



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**Centro de Ciências Exatas e da Natureza**  
**Departamento de Química Fundamental**  
**Programa de Pós-Graduação em Química**

## **Tese de Doutorado**

**Complexos de íons lantanídeos como  
catalisadores em reações orgânicas: aplicação à  
síntese assimétrica de cianidrinas e álcoois**

**Juliana Alves Vale**

**Recife-PE Brasil**

**Setembro / 2006**



*UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO*  
*CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA*  
*DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL*  
*PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA*

**Complexos de íons lantanídeos como  
catalisadores em reações orgânicos: aplicação à  
síntese assimétrica de cianidrinas e álcoois**

**Juliana Alves Vale\***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFPE como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Química.

**Orientador: Prof. Dr. Gilberto Fernandes de Sá**

**Co-Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes**

**\*Bolsista CNPq**

**Recife-PE Brasil**

**Setembro / 2006**

**Vale, Juliana Alves**

**Complexos de íons lantanídeos como catalisadores em reações orgânicas: aplicação à síntese assimétrica de cianidrinas e álcoois / Juliana Alves Vale. - Recife : O Autor, 2006.**

**x, 137 folhas : il., fig., tab.**

**Tese (doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2006.**

**Inclui bibliografia e anexo.**

**1. Química orgânica. 2. . 3. Físico-química. 4. Óptica não-linear. I. Título.**

**541 CDD (22.ed.)**

**FQ2008-19**

Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada:



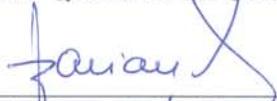
**Prof. Gilberto Fernandes de Sá**  
Departamento de Química Fundamental da UFPE  
(Orientador)



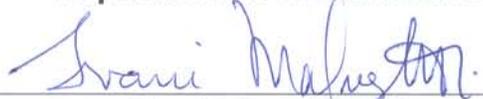
**Profª Rosa Maria Souto Maior**  
Departamento de Química Fundamental da UFPE



**Prof. José Augusto Rosário Rodrigues**  
Instituto de Química da UNICAMP



**Prof. Antônio Rodolfo de Faria**  
Departamento de Farmácia da UFPE



**Profª Ivani Malvestiti**  
Departamento de Química Fundamental da UFPE

**“Complexos de Íons Lantanídeos como Catalisadores em Reações Orgânicas: Aplicação à Síntese Assimétrica de Cianoidrinas e Álcoois”.**

*por*

**Juliana Alves Vale**

Departamento de Química Fundamental  
Centro de Ciências Exatas e da Natureza  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife-PE-Brasil  
21 de setembro de 2006



*Ao meu amado filho Iohan Lucas*

# *Agradecimentos*

*Ao professore Gilberto Sá, pela orientação, carinho , atenção, amizade e confiança.*

*Ao professor Paulo pela co-orientação e pelo acolhimento em seu laboratório*

*A Wagner Faustino, por todo carinho e apoio amplo e irrestrito em todos os momentos.*

*A minha mãe e meus irmãos, que mesmo longe sempre estiveram torcendo por mim.*

*Ao professor Comasseto da Universidade de São Paulo pelo apoio e acolhimento em seu laboratório*

*Ao professor André Porto, da USP-São Carlos pelas medidas de rotação óptica e os ensinamentos em biocatálise enquanto estive em São Paulo.*

*Ao corpo docente e funcionários do Departamento de Química Fundamental, por todos os serviços prestados.*

*A Ricardo, Erida , Eliete, Lucio, Priscila e todos os funcionários da central analítica pelas análises, pela atenção e carinho.*

*A Maurílio, Patrícia e bolsistas da coordenação da pós-graduação e as bibliotecárias Ana e Joana, pelo profissionalismo e Carinho.*

*Aos amigos do BSTR e LOA, em especial à Bruno, Kelly, Cristiana, Elisabete, Suzana, Viviane, Juliana Manso, Lourinaldo, Lourenço e Clésio,, por tantos anos de boa convivência e amizade.*

*A todos os professores do DQF em especial aos professores Mohan, Lothar e Ivani pelas valiosas conversas de química orgânica.*

