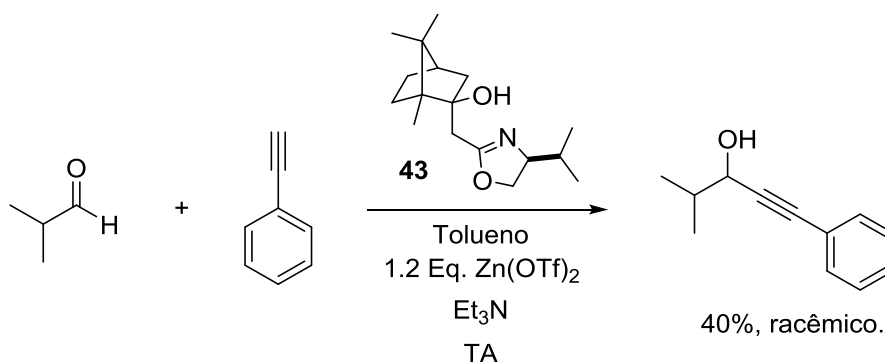


Figura 9: Estrutura da (+)-*N*-metilefedrina e a β -hidroxioxazolina **43**

Neste sentido, o isobutiraldeído e o fenilacetileno foram escolhidos como substratos para o estudo da reação, que foi conduzida utilizando as mesmas condições relatadas por Carreira (Esquema 28). Para uma primeira avaliação utilizou-se a versão não catalítica da metodologia,⁴⁷ empregando 1,2 equivalentes do ligante **43**.



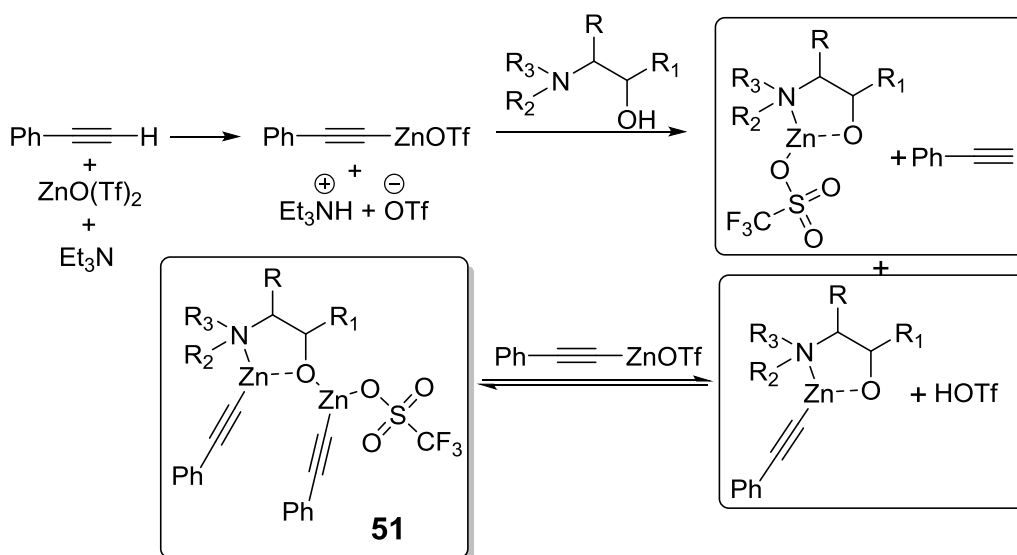
Esquema 28: Avaliação da β -hidroxioxazolina **43** na alquinição de Carreira

Para a adição estereosseletiva de alquinos via alquinição de Carreira, foi utilizado triflato de zinco, tolueno e trietilamina previamente secos e purificados. Foi conduzido em paralelo a reação sem o ligante **43** para a obtenção do padrão racêmico.

A reação na ausência do ligante **43** produziu o produto de adição em 61% de rendimento, enquanto que a reação contendo o ligante quiral resultou em apenas 40% de rendimento, e não exibindo estereosseletividade. A reação com o ligante **43** foi realizada novamente, realizando a adição do aldeído a 0 °C, e após 2 horas, a temperatura foi elevada para temperatura ambiente por mais 2 horas. Por fim a reação purificada e analisada não demonstrou melhora com relação a rendimento e excesso enantiomérico.

Inúmeras pesquisas discutem sobre a reprodutibilidade desta metodologia publicada por Carreira. Por outro lado, inúmeras publicações aplicam com sucesso a mesma metodologia. Baldwin, em seu artigo publicado em 2005⁴⁹ dedica uma sessão onde levanta fatores relacionados à cristalografia do triflato de zinco, assim como sua pureza e presença de umidade no meio reacional, sendo o último contrário à publicação original de Carreira, onde se afirma que a reação não é sensível à umidade.⁴⁷

Apesar de não ser conhecido em detalhes o mecanismo desta metodologia, acredita-se em um comportamento similar aos postulados por Noyori.⁴¹ Pode-se racionalizar que a geometria e tamanho dos substituintes do zinco interferem na geometria do intermediário formado **51**, e essa mudança na conformação de **51** pode explicar o porquê da atividade da β -hidroxioxazolina **43** na adição de dietilzinco não ter se reproduzido na adição de alquinos utilizando triflato de zinco (Esquema 29).

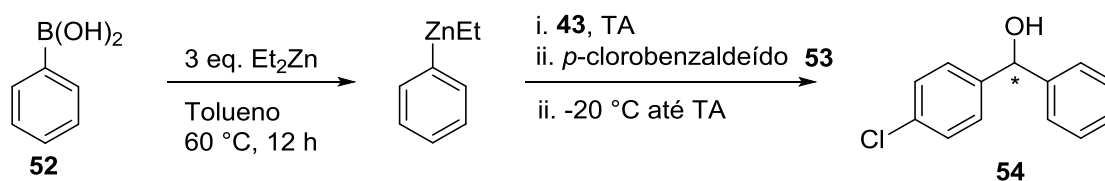


Esquema 29: Espécies formadas no curso da alquinilação de Carreira.

3.1.1.4 Arilação Estereosseletiva de Aldeídos Utilizando Ácidos Borônicos como Fonte de Arila na Presença da β -hidroxioxazolina **43**

O ácido fenilborônico (**52**) e o *p*-clorobenzaldeído (**53**) foram eleitos para avaliar a atividade da β -hidroxioxazolina **43** na arilação estereosseletiva de aldeídos (Esquema 30). O procedimento utilizado na avaliação teve como base o trabalho de Wang e colaboradores, que utilizam apenas 1 equivalente de ácido borônico,¹¹² enquanto outros utilizam excesso de até 3 equivalentes.³⁸ Para a primeira etapa, de preparação do composto organozinco, o ácido borônico e 3 equivalentes de dietilzinco foram agitados a 60 °C por 30 minutos. A temperatura foi então reduzida a ambiente, e 20 mol % da β -hidroxioxazolina **43** foi adicionada. Após 15 minutos foi realizada a adição de um equivalente do aldeído em relação ao ácido borônico a uma temperatura de -20 °C. A temperatura foi naturalmente elevada até a temperatura ambiente e a reação acompanhada por CCD nas primeiras 4 horas. Após 12 horas foi obtida a conversão total do aldeído. Após extração, a mistura de produtos apresentou uma relação entre o produto de adição de etila e de arila de aproximadamente 20:80. O produto foi purificado

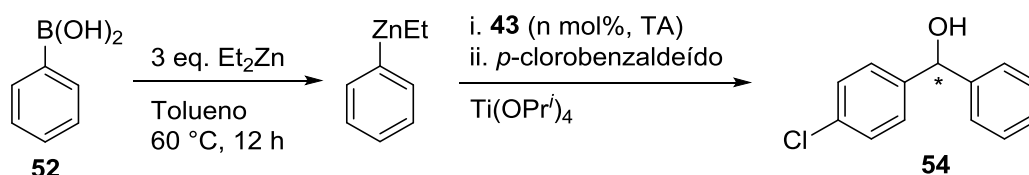
e analisado por cromatografia em fase gasosa apresentando excesso enantiomérico de 81%.



Esquema 30: Arilação estereosseletiva utilizando **43** e ácido fenilborônico.

As condições reacionais foram otimizadas com relação à temperatura da adição, equivalentes de ácido borônico, quantidade de ligante e adição de $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (Tabela 1)

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a arilação estereosseletiva do *p*-clorobenzaldeído.



Entrada	Eq. $\text{PhB}(\text{OH})_2$	n (43 em mol %)	T (°C)	Eq. $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$	Conversão (%) ^a	54 (%) ^b	e.e. (%) ^c
1	1	20	-20	0	>99	80	81
2	2	20	-20	0	>99	83	88,6
3	1	20	-20	1,1	>99	64	19,4
4	1	10	-20	0	>99	88,3	82,6
5	1	20	25	0	>99	81	88,4

a. Determinada por cromatografia gasosa.

b. Determinado por cromatografia pela relação entre produto de adição de etila e produto de adição de arila.

c. Determinado por cromatografia em fase gasosa utilizando coluna CP-Chirasil-Dex CB.

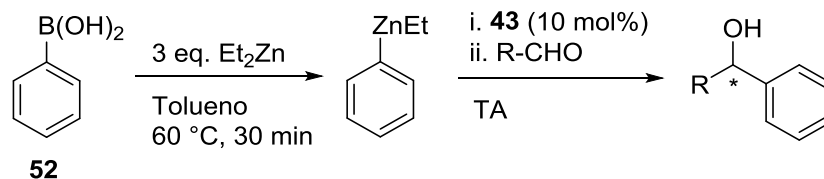
Conversão foi obtida pela análise em cromatografia gasosa da mistura reacional comparada com a análise do material de partida. Análises de RMN ^1H e de cromatografia em fase gasosa com detector de ionização de chamas (DIC) e acoplada à espectrometria de massas demonstraram como produtos da reação apenas o produto de adição de etila e o produto de adição de arila, a relação da integral das áreas está apresentada na coluna “54” da Tabela 1.

Interessantemente a diminuição na relação aldeído/ácido fenilborônico (Entrada 2) não resultou em um aumento na obtenção do produto diarila, e sim da estereosseletividade. A adição do tetraisopropóxido de titânio (Entrada 3), comum em alguns exemplos na adição de reagentes organozinco, prejudicou tanto a obtenção do

produto arilado como a estereosseletividade.¹¹³ A redução pela metade na quantidade de ligante quiral (Entrada 4) resultou no decréscimo suave do excesso enantiomérico, embora tendo atividade bastante satisfatória em baixa concentração. Curiosamente a mesma redução na quantidade de ligante resultou em um aumento na relação do produto de arilação. O processo conduzido à temperatura ambiente não demonstrou decréscimo na reatividade nem na estereosseletividade (Entrada 5).

A metodologia foi então avaliada para outros aldeídos e para tal utilizou-se o procedimento à temperatura ambiente, 1 equivalente de ácido borônico e 10 % molar de ligante quiral. Os resultados estão expressos na Tabela 2. Foram obtidos os padrões racêmicos de todos os aldeídos para análise em cromatografia de fase gasosa utilizando coluna quiral, reproduzindo a metodologia sem a adição do ligante quiral.

Tabela 2: Arilação estereosseletiva de aldeídos utilizando a β -hidroxioxazolina **43** como ligante.



Entrada	Aldeído	Produto	Conversão (%) ^a	Produto (%) ^b	e.e. (%) ^c	Produto
1			>99	81	80	S
2			>99	83,4	88,6	S
3			>99	73	87,9	S
4			>99	81,6	82,6	S
5			>99	87	46	-

a. Determinada por cromatografia gasosa

b. Determinado por cromatografia pela relação entre produto de adição de etila e produto de adição de arila.

c. Determinado por cromatografia em fase gasosa utilizando coluna CP-Chirasil-Dex CB.

Em todos os exemplos apresentados na Tabela 2, o excesso enantiomérico para o produto de adição de etila foi o mesmo, ou muito próximo ao da adição de arila, o que

indica que apesar do diferente volume e hibridização, o mecanismo deve seguir caminhos semelhantes.

A β -hidroxioxazolina **43** demonstrou resultados promissores na arilação de diferentes aldeídos aromáticos (Entradas 1-4) e obteve excesso enantiomérico moderado na adição a um aldeído alifático (Entrada 5).

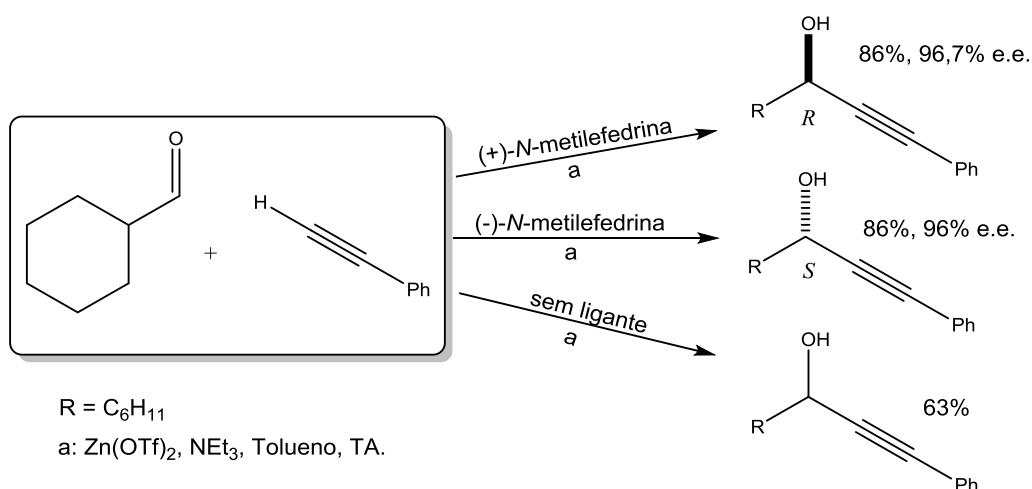
3.1.2 Desenvolvimento de uma Metodologia para a Alquinilação de Carreira em Fluxo Contínuo*

3.1.2.1 Obtenção dos Padrões Recêmicos

A alquinilação de Carreira representa uma das metodologias mais atraentes para a obtenção de álcoois propargílicos quirais, porém não se encontra nenhuma publicação envolvendo a utilização desta metodologia em fluxo contínuo, o que nos motivou a estudar essa possibilidade.

Primeiramente foram definidos os substratos-padrão para o estudo como sendo fenilacetileno e cicloexanocarbaldeído. Esses substratos foram escolhidos com base nos trabalhos publicados por Carreira⁴⁷, e então os padrões racêmico e enantiomericamente enriquecidos do *R* e *S*-1-cicloexil-3-fenilprop-2-in-1-ol foram sintetizados pela reação na presença ou ausência da (+) ou (-)-*N*-metilefedrina (**Esquema 31**). Os produtos quirais foram obtidos com rendimento e excesso enantiomérico de acordo com o procedimento descrito na literatura (ambos com 86% de rendimento do produto isolado, 96,7% de e.e. para o *R* e 96% de e.e. para o produto *S*). Como se previu, na reação sem o ligante quiral obteve-se o produto racêmico com rendimento inferior (63%), já que o amino álcool desempenha um importante papel na ativação do intermediário organozinco. Acredita-se que a trietilamina participe não apenas na formação do alquinil zinco, mas também na ativação do organozinco formado possibilitando a obtenção do produto sem a utilização do ligante, o que encontra suporte na primeira adição de organozinco.

* Este trabalho foi realizado durante estágio sanduíche no grupo do Professor Steven Ley, Universidade de Cambridge, Reino Unido.

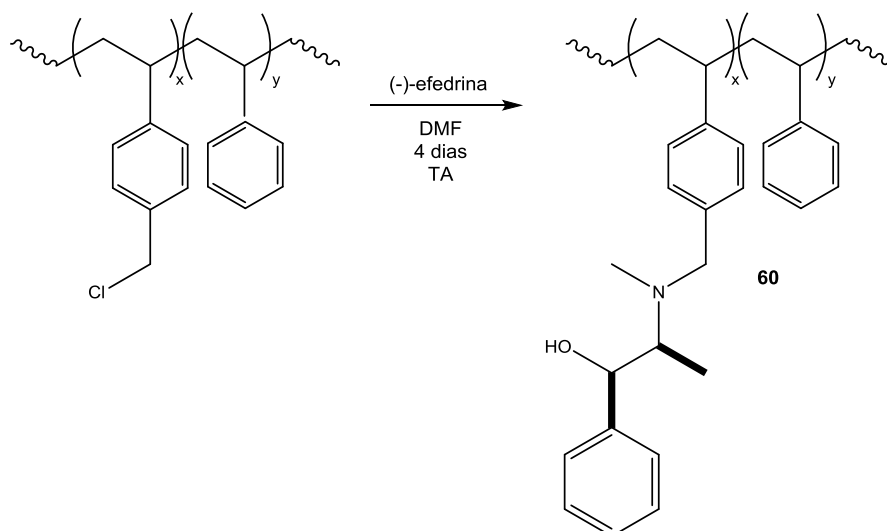


Esquema 31: Síntese dos padrões enantiomericamente enriquecidos e racêmico do produto da reação estudada.

3.1.2.2 Ligante Suportado em Polímero

A utilização de catalisadores suportados em fase sólida apresenta uma série de vantagens como possibilidade de reuso do catalisador, aplicação em fluxo contínuo, redução da toxicidade e odor, vantagens estas que se enquadram no conceito de química verde.

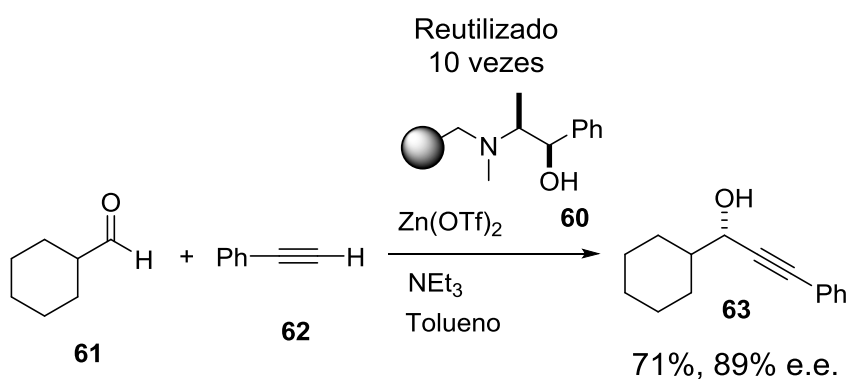
No intuito de obter um ligante suportado que fosse análogo a *N*-metilefedrina, realizou-se a síntese do ligante **60** seguindo a metodologia publicada por Frechet,¹¹⁴ utilizando resina Merrifield (Esquema 32). Pela caracterização por análise elementar de CHN, o produto foi obtido com grau de funcionalização $f = 93,4\%$ (funcionalização máxima f_{max} relativo à quantidade de cloreto funcionalizado na resina).



Esquema 32: Síntese do ligante suportado em resina de Merrifield análogo à *N*-metilefedrina.

Em seguida o ligante foi avaliado na alquinição de Carreira entre o ciclohexanocarbaldeído (**61**) e o fenilacetileno (**62**) em batelada para avaliar sua eficiência (Esquema 33). Utilizando 2 equivalentes molares de ligante suportado (**60**) obteve-se o produto (**63**) esperado em 71% de rendimento e 89% de excesso enantiomérico (e.e.), sendo que o relatado na literatura com o ligante em solução é 99% de rendimento e 96% de e.e.. Este resultado foi satisfatório observando que o sítio ativo do ligante está diretamente ligado ao polímero (nitrogênio do ligante ao grupamento benzila do polímero), o que restringe a mobilidade e, portanto, diminui a probabilidade de interação ligante-substrato. Esta interação segue também o modelo proposto por Noyori (**Esquema 8**).

É comum a utilização de um espaçador (ou “*linker*”) entre o sólido e o ligante para conferir um ambiente mais próximo da solução e aperfeiçoar a atividade catalítica. Para tal, considerando a simplicidade do ligante e que o mesmo foi sintetizado em apenas uma etapa, os resultados foram promissores.

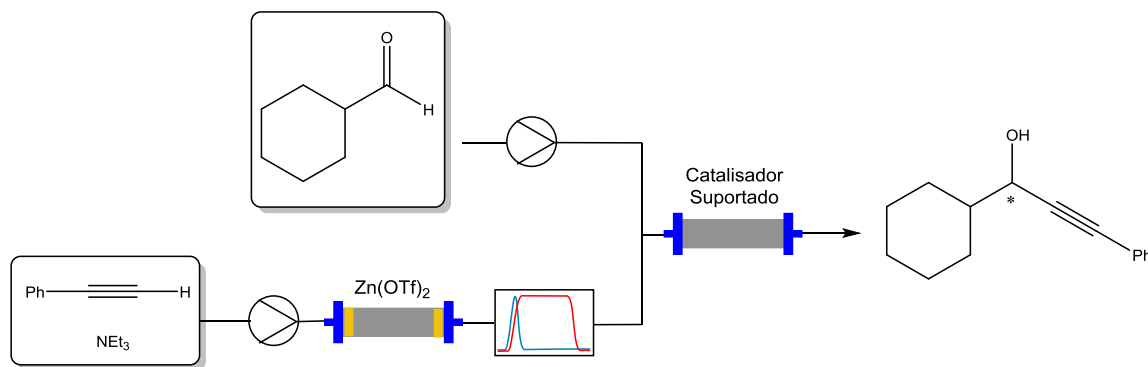


Esquema 33: Utilização do ligante suportado na alquinição de Carreira.

O ligante suportado (**60**) foi filtrado e reutilizado na mesma reação 10 vezes consecutivas, levando à obtenção do produto com uma variação máxima de 2 pontos percentuais no rendimento e excesso enantiomérico, consequência de sua alta estabilidade, o que possibilitou o reuso do ligante suportado em questão.

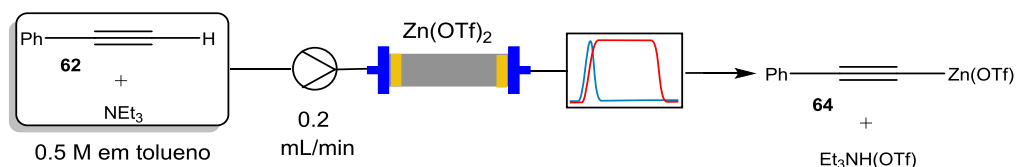
3.1.2.3 Alquinilação de Carreira Em Fluxo Contínuo Utilizando um Ligante Suportado

Uma peculiaridade da reação de alquinilação nas condições de Carreira é a baixa solubilidade do triflato de zinco em tolueno, uma vez que o tolueno é utilizado nesta reação para obtenção de excessos enantioméricos elevados, foi elaborado um sistema em que a mistura do alquino e a trietilamina foi bombeada por um cartucho contendo triflato de zinco para gerar o alquinil zinco (Esquema 34). A geração do composto de zinco (**64**) pôde ser monitorada utilizando um equipamento de infravermelho “*inline*” (FlowIR), tendo em mente que o sinal de estiramento da ligação C-H terminal do alquino (**62**) pode ser facilmente detectado próximo a 3300 cm^{-1} .^{50, 115}



Esquema 34: Proposta de sistema para alquinilação de Carreira em fluxo.

Para o estudo da formação do composto alquinil zinco foi utilizado um sistema no qual uma solução do fenilacetileno (**62**) e trietilamina foi bombeada por um cartucho contendo triflato de zinco e então por um equipamento de infravermelho em fluxo contínuo (FlowIR®) (**Esquema 35**).



Esquema 35: Sistema para o estudo da formação do reagente alquinil zinco em fluxo contínuo.

Após alguns problemas de bloqueio do cartucho contendo o sal de zinco, foi adicionado em diferentes tentativas, celite, areia e esferas de vidro com o sal no cartucho para viabilizar sua aplicação e evitar os bloqueios. O melhor resultado obtido foi utilizando uma camada de celite no início e final da coluna, e esferas de vidro misturadas com o sal.

A banda referente à ligação terminal C-H do fenilacetileno pode ser facilmente monitorada utilizando o FlowIR pelo estiramento característico em 3300 cm^{-1} (**Figura 10**), tendo em vista que o desaparecimento desta banda sugere a formação do composto organozinco **64**.

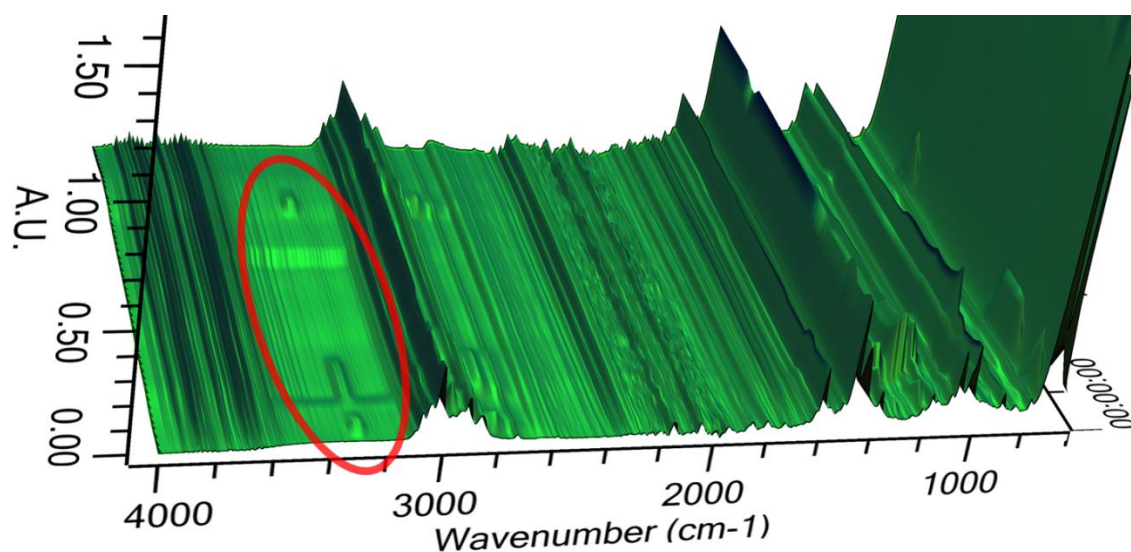


Figura 10: Exemplo de monitoramento do fenilacetileno utilizando o FlowIR.

O experimento mais representativo pode ser visto na **Figura 11**, que retrata o monitoramento do estiramento em 3300 cm^{-1} referente ao fenilacetileno (**62**), o desaparecimento deste estiramento sugere a formação do composto alquinil zinco (**64**). Como pode ser observado o cartucho em temperatura ambiente possivelmente gera o alquinil zinco, porem não efetivamente. A eficiência aumentou com o aquecimento do sistema, porem quando realizado nessas condições o sal lixiviou do cartucho em uma quantidade muito maior do que a esperada pela formação do alquinil zinco, inviabilizando o emprego do sistema nestas condições.

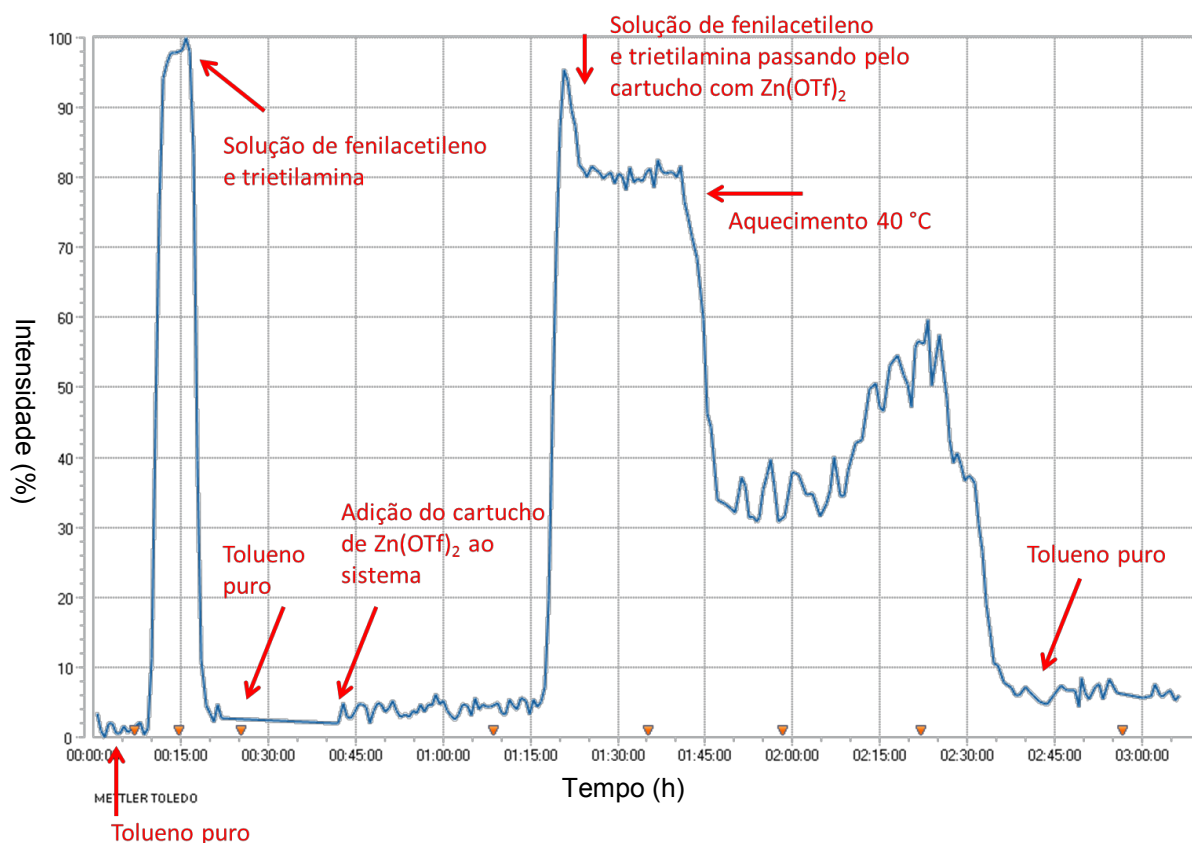
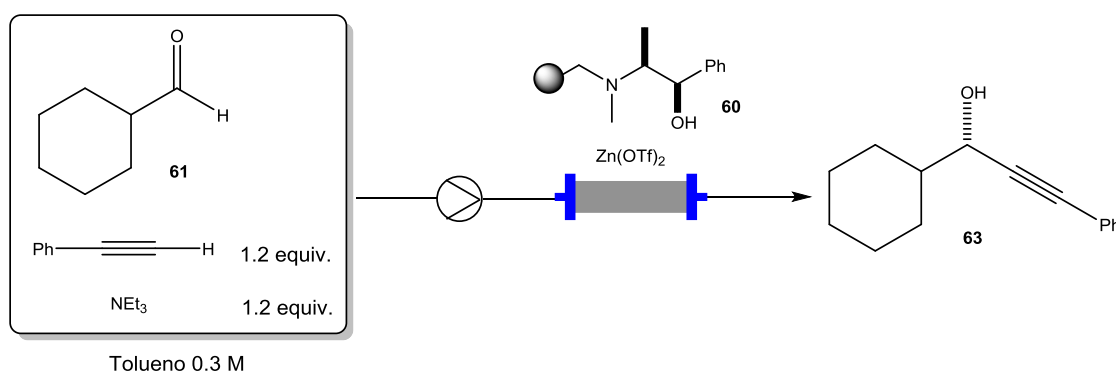


Figura 11: Monitoramento do estiramento C-H terminal do fenilacetileno em 3300 cm^{-1} utilizando FlowIR.

Considerando os problemas do sistema utilizando um cartucho contendo triflato de zinco, uma alternativa foi testada na qual o ligante e o triflato de zinco foram misturados em uma coluna empacotada (Esquema 36).



Esquema 36: Sistema com triflato de zinco e ligante imobilizado em coluna empacotada.

O sistema nas condições de Carreira forma uma suspensão, e apresentou bloqueio após pouco tempo de operação. Uma fração coletada previamente ao bloqueio apresentou 72,4% de excesso enantiomérico.

Atribui-se o bloqueio a dois fatores: a) o ligante imobilizado em poliestireno absorve solvente (principalmente tolueno) e incha, aumentando bastante o seu volume; b) houve acúmulo de pequenas partículas do sal de zinco no filtro utilizado nas extremidades da coluna para impedir que sólidos entrem na tubulação do sistema.

Uma alternativa interessante para o sistema proposto é a utilização de reatores tanque com agitação contínua (RTAC), que é constituído por um frasco fechado, com agitação, uma entrada que vai até a parte inferior do frasco e uma saída no topo (**Figura 12**).

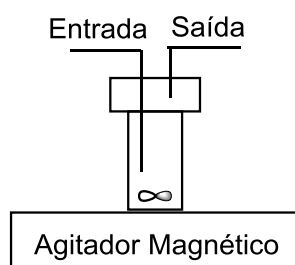
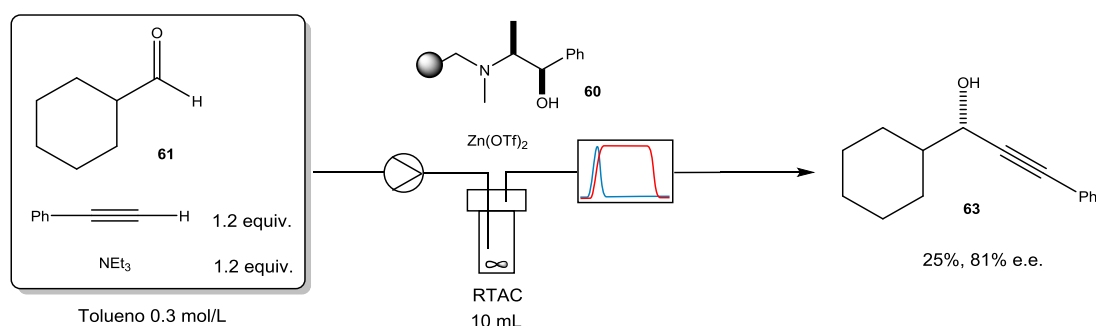


Figura 12: Reator tanque com agitação contínua (RTAC)

Este tipo de abordagem permite a utilização do ligante suportado e sal de zinco dentro dos reatores, pois a agitação garante a interação de todos os componentes em um sistema próximo de uma reação em frasco tradicional.

Para tal realizou-se uma alquinição de Carreira utilizando um RTAC contendo o ligante suportado e o sal de zinco (Esquema 37).



Esquema 37: Alquinição de Carreira utilizando RTAC.

O sistema foi monitorado utilizando o FlowIR, e 4 frações de 10 mL foram coletadas continuamente da saída do sistema. Considerando que esse tipo de reator

apresenta agitação, espera-se que no início o material proveniente da saída do sistema seja constituído de majoritariamente material de partida, que está entrando no reator e devido à agitação já atingindo a saída. Com o decorrer do tempo, a razão material de partida/produto aumenta em relação ao produto, até que o reator atinja o equilíbrio. O material coletado foi analisado por cromatografia em fase gasosa utilizando coluna com fase estacionária quiral observando-se 81% de e.e. e 25% de rendimento.

Com o objetivo de melhorar o rendimento, a reação foi repetida utilizando dois RTAC o que levou a não obtenção do produto. Acredita-se que o ocorrido se deve ao fato de que, considerando o volume relativamente grande do RTAC utilizado (10 mL), após o experimento foi observado que o ligante suportado havia inchado e empacotado na parte superior do reator (Figura 13 a). No experimento seguinte utilizando dois RTAC, foram reutilizados 3 g de ligante suportado, dividindo 1,5 g em cada RTAC. Quando os reatores foram abertos após o experimento o material estava solto, suspenso no solvente (**Figura 13 b**), o que pode ter sido responsável pela ineficiência do experimento.

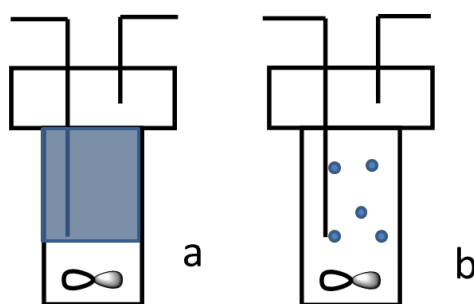
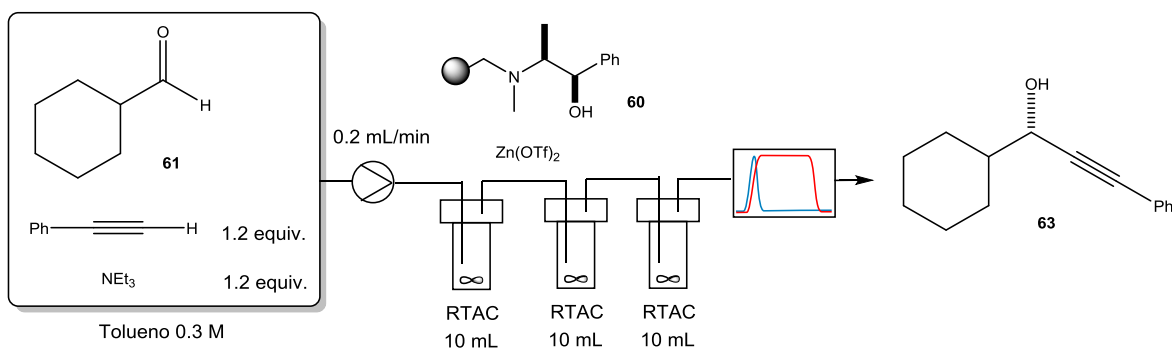


Figura 13: Reator tanque de agitação contínua: a) 3 g de ligante suportado, b) 1,5 g de ligante suportado.

A partir de então a síntese do ligante foi reproduzida no intuito de obter quantidade suficiente para aumentar o número de RTAC no experimento. Modelos matemáticos explicam que os reatores RTAC produzem os melhores resultados quando combinados em série.¹⁶ Foi realizada então a reação utilizando um sistema com três RTAC contendo 3 g de ligante suportado em cada reator (Esquema 38, **Figura 14**).



Esquema 38: Sistema para a alquilação de Carreira utilizando 3 reatores tanque de agitação contínua.



Figura 14: Fotografia do sistema utilizado na alquilação de Carreira utilizando 3 reatores tanque de agitação contínua.

A partir do momento em que se iniciou a adição da solução de reagentes, coletaram-se continuamente frações de 10 mL cada. Foram coletadas 12 frações em um intervalo de 7 horas, os resultados estão representados na **Figura 15**.

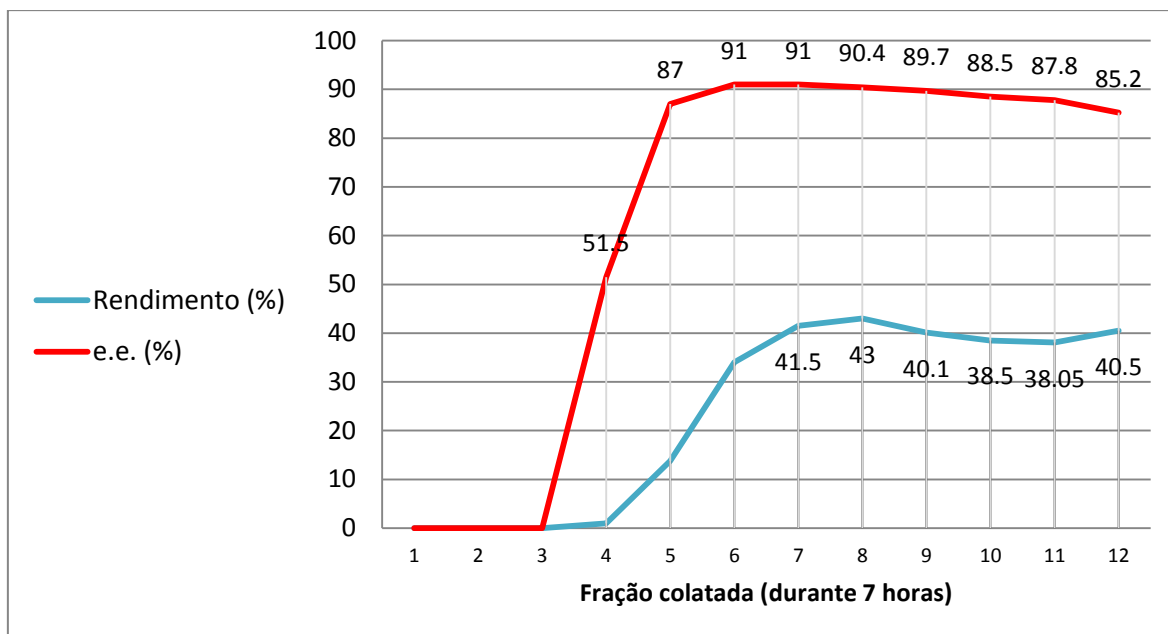


Figura 15: Alquinilação de Carreira utilizando 3 RTACs.

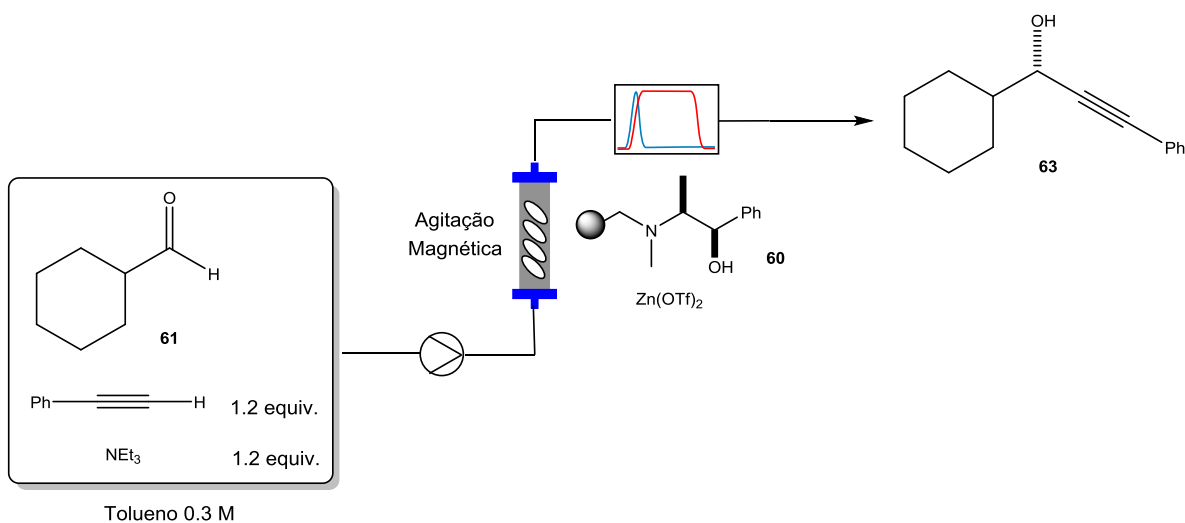
A estereosseletividade do sistema está de acordo com a observada para o mesmo ligante em batelada (89%). O decréscimo em e.e. observado com o passar do tempo pode ser atribuído à agitação do sistema, que pode quebrar as partículas poliméricas nas quais o ligante está imobilizado, prejudicando assim sua eficiência. Foi utilizada uma velocidade de fluxo bastante baixa (0.3 mL/min), e o número máximo de RTACs presentes no laboratório (3) para se alcançar um elevado tempo de residência (5 h). Mesmo assim acredita-se que o rendimento de apenas 40% deve-se à ineficiente geração do composto de zinco. Em batelada a mistura do alquino, triflato de zinco e trietilamina é agitada por 2 h antes da adição do aldeído, enquanto que no sistema utilizando os RTACs a concentração está constantemente mudando, pois o material de partida está constantemente sendo bombeado pelo sistema. Estas observações tornam este sistema, nestas condições, pouco interessante para a reação estudada.

Uma alternativa ao RTAC é a utilização de uma coluna com agitadores magnéticos (**Figura 16**), que teoricamente funciona como uma série de pequenos RTACs, devido à agitação, que move material em diferentes sentidos pela coluna constantemente.



Figura 16: Sistema utilizado para a alquilação de Carreira em coluna com agitadores magnéticos.

Várias tentativas foram realizadas até que foi obtido um sistema homogêneo com agitação constante e então o experimento foi realizado (Esquema 39).



Esquema 39: Alquilação de Carreira utilizando coluna com agitadores magnéticos.

O sistema funcionou bem por aproximadamente 6 horas e então ocorreu bloqueio. Quando o sistema bloqueou, entrada e saída da coluna foram invertidas com o intuito de desobstruir a coluna, mas, após um curto período de tempo, esta foi bloqueada novamente. A **Figura 17** apresenta os resultados obtidos.

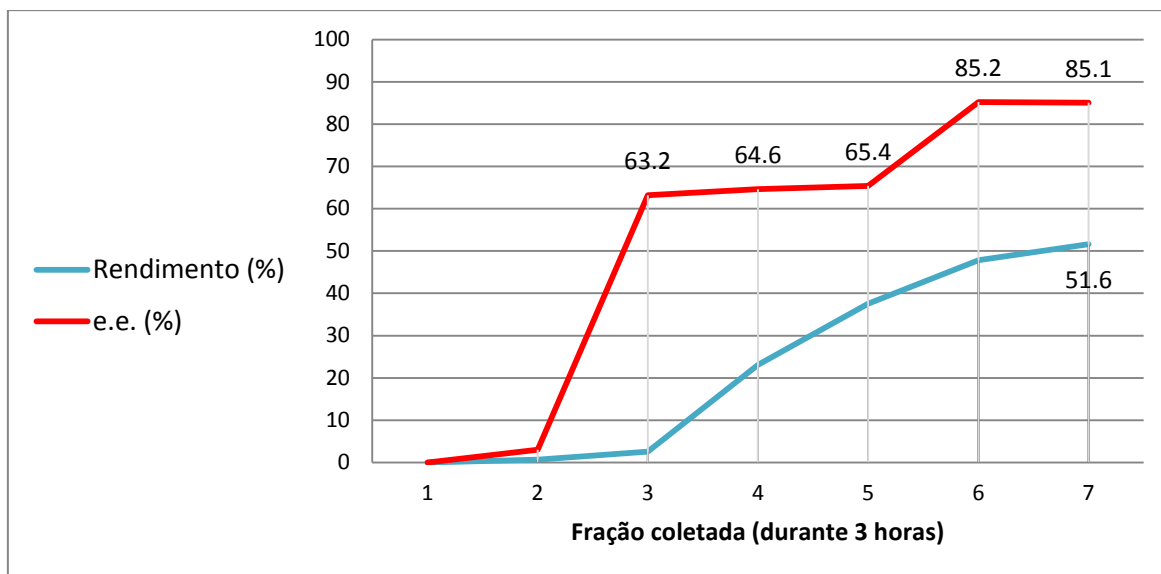


Figura 17: Alquinilação de Carreira utilizando coluna com agitadores magnéticos.

Entre as frações 5 e 6 (**Figura 17**) ocorreu o primeiro bloqueio; portanto, a solução permaneceu mais tempo dentro da coluna, o que explica o salto na estereosseletividade. O bloqueio pode ser atribuído à agitação, que pode quebrar o ligante suportado e o sal de zinco em partículas muito finas, que se acumulam no filtro da coluna e levam ao bloqueio.

Encontra-se relatado na literatura que a utilização de solventes polares nesta reação prejudica o rendimento e a estereosseletividade, pois solventes polares, contendo heteroátomos como oxigênio, podem coordenar com o zinco/organozinco, diminuindo a eficiência e a estereosseletividade da reação com o alquinil zinco.⁴⁷

Acredita-se que um dos maiores desafios desta reação seja a formação do alquinil zinco, devido à baixa solubilidade do triflato de zinco em tolueno. Na reação em batelada, agita-se o triflato de zinco e trietilamina em tolueno por 2 horas antes de adicionar o alquino, enquanto que no sistema em fluxo contínuo pode-se não estar fornecendo tempo suficiente para que a formação do reagente organozinco aconteça, o que justificaria o rendimento relativamente baixo nos experimentos realizados.

Tendo em vista que a formação do composto organozinco pode ser monitorada por infravermelho, pelo desaparecimento da banda referente à ligação C-H terminal do alquino, foi montado um sistema para avaliar a velocidade de formação do reagente em diferentes solventes. O sistema é constituído por um frasco com agitação e uma bomba que circula o meio reacional pelo infravermelho (FlowIR), fornecendo uma leitura que se aproxima do tempo real (**Figura 18**).

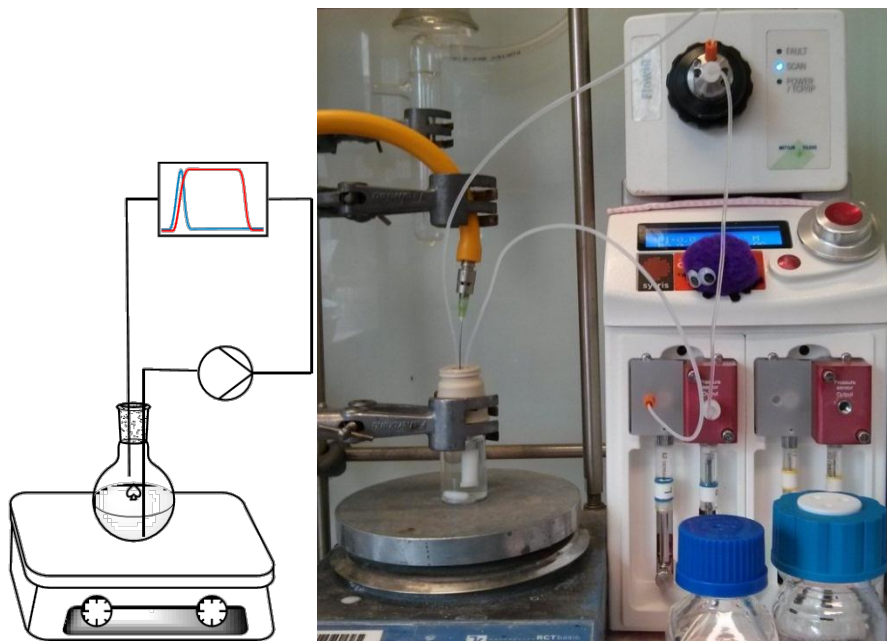


Figura 18: Diagrama e foto do sistema utilizado para estudar a velocidade de formação do alquinil zinco em diferentes solventes.

O primeiro experimento foi realizado utilizando tolueno, e foi observado que a velocidade de formação do alquinil zinco é baixa, devido à baixa solubilidade do triflato no solvente, somente após 3,5 horas uma pequena fração do alquino havia sido consumida (**Figura 19**).

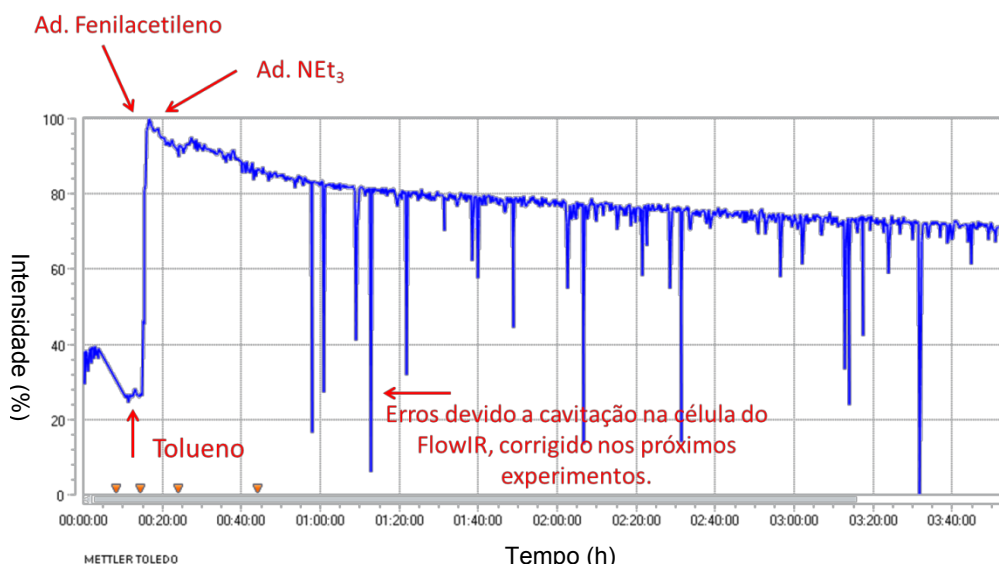


Figura 19: Estudo da formação do alquinil zinco utilizando tolueno.

No experimento representado na **Figura 19**, o conteúdo do frasco reacional contendo apenas triflato de zinco e tolueno foi recirculado pelo FlowIR, acompanhando-se a região de 3300 cm^{-1} , onde se encontra a banda referente ao estiramento C-H

terminal de alquinos. Foi adicionado então o fenilacetileno, e observou-se o aparecimento da banda relativa no infravermelho. Trietilamina foi adicionada, e observou-se a diminuição de intensidade da banda referente ao hidrogênio terminal do fenilacetileno, relacionada com a formação do composto de zinco. Portanto, quanto mais pronunciada a diminuição do sinal, mais efetivamente se formou o alquinil zinco. O mesmo procedimento foi repetido com outros solventes.

Foi observado que um solvente mais polar, diclorometano, gerou um consumo do alquino foi mais pronunciado (**Figura 20**).

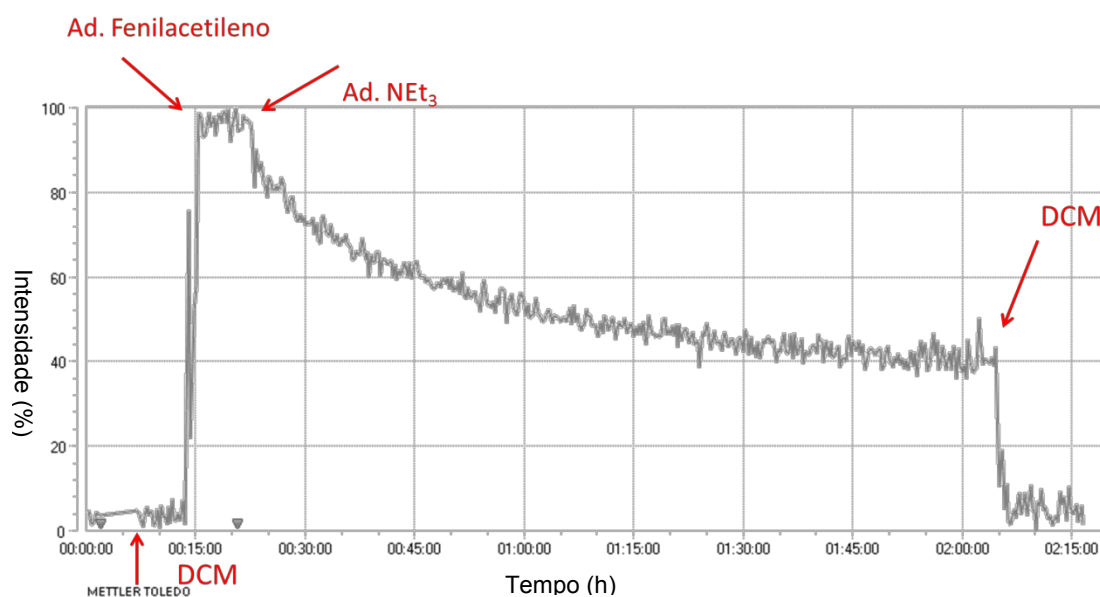


Figura 20: Estudo da formação do alquinil zinco utilizando diclorometano.

Utilizando acetonitrila a banda referente ao fenilacetileno desapareceu instantaneamente. Em acetonitrila o triflato de zinco teve alta solubilidade, apresentando aparência límpida, enquanto que nos solventes anteriores observou-se uma suspensão. Foi utilizado também uma mistura de tolueno e acetonitrila 1:1 (**Figura 21**) e 3:1 (**Figura 22**), e, como no caso em que se utilizou apenas acetonitrila, foi possível observar o consumo do fenilacetileno de maneira mais eficiente do que em tolueno e mesmo em diclorometano.

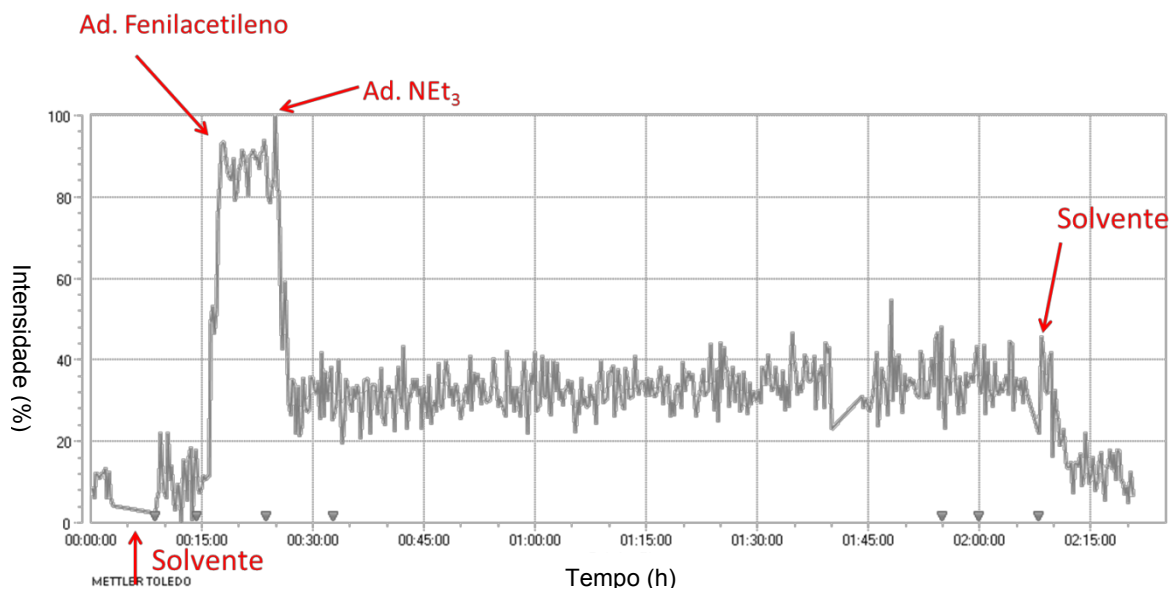


Figura 21: Estudo da formação do alquinil zinco utilizando tolueno/acetonitrila 1:1.

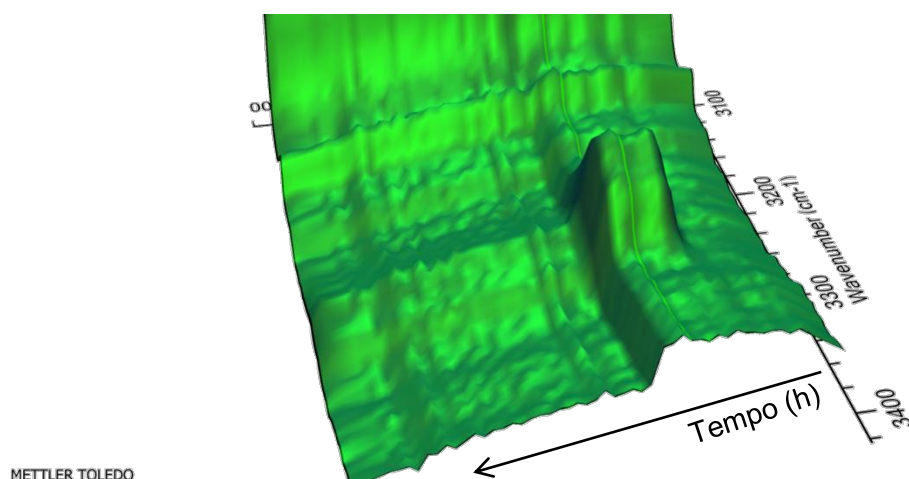
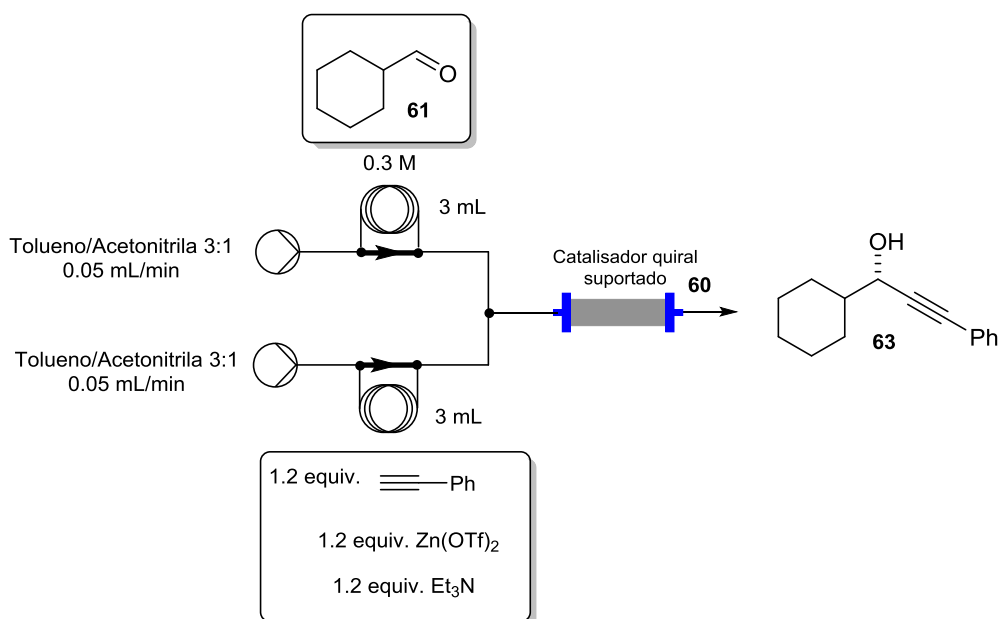


Figura 22: Representação gráfica do estudo da formação do alquinil zinco utilizando tolueno/acetonitrila 3:1.

Considerando os resultados obtidos foi elaborado um experimento para avaliar se a mistura tolueno/acetonitrila 3:1 afetaria a estereosseletividade da reação. Para tal 2 reações de alquilação de Carreira foram realizadas em paralelo, uma utilizando apenas tolueno e outra com a mistura de solventes. Na reação com acetonitrila foi observado um decréscimo de 86% para 52% de rendimento, e de 89% para 67% de e.e..

Considerando que reações podem apresentar diferentes dinâmicas em batelada e em fluxo, principalmente quando utilizando um ligante imobilizado em coluna, onde os reagentes encontram um enorme excesso de ligante localmente, e o efeito de coordenação do solvente pode ser minimizado. Para tal foi realizado um experimento em

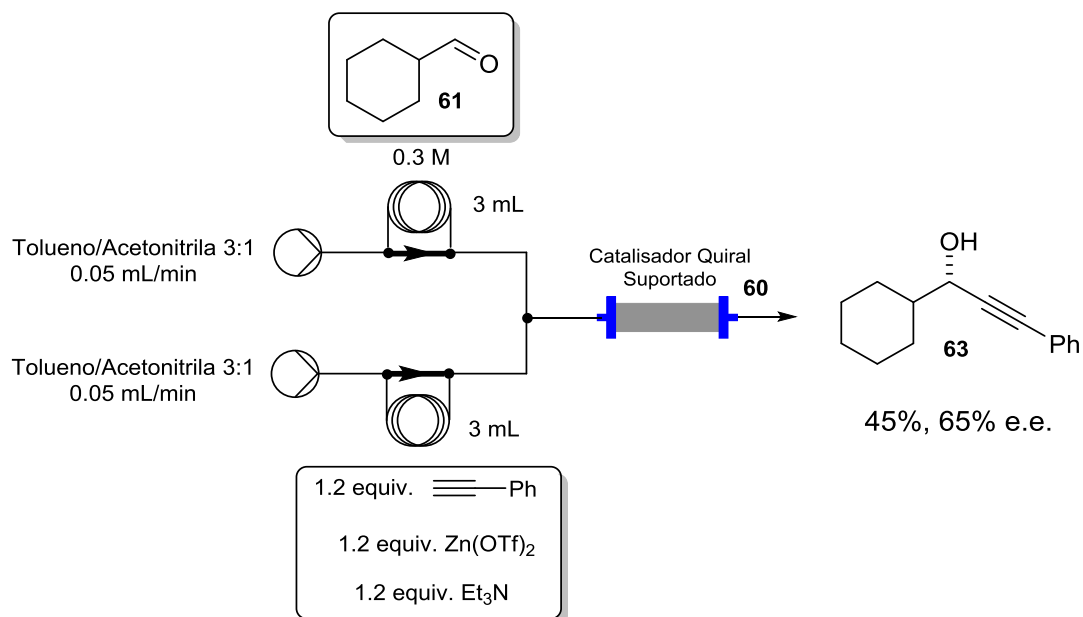
fluxo utilizando o ligante imobilizado em uma coluna empacotada e a mistura de solventes tolueno e acetonitrila 3:1 (Esquema 40).



Esquema 40: Alquilação de Carreira utilizando mistura de solventes e ligante imobilizado em coluna.

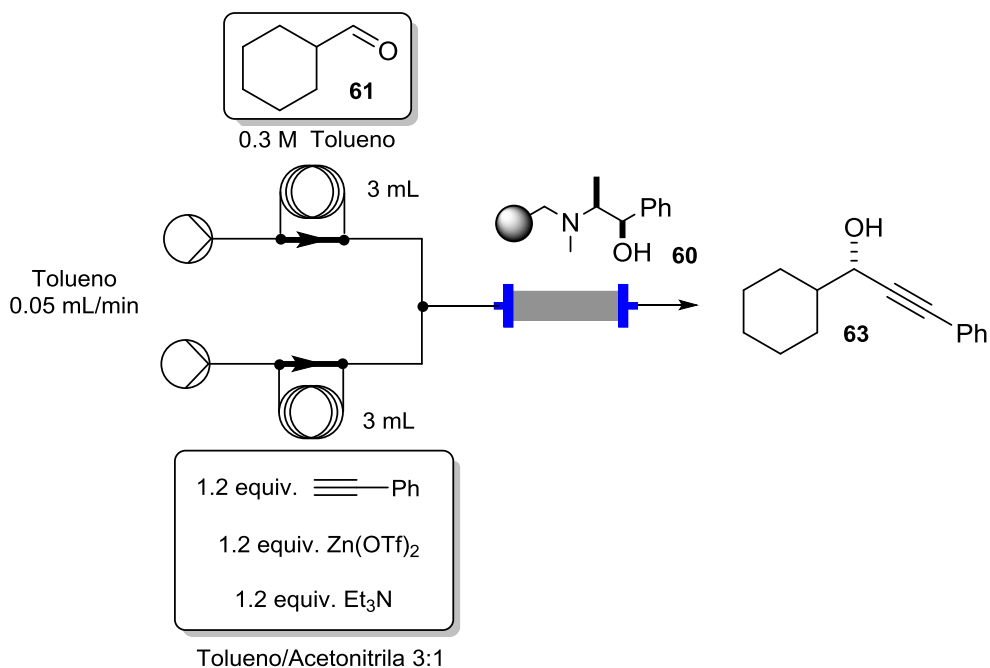
Durante a realização deste experimento ocorreram problemas com a bomba, em que os reagentes oriundos dos *loops* de injeção não foram efetivamente misturados na junção em T, a pressão em uma das bombas foi maior do que da outra causando com que o fluxo de um *loop* de injeção fosse em direção ao outro e apenas parte em direção da coluna, o que impossibilitou temporariamente o experimento. Foi coletado material na saída do sistema, e apesar de não ser possível determinar o rendimento químico para a reação pode-se analisar o e.e. do produto formado sendo ele 85%, o que contribui com a ideia de que, em fluxo, a influência da polaridade do solvente para esta reação é menor.

Levando em consideração os resultados anteriores, a máquina de fluxo foi trocada, visando resolver os problemas de instrumentação enfrentados anteriormente, e a reação foi reproduzida utilizando como solvente a mistura tolueno/acetonitrila (3:1) conforme **Esquema 41**. Foram coletadas frações do sistema, sendo que no melhor desempenho o produto foi obtido em 45% de rendimento e 65% de e.e.



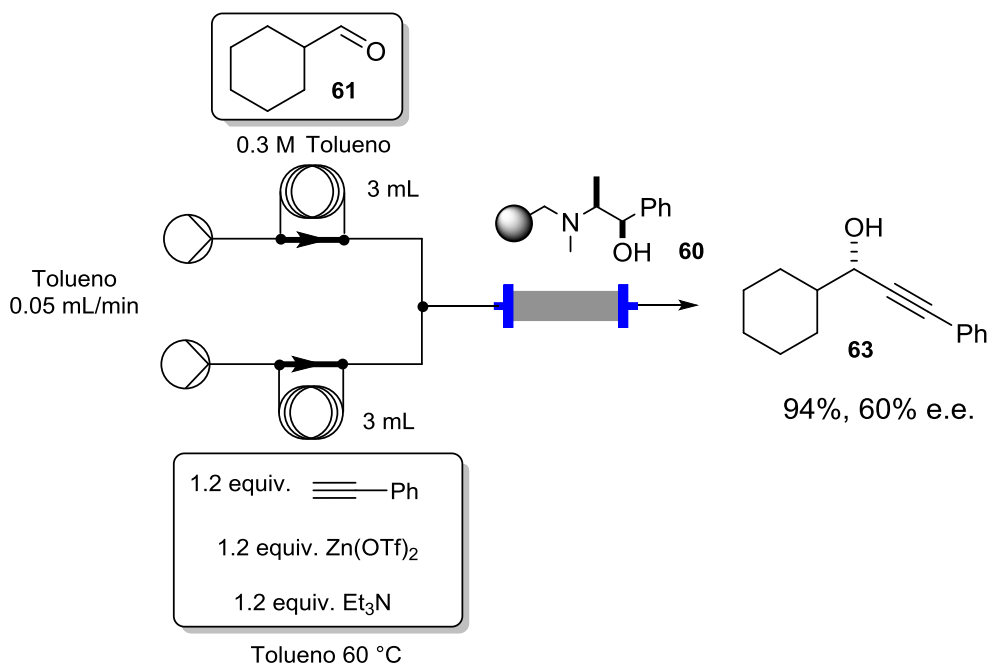
Esquema 41: Alquilação de Carreira utilizando loops de injeção, ligante imobilizado em coluna empacotada e tolueno/acetoneitrila 3:1 como solvente.

Um solvente que solubilize o triflato de zinco e consequentemente facilite a geração do alquinil zinco é ideal ao sistema proposto, porém, solventes polares prejudicam o desempenho e seletividade da reação por solvatação do organometálico. Com o objetivo de equilibrar esses fatores no sistema realizou-se a reação utilizando a mistura tolueno/acetoneitrila 3:1 para preparar a solução contendo o alquino, triflato de zinco e trietilamina, e apenas tolueno na solução do aldeído e como solvente geral do sistema (Esquema 42). Ocorreu neste sistema um bloqueio na junção “T” onde as soluções entram em contato. Essa ocorrência pode ser atribuída à precipitação do sal de zinco uma vez que o teor do solvente polar (acetoneitrila) é reduzido quando as soluções se misturam na junção.



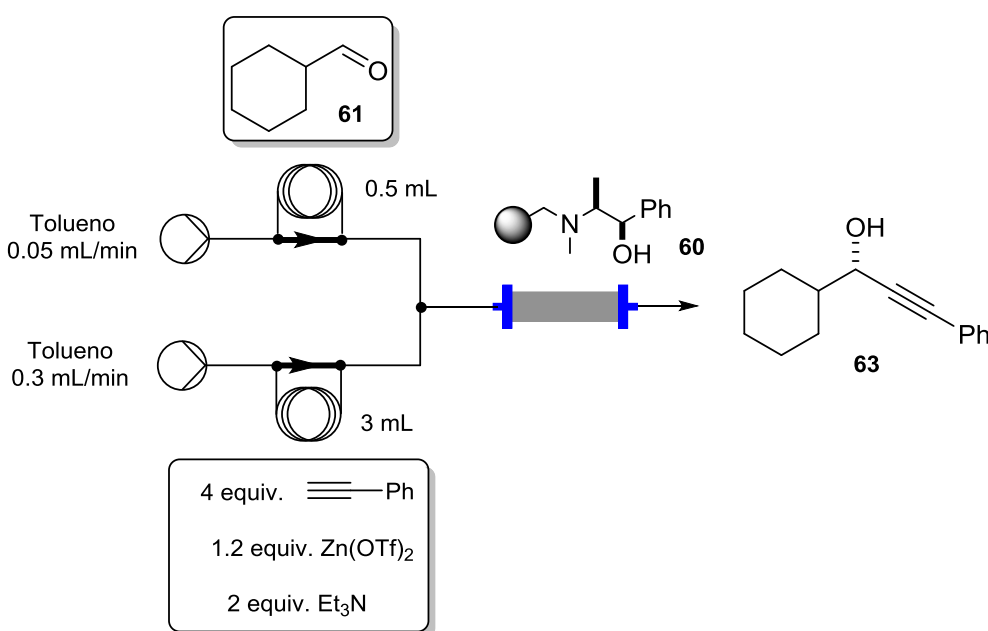
Esquema 42: Alquilação de Carreira utilizando loops de injeção, ligante imobilizado em coluna empacotada e tolueno/acetonitrila 3:1 para preparar a mistura contendo $\text{Zn}(\text{OTf})_2$.

Tendo em vista que o aquecimento da solução do sal de zinco contendo trietilamina e alquino em tolueno a aumenta a solubilidade do sal e o desaparecimento da banda de infravermelho referente à ligação C-H terminal do alquino (**Figura 11**). Levando isso em consideração foi realizado um experimento no qual a mistura $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, NEt_3 e alquino foi aquecida a $60\text{ }^\circ\text{C}$ antes de ser introduzida no *loop* de injeção (Esquema 43). Neste sistema o produto foi obtido em 94% de rendimento e 60% de excesso enantiomérico.



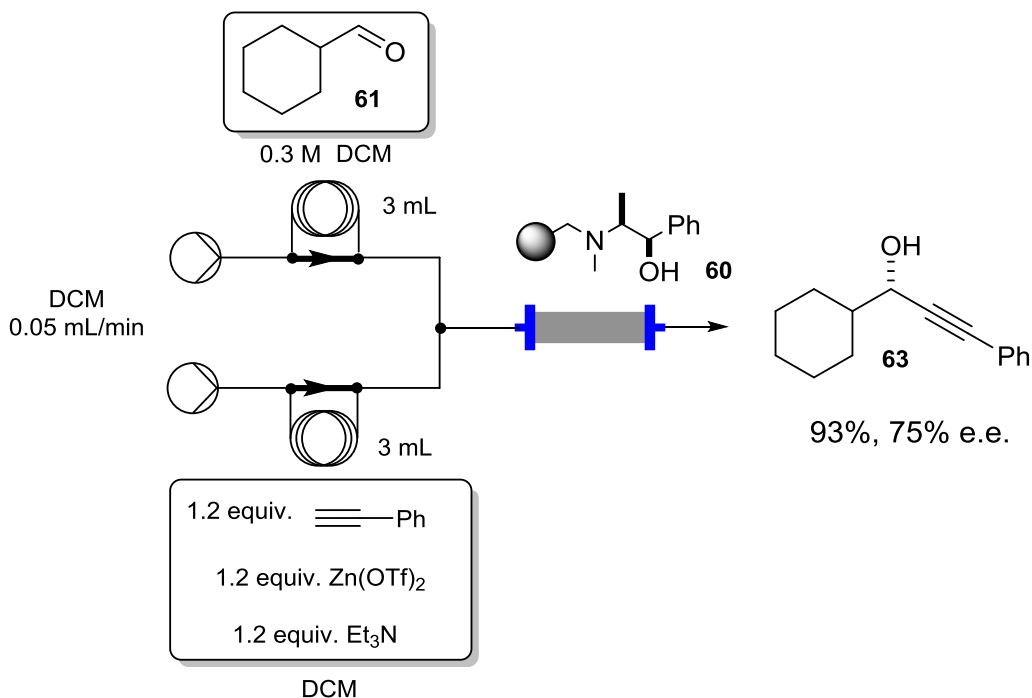
Esquema 43: Alquinição de Carreira utilizando loops de injeção, ligante imobilizado em coluna empacotada e tolueno a 60 °C para preparar a mistura contendo Zn(OTf)₂.

Tendo em vista que em batelada essa reação pode ser realizada sem solvente,¹¹⁷ tentou-se fazer o mesmo em fluxo contínuo. Para tal, os *loops* de injeção foram preenchidos com os reagentes puros. Excesso de alquino foi utilizado para solubilizar o triflato de zinco, e o tamanho dos *loops* de injeção e o fluxo das bombas foi ajustado para serem compatíveis com os equivalentes necessários na reação (Esquema 44). Esse sistema apresentou bloqueio logo que os reagentes atingiram a junção.



Esquema 44: Alquinição de Carreira utilizando loops de injeção, ligante imobilizado em coluna empacotada e reagentes puros.

Considerando os resultados obtidos no estudo de solvente para geração do composto alquinil zinco, foi estudada a reação no mesmo sistema utilizando diclorometano (DCM) como solvente (**Esquema 45**).

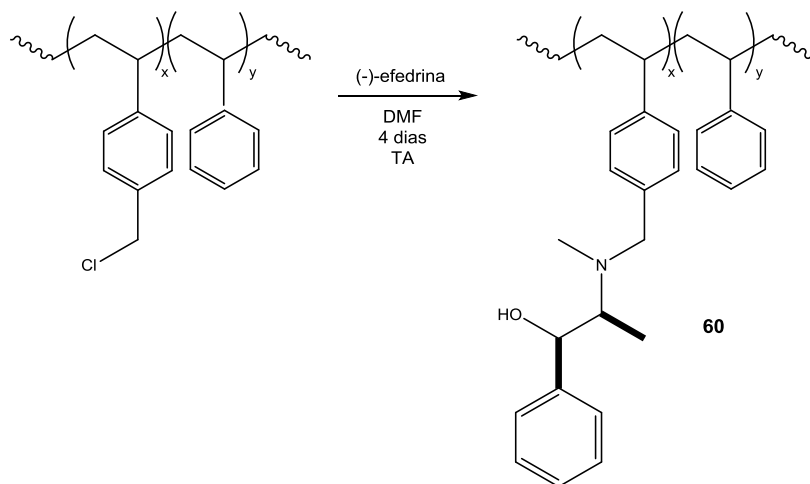


Esquema 45: Alquilação de Carreira utilizando loops de injeção, ligante imobilizado em coluna empacotada e diclorometano como solvente.

Este sistema produziu o melhor resultado, 93% de rendimento e 75% de e.e.. Este resultado foi reproduzido por mais 4 utilizações do ligante suportado antes da coluna perder atividade. Uma nova coluna foi preenchida com ligante suportado proveniente da mesma reação de suporte da coluna anterior, porém não se reproduziram os resultados em sua utilização na alquilação de Carreira. A (-)-efedrina foi novamente suportada na mesma resina de Merrifield e novamente os melhores resultados não foram reproduzidos. Problemas no suporte de compostos em resinas de Merrifield são recorrentes na literatura.¹¹⁸ Como a única análise utilizada nesse processo foi a análise elementar de C, H, N e Cl, pouco se pode dizer sobre a estrutura da efedrina quando suportada. Foi realizada a tentativa de análise do produto suportado por ressonância magnética nuclear de fase gel, porém não se obteve sucesso.

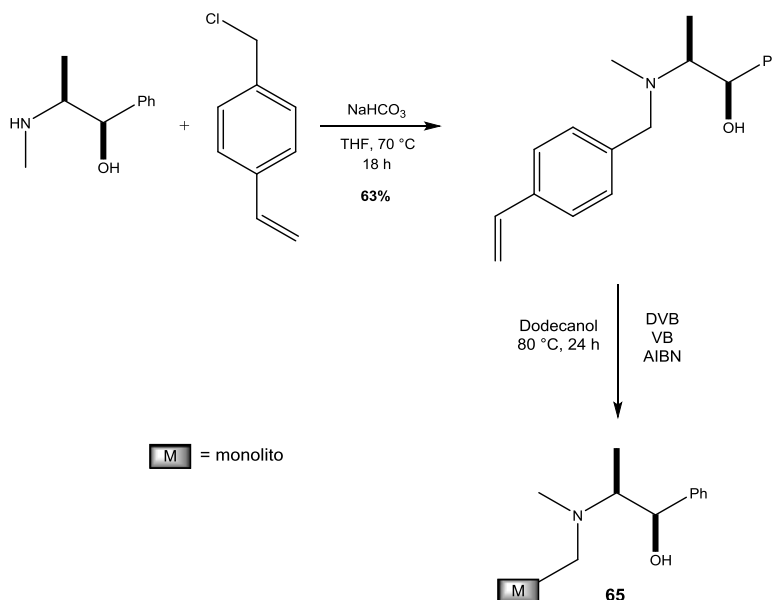
Existem várias maneiras e materiais para suporte de reagentes e catalisadores, até então foi utilizado o ligante análogo à efedrina suportado em esferas de poliestireno (resina de Merrifield, Esquema 46). Com o objetivo melhorar o desempenho do ligante, foi realizada a síntese de um ligante monolítico (**65**),¹¹⁹ onde o ligante é um dos monômeros

que participa da polimerização, formando um polímero único que possui o ligante ligado covalentemente na sua estrutura. Essa síntese foi realizada dentro da coluna que foi usada no sistema e utilizou um agente formador de poros no polímero, por onde a solução de reagentes permeia a coluna monolítica.



Esquema 46: Síntese do ligante suportado em resina de Merrifield.

A síntese do ligante quiral monolítico é apresentada no Esquema 47, e um dos monolitos produzidos pode ser observado na **Figura 23**.



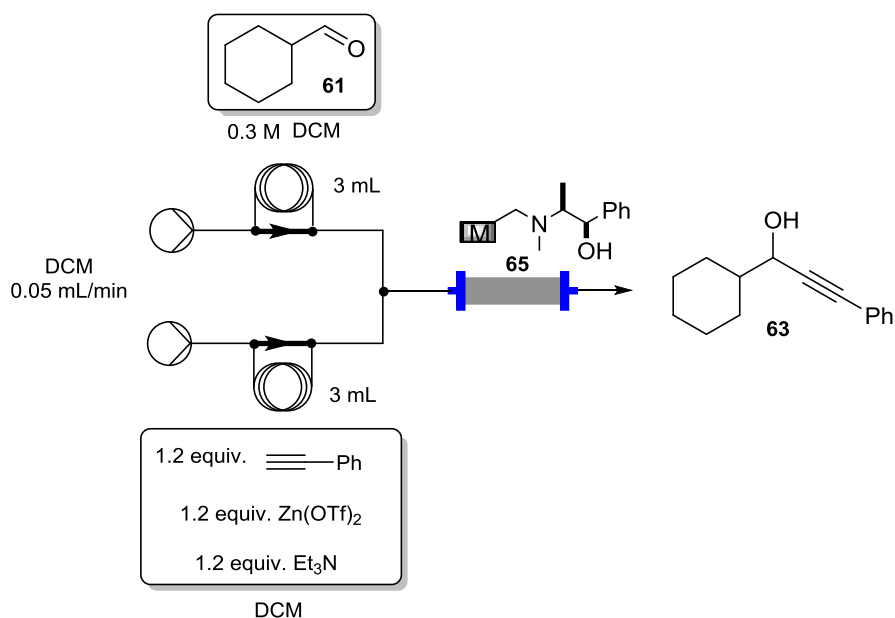
Esquema 47: Rota para a síntese do ligante quiral monolítico.



Figura 23: Coluna monolítica preparada com (-)-efedrina .

Em uma primeira etapa foi preparado o monômero contendo o ligante quiral pela reação da (-)-efedrina com o cloreto de vinilbenzila. Em seguida, a polimerização foi realizada utilizando o monômero preparado com vinilbenzeno (VB), divinilbenzeno (DVB) como agente de reticulação, azobisisobutironitrila (AIBN) como iniciador e dodecanol como agente inerte para formar poros. O processo foi adaptado da literatura,¹²⁰ e a caracterização realizada por análise elementar de C, H, N e Cl.

Com o ligante quiral monolítico em mãos, o seu desempenho foi avaliado na alquinição de Carreira em fluxo contínuo (Esquema 48). O produto foi obtido em 60% de rendimento e racêmico, não sendo possível observar qualquer estereosseletividade.



Esquema 48: Alquinição de Carreira em fluxo contínuo utilizando ligante quiral monolítico.

A síntese do ligante monolítico foi repetida, assim como sua utilização na reação em estudo, e novamente não foi observada estereosseletividade no produto. Uma unidade do monolito foi quebrada até se obter a forma de pó que foi utilizado na alquinição de Carreira em batelada, no intuito de avaliar se o problema estava no ligante ou no sistema em fluxo, e novamente não foi obtida estereosseletividade. Acredita-se que durante a reação de polimerização radicalar o centro estereogênico pode ter epimerizado, perdendo assim atividade estereosseletiva do ligante.

3.1.2.7 Avaliação da Resina de Merrifield

Existem resinas de Merrifield comerciais que diferem em granulometria, grau de reticulação e funcionalização (Cl), para tal, a (-)-efedrina foi suportada em diferentes resinas de Merrifield e os ligantes suportados avaliados na alquinição de Carreira em batelada. Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

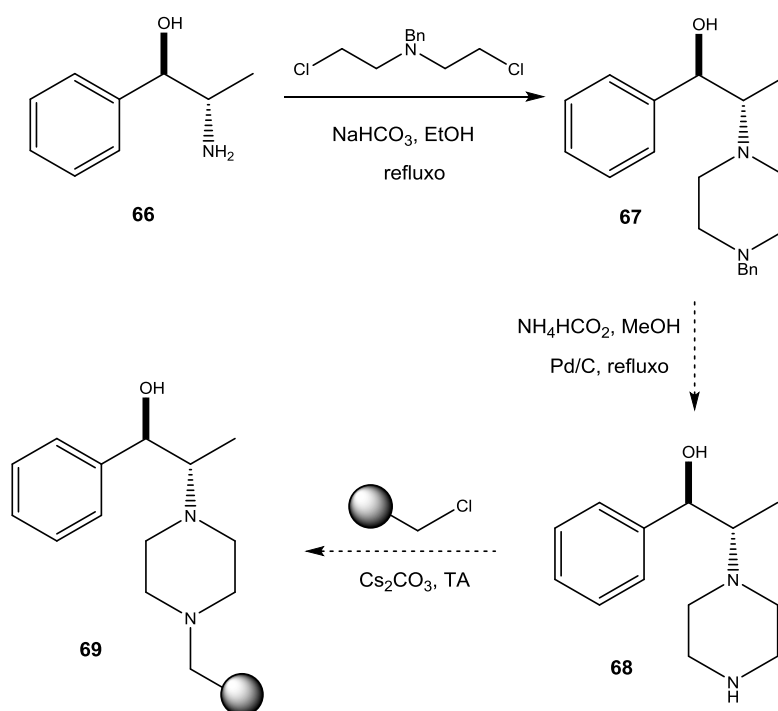
Tabela 3: Alquinição de Carreira em batelada utilizando (-)-efedrina suportada em diferentes resinas de Merrifield

Resina	Grau de funcionalização da resina (Cl, mmol/g)	Grau de reticulação (DVB, %massa total)	Mesh	Rend. %	e.e. %
1	1,6	1	200-400	25	36
2	1,9	1	70-90	20	32
3	4,5	1	200-400	28	25
4	5,5	5	16-50	23	0
Monolito em batelada	1,55	25	-	15	0

Pode-se observar nos resultados que polímeros macro-porosos (entrada **4** e **monolito**) falharam na indução de estereosseletividade, enquanto que as resinas micro-porosas (entradas **1-3**) apresentaram os melhores resultados. A resina que apresentou o melhor resultado (Resina **1**) é a mesma utilizada nos ensaios anteriores.

3.1.2.8 Síntese de Ligantes para Alquinilação de Carreira em Fluxo

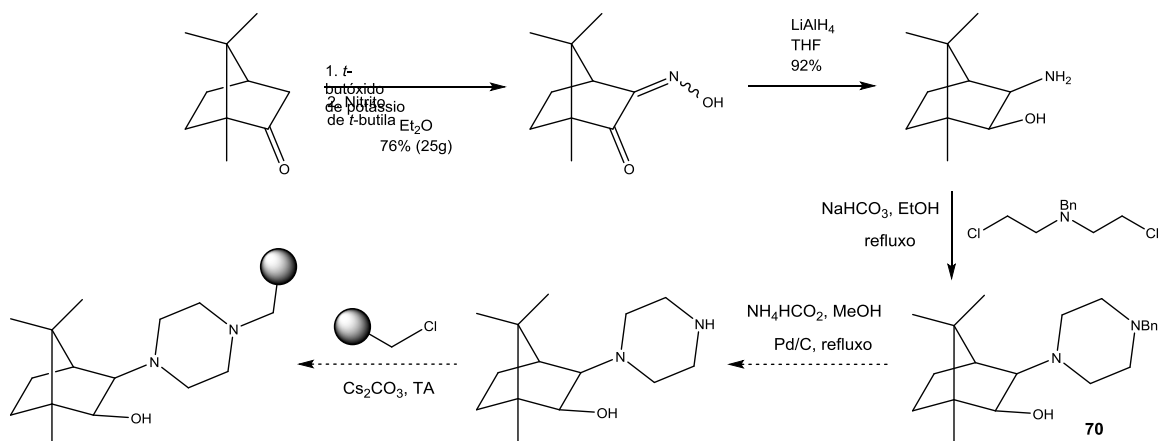
Buscando avaliar melhores condições para a alquinilação nas condições de Carreira utilizando fluxo contínuo, outros ligantes quirais foram investigados. Previamente, inspirados pelo trabalho de Péricas¹²¹ foi planejada a síntese do ligante suportado análogo da *N*-metilefedrina (Esquema 49) contendo um *linker*, que idealmente afasta o centro ativo do catalisador do polímero aumentando o grau de liberdade do catalisador e criando um sistema mais similar a uma solução levando à melhora no seu desempenho.



Esquema 49: Rota sintética do ligante suportado **69**.

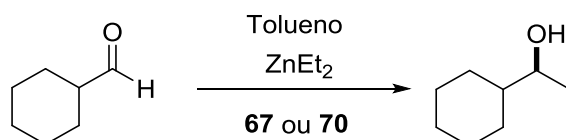
Preliminarmente o intermediário **67**, análogo ao ligante suportado **69** foi avaliado em solução na alquinilação de Carreira. Se o composto **67** não apresentou bom desempenho na reação em solução não há porque prosseguir na síntese de **69**, tendo em vista que se **67**, em solução, não apresenta boa atividade, a probabilidade de seu análogo heterogêneo apresentar boa atividade é nula. Utilizando **67** para catalisar a alquinilação de Carreira obteve-se 7% de rendimento e 14% de e.e.. As condições experimentais foram modificadas, porém não se obteve melhora nos resultados.

Da mesma forma, a partir da cânfora, preparou-se com sucesso o ligante **70** (Esquema 50), que apresentou ótimos resultados para adição de dietilzinco a aldeídos,¹²¹ porém quando aplicado na alquinilação de Carreira forneceu apenas 50% de rendimento e nenhum excesso enantiomérico.



Esquema 50: Rota sintética do ligante **70**.

De modo a averiguar a integridade dos catalisadores **67** e **70**, realizou-se a adição de dietilzínco a aldeídos como reação modelo (Esquema 51), o ligante **67** forneceu o produto de adição em 70% e 87% de e.e., e o composto **70** levou ao produto esperado em 86% de rendimento e 91% de excesso enantiomérico. Estes resultados sugerem a integridade dos ligantes, e que o desempenho na alquinição de Carreira se deve a substrato-dependência dos ligantes. A mudança de dietilzínco, que contém carbonos sp^3 , para fenilacetileno, onde o zinco está ligado em um carbono sp , envolve mudanças de geometria e eletrônicas que podem estar relacionadas com a diferenciação observada.



Esquema 51: Adição de dietilzínco ao cicloexanocarbaldeído utilizando os ligantes **67** e **70** em solução.

Este resultado leva a crer que apesar da forte analogia entre a adição de dietilzínco e a alquinição via sal de zinco os ligantes para as mesmas são altamente substrato-dependentes.

3.2 Plataforma Automatizada para a Síntese de 2-Pirazolinas*

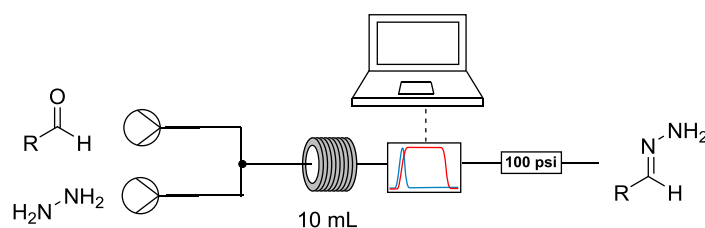
Uma das grandes vantagens de sistemas de síntese em fluxo contínuo se encontra na utilização de compostos instáveis e altamente reativos. Diazocompostos pertencem a esta classe, e ao mesmo tempo são ótimos reagentes em reações de

* Este trabalho foi realizado durante estágio sanduíche no grupo do Professor Steven Ley, Universidade de Cambridge, Reino Unido.

cicloadição. Fazendo uso da química em fluxo contínuo, um sistema automatizado, para a síntese de 2-pirazolinas em 3 etapas via diazocompostos foi desenvolvido.

3.2.1 Síntese das Hidrazonas

A primeira etapa do sistema em estudo consistiu na reação de um aldeído com hidrazina (N_2H_4) para gerar a correspondente hidrazona (Esquema 52). Para estudar esta reação em fluxo contínuo foi utilizado o equipamento de infravermelho FlowIR[®], onde foi possível acompanhar o desaparecimento da banda de absorção referente à carbonila na região de 1700 cm^{-1} .



Esquema 52: Esquema geral para a síntese em fluxo de hidrazonas.

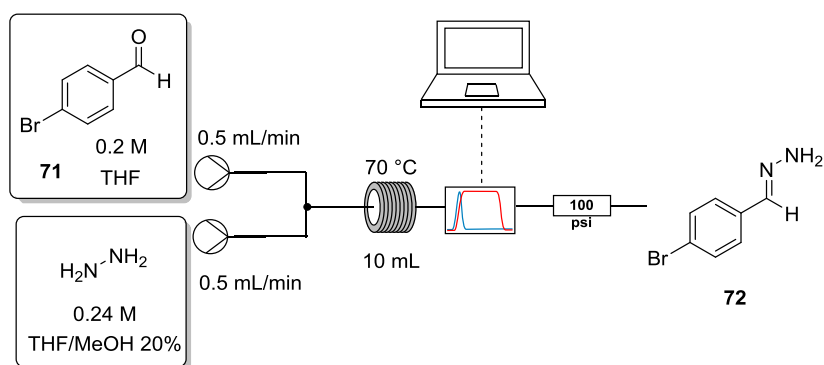
Em um primeiro momento não foi possível bombear a solução comercial de hidrazina ($1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em THF), utilizando bomba recíproca de duplo pistão, pois ela falhava em poucos minutos. Várias possibilidades foram avaliadas para resolver o problema até se identificar que a hidrazina reagia com o anel de borracha da bomba, causando um desgaste (**Figura 24**) que prejudicava o funcionamento das válvulas de retenção da bomba. Para solucionar o problema, a bomba foi utilizada sem os anéis de borracha, tendo em vista que o selamento principal da bomba é efetuado pelos selantes de material polimérico que ficam em contato com os pistões, material este que não foi afetado pela hidrazina.



Figura 24: Anéis de borracha da bomba de duplo pistão após o contato por 12 h com solução de hidrazina 1 mol/L em THF (esquerda) e THF (direita).

Os aldeídos de interesse foram avaliados e determinou-se que 1,2 equivalentes de hidrazina eram necessários para a total conversão do aldeído (**71**) à hidrazona (**72**). THF foi utilizado como solvente já que a solução de hidrazina é comercializada nesta forma.

Metanol, suficiente para alcançar uma concentração de 20% v/v foi adicionado à solução de hidrazina para prevenir problemas com a válvula de retenção das bombas. Foi descoberto também que a presença do metanol auxiliou na etapa de oxidação subsequente. Um reator tubular de 10 mL a 70 °C foi utilizado para esta transformação (Esquema 53).



Esquema 53: Sistema utilizado para obtenção das hidrazonas em fluxo contínuo.

O fluxo necessário para a conversão total dos aldeídos era compatível com a próxima etapa reacional, já relatada na literatura.⁹⁹ Portanto a saída da primeira etapa foi diretamente conectada à coluna referente à próxima transformação.

3.2.2 Geração dos Compostos Diazo

A etapa de oxidação das hidrazonas aos respectivos compostos diazo seguiu procedimentos já relatados,^{99, 100} que uma solução da hidrazona contendo dois equivalentes de base de Hünig (diisopropiletilamina - DIPEA) passa por uma coluna contendo MnO_2 ativado (comercial). Nesta etapa qualquer hidrazina excedente da reação anterior é decomposta pelo MnO_2 .

A primeira otimização deste processo ocorreu quando foi utilizada a solução de hidrazona em THF contendo MeOH. O procedimento descrito na literatura necessita de condicionamento da coluna de MnO_2 de 20 minutos em fluxo de 0,5 mL/min de uma solução de hidrazona 0,1 mol/L e 2 equivalentes de DIPEA. Com a utilização do MeOH (10% em THF), o tempo de condicionamento foi reduzido para 3 minutos, o que reduziu a

quantidade de hidrazona sacrificada de 1 mmol para 0,15 mmol (condicionamento de uma coluna contendo 0,9 g de MnO_2).

A segunda otimização desta etapa se deu pela substituição da DIPEA por trietilamina (NEt_3), que é mais barata e possui maior volatilidade, permitindo sua remoção de maneira combinada com a remoção do solvente em rota-evaporador. Foi estudada ainda a possibilidade de remover a trietilamina da solução de hidrazona, realizando apenas uma lavagem da coluna de MnO_2 com uma solução da base, previamente à reação. Para tal uma solução contendo excesso de trietilamina (1,2 eq. em relação ao MnO_2) foi bombeada pela coluna, seguida por uma solução contendo apenas a hidrazona em THF/MeOH 10%. Este procedimento demonstrou que a presença da base pode ser substituída por uma lavagem prévia do MnO_2 . A **Figura 25** apresenta o monitoramento deste estudo utilizando o FlowIR, onde a linha azul representa a banda referente à produção do diazocomposto (2070 cm^{-1}) e a linha vermelha o estiramento da ligação C-N das bases. Todos os experimentos foram feitos com colunas virgens de MnO_2 .

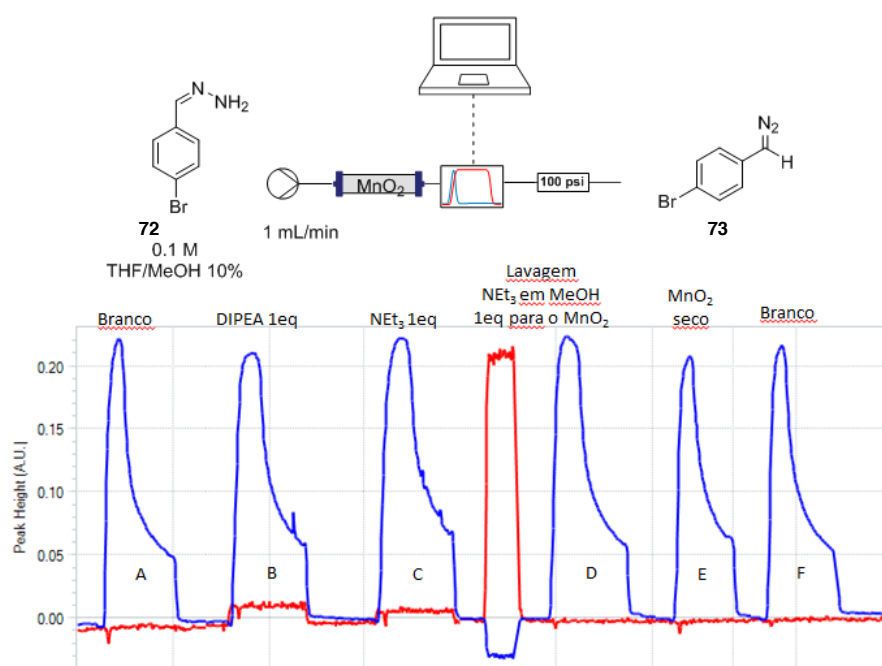


Figura 25: Monitoramento via FlowIR da frequência de onda 2070 cm^{-1} durante a oxidação da 4-bromobenzilidrazona com MnO_2 (A) sem a presença de base, (B) 1 equivalente de DIPEA, (C) 1 equivalente de NEt_3 , (D) lavagem da coluna de MnO_2 com NEt_3 em MeOH e subsequente solução de hidrazona sem base, (E) sem base utilizando MnO_2 seco, (F) Branco.

Na **Figura 25** pode-se observar pela área produzida pela linha azul a produção de diazocomposto. A presença da base melhora consideravelmente a produção do produto desejado (entradas B e C comparadas com A e F que não possuem base), possivelmente por neutralizar pontos ácidos no MnO_2 . Esta suposição encontra suporte no

experimento em que a coluna foi lavada anteriormente com trietilamina em metanol (entrada D), e a hidrazona bombeada em uma solução sem a presença da base. É possível observar também neste ensaio que quando seco o MnO_2 diminui sua atividade para esta oxidação (entrada E).

3.2.3 Cicloadição [3+2]

A última etapa do sistema estudado foi a cicloadição 1,3-dipolar do diazo gerado frente à olefinas. De modo a verificar as melhores condições para a próxima etapa de cicloadição, foi elaborado um estudo para a reação de produção do diazocomposto **73** (Figura 26). O diazocomposto **73** é produzido pelo bombeamento de uma solução de hidrazona **72** por uma coluna contendo MnO_2 , que oxida a hidrazona para o respectivo diazocomposto. Por se tratar de um sistema heterogêneo, a produção do diazo **73** não é linear, e segue o perfil apresentado na Figura 26.

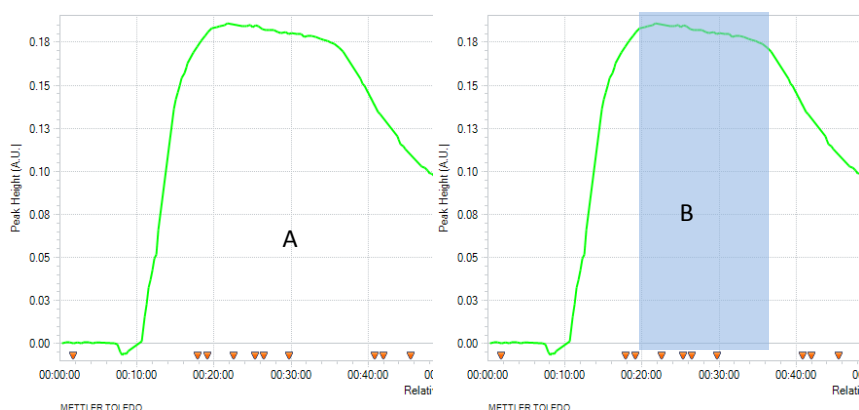


Figura 26: Acompanhamento do estiramento característico de grupamento diazo pelo FlowIR. (A) perfil de produção do diazocomposto, (B) platô da concentração.

Foi proposto o desenvolvimento de um reservatório de volume adequado que manteria o material sob atmosfera inerte e temperatura controlada. O reservatório desenvolvido apresenta várias vantagens, funcionando como um *buffer* do sistema, sendo que qualquer problema nas duas primeiras etapas poderia ser resolvido sem que a terceira fosse interrompida. Este sistema funciona como um separador gás/líquido, fornecendo uma solução do diazocomposto de concentração constante e finalmente permitindo o fracionamento desta solução frente a diferentes dipolarófilos para gerar rapidamente diferentes produtos.

O reservatório desenvolvido (Figura 27) pode ser acoplado ao módulo Vapourtec R4, que permite o controle eficaz da temperatura de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ até $250\text{ }^{\circ}\text{C}$, e faz uso de suas

válvulas Rheodyne® para inserção e remoção de material. Com este reservatório foi possível utilizar a produção de diazocompostos em frações de concentração constante (**Figura 27**).

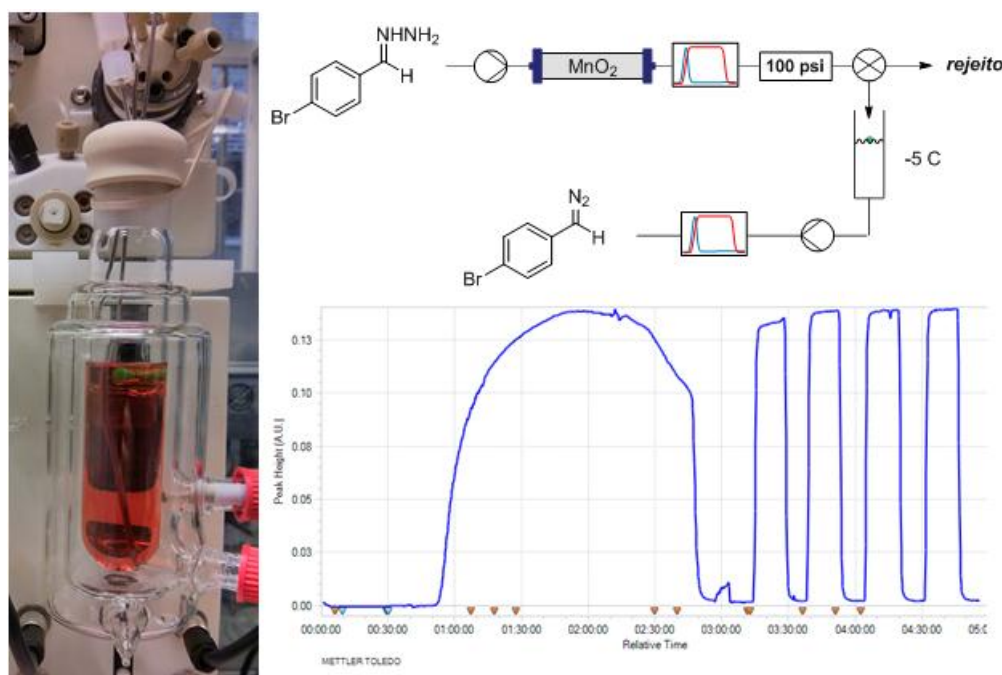
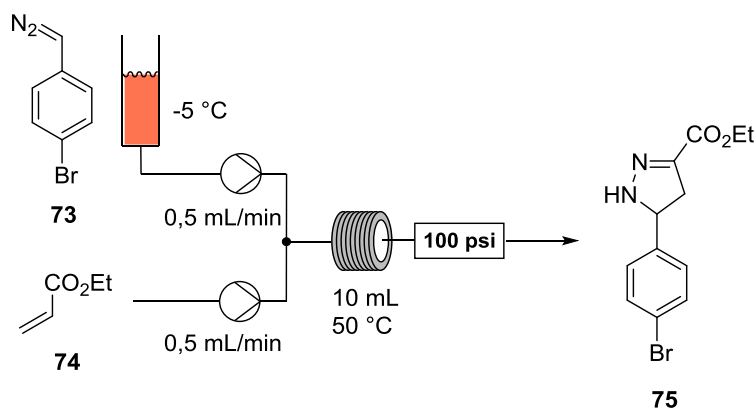


Figura 27: Reservatório desenvolvido para o sistema (esquerda), esquema de sua utilização (direita superior) e acompanhamento no infravermelho (2070 cm^{-1}) da produção de diazocomposto (direita inferior).

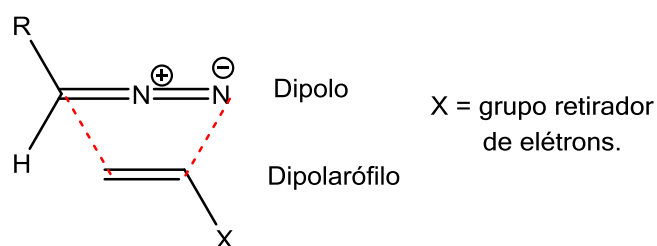
É possível observar na **Figura 27** o acompanhamento da produção de diazo pelo infravermelho e sua utilização a partir do reservatório, apresentando concentração constante.

A reação do 1-bromo-4-(diazometil)benzeno (**73**) proveniente do reservatório a -5°C , com o acrilato de etila (**74**), foi realizada utilizando uma junção tipo T e passando por um reator tubular de 10 mL a 50°C e 1 mL/min (0,5 mL/min cada bomba). Após a remoção do solvente o produto (**75**) foi obtido em 98% de rendimento (Esquema 54).



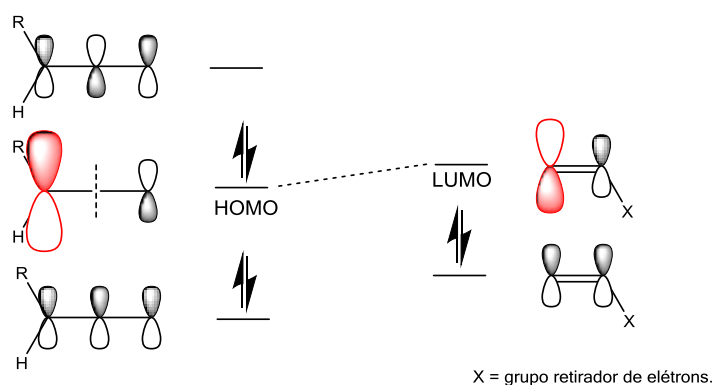
Esquema 54: Obtenção da 5-(4-bromofenil)-3-etoxicarbonil-2-pirazolina **75**.

A pirazolina é obtida por uma cicloadição 1,3-dipolar, onde o grupamento diazo atua como dipolo e a olefina como dipolarófilo (Esquema 55).



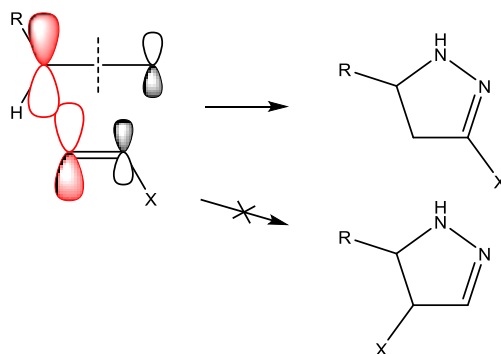
Esquema 55: Cicloadição 1,3-dipolar entre composto diazo e olefina contendo grupo retirador de elétrons.

Dipolos muitas vezes possuem características ambífilas, que dificultam a previsão da regioseletividade. No caso dos compostos diazo, o controle da regioseletividade envolve o HOMO do 1,3-dipolo. Segundo a teoria de orbitais moleculares de fronteira de Woodward e Hoffmann, esta é uma cicloadição do tipo I, onde o dipolo atua como HOMO e o dipolarófilo como LUMO (Esquema 56).¹²²



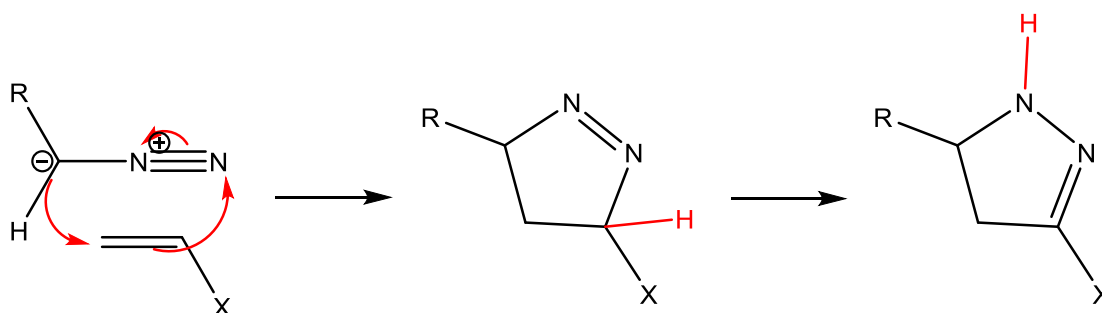
Esquema 56: Representação dos orbitais moleculares de uma cicloadição 1,3-dipolar tipo I.

A diferente contribuição dos átomos para o orbital molecular direciona a regioseletividade da reação. O carbono do grupamento diazo possui o maior coeficiente do orbital HOMO, enquanto que o carbono terminal da olefina possui o maior coeficiente do orbital LUMO. Portanto o produto da cicloadição em questão é o substituído na posição C-3 (Esquema 57).¹²³



Esquema 57: Regiosseletividade na cicloadição entre um grupo diazo e uma olefina terminal.

O produto formado é uma 1-pirazolina, que rapidamente isomeriza via rearranjo sigmatrópico [1,3] de hidrogênio, fornecendo o produto termodinamicamente mais estável, 2-pirazolina (Esquema 58).

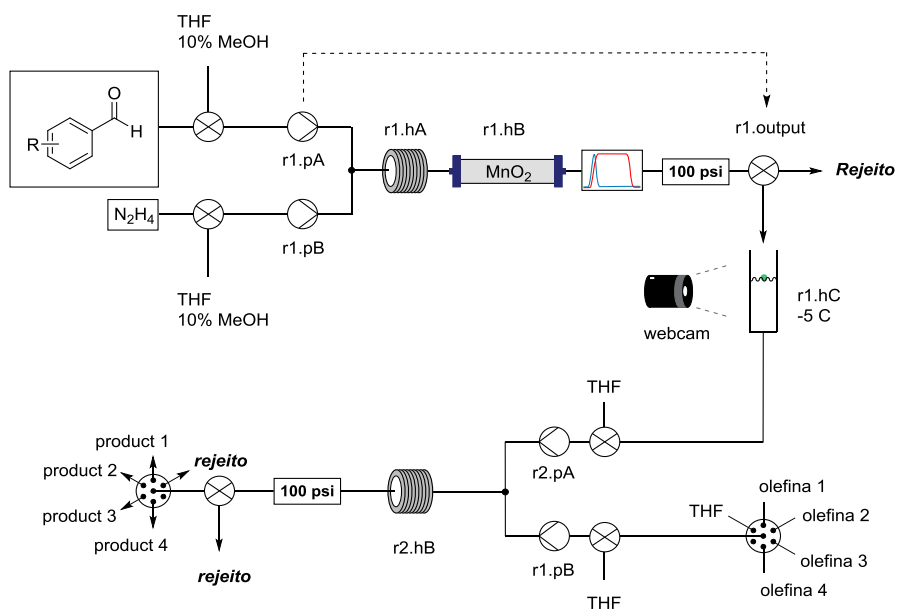


X = grupo retirador de elétrons.

Esquema 58: Mecanismo da cicloadição 1,3-dipolar e subsequente rearranjo sigmatrópico [1,3] de hidrogênio.

3.2.4 Automação

O sistema completo (Esquema 59, **Figura 28**) foi constituído de duas máquinas Vapourtec® R2R4, um infravermelho FlowIR®, um reservatório desenvolvido para o sistema acoplado ao módulo R4 com módulo de resfriamento, dois reatores tubulares, uma coluna OmniFit® de 10x1 cm e uma válvula multi-posições. A automação foi programada utilizando Python 2.7 em uma interface gráfica desenvolvida pelo grupo.



Esquema 59: Diagrama geral do sistema automatizado utilizado para a síntese das 2-pirazolinas.

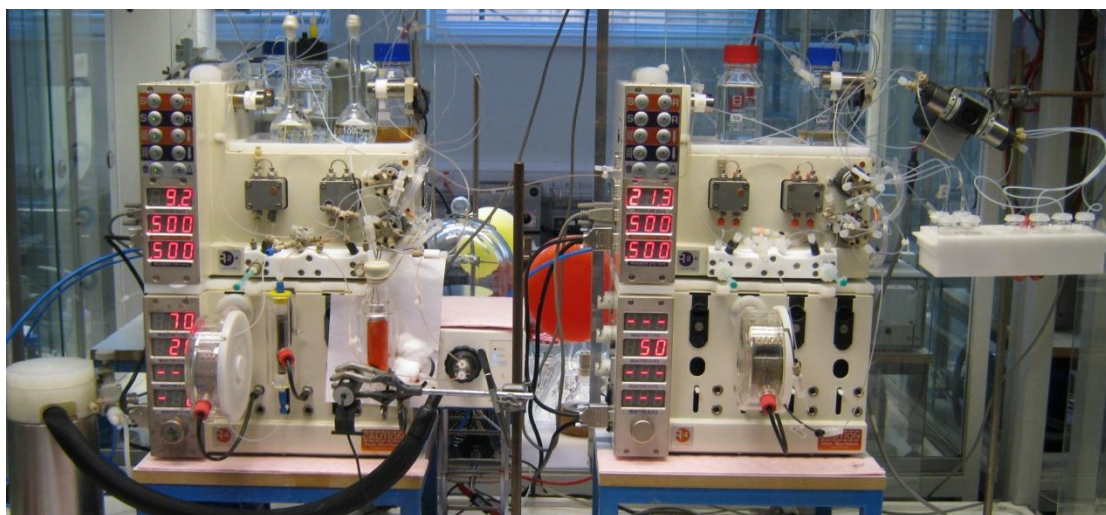


Figura 28: Foto do sistema automatizado completo.

Conforme já descrito, as etapas de formação da hidrazona e de oxidação para diazo foram conectadas diretamente, devido à compatibilidade do fluxo utilizado. Uma válvula controlava a saída da coluna de MnO_2 alternando entre rejeito ou reservatório, que permaneceu sob atmosfera de N_2 a $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Uma segunda máquina Vapourtec R2R4, equipada com um reator tubular de 10 mL, foi utilizada para a terceira etapa. Esta máquina obteve diazocomposto do reservatório, e diferentes olefinas por meio de uma válvula multi-posições, que permitiu a introdução de diferentes olefinas, e a coleta das diferentes 2-pirazolinas produzidas (Esquema 59) em diferentes frascos.

O acionamento da bomba que utiliza o diazocomposto do reservatório foi controlado pelo nível do reservatório utilizando uma *webcam* e tecnologia OpenCV

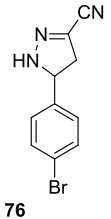
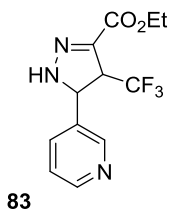
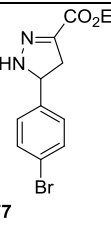
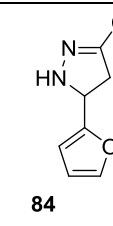
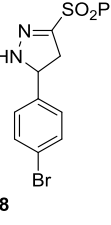
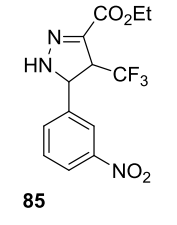
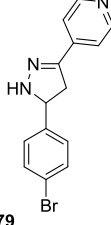
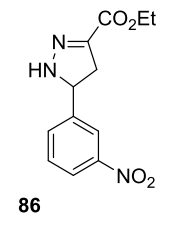
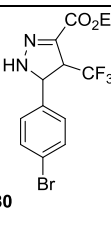
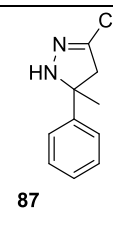
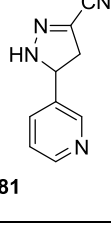
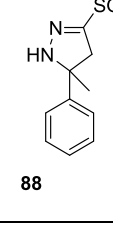
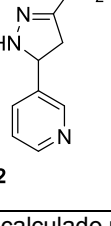
publicada previamente,¹²⁴ onde a imagem é separada em sua matriz RGB (do inglês vermelho, verde e azul) e a cor de escolha processada em uma imagem preto e branco, que então fornece o número de pixels referente ao nível do reservatório (**Figura 29**). Este número de pixels foi então utilizado pelo sistema para acionar ou desligar o bombeamento da próxima etapa.



Figura 29: Imagem original e processada do reservatório contendo o diazocomposto.

Utilizando este sistema foi possível preparar diversas 2-pirazolinas, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4: 2-pirazolininas preparadas utilizando o sistema desenvolvido

Entrada	Produto	Rendimento(%) ^a	Entrada	Produto	Rendimento(%) ^a
1		81	8		78
2		98	9		>99 ^b
3		77	10		>99 ^b
4		96	11		98 ^b
5		92	12		>99 ^b
6		80	13		>99 ^b
7		80			

a. Rendimento calculado por RMN ¹H utilizando padrão interno.

b. Valor de conversão com base no sinal de RMN ¹H da respectiva olefina. Não foi possível obter o valor do rendimento.

O procedimento demonstrou boa compatibilidade com grupamentos funcionais, sendo compatível com aldeídos aromáticos substituídos com bromo (Entradas 1-5), grupamento nitro (Entradas 10 e 11) e heterociclos como piridina (entradas 6-8) e furano (Entrada 9). Provenientes das olefinas a metodologia se demonstrou compatível com vários grupos retiradores de elétrons, como grupamento ciano (Entradas 1,6 e 9), éster (Entradas 2,5,7,8 e 10-12), sulfona (Entradas 3 e 13) e heterociclo piridina (Entrada 4).

3.2.5 Aumento de Escala

Utilizou-se dos benefícios da química em fluxo contínuo para se estudar o aumento de escala do sistema de síntese de 2-pirazolinas. Para isso a 5-(4-bromofenil)-3-etoxicarbonil-2-pirazolina (**77**) foi selecionada como exemplo. Os experimentos foram realizados utilizando uma coluna Chromasolv® (**Figura 30**) contendo 50 g de MnO₂ como ilustrado no Esquema 60. O sistema teve um fluxo de 16 mL/min e uma capacidade de produzir aproximadamente 300 g de produto por dia.

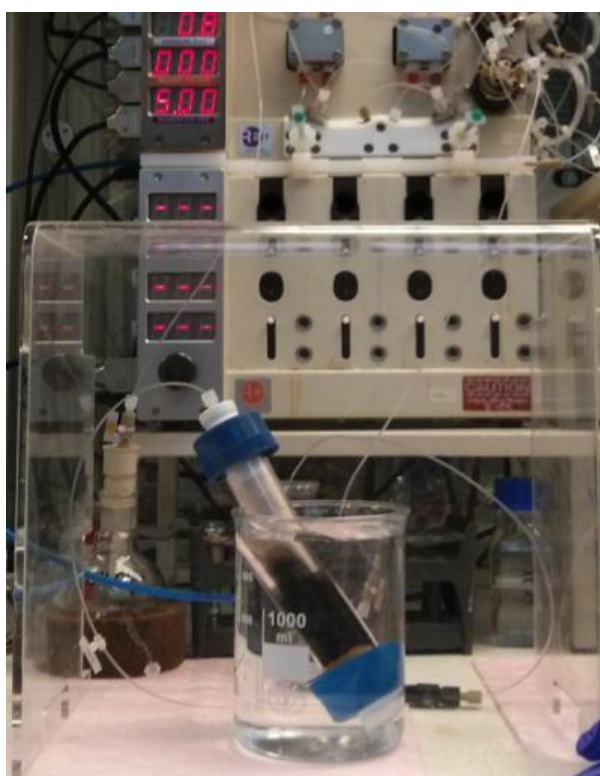
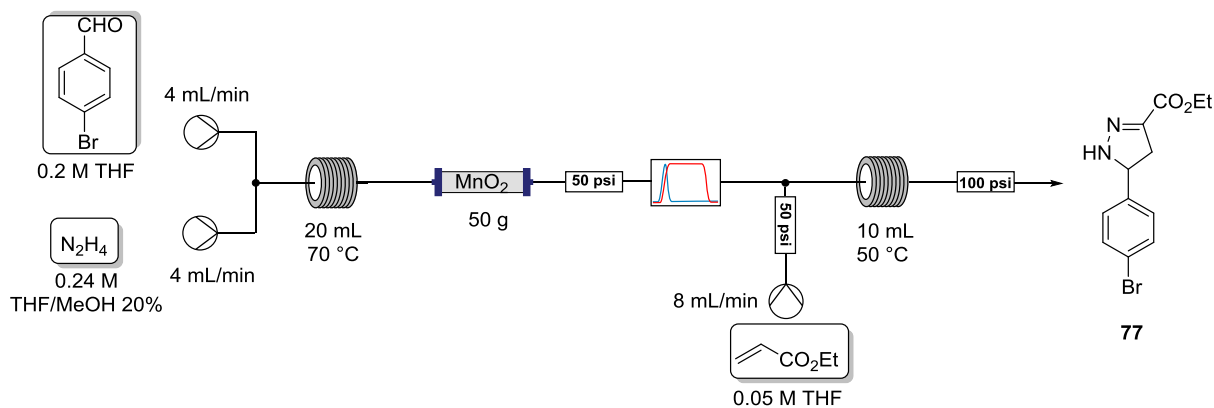


Figura 30: Coluna Chromasolv contendo 50 g de MnO₂ na obtenção da 5-(4-bromofenil)-3-etoxicarbonil-2-pirazolina.



Esquema 60: Sistema para a produção de 2-pirazolinas em maior escala.

Foi coletado material desse sistema por 7 minutos, o que forneceu 1,7 g. Após a remoção do solvente, a análise por RMN de ^1H apresentou conversão total, pela ausência dos sinais referentes ao acrilato de etila, considerando a olefina como reagente limitante (**Figura 31**).

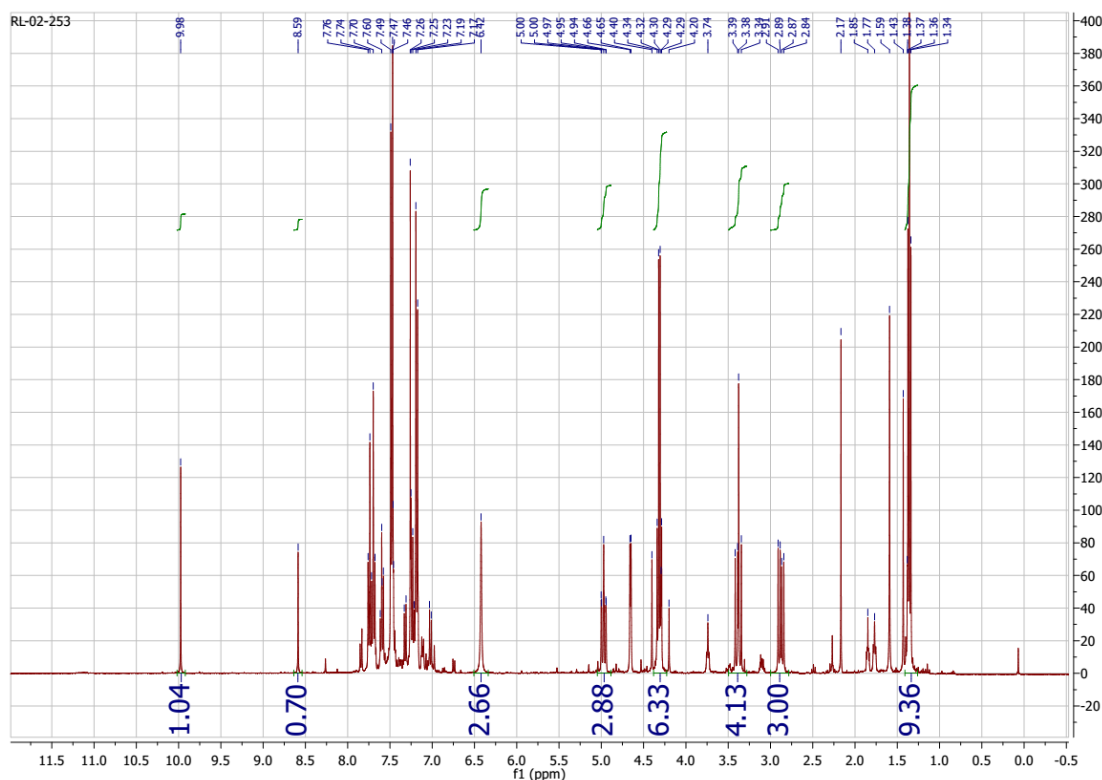


Figura 31: Espectro de RMN de ^1H do experimento em alta escala.

No espectro é possível observar relação de 3:1 entre produto (~3.0 ppm, 1H) e aldeído (10 ppm, 1H) e 3:0,7 entre produto e diazo composto (8.7 ppm, 1H).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Síntese e Aplicação da β -hidroxioxazolina 10 na Obtenção de Álcoois Quirais

As reações sensíveis à umidade e oxigênio foram conduzidas em atmosfera de argônio.

Solventes e reagentes: Todos os reagentes foram utilizados como comercializados, salvo quando indicado o contrário. THF, tolueno e hexano foram secos com sódio metálico e destilados em atmosfera de argônio. Trietilamina foi tratada com hidreto de cálcio, destilada e armazenada sob peneira molecular 4 Å. Triflato de zinco obtido comercialmente (Aldrich 290068) foi submetido a uma temperatura de 140 °C sob vácuo por 12 horas previamente ao uso.

Cromatografia: As análises por cromatografia em fase gasosa foram efetuadas em cromatógrafo Varian® 3800 equipado com coluna quiral CHIRASIL-DEX CB- β -ciclodextrina (30m x 0,25mm x 0,25 μ m) utilizando detector de ionização de chamas (DIC) e He como gás de arraste. Método: Injetor 250 °C, forno em isoterma 160 °C, salvo quando indicado o contrário, detector DIC 250 °C, fluxo de He de 45 mL/min.

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.

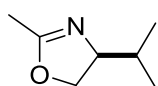
Todas as reações foram monitoradas via cromatografia gasosa (CG), e/ou via cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas comerciais, através de comparação com padrões das espécies estudadas. Os compostos foram purificados por cromatografia flash em coluna,¹²⁵ utilizando sílica gel 60 230-400 mesh Merck®.

Ressonância magnética nuclear: As análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono foram efetuadas em um equipamento AVANCE 400 ou AC 200 BRUKER, utilizando-se clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) estão reportados em partes por milhão (ppm) em relação ao sinal do TMS como referência interna. A multiplicidade dos sinais está reportada como: s – simpleto; d – duplete, t – tripleto, m – multiplete. Constantes de acoplamento (J) estão reportadas em hertz (Hz) e foram calculadas utilizando o programa MestReNova versão 6.1.0-6267.

Rotação ótica: As análises de rotação ótica foram realizadas em um polarímetro digital Jasco P-2000 utilizando uma lâmpada de Na/halogênio (589 nm) com um caminho ótico de 100mm. $[\alpha]_D$ estão reportados em graus cm²/g na concentração indicada por c em g/100 mL.

4.1.1 Obtenção da (R)-2-metil-4-isopropil-2-oxazolina (48)

Em um balão de 250 mL equipado com agitação magnética foi adicionado 2-amino-2-metil-1-propanol (87 g; 1 mol) e ácido acético glacial (60 g; 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 H₂O e oxazolina. O destilado foi extraído 3 vezes com hexano (10 mL), as fases orgânicas foram unidas e secadas com Na₂SO₄ anidro. A mistura foi filtrada, o hexano destilado na faixa de temperatura entre 58° - 72° C e a oxazolina acima de 100°C. A oxazolina foi seca com CaH₂ e redistilada sob atmosfera inerte. A 2,4,4-trimetil-2-oxazolina foi obtida em 79% de rendimento.



RMN ¹H (200 MHz - CDCl₃) 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).

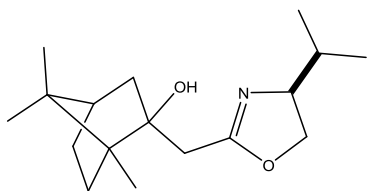
RMN ¹³C (50 MHz – CDCl₃) δ (ppm): 13,59; 18,06; 18,62; 32,52; 70,05; 72,27; 167,18.

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

4.1.2 Obtenção da β-hidroxioxazolina 43

Em um balão de 25 mL, equipado com agitação magnética e sob atmosfera de argônio foram adicionados THF anidro (4 mL), 2,4,4-trimetiloxazolina (0,226 g; 2 mmol) e a temperatura reduzida a -78 °C. Após a estabilização da temperatura foi adicionada a uma solução de *n*-BuLi (2,1 mmol) em hexano. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos, e em seguida adicionou-se gota a gota uma solução de (+)-canfora (0,308g; 2 mmol) dissolvida em THF anidro (4 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a -78 °C e o banho de resfriamento foi retirado permitindo atingir a temperatura ambiente. Após 2 horas uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (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 Na₂SO₄ anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto obtido foi

purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona: hexano (0,5: 9,0), obtendo-se 0,427g (80%) da β -hidroxioxazolina (**43**).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,23 (s, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 2H), 2,49 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,36 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 2,11 (dt, $J = 13,0, 3,8$ Hz, 1H), 1,77 – 1,64 (m, 3H), 1,46 – 1,31 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,97 – 0,82 (m, 14H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 166,69, 78,54, 71,76, 69,50, 52,09, 49,21, 47,02, 45,15, 36,31, 32,62, 30,46, 26,86, 21,52, 21,06, 18,55, 18,43, 10,65.

E.M. m/z (abundancia relativa%): 280 ($M+1$ (0,27)); 140 (10,81); 113 (43,23); 95 (100); 81 (55,08); 69 (42,96); 55 (63,47); 42,95 (31,80).

$[\alpha]_D = -18,97$ ($c = 2,50$; CH_3Cl)

4.1.3 Obtenção do Feniletanol Racêmico com Borohidreto de Sódio

Acetofenona (0,116 mL, 1 mmol) foi gotejada a uma suspensão de borohidreto de sódio (84 mg, 2 mmol) em etanol (5 mL). Após 1 hora a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 3 mL), seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna cromatográfica flash utilizando Hexano/Acetato de etila 4:1 como eluente, fornecendo o produto esperado em 99% de rendimento.

RMN ^1H (200 MHz- CDCl_3/TMS) δ (ppm): 1,49 (d, 3H), 4,88 (q, 1H), 7,35 (m, 5H).

RMN ^{13}C (50 MHz- CDCl_3/TMS) δ (ppm): 25,22; 70,59; 125,44; 127,47; 128,53; 145,86.

4.1.4 Procedimento Geral para Redução Estereosseletiva da Acetofenona Utilizando $\text{BH}_3\text{-S}(\text{CH}_3)_2$

Adicionou-se gota a gota $\text{BH}_3\text{-S}(\text{CH}_3)_2$ (1,6 mmol, 0,15 mL) a uma solução da β -hidroxioxazolina **43** (0,3 mmol, 83 mg) em THF (3 mL). A esta mistura adicionou-se acetofenona (1 mmol, 0,116 mL) em THF (2 mL). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e depois de completada a reação adicionou-se metanol (3 mL), e extraiu-se a reação com acetato de etila, que foi seco com MgSO_4

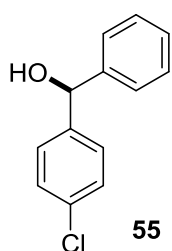
anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por coluna Flash utilizando como eluente uma mistura Hexano/Acetato de etila 4:1.

4.1.5 Procedimento Geral para Obtenção de Álcoois Propargílicos pela Metodologia de Carreira

Em um frasco de 10 mL equipado com agitação magnética, contendo $Zn(OTf)_2$ (200 mg, 0,5 mmol) previamente seco, e a β -hidroxioxazolina **43** (173 mg, 0,6 mmol), purgado com argônio, foi adicionado tolueno (1,5 mL) previamente seco e destilado, e trietilamina (61 mg, 0,6 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, e então se adicionou o fenilacetileno (66 μ L, 0,6 mmol). Após 15 minutos de agitação adicionou-se o benzaldeído (51 μ L, 0,5 mmol). Após 2-12 horas adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (3 mL), extraiu-se com éter dietílico (3 x 5 mL), e evaporou-se o solvente. Não foi observada formação do produto.

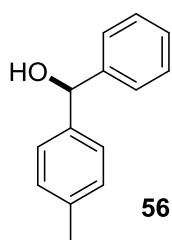
4.1.6 Procedimento Geral Para Arilação Estereosseletiva de Aldeídos Utilizando Ácido Fenilborônicos como Fonte de Arila na Presença da β -hidroxioxazolina **43**

Em um balão de 25 mL, adaptado com barra magnética para agitação, pesou-se o ácido fenilborônico (**52**, 122 g, 1 mmol) sob atmosfera inerte adicionou-se tolueno (2 mL) e dietilzinco (2,7 mL, solução comercial 1,1 mol/L em tolueno). A mistura foi agitada a 60 °C por 30 minutos, após esse período o meio reacional foi resfriado à temperatura ambiente e uma solução da β -hidroxioxazolina **43** foi adicionada (0,028 g, 0,1 mmol em 2 mL de tolueno). Após 15 minutos uma solução do aldeído foi adicionada gota-a-gota (1 mmol, em 2 mL de tolueno). Após 2 horas, adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (5 mL) e extraiu-se a fase orgânica com diclorometano (3 x 5 mL). As frações orgânicas foram unidas, secas com $MgSO_4$ e o solvente evaporado em evaporador rotatório. O produto bruto foi solubilizado em Et_2O , filtrado em sílica e analisado por CG e CG-EM. Foram realizadas purificações em cromatografia em coluna flash utilizando uma mistura Acetato de etila/Hexano variando entre 7-10% dependendo do aldeído empregado.

(4-clorofenil)fenilmetanol

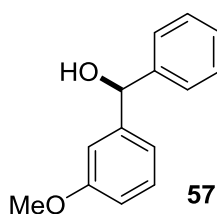
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,48 – 7,03 (m, 9H), 5,79 (s, 1H), 2,37 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 143,44, 142,22, 133,27, 128,63, 128,59, 127,86, 126,52, 75,60.

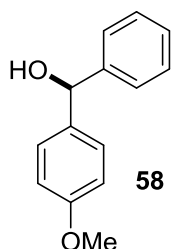
(4-metilfenil)fenilmetanol

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,48 – 6,95 (m, 9H), 5,77 (s, 1H), 2,32 (s, 3H).

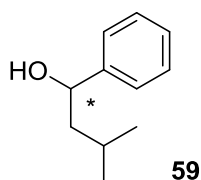
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 143,99, 140,99, 137,26, 129,18, 128,44, 127,44, 126,54, 126,47, 76,08, 21,09.

(3-metoxifenil)fenilmetanol

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,51 – 7,19 (m, 5H), 7,05 – 6,76 (m, 4H), 5,83 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

(4-metoxifenil)fenilmetanol

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,45 – 7,24 (m, 7H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

3-metil-1- fenilbutan-1-ol

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,42 – 7,31 (m, 4H), 4,79 (dd, $J = 7,9, 5,5$ Hz, 1H), 1,87 – 1,65 (m, 3H), 0,99 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H).

4.2 Desenvolvimento de uma Metodologia para a Alquinilação de Carreira em Fluxo Contínuo

As reações foram efetuadas em meio anidro sob atmosfera de nitrogênio.

Solventes e reagentes: Todos os reagentes foram utilizados como comercializados, salvo quando indicado o contrário. Diclorometano, acetonitrila, e tolueno foram secos com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Trietilamina foi seca com hidreto de cálcio, destilada e armazenada sob peneira molecular 4 Å. Triflato de zinco obtido comercialmente (Alpha Aesar L15969) foi tratado a 140 °C sob vácuo por 12 horas.

Cromatografia: As análises por cromatografia em fase gasosa foram efetuadas em cromatógrafo Agilent Technologies® 6890N equipado com coluna quiral Supelco® Beta Dex 225 (25 m x 0,25 mm x 0,25 µm) utilizando detector de ionização de chama (DIC) e He como gás de arraste. Método: Injetor 250 °C, forno em isoterma 150 °C, detector DIC 250 °C, fluxo de He de 45 mL.min⁻¹. Todas as reações foram monitoradas via cromatografia gasosa (CG), e/ou via cromatografia em camada delgada (CCD), através de comparação com padrões das espécies estudadas. Os compostos foram purificados por cromatografia flash em coluna,¹²⁵ utilizando sílica gel 60 230-400 mesh Sigma Aldrich®.

Ressonância magnética nuclear: As análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono foram efetuadas em um equipamento AVANCE DPX-400 (400 MHz) ou DRX-600 (600 MHz) BRUKER®. Deslocamentos químicos estão reportados em partes por milhão (ppm) e o espectro calibrado com o próton residual do solvente deuterado (7,26 ppm CDCl₃). A multiplicidade dos sinais está reportada como: s – simpleto; d – duplete, t – tripleto, m – multiplete. Constantes de acoplamento (J) estão reportadas em hertz (Hz) e foram calculadas utilizando o programa MestReNova versão 6.1.0-6267.

Rotação ótica: As análises de rotação ótica foram realizadas em um polarímetro digital Perkin Elmer® 343 utilizando uma lâmpada de Na/halogênio (589 nm) com um caminho ótico de 100mm. $[\alpha]_D$ estão reportados em graus na concentração indicada por c em g/100 mL.

Equipamento de fluxo: Foram utilizados equipamentos comerciais de fluxo Vapourtec® modelo R2/R4 ou Syrris® modelo Asia, equipados com tubos de Politetrafluoretileno (PTFE) de 1,0 mm, conectores de PTFE, e colunas de vidro Omnifit®. Para os experimentos utilizando reator tanque de agitação contínua (RTAC) foi utilizado um protótipo desenvolvido pela Cambridge Reactor Design Ltd., que levou ao produto

comercial “Chameleon Adaptable Reactor Technology”. Todos os experimentos utilizando infravermelho foram realizados utilizando equipamento Metler Toledo FlowIR® com cela de diamante ou silício de 50 µL.

4.2.1 Obtenção dos Padrões dos Álcoois Propargílicos (*R*) e (*S*)-1-cicloexil-3-fenilprop-2-in-1-ol (63) pela Alquinilação Estereosseletiva de Carreira

Em um frasco de 10 mL equipado com agitação magnética, contendo Zn(OTf)₂ (400 mg, 1,1 mmol) previamente seco, e (+) ou (-)-*N*-metilefedrina (1,2 mmol) (para obtenção do padrão racêmico não foi utilizado ligante), purgado com argônio, foi adicionado tolueno (3 mL), e trietilamina (170 µL, 1,2 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, e então se adicionou o fenilacetileno (132 µL, 1,2 mmol). Após 15 minutos de agitação adicionou-se o cicloexanocarboxaldeído (121 µL, 1 mmol). Após 2 horas adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (3 mL), separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com éter dietílico (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄. Após filtração o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia flash utilizando uma mistura contendo 20% de éter etílico em éter de petróleo (v/v).

Produto racêmico obtido em 63%.

(*R*)-1-cicloexil-3-fenilprop-2-in-1-ol, obtido em 86,5%, e.e. = 96,7%, $[\alpha]_D^{24\text{ }^\circ\text{C}} = -9,6^\circ$ (c = 1,0 CHCl₃). Rt = 62,27 min.

(*S*)-1-cicloexil-3-fenilprop-2-in-1-ol, obtido em 86,4%, e.e. = 96%, $[\alpha]_D^{24\text{ }^\circ\text{C}} = +8,5^\circ$ (c = 1,0 CHCl₃). Rt = 65,68 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 – 7,10 (5 H, m), 4,39 (1 H, d, *J* 6.0), 2,20 (1 H, s), 1,87 (4 H, m), 1,74 – 1,58 (2 H, m), 1,38 – 1,05 (5 H, m).

RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃): δ 131,68, 128,30, 128,25, 122,75, 89,22, 85,66, 67,69, 44,33, 28,65, 28,20, 26,39, 25,92, 25,90.

4.2.2 Obtenção da Efedrina Suportada em Poliestireno (60)

Uma mistura de resina de Merrifield (5,9 g, 1,7 mmol de Cl/g de resina, 1% divinilbenzeno), e (-)-efedrina (4,95 g, 30 mmol) em dimetilformamida (35 mL) foi agitada

a 85 °C por 4 dias. O sólido foi então filtrado e lavado com dimetilformamida (50 mL), etanol (400 mL), H₂O (400 mL), THF/H₂O 1:1 (800 mL), THF (400 mL) e etanol (400 mL). O filtrado foi seco sob vácuo a 40 °C por 12 horas.

Análise elementar (%): N 2,26, C 87,15, H 7,92, Cl 0,05. Correspondente a um $f = 93,4\%$

4.2.3 Procedimento Geral para Alquinilação de Carreira Utilizando Efedrina Suportada em Poliestireno - PS-Efedrina (60)

A um frasco de 25 mL equipado com agitação magnética, contendo Zn(OTf)₂ (400 mg, 1,1 mmol) previamente seco, e PS-efedrina (1,25 g, 2 mmol), purgado com argônio, foi adicionado tolueno (13 mL), e trietilamina (170 µL, 1,2 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, e então se adicionou o fenilacetileno (132 µL, 1,2 mmol). Após 15 minutos de agitação adicionou-se o cicloexanocarboxaldeído (121 µL, 1 mmol). Após 2 horas adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL), extraiu-se a fase orgânica com éter dietílico (3x 10 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia flash utilizando uma mistura de éter de petróleo em éter etílico 20% (v/v).

4.2.4 Procedimento Geral para Alquinilação de Carreira em Fluxo Utilizando RTAC

Uma solução contendo cicloexanocarboxaldeído (3,6 mL, 30 mmol), fenilacetileno (3,95 mL, 36 mmol) e trietilamina (5 mL, 36 mmol) em tolueno (100 mL) foi bombeada por RTAC (25 °C, 500 rpm) contendo PS-efedrina (3 g) e triflato de zinco (3 g). Adicionou-se NH₄Cl_(sat) à solução coletada do sistema. Extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (3x 10 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄ anidro, e evaporadas fornecendo o material bruto que foi purificado por cromatografia flash utilizando uma mistura contendo 20% de éter etílico em éter de petróleo.

4.2.5 Procedimento Geral para Formação do Composto Alquinil Zinco (64)

A um sistema fechado (**Figura 18**) onde bomba e tubos foram previamente lavados e preenchidos com solvente (volume interno aproximado 2 mL), conectou-se um frasco de 20 mL contendo triflato de zinco (1,5 g 4,2 mmol) e solvente (12 mL), iniciou-se então as

análises de infravermelho utilizando o FlowIR. Adicionou-se então fenilacetileno (0,5 mL, 4,5 mmol) e após alguns minutos trietilamina (0,7 mL, 5 mmol). A formação do alquinil zinco foi monitorada pelo FlowIR.

4.2.6 Alquinilação de Carreira utilizando *loops* de injeção e ligante imobilizado em coluna empacotada

Um *loop* de injeção de 3 mL foi carregado com uma solução de ciclohexanocarboxaldeído (218 μ L, 1,8 mmol), e solvente (6 mL). O outro *loop* de injeção foi carregado com uma solução contendo fenilacetileno (237 μ L, 2,16 mmol), trietilamina (301 μ L, 2,16 mmol) e triflato de zinco (785 mg, 2,16 mmol) em solvente (6 mL). Os *loops* de injeção foram injetados em um fluxo de solvente de 50 μ L/min até uma conexão tipo T e então por uma coluna (Omnifit 15 x 100 mm) contendo PS-efedrina. Adicionou-se $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ à solução coletada do sistema. Extraíu-se a fase aquosa com éter etílico (3x 10 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 , e evaporadas fornecendo o material bruto que foi purificado por cromatografia flash utilizando éter de petróleo/éter etílico 20%.

4.2.7 Obtenção de um Ligante Quiral Monolítico (65)

4.2.7.1 Preparação do Monômero N-(4-vinilbenzil)efedrina

A um frasco contendo (-)-efedrina (1,4 g, 8,5 mmol) e NaHCO_3 (153 g, 17 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado cloreto de 4-vinilbenzila (1,6 mL, 10,2 mmol). A mistura sob agitação foi aquecida a 70 °C por 18 horas e então filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotatório. O material foi solubilizado em acetato de etila (20 mL) e a fase orgânica lavada com uma solução saturada de NaCl (40 mL), seca com MgSO_4 e evaporada. O material proveniente foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando éter de petróleo e acetato de etila 7:3 como eluente fornecendo o produto isolado em 70%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40 – 7,33 (6 H, m), 7,30-7,25 (1 H, m), 7,24-7,18 (2 H, m), 6,73 (1 H, dd, $J = 17,6$ Hz, $J = 10,9$ Hz), 5,76 (1 H, d, $J = 17,6$ Hz), 5,25 (1 H, d, $J = 10,9$ Hz), 4,89 (1 H, d, $J = 4,9$ Hz), 3,64 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,60 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz), 2,95 (1 H, q, $J = 6,3$ Hz), 2,21 (1 H, s), 1,28 (1 H, t, $J = 7,15$ Hz), 1,02 (1 H, d, $J = 6,8$ Hz).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3): δ 142,55, 139,20, 136,61, 136,38, 128,84, 128,01, 126,98, 126,22, 126,17, 113,44, 77,06, 76,85, 73,71, 63,44, 58,87, 38,67, 9,93.

4.2.7.2 Obtenção do Monolito da N-(4-vinilbenzil)efedrina

N-(4-vinilbenzil)efedrina foi dissolvida em tolueno (0,6 mL), então divinilbenzeno (DVB, 2,25 mL, 15,74 mmol) e 1-dodecanol (3,5 mL, 15,6 mmol) foram adicionados, a mistura foi agitada até homogeneidade e purgada com um fluxo de N_2 . A mistura foi introduzida em uma coluna Omnifit (15 x 100 mm), que foi fechada e aquecida a 80 °C por 24 horas. Após esse período a coluna foi lavada extensivamente com THF.

Análise elementar (%): N 2,13, C 87,08, H 7,92.

4.2.8 Síntese do Ligante (1*R*,2*S*)-2-(4-benzilpiperazin-1-il)-1-fenilpropan-1-ol (67)

A uma solução contendo bis(2-cloroetil)benzilamina (326 mg, 1,4 mmol) em etanol (35 mL) foi adicionada (-)-norefedrina (218 mg, 1,16 mmol) e NaHCO_3 (560 mg, 6,6 mmol). A mistura reacional foi refluxada por 5 horas então resfriada, filtrada e concentrada à vácuo, o material foi solubilizado em acetato de etila (35 mL) e lavado com uma solução saturada de NaCl (35 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e evaporada fornecendo o material bruto que foi purificado por cromatografia em coluna flash utilizando diclorometano / metanol 95:5, fornecendo o produto esperado em 53% de rendimento.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42 – 7,15 (m, 10H), 4,91 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,70 (m, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,51 (s, 4H), 0,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3): δ 142,14, 138,02, 129,24, 128,24, 127,98, 127,09, 126,83, 125,97, 71,91, 64,37, 63,04, 53,60, 50,32, 10,16.

4.2.9 Síntese do Ligante Derivado da Cânfora 70

Realizou-se o procedimento como descrito na literatura.¹²⁶

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,38 – 7,26 (m, 4H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 3,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,99 – 2,42 (m, 4H), 2,39 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,33 – 2,04 (m, 2H), 1,98 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 1,01 – 0,98 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 137,90, 129,16, 128,21, 127,08, 78,56, 72,37, 63,01, 49,08, 46,52, 45,57, 32,22, 27,84, 22,10, 20,92, 11,49.

4.2.10 Procedimento Geral para Adição Estereosseletiva de Dietilzinco ao Cicloexano carboxaldeído

Em um balão de 10 mL, adaptado com barra magnética para agitação, pesou-se o ligante (**20** ou **22**, 0,05 mmol). Sob atmosfera de nitrogênio 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 cicloexano carboxaldeído (2,0 mmol, em 2 mL de hexano). 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 (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. O rendimento da reação foi obtido por RMN utilizando nitrometano como padrão interno. Espectros de ressonância magnética de ^1H e ^{13}C coincidiram com análises reportadas na literatura. Para determinação do excesso enantiomérico uma alíquota do produto bruto foi filtrada em sílica e submetida à análise de cromatografia de fase gasosa utilizando coluna quiral para obtenção do excesso enantiomérico. O ligante **20** forneceu o produto de adição em 70% e 87% de e.e., e o composto **22** levou ao produto esperado em 86% de rendimento e 91% de e.e..

4.3 Plataforma Automatizada Para Síntese de 2-Pirazolinas em 3 Etapas Via Diazocompostos

Solventes e reagentes: Todos os reagentes foram utilizados como comercializados, salvo quando indicado o contrário. THF de grau HPLC foi utilizado sem purificação. Trietilamina foi seca com hidreto de cálcio, destilada e armazenada com peneira molecular 4 A. Todas as olefinas foram obtidas comercialmente e utilizadas sem

prévia purificação. Dióxido de manganês ativado foi adquirido da Aldrich e utilizado sem previa purificação (código 63548).

Ressonância magnética nuclear: As análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ^1H e de carbono ^{13}C foram efetuadas em um equipamento AVANCE DPX-400 (400 MHz) ou DRX-600 (600 MHz) BRUKER[®]. Deslocamentos químicos estão reportados em partes por milhão (ppm) e o espectro calibrado com o próton residual do solvente deuterado (CDCl_3 $^1\text{H} = 7,26$ ppm, $^{13}\text{C} = 77,16$ ppm). A multiplicidade dos sinais está reportada como: s – simpleto; d – duplete, t – tripleto, m – multiplete. Constantes de acoplamento (J) estão reportadas em hertz (Hz) e foram calculadas utilizando o programa MestReNova versão 6.1.0-6267.

Equipamento de fluxo: Neste trabalho foram utilizados dois equipamentos de fluxo Vapourtec[®] modelo R2/R4 equipados com tubos de Politetrafluoretileno (PTFE) de 1.0 mm, conectores de PTFE, e coluna de vidro Omnifit[®] 1x10 cm, e módulo de refrigeração comercializado pela Vapourtec. Infravermelho em linha foi realizado utilizando equipamento Metler Toledo FlowIR[®] com cela de silício de 50 μL .

4.3.1 Procedimento geral para síntese de 2-pirazolinas utilizando a plataforma automatizada desenvolvida

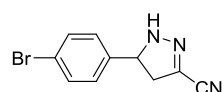
Etapa 1 – obtenção das hidrazonas: Uma unidade Vapourtec R2/R4, responsável pela primeira etapa, foi alimentada com uma solução contendo o aldeído desejado (20 mmol) em THF (100 mL) e trietilamina (20 mmol, 2,8 mL), e uma solução contendo hidrazina (comercial 1 mol/L em THF, 24 mL), THF (66 mL) e MeOH (20 mL). As soluções foram bombeadas com um fluxo de 0,5 mL/min. Os fluxos foram combinados em uma junção do tipo T, e passaram por um reator tubular de 10 mL a 70 °C (fluxo total 1 mL/min, tempo de residência 10 min).

Etapa 2 – geração dos compostos diazo: A saída da etapa 1 foi conectada diretamente a uma coluna OminiFit de 10 mm x 100 mm empacotada com MnO_2 ativado (3 g, 34 mmol). A saída da coluna foi conectada ao FlowIR para acompanhamento da produção de diazo (região de 2050-2100 cm^{-1} do espectro de infravermelho). Uma válvula do Vapourtec R2/R4 foi utilizada para direcionar o fluxo de diazo do rejeito para o reservatório desenvolvido, o qual foi mantido à -5 °C sob atmosfera de argônio.

Etapa 3 – síntese das 2-pirazolinas: A solução do diazocomposto produzido foi bombeada a partir do reservatório (0,5 mL/min), e unida a um fluxo de uma solução da olefina desejada (1 mmol, 20 mL de THF, 0,5 mL/min) em uma junção tipo T, que foi conectada a um reator tubular de 10 mL (1 mL/min fluxo total, 50 °C). Após o

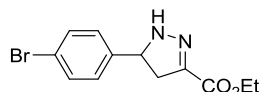
procedimento automatizado as frações coletadas foram evaporadas em rota-evaporador, solubilizadas em clorofórmio deuterado contendo padrão interno (dibromometano e trimetoxibenzeno foram utilizados em diferentes experimentos, estequiometria 1:1 com a olefina).

3-ciano-5-(4-bromofenil)-2-pirazolina (76)



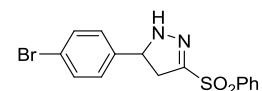
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,00 (ddd, $J = 12,4, 9,9, 1,5$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 17,3, 12,4$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 16,8, 9,9$ Hz, 1H).

5-(4-bromofenil)-3-etoxicarbonil-2-pirazolina (77)



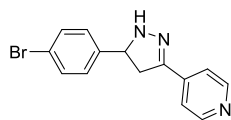
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,96 (ddd, $J = 11,8, 9,7, 1,7$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,37 (dd, $J = 17,3, 11,8$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 17,2, 9,7$ Hz, 1H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

5-(4-bromofenil)-3-(fenilsulfonil)-2-pirazolina (78)



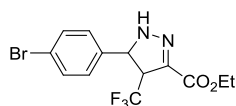
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,60 (s, $J = 9,4, 7,2$ Hz, 1H), 4,99 (ddd, $J = 11,6, 10,1, 1,8$ Hz, 1H), 3,39 (dd, $J = 16,7, 11,6$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 16,8, 10,1$ Hz, 1H).

5-(4-bromofenil)-3-(piridin-4-il)-2-pirazolina (79)

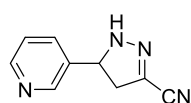


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,96 (ddd, $J = 11,0, 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 16,3, 11,0$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 16,4, 9,4$ Hz, 1H).

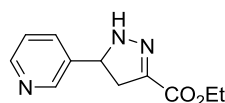
5-(4-bromofenil)-3-(carboxietil)-4-(trifluorometil)-2-pirazolina (80)



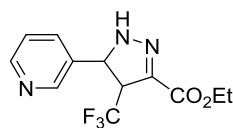
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,11 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 1H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

3-ciano-5-(piridin-3-il)-2-pirazolina (81)

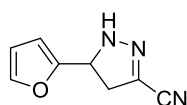
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,05 (ddd, $J = 12,1, 10,3, 1,8$ Hz, 1H), 3,37 (dd, $J = 16,9, 12,1$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J = 16,8, 10,3$ Hz, 1H).

3-carboxietil-5-(piridin-3-il)-2-pirazolina (82)

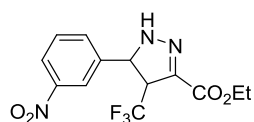
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,58 – 8,55 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 5,04 (ddd, $J = 11,7, 10,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,43 (dd, $J = 17,2, 11,7$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 17,2, 10,0$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

3-(carboxietil)-5-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-2-pirazolina (83)

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,1, 5,0$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,34 (qq, $J = 10,8, 7,1$ Hz, 2H), 3,96 (qd, $J = 8,4, 5,6$ Hz, 1H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

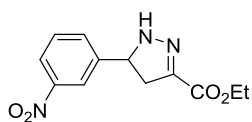
3-ciano-5-(furan-2-il)-2-pirazolina (84)

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,67 – 7,60 (m, 1H), 6,35 (dd, $J = 3,2, 1,9$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,07 (dd, $J = 11,7, 7,9$ Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 16,7, 11,7$ Hz, 1H), 3,10 (dd, $J = 16,7, 7,8$ Hz, 1H).

3-(carboxietil)-5-(3-nitrofenil)-4-(trifluorometil)-2-pirazolina (85)

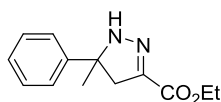
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,21 – 8,18 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 5,31 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 3,97 – 3,89 (m, 3H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

3-(carboxietil)-5-(3-nitrofenil)-2-pirazolina (86)



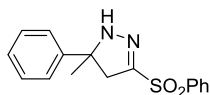
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,17 – 8,15 (m, 1H), 7,84 – 7,82 (m, 1H), 7,56 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,19 – 5,13 (m, 1H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 2,90 (dd, $J = 17,3, 10,4$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

3-(carboxietil)-5-metil-5-fenil-2-pirazolina (87)



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 – 7,22 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,17 – 3,01 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

5-metil-5-fenil-3-(fenilsulfonil)-2-pirazolina (88)



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,67 – 7,50 (m, 3H), 7,35 – 7,24 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 3,10 (dd, $J = 41,7, 16,6$ Hz, 2H), 1,57 (s, 3H).

4.3.2 Síntese da 5-(4-bromofenil)-3-etoxicarbonil-2-pirazolina (77) em maior escala

Uma solução de *p*-bromobenzaldeído (9,251 g, 50 mmol,) e trietilamina (50 mmol) em THF (250 mL) encontrou uma solução de hidrazina (comercial 1 mol/L em THF, 60 mL), MeOH (50 mL) e THF (140 mL) em uma junção tipo T (ambas soluções a 4 mL/min) que foi conectada a um reator tubular de 20 mL (8 mL/min de fluxo total, 70 °C). A saída do reator foi conectada a uma coluna Chromasolv[®] contendo 50 g de MnO_2 e celite para melhorar o empacotamento. A saída da coluna foi conectada ao FlowIR, e então unida a uma solução de acrilato de etila (5 mmol em THF 100 mL, 8 mL/min) em uma junção tipo T, que por sua vez foi conectada a um reator tubular de 10 mL (16 mL/min de fluxo total, 50 °C). No final do sistema um regulador de pressão foi conectado para manter o sistema pressurizado (100 psi). A terceira bomba foi iniciada manualmente conforme observada a produção do diazo via FlowIR, e o material coletado foi concentrado em rotaevaporador e analisado por RMN de ^1H .

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

A classe de ligantes desenvolvida pelo grupo foi explorada na obtenção de álcoois quirais. O ligante de escolha, a β -hidroxioxazolina **43**, não foi eficiente na redução estereosseletiva de cetonas utilizando reagentes de boro, fato muito provavelmente relacionado à baixa interação entre o nitrogênio oxazolínico e o boro, que se difere dos amino-álcoois reportados na literatura. Também na alquinição de aldeídos via sal de zinco, falhou em induzir estereosseletividade no processo, levando à obtenção do produto racêmico. O emprego na arilação estereosseletiva de aldeídos utilizando ácidos borônicos forneceu bons resultados, levando ao produto de arilação de aldeídos com excesso enantiomérico de até 88,6%, o que comprova o potencial do ligante estudado.

O desenvolvimento de uma metodologia para realizar a alquinição de aldeídos via sal de zinco em fluxo contínuo foi estudado. A alquinição de Carreira provou ser uma metodologia delicada, apesar disso conseguiu-se reproduzir a metodologia com sucesso.

A alquinição de Carreira pode ser realizada utilizando um ligante imobilizado em poliestireno, que foi reutilizado sem considerável perda de atividade e estereosseletividade, realização inédita até então na literatura e que consiste em uma considerável contribuição, principalmente considerando as dificuldades para a compra da efedrina no Brasil, uma vez que é um precursor de droga ilícita e controlada pelo exército.

Mostrou-se que é possível realizar a alquinição de Carreira em fluxo contínuo utilizando efedrina suportada em poliestireno em diferentes sistemas, obtendo-se o produto esperado com boa estereosseletividade e rendimento. O sistema que mais se adequou a reação foi o que utiliza *loops* de injeção, ligante imobilizado em coluna empacotada e diclorometano como solvente, levando à formação do produto em 93% de rendimento e 75% de excesso enantiomérico.

Durante o desenvolvimento do trabalho pode-se adquirir experiência com a instrumentação da química em fluxo contínuo, encontrando e superando problemas de caráter químico e instrumental.

Um sistema automatizado que pode produzir rapidamente diversas 2-pirazolinas a partir de aldeídos e hidrazina foi desenvolvido. O sistema passou pela formação de diversos diazocompostos não-estabilizados, os quais foram produzidos e armazenados em um reservatório especialmente projetado para o sistema. Estes compostos foram produzidos utilizando dióxido de manganês como oxidante, reagente comercial e barato.

Também foi possível exemplificar o aumento na escala de produção de uma 2-pirazolina em três etapas.

Demonstrou-se que a síntese orgânica atuando na interface com a engenharia e a informática pode produzir sistemas de alta valia para a síntese multe etapas de moléculas de valor agregado. Compostos altamente reativos e potencialmente perigosos foram manipulados com sucesso utilizando a química em fluxo contínuo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pasteur, L., Comptes Rendus de l'Académie des Sciences. *Works* **1874**, 1.
2. Federsel, H.-J., Stereoselective Synthesis of Drugs – An Industrial Perspective. In *Chirality in Drug Research*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA2006; pp 27-65.
3. Brooks, W. H.; Guida, W. C.; Daniel, K. G., The Significance of Chirality in Drug Design and Development. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, 11, 760-770.
4. Mikami, K.; Lautens, M., *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*. Wiley2009; p 400.
5. Mori, K., Pheromones: synthesis and bioactivity. *Chemical Communications* **1997**, 1153-1158.
6. Kramer, A.; Pfander, H., C45- and C50-Carotinoide. 1. Mitteilung. Synthese von (R)- and (S)-Lavandulol. *Helvetica Chimica Acta* **1982**, 65, 293-301.
7. Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J., Asymmetric Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. *Chemical Reviews* **2006**, 106, 2734-2793.
8. Fráter, G., Stereospezifische Synthese von (+)-(3*R*, 4*R*)-4-Methyl-3-heptanol, das Enantiomere eines Pheromons des kleinen Ulmensplintkäfers (*Scolytus multistriatus*). *Helvetica Chimica Acta* **1979**, 62, 2829-2832.
9. Züger, M.; 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* **1980**, 63, 2005-2009.
10. Oehlschlager, A. C.; Pierce, H. D., Jr.; Morgan, B.; Wimalaratne, P. D. C.; Slessor, K. N.; King, G. G. S.; Gries, G.; Gries, R.; Borden, J. H.; Jiron, L. F.; Chinchilla, C. M.; Mexzan, R. G., Chirality and field activity of rhynchophorol, the aggregation pheromone of the American palm weevil. *Naturwissenschaften* **1992**, 79, 134-135.
11. Miles, W. H.; Fialcowitz, E. J.; Scott Halstead, E., Enantioselective synthesis of (S)- and (R)-fluoxetine hydrochloride. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9925-9929.
12. Trost, B. M.; Weiss, A. H., The Enantioselective Addition of Alkyne Nucleophiles to Carbonyl Groups. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, 351, 963-983.
13. Wang, L.; Liu, R.; Lv, C.; Ou, J.; Liu, F.; Liu, S.; Wang, M.; Zhong, J., Catalytic enantioselective synthesis of optically active α -hydroxyl- β,γ -unsaturated acid esters as novel side chains of cerebrosides. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 173-177.
14. Roethle, P. A.; Trauner, D., Expedient Synthesis of (\pm)-Bipinnatin J. *Organic Letters* **2005**, 8, 345-347.
15. Zhu, G.; Lu, X., A Palladium(II)-Catalyzed Construction of α -Methylene- γ -butyrolactones in Optically Active Form. Total Synthesis of (-)-Methylenolactocin. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60, 1087-1089.

16. Trost, B. M.; Mueller, T. J. J.; Martinez, J., Ruthenium Catalyzed Synthesis of Butenolides and Pentenolides via Contra-Electronic α -Alkylation of Hydroxyalkynoates. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 1888-1899.
17. Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M., Gold-Catalyzed Cyclizations of Alkynol-Based Compounds: Synthesis of Natural Products and Derivatives. *Molecules* **2011**, *16*, 7815-7843.
18. Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G., Synthesis, absolute configuration and circular dichroism of some diarylmethane derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183-198.
19. Nakamura, K.; Yamanaka, R.; Matsuda, T.; Harada, T., Recent developments in asymmetric reduction of ketones with biocatalysts. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2659-2681.
20. Lee, J.; Oh, Y.; Choi, Y. K.; Choi, E.; Kim, K.; Park, J.; Kim, M.-J., Dynamic Kinetic Resolution of Diarylmethanols with an Activated Lipoprotein Lipase. *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 683-689.
21. Itsuno, S., Enantioselective Reduction of Ketones. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.2004.
22. Tomioka, K., Asymmetric Synthesis Utilizing External Chiral Ligands. *Synthesis* **1990**, *1990*, 541-549.
23. Suzuki, M.; Morita, Y.; Koyano, H.; Koga, M.; Noyori, R., Three-component coupling synthesis of prostaglandins. A simplified, general procedure. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4809-4822.
24. Babudri, F.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A., Novel Synthetic Approach to (*S*)-Coriolic Acid. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 327-331.
25. Beletskaya, I.; Pelter, A., Hydroborations catalysed by transition metal complexes. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957-5026.
26. Midland, M. M.; Greer, S.; Tramontano, A.; Zderic, S. A., Chiral trialkylborane reducing agents. Preparation of 1-deuterio primary alcohols of high enantiomeric purity. *Journal of the American Chemical Society* **1979**, *101*, 2352-2355.
27. Mark midland, M.; tramontano, A.; kazubski, A.; graham, R. S.; tsai, D. J. S.; cardin, D. B., Asymmetric reductions of propargyl ketones : An effective approach to the synthesis of optically-active compounds. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371-1380.
28. Srebnik, M.; Ramachandran, P. V.; Brown, H. C., Chiral synthesis via organoboranes. 18. Selective reductions. 43. Diisopinocampheylchloroborane as an excellent chiral reducing reagent for the synthesis of halo alcohols of high enantiomeric purity. A highly enantioselective synthesis of both optical isomers of Tomoxetine, Fluoxetine, and Nisoxetine. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 2916-2920.
29. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S., Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications. *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109*, 5551-5553.

30. Kanoh, N.; Ishihara, J.; Yamamoto, Y.; Murai, A., Synthetic Studies on Azadirachtin: Asymmetric Synthesis of the Tetracyclic Decalin Part of Azadirachtin. *Synthesis* **2000**, *2000*, 1878-1893.
31. Grignard, V., "Sur quelques nouvelles combinaisons organométalliques du magnésium et leur application à des synthèses d'alcools et d'hydrocarbures". *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322-1325.
32. Knochel, P.; Millot, N.; Rodriguez, A. L.; Tucker, C. E., Preparation and Applications of Functionalized Organozinc Compounds. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.2004.
33. Negishi, E., Palladium- or nickel-catalyzed cross coupling. A new selective method for carbon-carbon bond formation. *Accounts of Chemical Research* **1982**, *15*, 340-348.
34. Reformatsky, S., Neue Synthese zweiatomiger einbasischer Säuren aus den Ketonen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1887**, *20*, 1210-1211.
35. Soai, K.; Niwa, S., Enantioselective addition of organozinc reagents to aldehydes. *Chemical Reviews* **1992**, *92*, 833-856.
36. Pu, L.; Yu, H.-B., Catalytic Asymmetric Organozinc Additions to Carbonyl Compounds. *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 757-824.
37. Łowicki, D.; Baś, S.; Mlynarski, J., Chiral zinc catalysts for asymmetric synthesis. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1339-1394.
38. Bauer, T., Enantioselective dialkylzinc-mediated alkynylation, arylation and alkenylation of carbonyl groups. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, *299*, 83-150.
39. Oguni, N.; Omi, T., Enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde catalyzed by a small amount of chiral 2-amino-1-alcohols. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 2823-2824.
40. Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R., Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 6071-6072.
41. Yamakawa, M.; Noyori, R., An Ab Initio Molecular Orbital Study on the Amino Alcohol-Promoted Reaction of Dialkylzincs and Aldehydes. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 6327-6335.
42. Binder, C. M.; Singaram, B., Asymmetric Addition of Diorganozinc Reagents to Aldehydes and Ketones. *Organic Preparations and Procedures International* **2011**, *43*, 139-208.
43. Pu, L., Asymmetric alkynylzinc additions to aldehydes and ketones. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873-9886.
44. Wu, X.-F.; Neumann, H., Zinc-Catalyzed Organic Synthesis: C-C, C-N, C-O Bond Formation Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, *354*, 3141-3160.
45. Niwa, S.; Soai, K., Catalytic asymmetric synthesis of optically active alkynyl alcohols by enantioselective alkynylation of aldehydes and by enantioselective alkylation of alkynyl aldehydes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1990**, 937-943.

46. 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* **1999**, *1999*, 1453-1458.
47. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M., The Discovery of Novel Reactivity in the Development of C–C Bond-Forming Reactions: In Situ Generation of Zinc Acetylides with ZnII/R₃N. *Accounts of Chemical Research* **2000**, *33*, 373-381.
48. Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M., Efficient Enantioselective Additions of Terminal Alkynes and Aldehydes under Operationally Convenient Conditions. *Organic Letters* **2002**, *4*, 2605-2606.
49. Kirkham, J. E. D.; Courtney, T. D. L.; Lee, V.; Baldwin, J. E., Asymmetric synthesis of cytotoxic sponge metabolites R-strongyloidiols A and B and an analogue. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219-7232.
50. Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M., Infrared spectroscopic investigations on the metallation of terminal alkynes by Zn(OTf)₂. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, *101*, 5843-5845.
51. Chinkov, N.; Warm, A.; Carreira, E. M., Asymmetric Autocatalysis Enables an Improved Synthesis of Efavirenz. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 2957-2961.
52. Reber, S.; Knöpfel, T. F.; Carreira, E. M., Enantioselective total synthesis of (*R*)-strongyloidiols A and B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6813-6817.
53. Katukojvala, S.; Barlett, K. N.; Lotesta, S. D.; Williams, L. J., Spirodiepoxides in Total Synthesis: Epoxomicin. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 15348-15349.
54. Molander, G. A.; Dehmel, F., Formal Total Synthesis of Oximidine II via a Suzuki-Type Cross-Coupling Macrocyclization Employing Potassium Organotrifluoroborates. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 10313-10318.
55. Crimmins, M. T.; She, J., Enantioselective Total Synthesis of (+)-Gigantecin: Exploiting the Asymmetric Glycolate Aldol Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 12790-12791.
56. Li, K.; Hu, N.; Luo, R.; Yuan, W.; Tang, W., A Chiral Ruthenium-Monophosphine Catalyst for Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to Aryl Aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 6350-6355.
57. Yamamoto, K.; Tsurumi, K.; Sakurai, F.; Kondo, K.; Aoyama, T., Development of asymmetric nickel-catalyzed arylation of aromatic aldehydes with arylboron reagents. *Synthesis* **2008**, 3585-3590.
58. Denizaltı, S.; Türkmen, H.; Çetinkaya, B., Chelating alkoxy NHC–Rh(I) complexes and their applications in the arylation of aldehydes. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 4129-4132.
59. Thayer, A., Trace Metals Debate. *Chemical & Engineering News* **2013**, *91*, 10-13.
60. Huang, W.-S.; Pu, L., The First Highly Enantioselective Catalytic Diphenylzinc Additions to Aldehydes: Synthesis of Chiral Diarylcarbinols by Asymmetric Catalysis. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 4222-4223.

61. Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K., Asymmetric, Catalytic Phenyl Transfer to Aldehydes: Enantioselective Synthesis of Diarylmethanols. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 3465-3467.
62. Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P.-O., New Insights into the Stereoselectivity of the Aryl Zinc Addition to Aldehydes. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 1548-1552.
63. Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O., Phenyl versus Ethyl Transfer in the Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes: A Theoretical Study. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42*, 3002-3005.
64. Bolm, C.; Rudolph, J., Catalyzed Asymmetric Aryl Transfer Reactions to Aldehydes with Boronic Acids as Aryl Source. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 14850-14851.
65. Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F.; Paixao, M. W., Catalytic enantioselective arylation of aldehydes: boronic acids as a suitable source of transferable aryl groups. *Chemical Communications* **2005**, 2512-2514.
66. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W., Catalytic enantioselective aryl transfer: asymmetric addition of boronic acids to aldehydes using pyrrolidinylmethanols as ligands. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 7827-7830.
67. Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A., Acceleration of Arylzinc Formation and Its Enantioselective Addition to Aldehydes by Microwave Irradiation and Aziridine-2-methanol Catalysts. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 2879-2882.
68. Ley, S. V., On Being Green: Can Flow Chemistry Help? *The Chemical Record* **2012**, *12*, 378-390.
69. LaPorte, T. L.; Hamedi, M.; DePue, J. S.; Shen, L.; Watson, D.; Hsieh, D., Development and Scale-Up of Three Consecutive Continuous Reactions for Production of 6-Hydroxybuspirone. *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 956-966.
70. Ley, S. V.; Fitzpatrick, D. E.; Myers, R. M.; Battilocchio, C.; Ingham, R. J., Machine-Assisted Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 10122-10136.
71. Murray, P. R. D.; Browne, D. L.; Pastre, J. C.; Butters, C.; Guthrie, D.; Ley, S. V., Continuous Flow-Processing of Organometallic Reagents Using an Advanced Peristaltic Pumping System and the Telescoped Flow Synthesis of (*E/Z*)-Tamoxifen. *Organic Process Research & Development* **2013**, *17*, 1192-1208.
72. Newby, J. A.; Blaylock, D. W.; Witt, P. M.; Pastre, J. C.; Zacharova, M. K.; Ley, S. V.; Browne, D. L., Design and Application of a Low-Temperature Continuous Flow Chemistry Platform. *Organic Process Research & Development* **2014**, *18*, 1211-1220.
73. Tomida, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J.-i., Asymmetric Carbolithiation of Conjugated Enynes: A Flow Microreactor Enables the Use of Configurationally Unstable Intermediates before They Epimerize. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 3744-3747.

74. Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J.-i., Nitro-Substituted Aryl Lithium Compounds in Microreactor Synthesis: Switch between Kinetic and Thermodynamic Control. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 8063-8065.
75. Hafner, A.; Ley, S. V., Generation of Reactive Ketenes under Flow Conditions through Zinc-Mediated Dehalogenation. *Synlett* **2015**, *26*, 1470-1474.
76. Wootton, R. C. R.; Fortt, R.; de Mello, A. J., On-chip generation and reaction of unstable intermediates-monolithic nanoreactors for diazonium chemistry: Azo dyes. *Lab on a Chip* **2002**, *2*, 5-7.
77. Ahmed-Omer, B.; Barrow, D. A.; Wirth, T., Heck reactions using segmented flow conditions. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 3352-3355.
78. Wang, X.; Cuny, G. D.; Noël, T., A Mild, One-Pot Stadler–Ziegler Synthesis of Arylsulfides Facilitated by Photoredox Catalysis in Batch and Continuous-Flow. *Angewandte Chemie* **2013**, *125*, 8014-8018.
79. Chen, M.; Buchwald, S. L., Continuous-Flow Synthesis of 1-Substituted Benzotriazoles from Chloronitrobenzenes and Amines in a C–N Bond Formation/Hydrogenation/Diazotization/Cyclization Sequence. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 4247-4250.
80. Fortt, R.; Wootton, R. C. R.; de Mello, A. J., Continuous-Flow Generation of Anhydrous Diazonium Species: Monolithic Microfluidic Reactors for the Chemistry of Unstable Intermediates. *Organic Process Research & Development* **2003**, *7*, 762-768.
81. Hu, D. X.; O'Brien, M.; Ley, S. V., Continuous Multiple Liquid–Liquid Separation: Diazotization of Amino Acids in Flow. *Organic Letters* **2012**, *14*, 4246-4249.
82. Li, B.; Widlicka, D.; Boucher, S.; Hayward, C.; Lucas, J.; Murray, J. C.; O'Neil, B. T.; Pfisterer, D.; Samp, L.; VanAlsten, J.; Xiang, Y.; Young, J., Telescoped Flow Process for the Syntheses of N-Aryl Pyrazoles. *Organic Process Research & Development* **2012**, *16*, 2031-2035.
83. Yoshida, J.-i., Front Matter. In *Flash Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd 2008; pp i-xi.
84. Yoshida, J.-i.; Takahashi, Y.; Nagaki, A., Flash chemistry: flow chemistry that cannot be done in batch. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 9896-9904.
85. Ley, S. V.; Fitzpatrick, D. E.; Ingham, R. J.; Myers, R. M., Organic Synthesis: March of the Machines. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 3449-3464.
86. Marques, F. A.; Wosch, C. L.; Frensch, G.; Labes, R.; Maia, B. H. L. N. S.; Salomé, K. S.; Barison, A.; Guerrero Jr, P. c. G., Stereoselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Using Chiral ²-Hydroxy-2-oxazolines as Catalysts. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2015**, *26*, 165-170.
87. Frensch, G.; Labes, R.; Wosch, C. L.; Munaretto, L. d. S.; Salomé, K. S.; Guerrero Jr, P. G.; Marques, F. A., New chiral ligands derived from (+) and (-)- α -pinene for the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 420-422.
88. Maas, G., New Syntheses of Diazo Compounds. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 8186-8195.

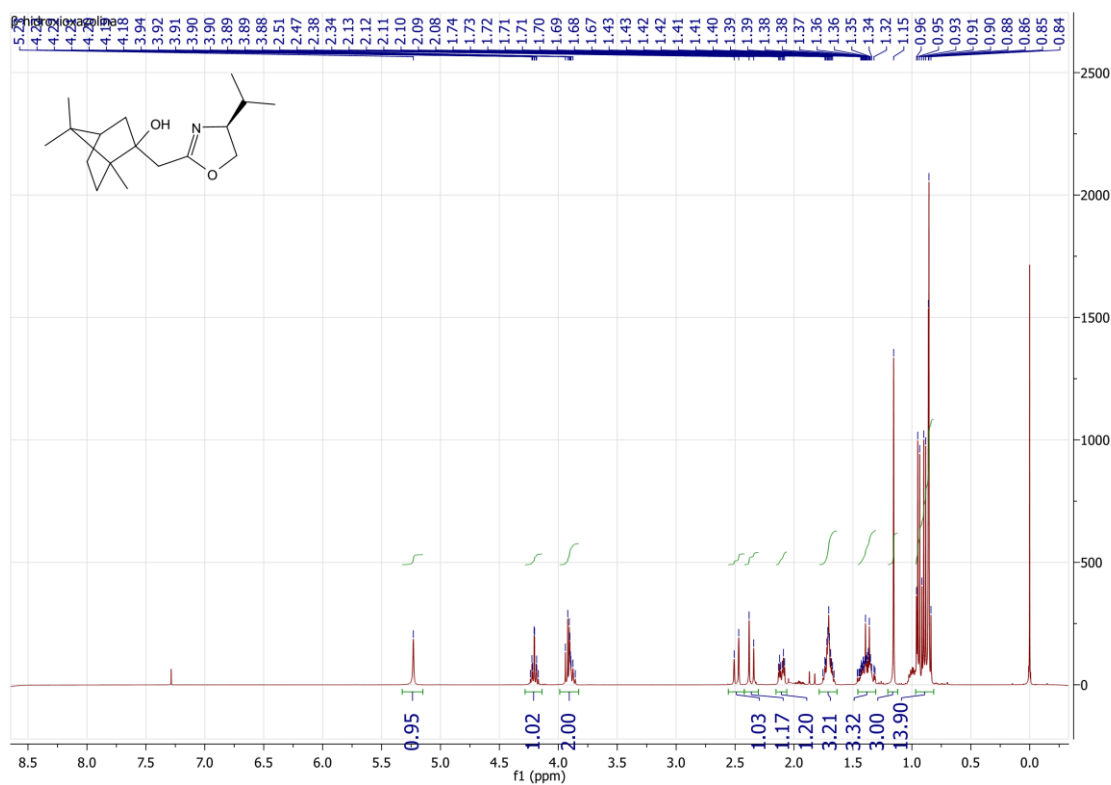
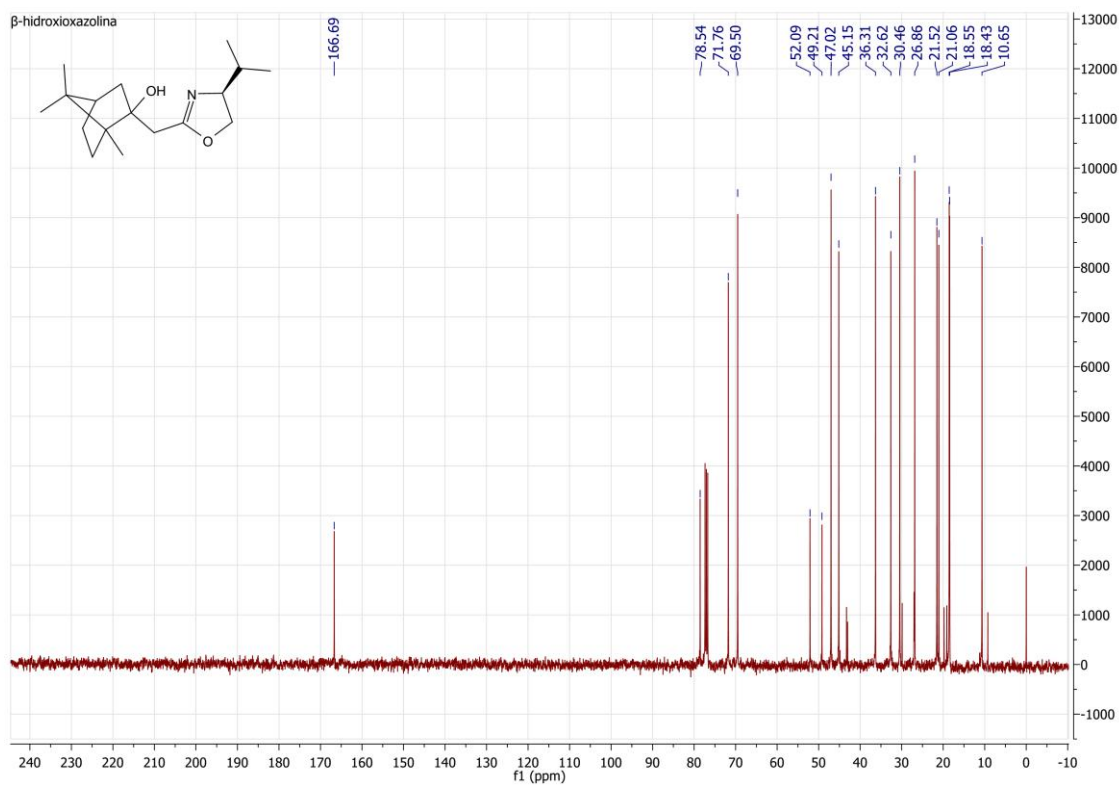
89. Doyle, M. P.; Forbes, D. C., Recent Advances in Asymmetric Catalytic Metal Carbene Transformations. *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 911-936.
90. Index. In *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, John Wiley & Sons, Inc.2003; pp 901-940.
91. McGrath, N. A.; Raines, R. T., Diazo compounds as highly tunable reactants in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with cycloalkynes. *Chemical Science* **2012**, *3*, 3237-3240.
92. Boer, T. J.; Backer, H. J., Diazomethane. *Organic Syntheses* **1956**, *36*, 16.
93. Clark, J. D.; Heise, J. D.; Shah, A. S.; Peterson, J. C.; Chou, S. K.; Levine, J.; Karakas, A. M.; Ma, Y.; Ng, K.-Y.; Patelis, L.; Springer, J. R.; Stano, D. R.; Wettach, R. H.; Dutra, G. A., Process Research, Development, and Pilot-Plant Preparation of Clofencet, a Novel Wheat Hybridizing Agent: Lewis Acid-Catalyzed Reaction of Ethyl Diazoacetate with 4-Chlorophenyl Hydrazonoacetaldehyde. *Organic Process Research & Development* **2004**, *8*, 176-185.
94. Proctor, L. D.; Warr, A. J., Development of a Continuous Process for the Industrial Generation of Diazomethane¹. *Organic Process Research & Development* **2002**, *6*, 884-892.
95. Müller, S. T. R.; Wirth, T., Diazo Compounds in Continuous-Flow Technology. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 245-250.
96. Deadman, B. J.; Collins, S. G.; Maguire, A. R., Taming Hazardous Chemistry in Flow: The Continuous Processing of Diazo and Diazonium Compounds. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21*, 2298-2308.
97. Delville, M. M. E.; van Hest, J. C. M.; Rutjes, F. P. J. T., Ethyl diazoacetate synthesis in flow. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, *9*, 1813-1818.
98. Müller, S. T. R.; Smith, D.; Hellier, P.; Wirth, T., Safe Generation and Direct Use of Diazoesters in Flow Chemistry. *Synlett* **2014**, *25*, 871-875.
99. Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Lou, S.-B.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V., Flow chemistry as a discovery tool to access sp²-sp³ cross-coupling reactions via diazo compounds. *Chemical Science* **2015**, *6*, 1120-1125.
100. Roda, N. M.; Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Labes, R.; Ingham, R. J.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V., Cyclopropanation using flow-generated diazo compounds. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 2550-2554.
101. Poh, J.-S.; Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V., A Versatile Room-Temperature Route to Di- and Trisubstituted Allenes Using Flow-Generated Diazo Compounds. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 7920-7923.
102. O'Brien, M.; Taylor, N.; Polyzos, A.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V., Hydrogenation in flow: Homogeneous and heterogeneous catalysis using Teflon AF-2400 to effect gas-liquid contact at elevated pressure. *Chemical Science* **2011**, *2*, 1250-1257.
103. Mastronardi, F.; Gutmann, B.; Kappe, C. O., Continuous Flow Generation and Reactions of Anhydrous Diazomethane Using a Teflon AF-2400 Tube-in-Tube Reactor. *Organic Letters* **2013**, *15*, 5590-5593.

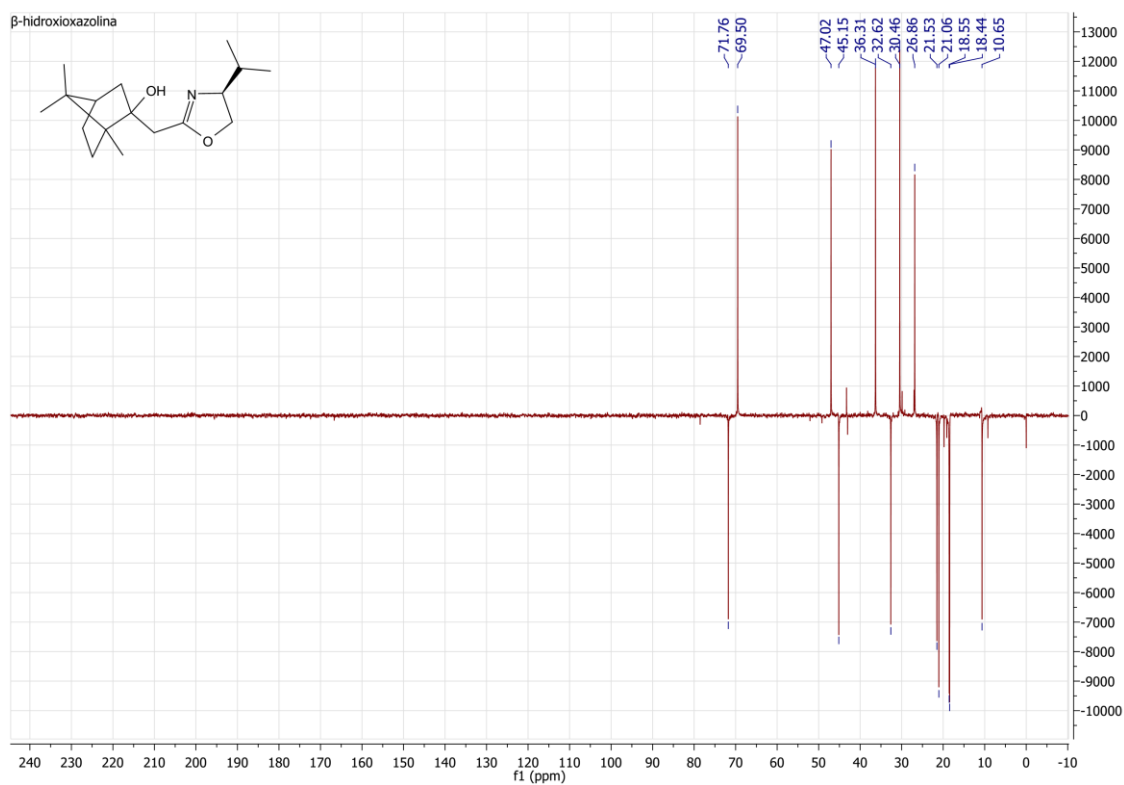
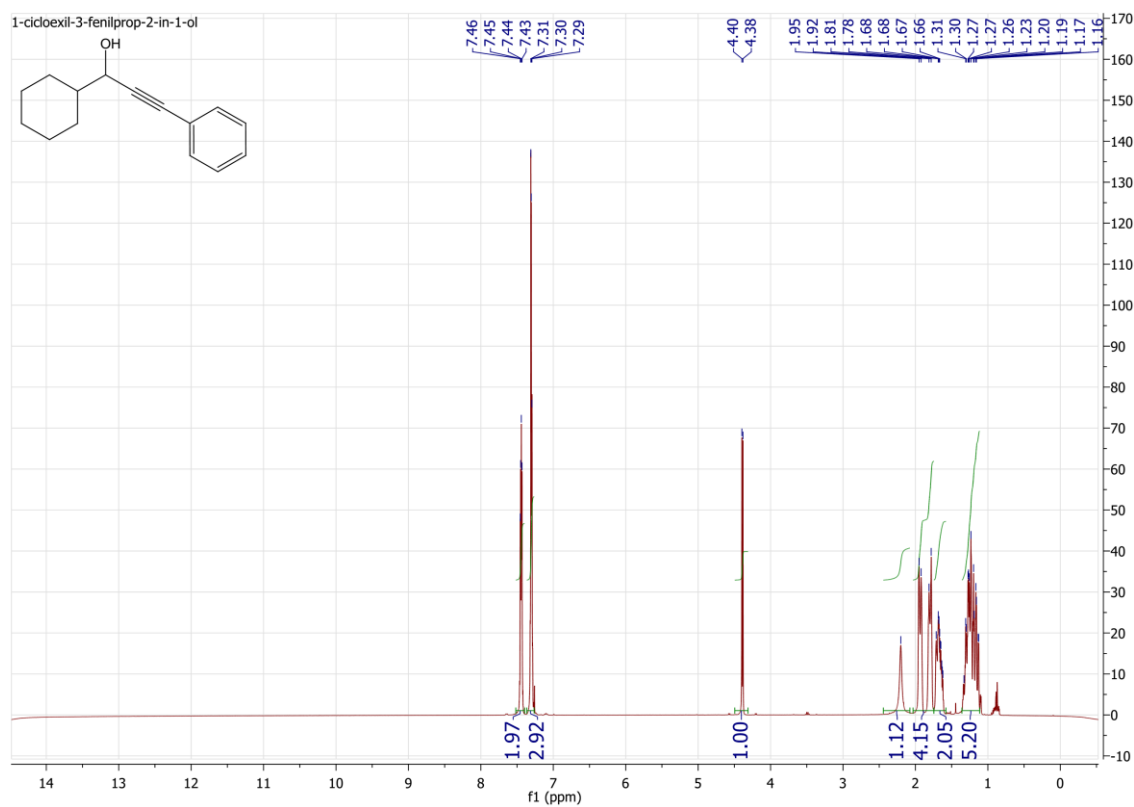
104. Brzozowski, M.; O'Brien, M.; Ley, S. V.; Polyzos, A., Flow Chemistry: Intelligent Processing of Gas–Liquid Transformations Using a Tube-in-Tube Reactor. *Accounts of Chemical Research* **2015**, *48*, 349-362.
105. Chemistry of the Pyrazolines. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc.2008; pp 209-278.
106. Yusuf, M.; Jain, P., Synthetic and biological studies of pyrazolines and related heterocyclic compounds. *Arabian Journal of Chemistry* **2014**, *7*, 553-596.
107. Evans, N. A.; Waters, P. J., 2-Pyrazoline Dyes for Wool and Nylon. *Journal of the Society of Dyers and Colourists* **1978**, *94*, 252-255.
108. Sahoo, A.; Yabanoglu, S.; Sinha, B. N.; Ucar, G.; Basu, A.; Jayaprakash, V., Towards development of selective and reversible pyrazoline based MAO-inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20*, 132-136.
109. Meyers, A. I., Chiral Oxazolines and Their Legacy in Asymmetric Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions*. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 6137-6151.
110. Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N., Asymmetric reduction of aromatic ketones with chiral alkoxy-amineborane complexes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1981**, 315-317.
111. Balakrishnan, U.; Ananthi, N.; Velmathi, S., Chiral ligand derived from (1S,2R)-norephedrine as a catalyst for enantioselective prochiral ketone reduction. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1150-1153.
112. Wang, M.-C.; Wang, X.-D.; Ding, X.; Liu, Z.-K., Catalytic asymmetric aryl transfer: highly enantioselective preparation of (R)- and (S)-diarylmethanols catalyzed by the same chiral ferrocenyl aziridino alcohol. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2559-2564.
113. Forrat, V. J.; Ramón, D. J.; Yus, M., Chiral tertiary alcohols from a trans-1-arenesulfonyl-amino-2-isoborneolsulfonylaminocyclohexane-catalyzed addition of organozincs to ketones. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3341-3344.
114. Frechet, J. M. J.; Bald, E.; Lecavalier, P., Polymer-assisted asymmetric reactions. 4. Polymer-bound ephedrine, its use and limitations in supported lithium aluminum hydride reductions. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 3462-3467.
115. Brodmann, T.; Koos, P.; Metzger, A.; Knochel, P.; Ley, S. V., Continuous Preparation of Arylmagnesium Reagents in Flow with Inline IR Monitoring. *Organic Process Research & Development* **2011**, *16*, 1102-1113.
116. Pan, T.; Li, S.; Cai, W.-J., Lazy Learning-Based Online Identification and Adaptive PID Control: A Case Study for CSTR Process. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2007**, *46*, 472-480.
117. Anand, N. K.; Carreira, E. M., A Simple, Mild, Catalytic, Enantioselective Addition of Terminal Acetylenes to Aldehydes. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 9687-9688.

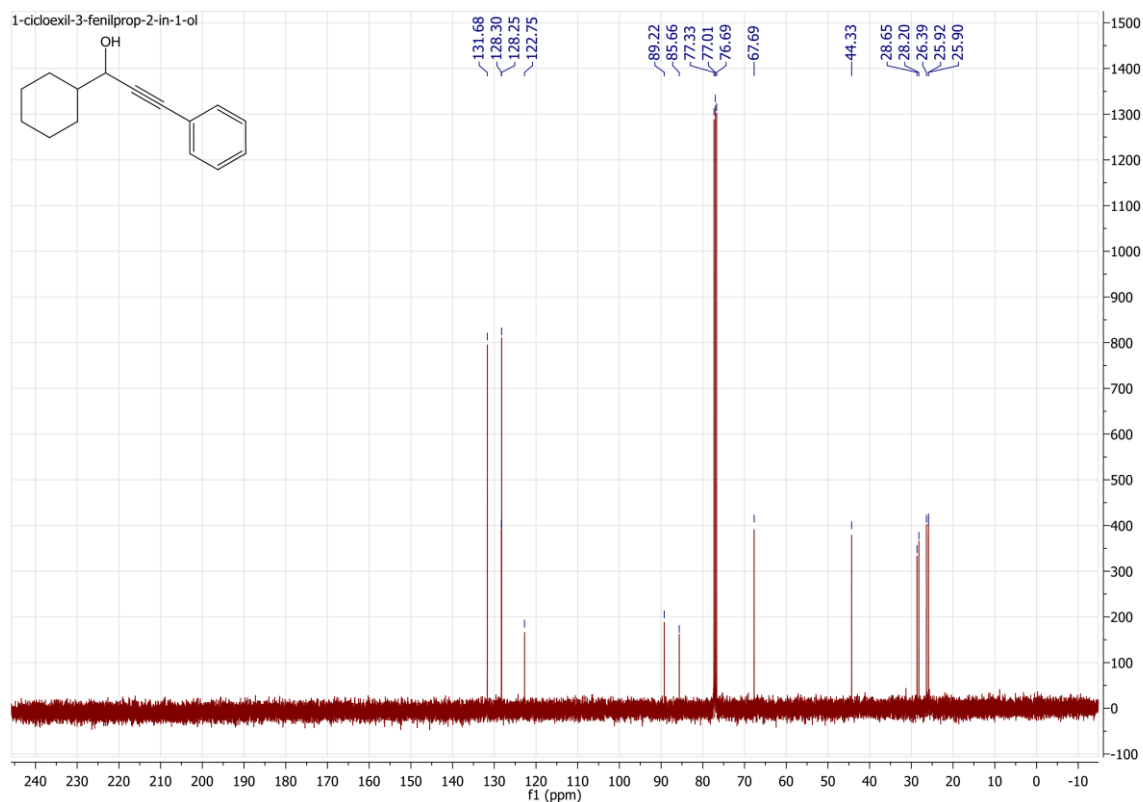
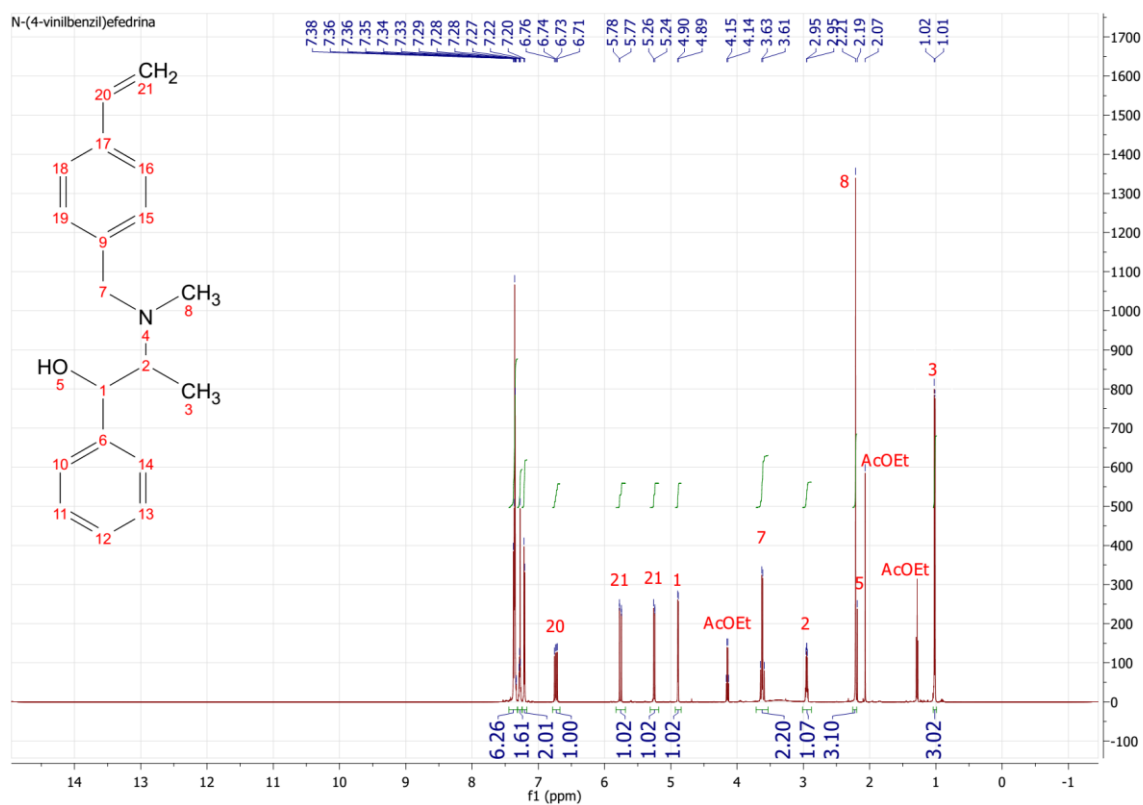
118. Bouillon, I.; Soural, M.; Miller, M. J.; Krchňák, V., Resins with Identical Specifications Are Not Identical. Identifying a Useful Solid-Phase Resin. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2009**, *11*, 213-215.
119. Svec, F.; Frechet, J. M. J., Continuous rods of macroporous polymer as high-performance liquid chromatography separation media. *Analytical Chemistry* **1992**, *64*, 820-822.
120. Roper, K. A.; Lange, H.; Polyzos, A.; Berry, M. B.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V., The application of a monolithic triphenylphosphine reagent for conducting Appel reactions in flow microreactors. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2011**, *7*, 1648-1655.
121. Osorio-Planes, L.; Rodriguez-Esrich, C.; Pericas, M. A., Polystyrene-Supported (2S)-(-)-3-exo-Piperazinoisoborneol: An Efficient Catalyst for the Batch and Continuous Flow Production of Enantiopure Alcohols. *Organic Letters* **2012**, *14*, 1816-1819.
122. Sustmann, R., Orbital Energy Control of Cycloaddition Reactivity. *Pure and Applied Chemistry* **1974**, *40*, 569-593.
123. Caramella, P.; Gandour, R. W.; Hall, J. A.; Deville, C. G.; Houk, K. N., A derivation of the shapes and energies of the molecular orbitals of 1,3-dipoles. Geometry optimizations of these species by MINDO/2 and MINDO/3. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99*, 385-392.
124. Ley, S. V.; Ingham, R. J.; O'Brien, M.; Browne, D. L., Camera-enabled techniques for organic synthesis. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, *9*, 1051-1072.
125. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *The Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43*, 2923-2925.
126. Chen, Y. K.; Jeon, S.-J.; Walsh, P. J.; Nugent, W. A., (2S)-(-)-3-exo-(Morpholino)isoborneol [(-)-MIB]. In *Organic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc.2003.

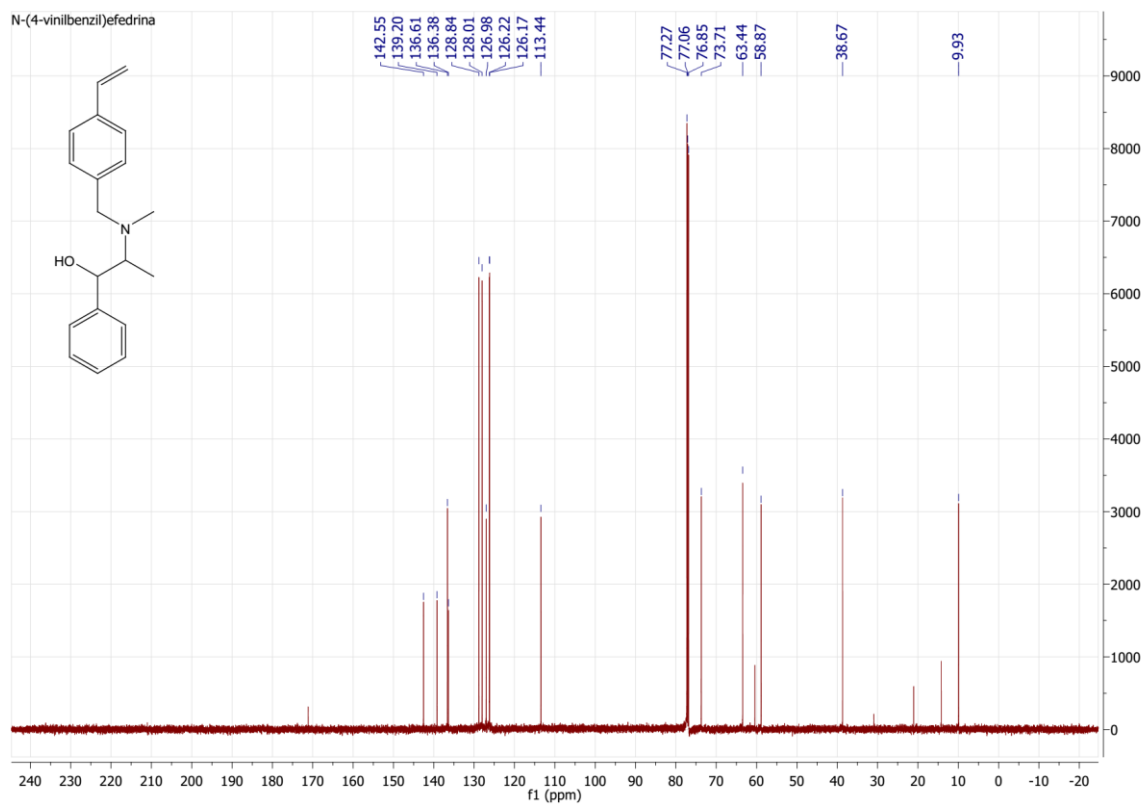
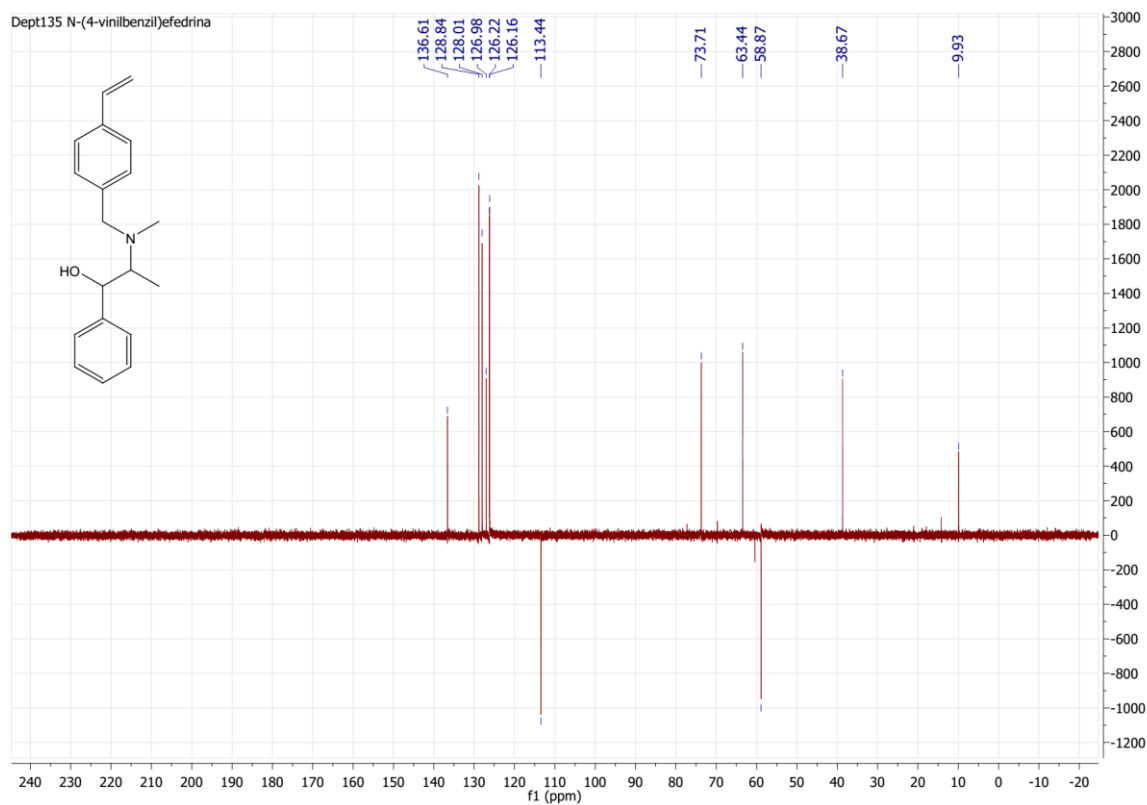
APENDICE

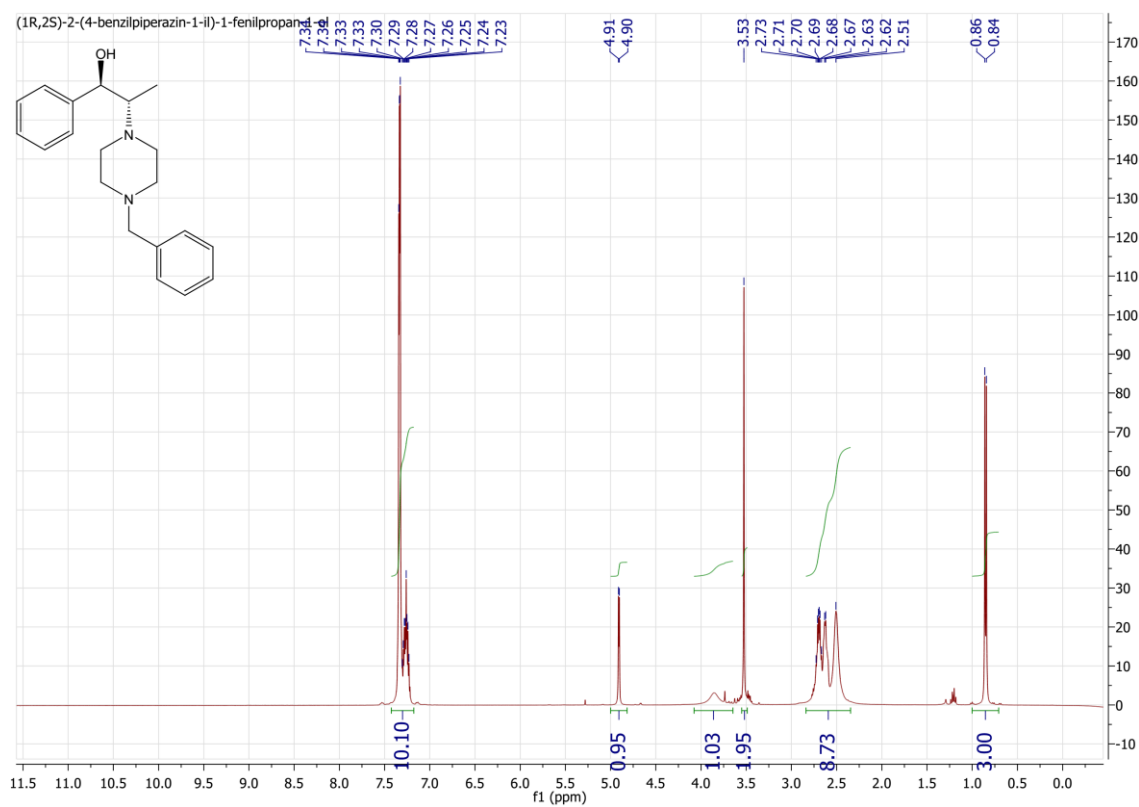
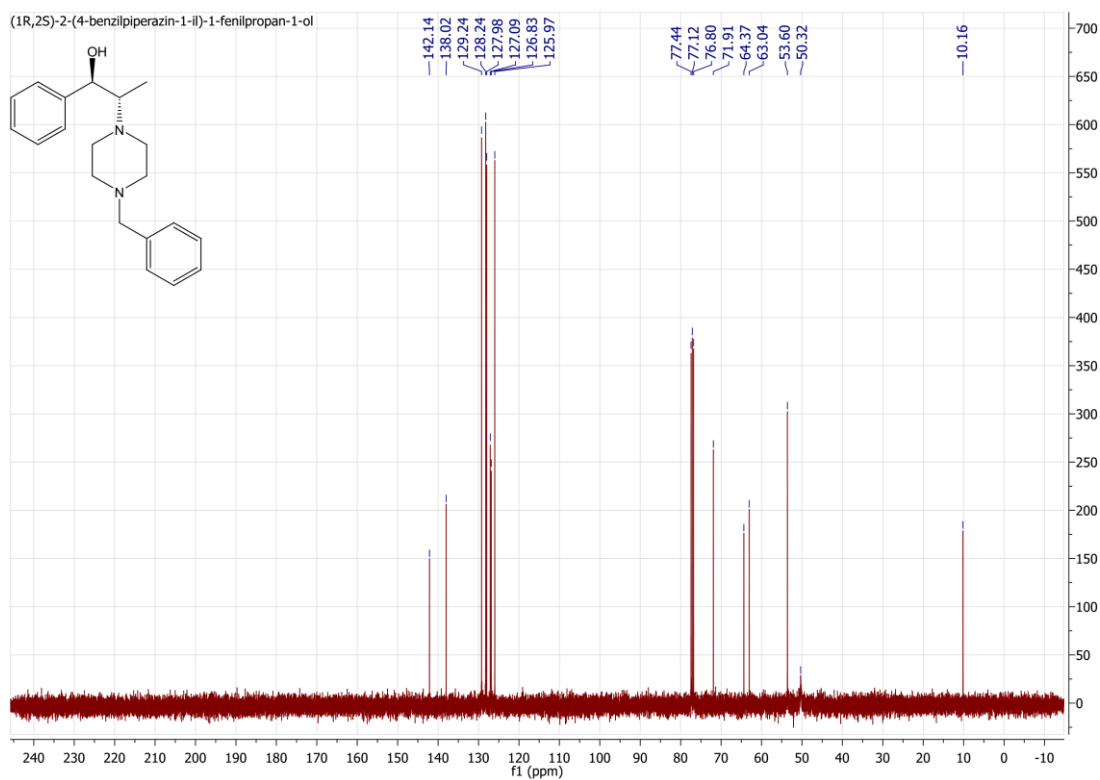
Espectros seleccionados

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da β -hidroxioxazolina 43Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) da β -hidroxioxazolina 43

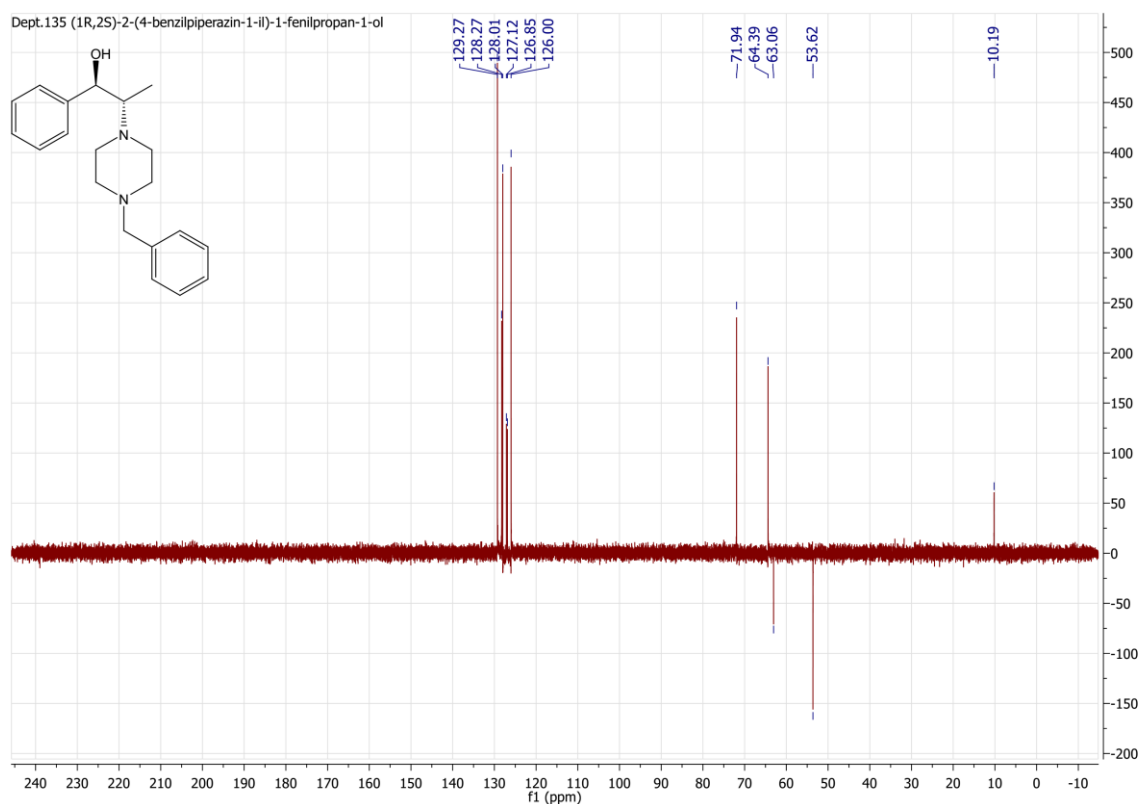
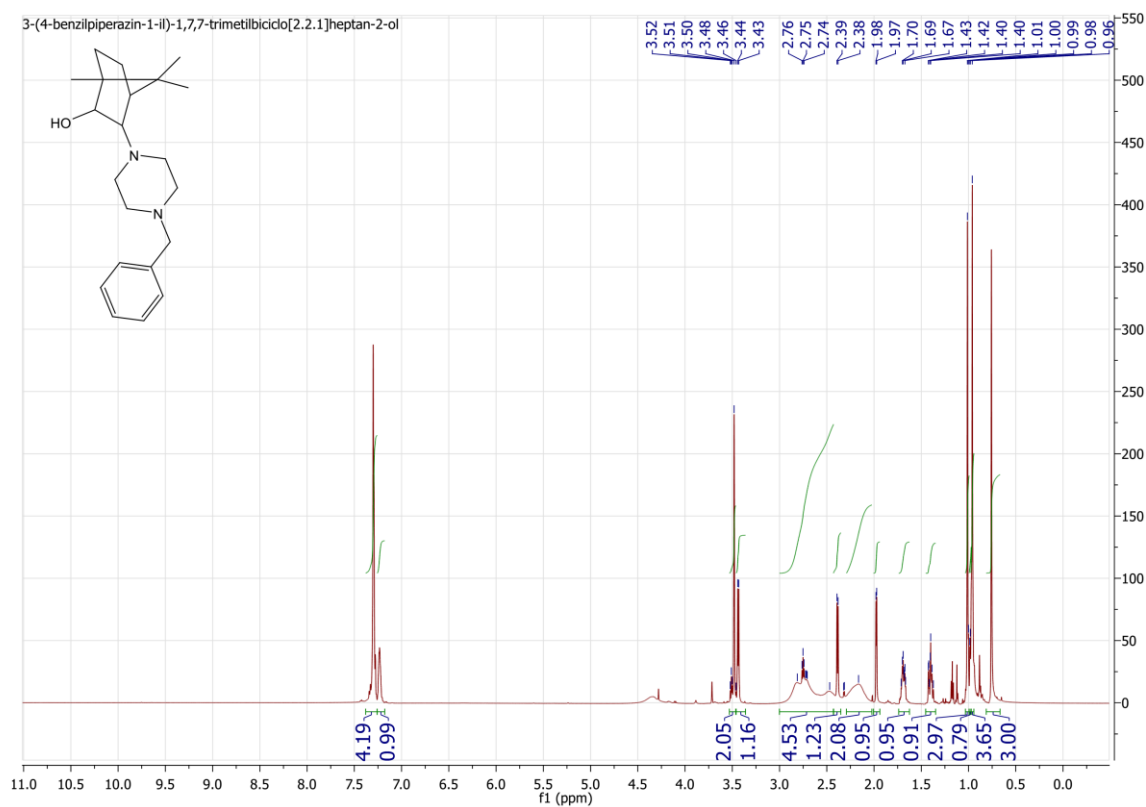
Espectro de Dept-135 da β -hidroxioxazolina 43Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-cicloexil-3-fenilprop-2-in-1-ol 63

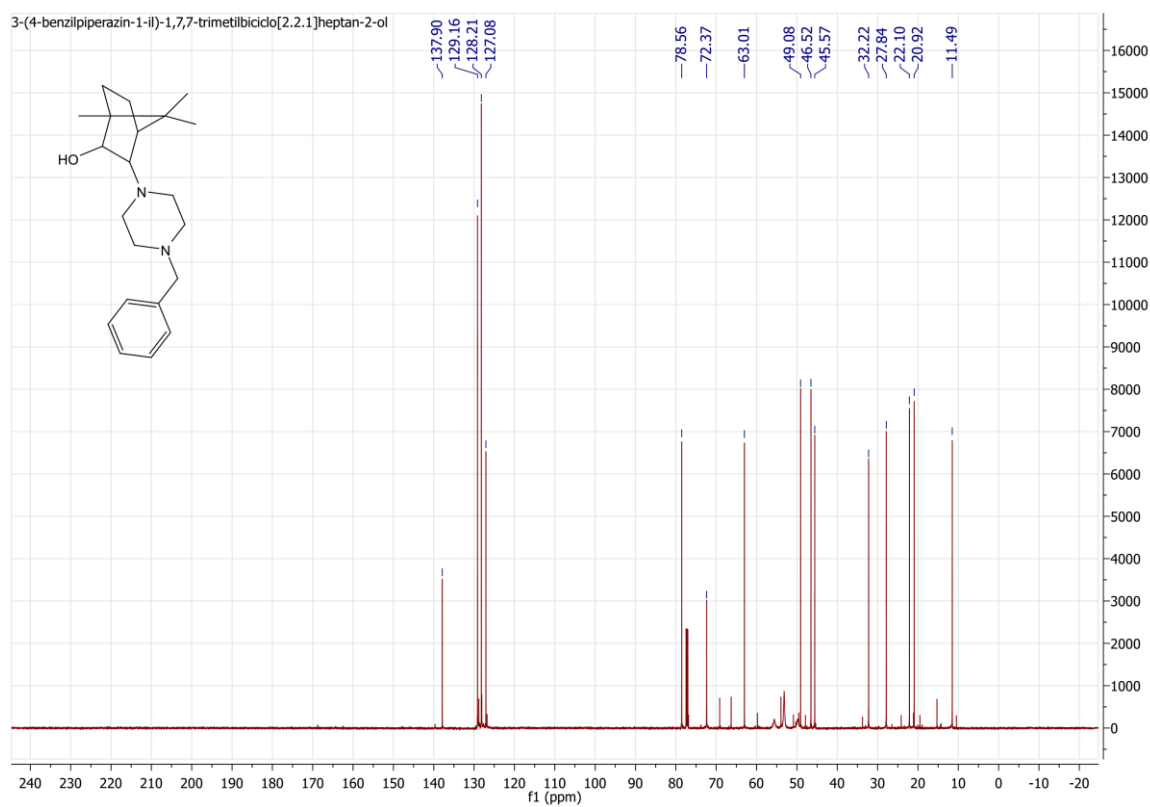
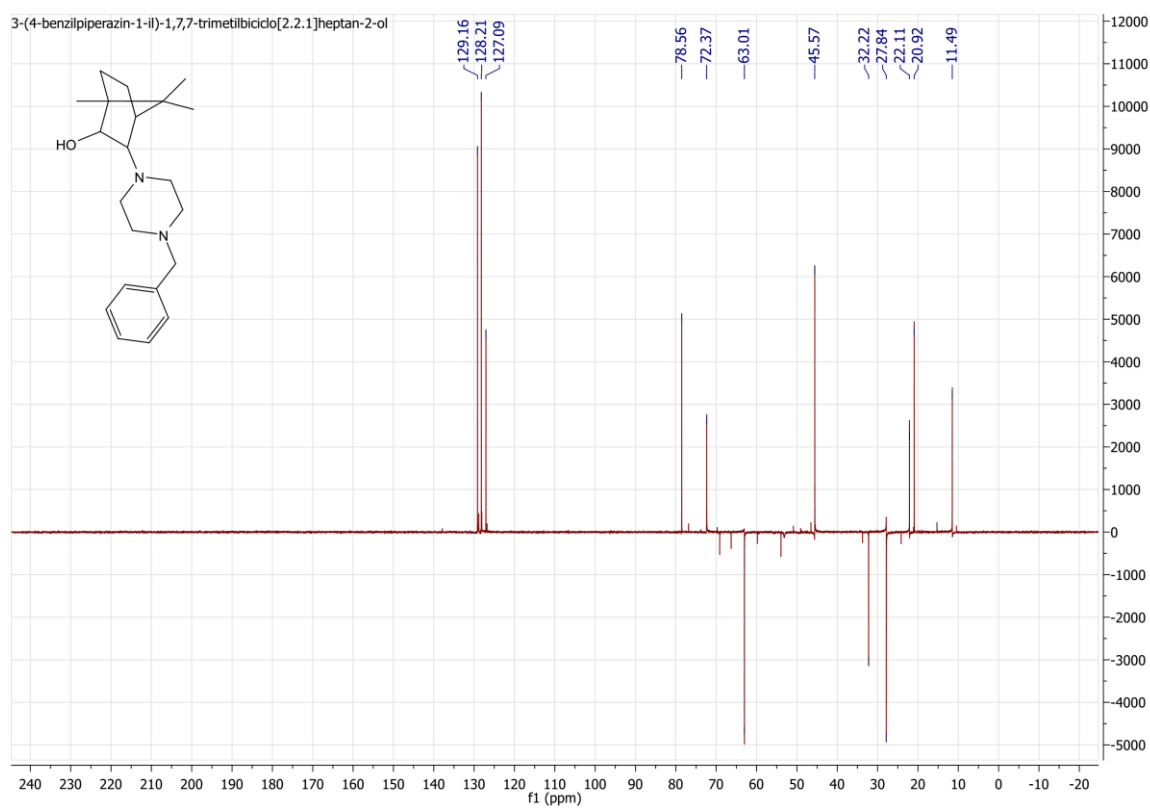
Espectro de RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) do 1-cicloexil-3-fenilprop-2-in-1-ol 63Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-vinilbenzil)efedrina

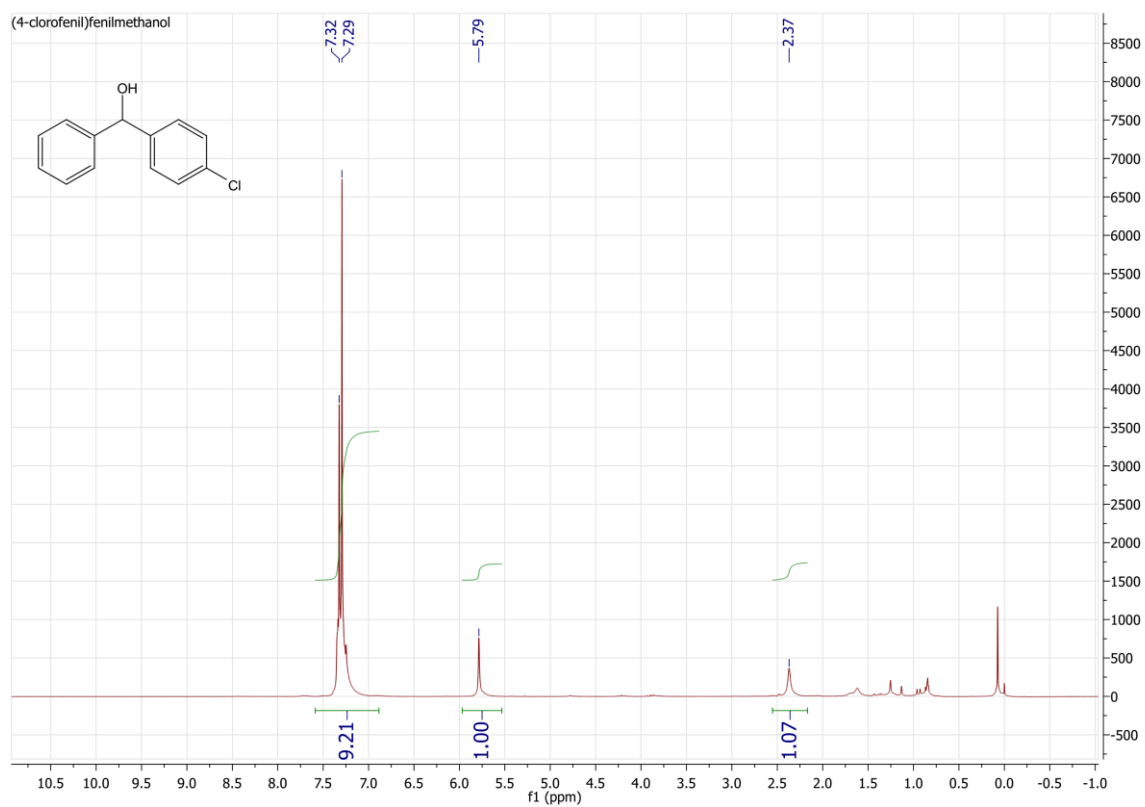
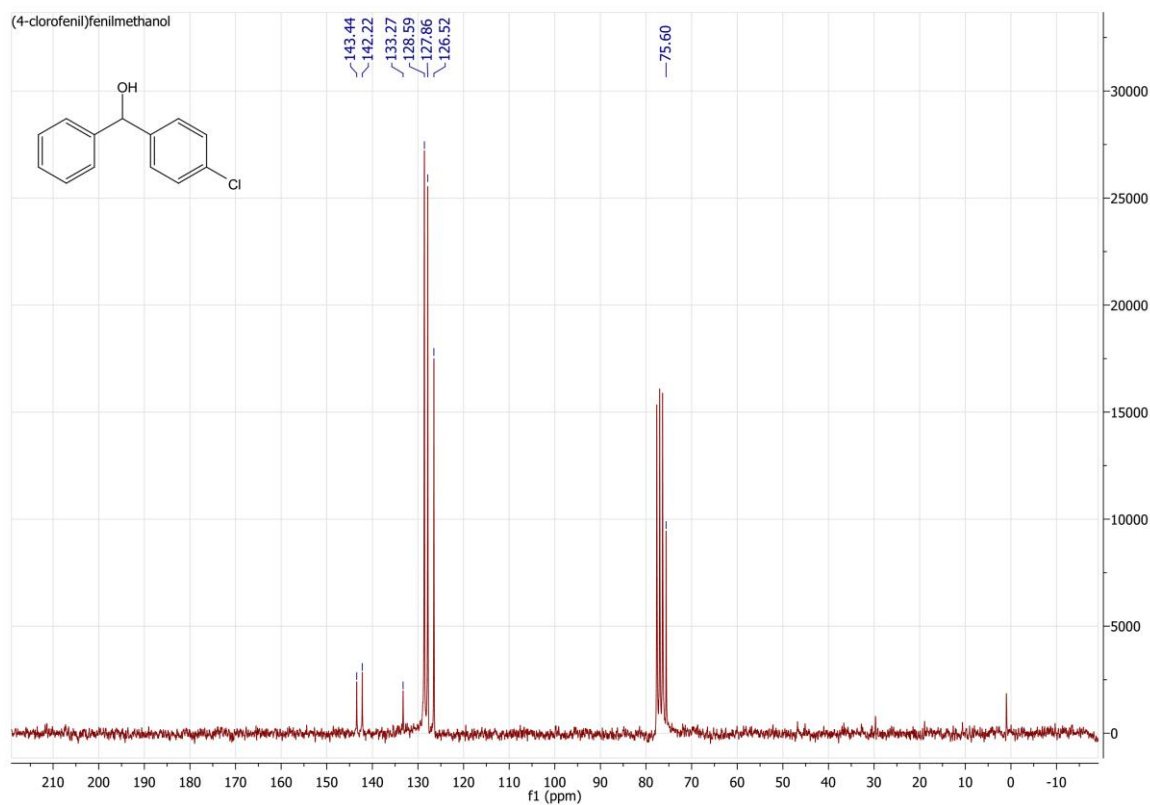
Espectro de RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-vinilbenzil)efedrinaEspectro de Dept-135 da *N*-(4-vinilbenzil)efedrina

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(4-benzilpiperazin-1-il)-1-fenilpropan-1-ol 67Espectro de ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) do 2-(4-benzilpiperazin-1-il)-1-fenilpropan-1-ol 67

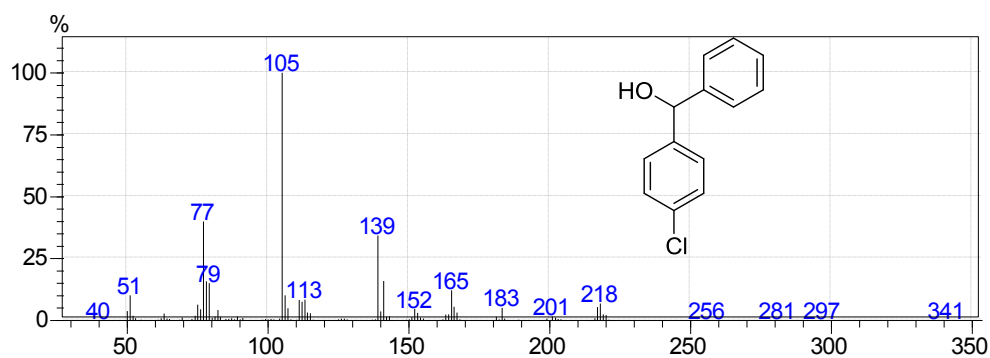
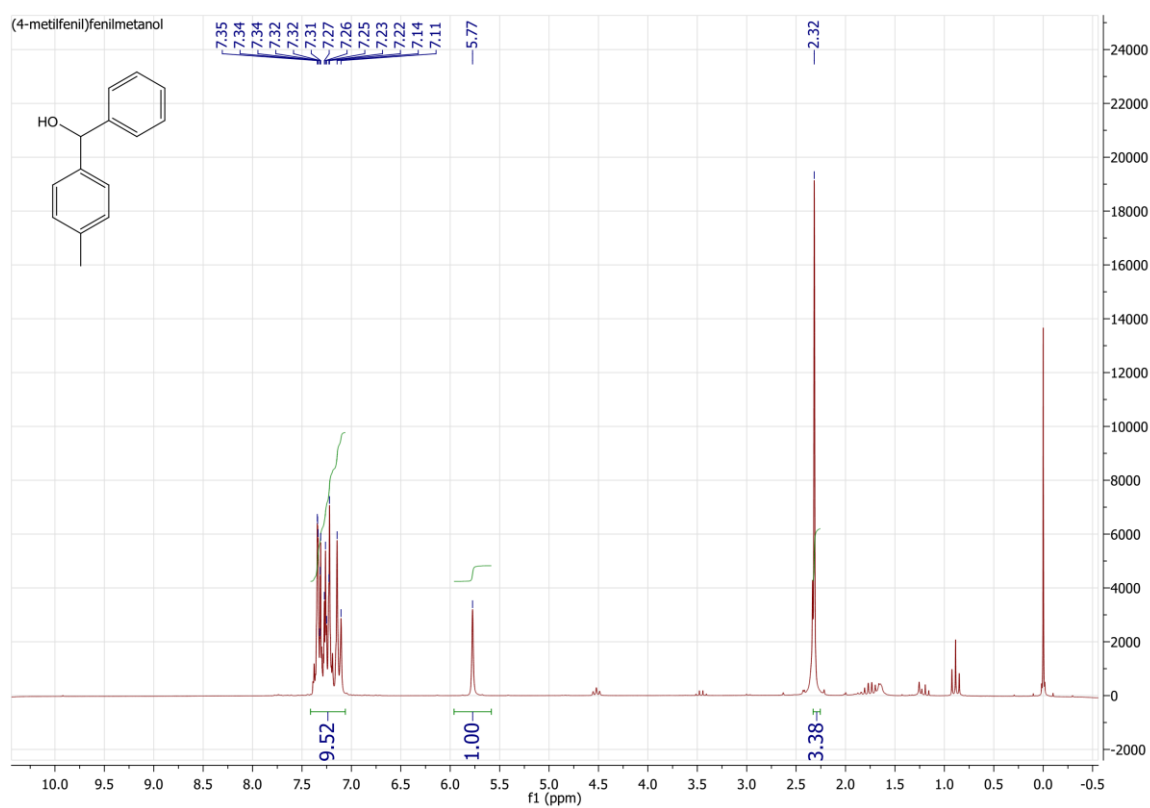
Espectro de Dept-135 do 2-(4-benzilpiperazin-1-il)-1-fenilpropan-1-ol 67

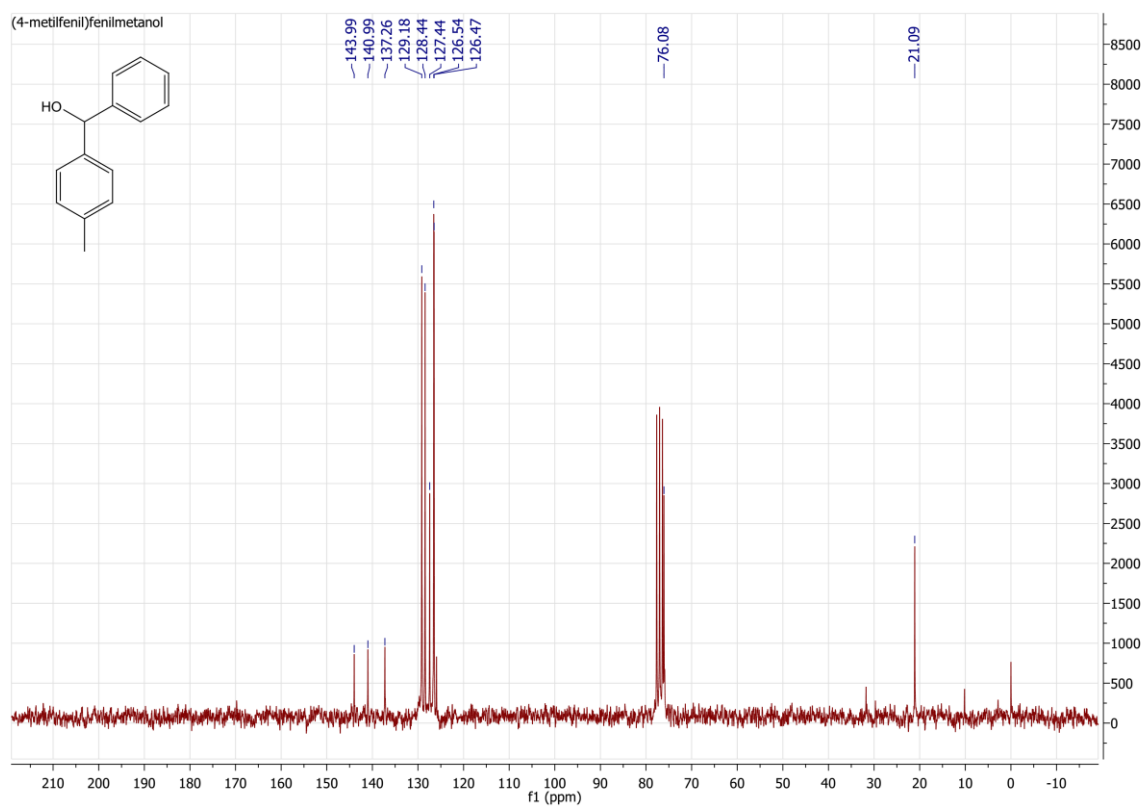
Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do Derivado da Cânfora 70

Espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do Derivado da Cânfora **70**Espectro de Dept-135 do Derivado da Cânfora **70**

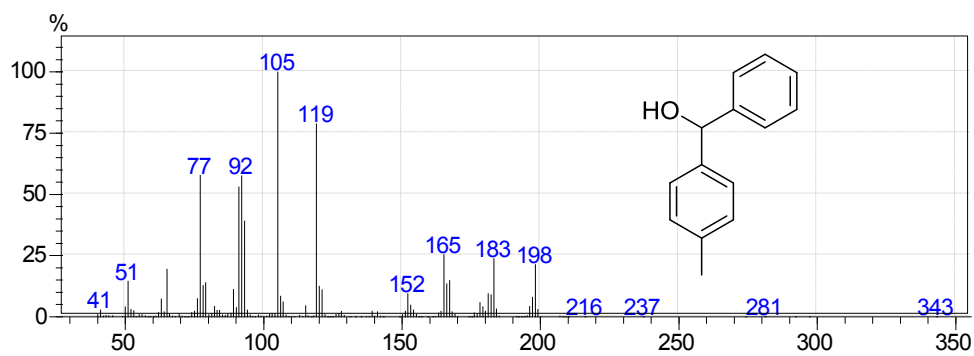
Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (4-clorofenil)fenilmetanol 55Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (4-clorofenil)fenilmetanol 55

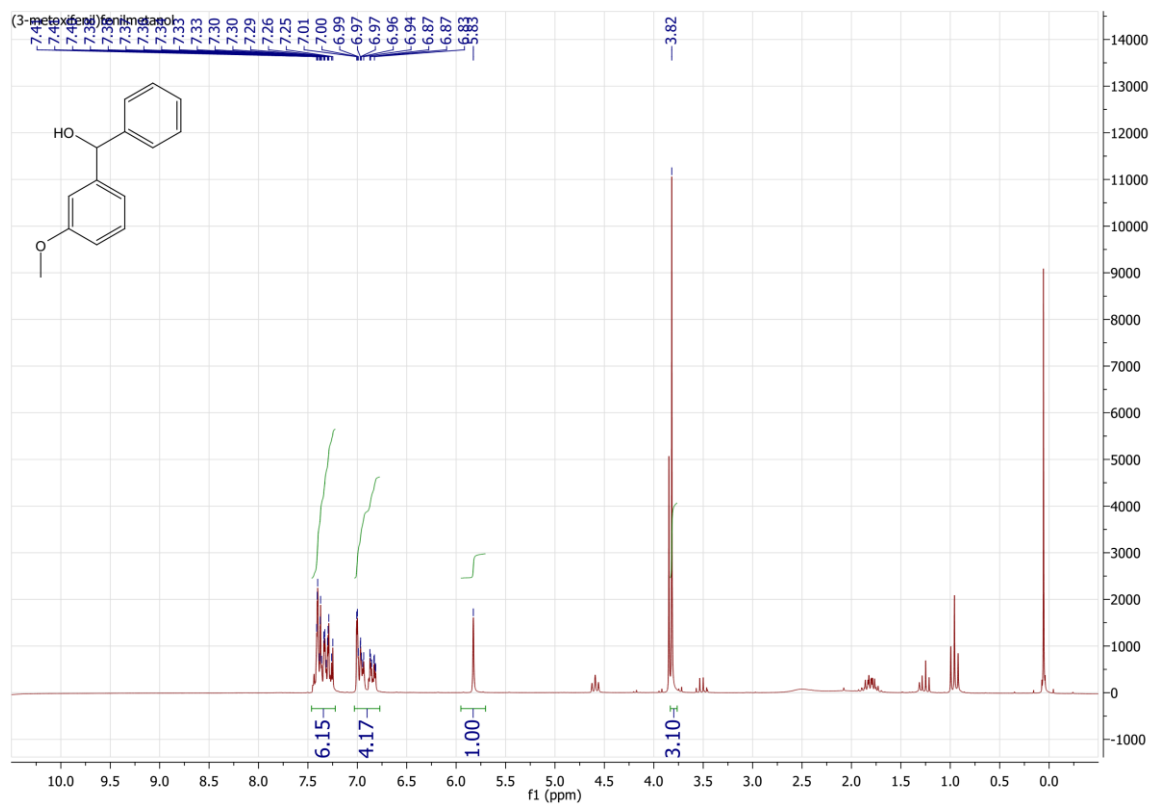
Espectro de massas do (4-clorofenil)fenilmetanol 55

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (4-metilfenil)fenilmetanol 56

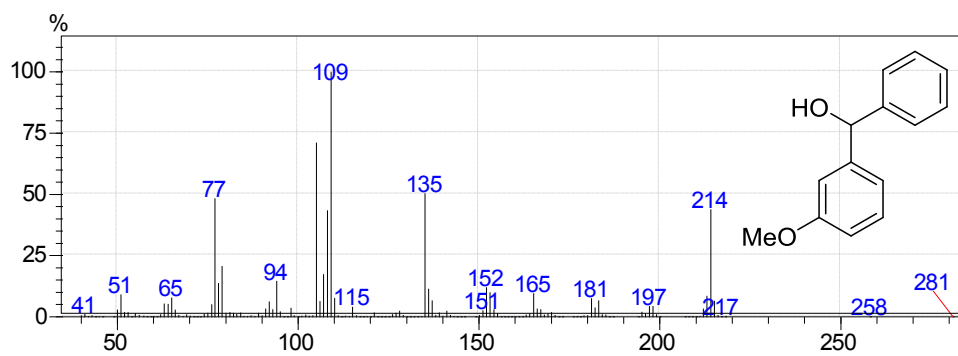
Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (4-metilfenil)fenilmetanol 56

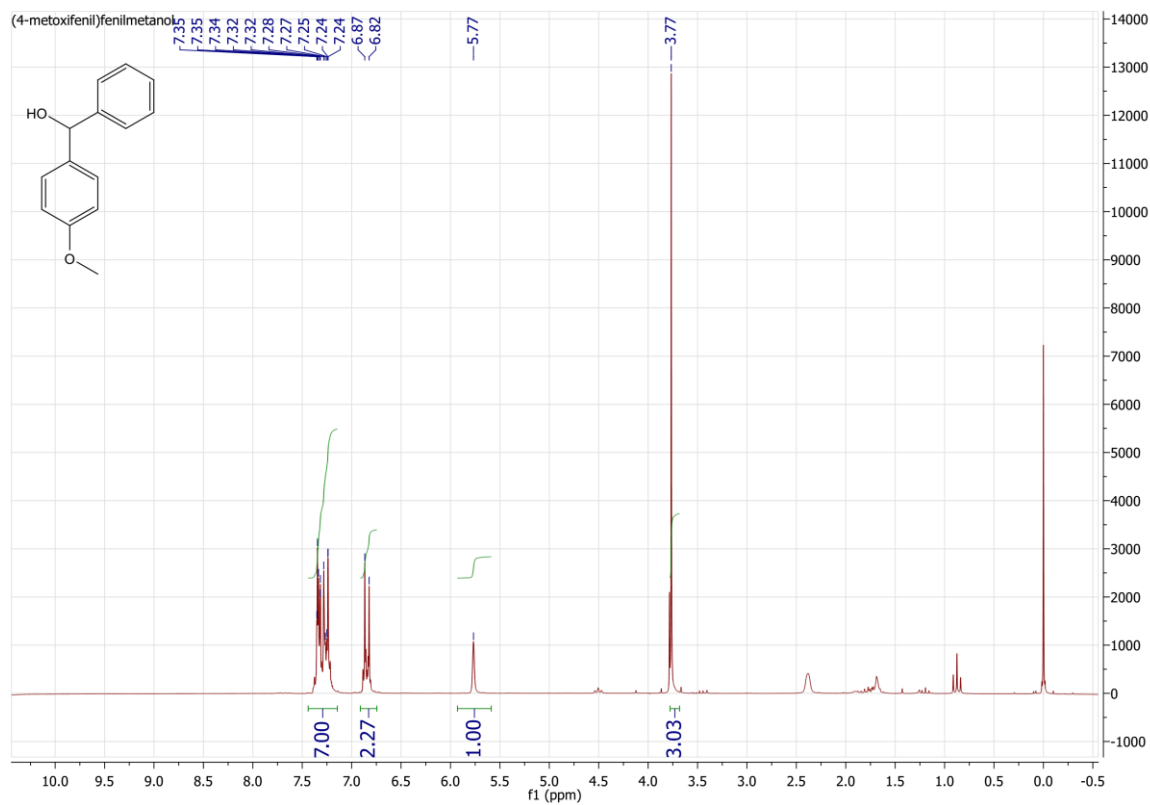
Espectro de massas do (4-metilfenil)fenilmetanol 56



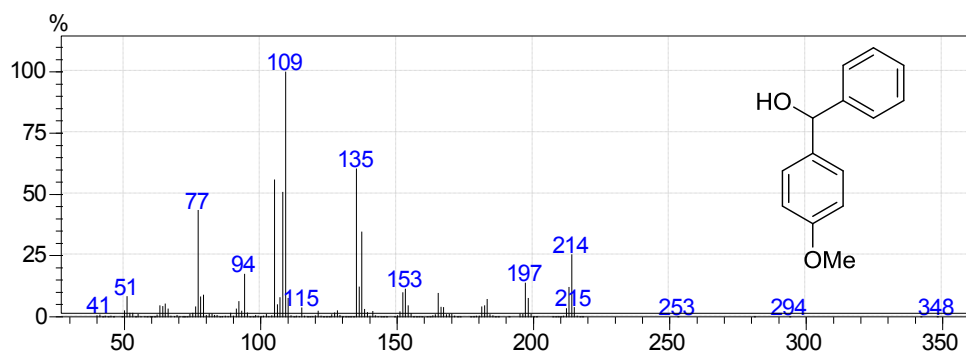
Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (3-metoxifenil)fenilmetanol 57

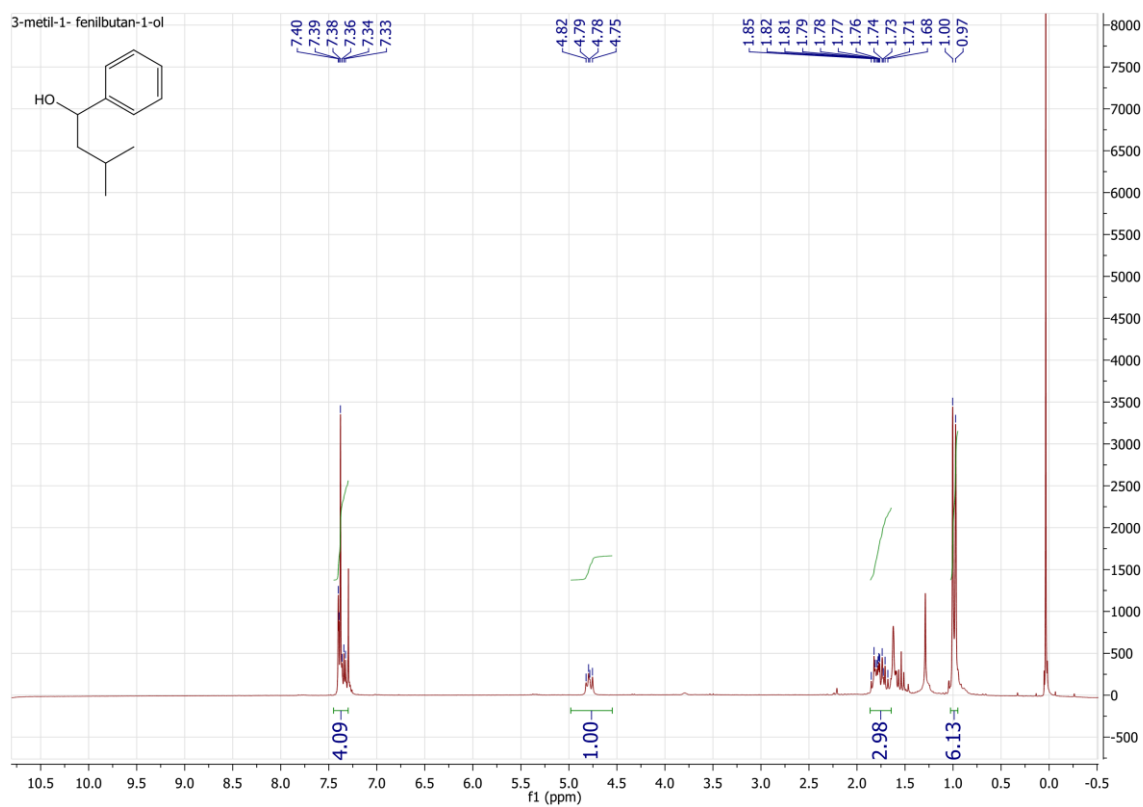
Espectro de massas do (3-metoxifenil)fenilmetanol 57



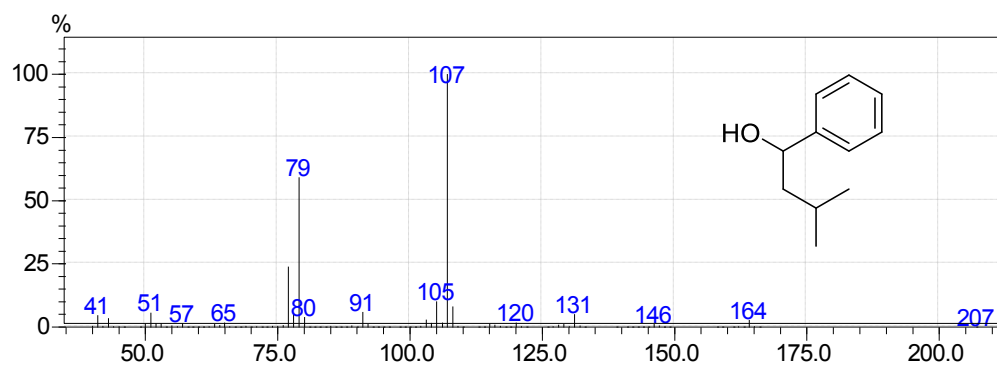
Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (4-metoxifenil)fenilmetanol 58

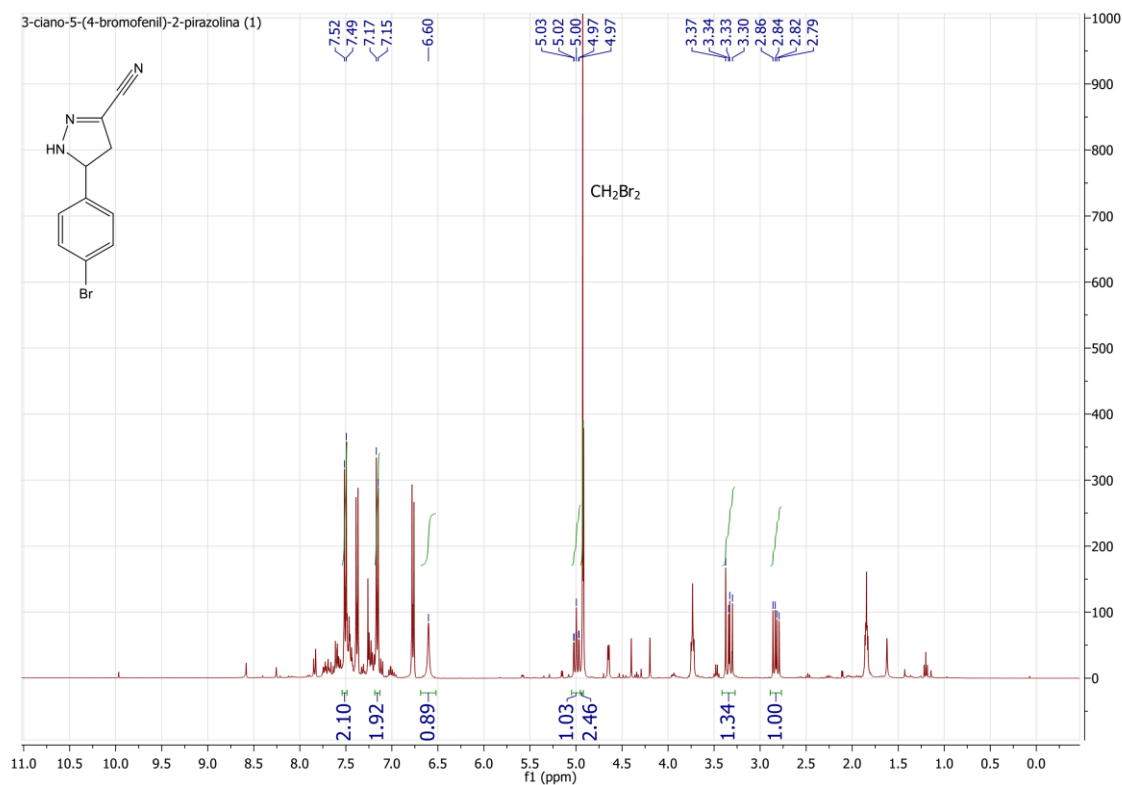
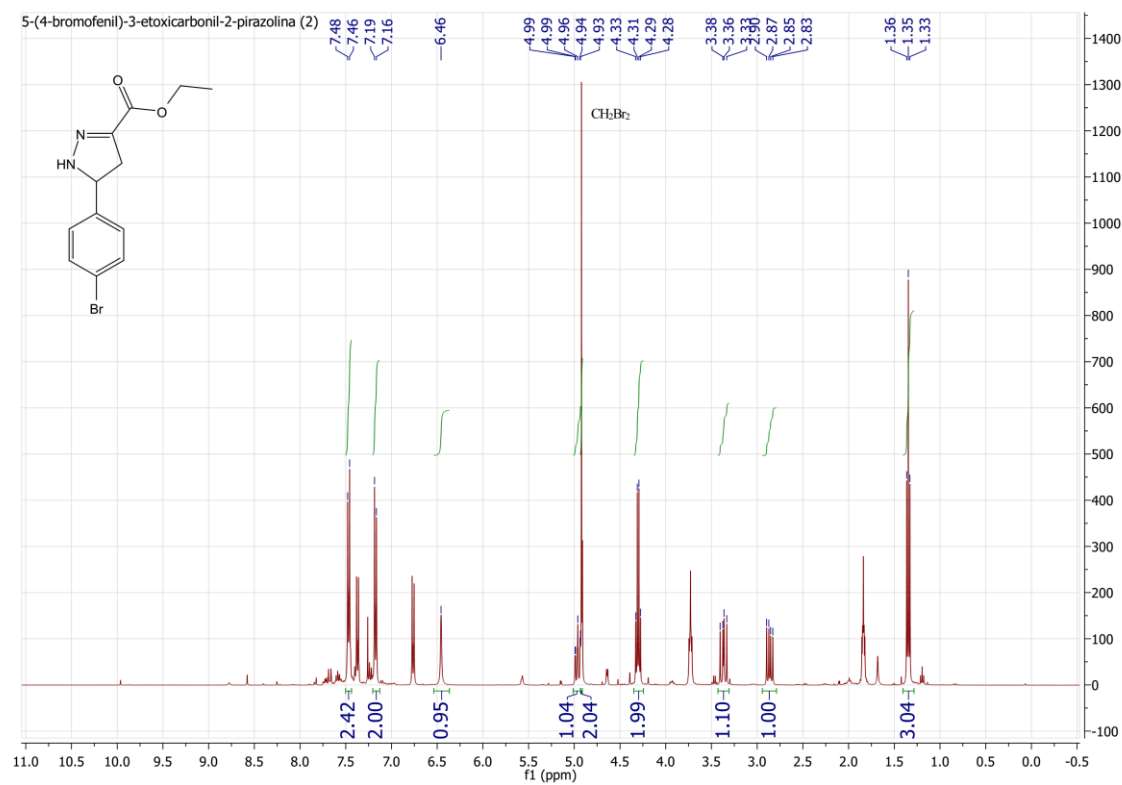
Espectro de massas do (4-metoxifenil)fenilmetanol 58

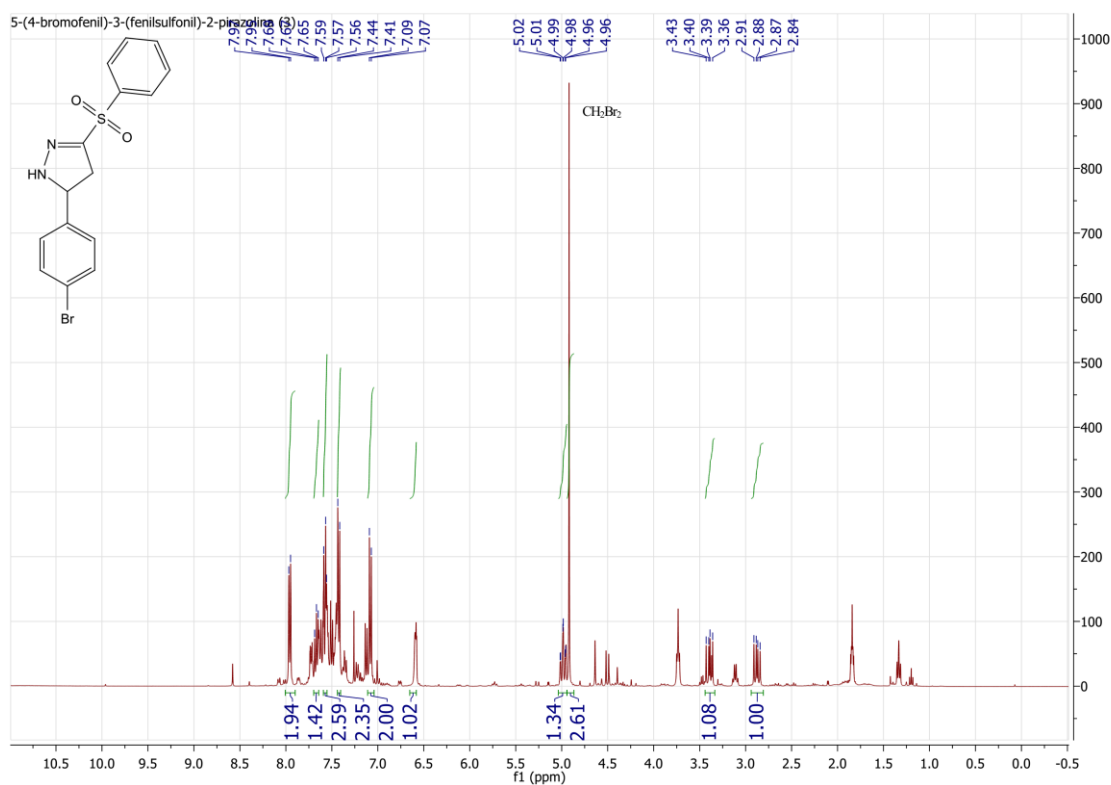
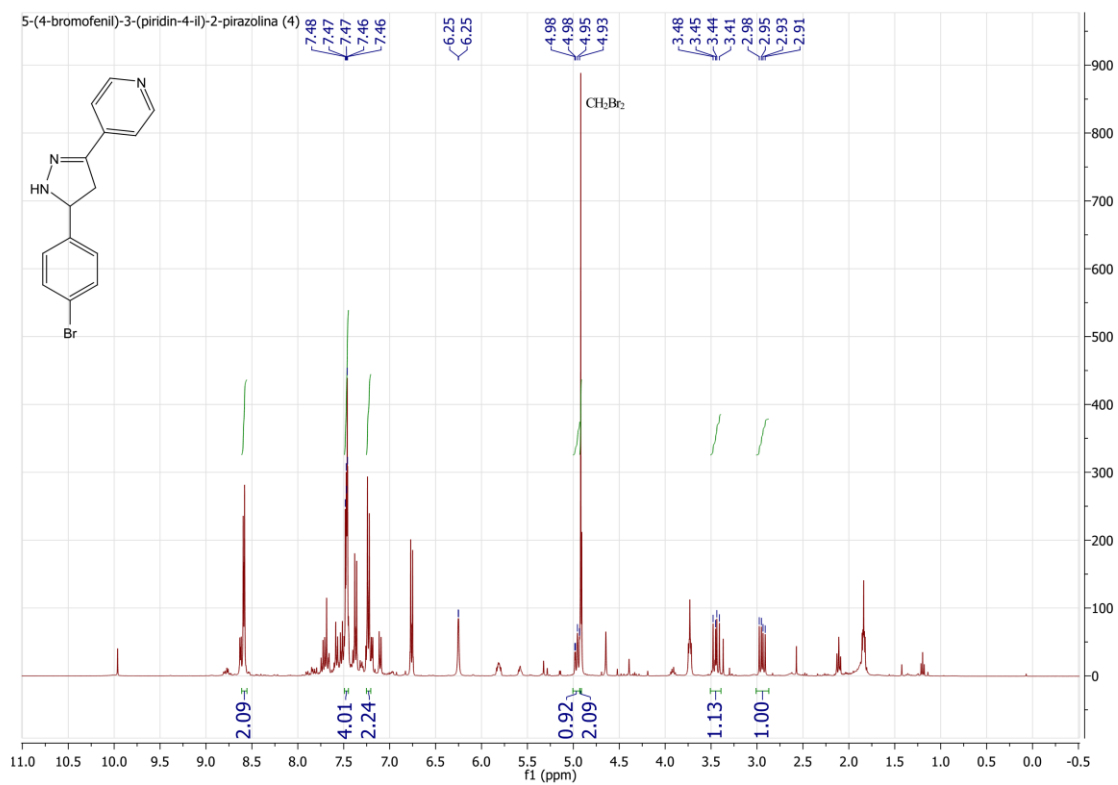


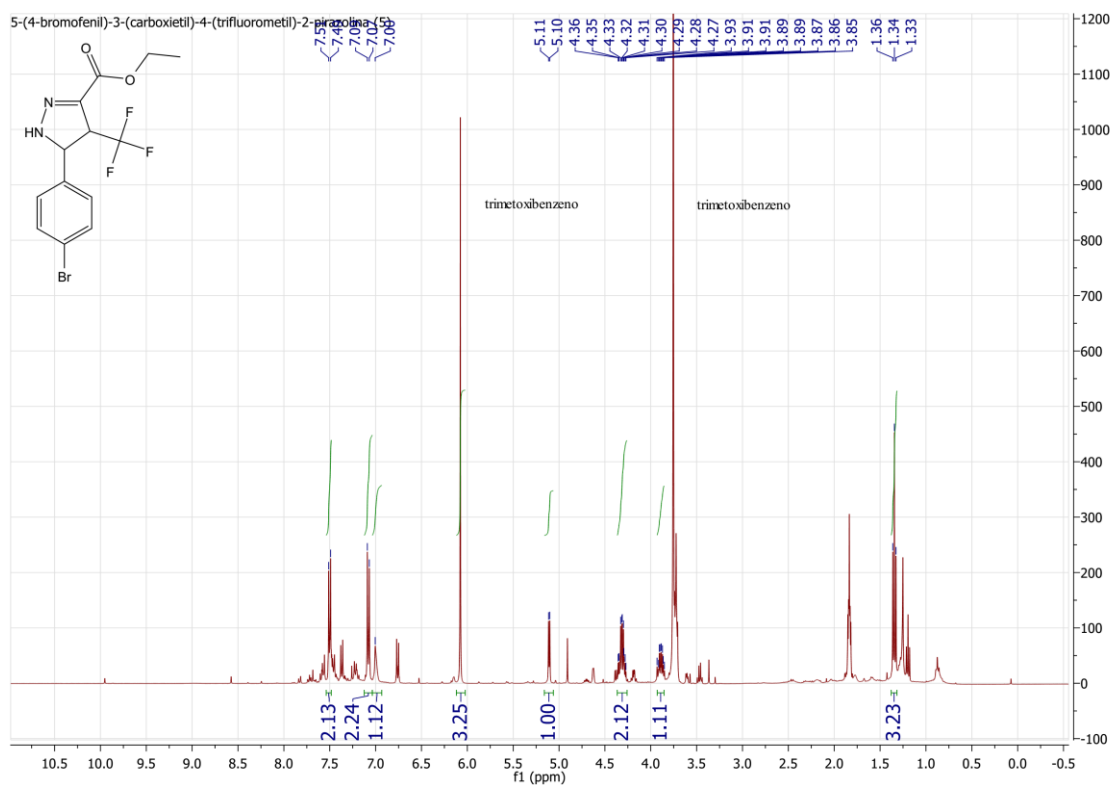
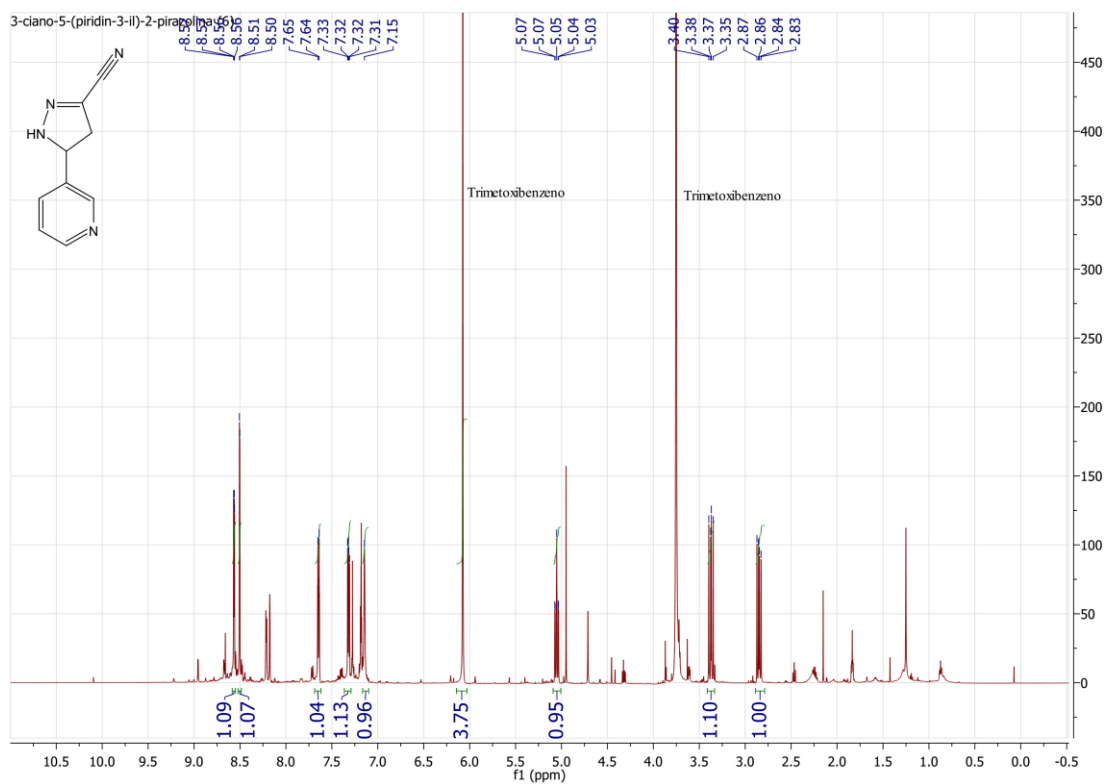
Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-metil-1- fenilbutan-1-ol 59

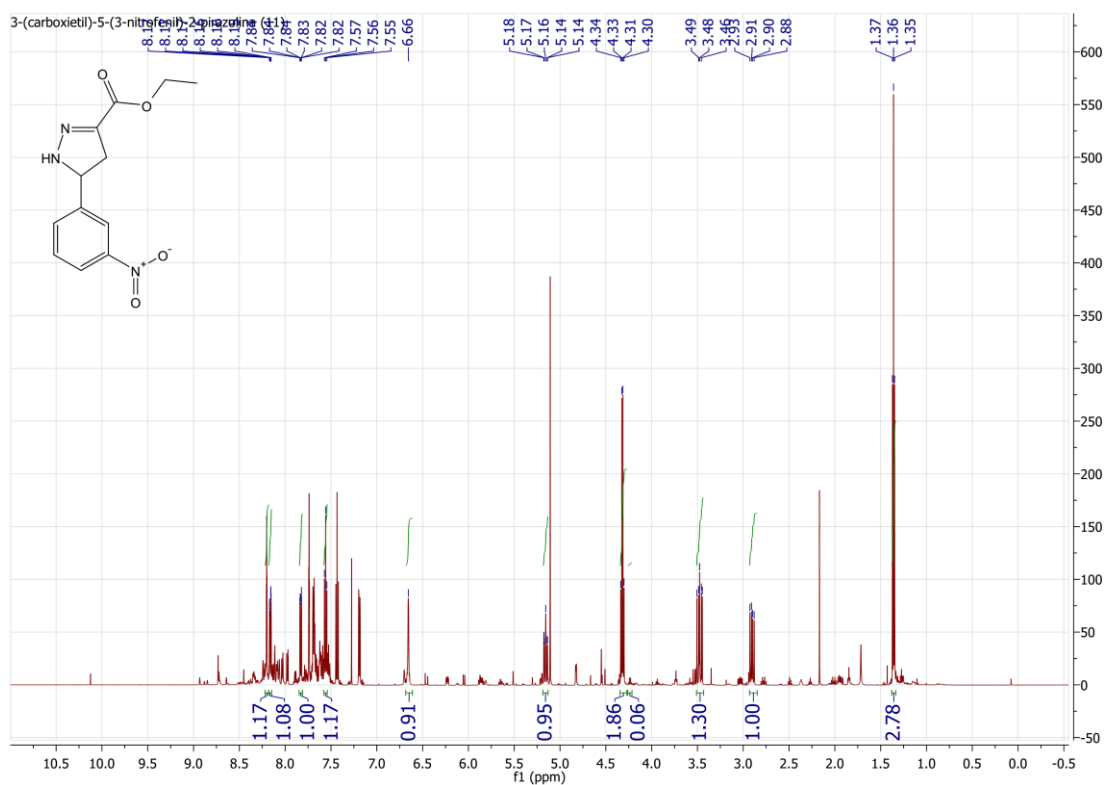
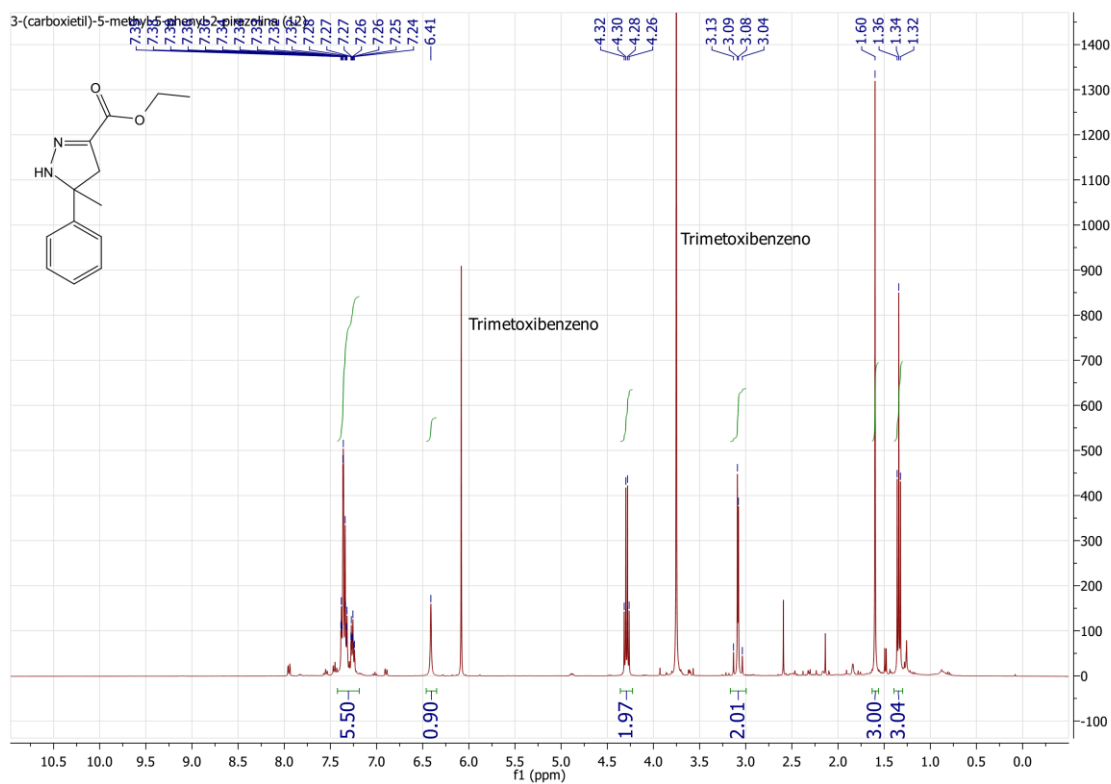
Espectro de massas do 3-metil-1- fenilbutan-1-ol 59



Espectro de RMN de ^1H 3-ciano-5-(4-bromofenil)-2-pirazolina 76Espectro de RMN de ^1H 5-(4-bromofenil)-3-etoxicarbonil-2-pirazolina 77

Espectro de RMN de ^1H 5-(4-bromofenil)-3-(fenilsulfonil)-2-pirazolina 78Espectro de RMN de ^1H 5-(4-bromofenil)-3-(piridin-4-il)-2-pirazolina 79

Espectro de RMN de ^1H 5-(4-bromofenil)-3-(carboxietil)-4-(trifluorometil)-2-pirazolina 80Espectro de RMN de ^1H 3-ciano-5-(piridin-3-il)-2-pirazolina 81

Espectro de RMN de ^1H 3-(carboxietil)-5-(3-nitrofenil)-2-pirazolina 86Espectro de RMN de ^1H 3-(carboxietil)-5-metil-5-fenil-2-pirazolina 87

Espectro de RMN de ^1H 5-metil-5-fenil-3-(fenilsulfonil)-2-pirazolina 88