*A todos os amigos do DQF, em especial a Gilmara, Ricardo, Ana Paula, Sidney, Andréa Ferraz, Lívia , Expedito, Israel, Jaime, Elisângela, Joselice, Paula Teresa, Ronaldo, João, Airon e Karina.*

*A todos os meus amigos que de alguma forma contribuiu para o meu crescimento profissional.*

*Ao CNPQ e a FACEPE pela concessão das bolsas*

## RESUMO

O uso de complexos de lantanídeos quirais como novos catalisadores em síntese assimétrica tem sido extensivamente estudado na última década. Neste contexto, a busca por novos ligantes quirais e novos compostos de lantanídeos tem despertado grande interesse. Neste trabalho, ligantes quirais contendo grupamento sulfóxidos e aminoácidos *N*-protegidos foram sintetizados e aplicados juntamente com íons lantanídeos em catálise assimétrica. Os melhores resultados foram obtidos com complexos ditiocarbamatos de lantanídeos e ligantes aminoácidos *N*-protegidos para reações de adições assimétricas de cianeto a aldeídos e de hidreto a cetonas pró-quirais. Os álcoois e as cianidrininas formados apresentaram elevados rendimentos e excessos enantioméricos. A formação do catalisador quiral *in situ* foi evidenciada pela mudança de coloração da mistura reacional de laranja para incolor e uma forte luminescência vermelha, característica do íon  $\text{Eu}^{+3}$  quando exposto à radiação ultravioleta. Este catalisador quiral foi caracterizado em solução através de dois experimentos: métodos de diluição estequiométrica e variação contínua (método de Job), obtendo-se um complexo com uma razão estequiométrica de 3:1 de *N*-*p*-tosila-*L*-fenilalanina(**21b**): 1,10-fenantrolina dietilditiocarbamato de európio [ $\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}$ ].

Os complexos ditiocarbamatos de lantanídeos ainda foram aplicados como ácidos de Lewis na reação de adição simétrica de cianeto a vários aldeídos, sendo o complexo dietilditiocarbamato de Itérbio [ $\text{Yb}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}$ ] o que proporcionou os melhores resultados. Usando quantidade catalítica do complexo, foi possível obter cianidrininas em bons rendimentos com elevada velocidade de reação. A adição de cianeto a benzaldeído foi acompanhada por espectroscopia de emissão, onde foi possível detectar a formação dos intermediários envolvidos na reação catalítica e estabelecer o estudo cinético da reação.

**Palavras Chaves:** complexo de lantanídeo, catálise assimétrica, aminoácidos *N*-protegidos, sulfóxidos quirais, cianidrininas, álcoois, luminescência.

## ABSTRACT

The use of chiral lanthanide complexes as new catalysts in asymmetric synthesis has been extensively studied in the last decade. In this context the search for new ligands chiral and new lanthanide compounds has deserved sufficient attention. In this work, chiral ligands containing sulfoxide and *N*-protected amino acid groups were applied with lanthanide compounds in asymmetric catalysis. The best results were obtained with lanthanide dithiocarbamate complexes with *N*-tosylated amino acid ligands for asymmetric addition reactions of cyanide to aldehydes and hydride to prochiral ketones. The alcohol and cyanohydrins formed showed high yield and enantiomeric excess. The formation of the chiral catalyst *in situ* was evidenced by the change in the colors of the reaction (of orange to colorless) and strong red luminescence of ion  $\text{Eu}^{+3}$ , when the mixture was exposed to ultraviolet radiation. The catalyst was characterized in solution by two experiments: methods of stoichiometric dilution and continuous variation (method of Job), obtaining a complex with a ratio 3:1, *N*-*p*-tosyl-*L*-phenylalanine (**21b**): Europium diethyldithiocarbamate [ $\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}$ ].

The lanthanide dithiocarbamate complexes also were applied as Lewis acids in symmetrical cyanide addition to various aldehydes. The complex ytterbium 1,10-phenanthroline diethyldithiocarbamate [ $\text{Yb}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}$ ] that provided the best results. Using small amount of the complex as a catalyst was obtained cyanohydrins in good yields and high rate reaction. The addition of cyanide to benzaldehyde was accompanied by emission spectroscopy where it was possible to determine the formation of intermediaries involved in the catalytic reaction and draw the studied reaction kinetic.

**Keywords:** lanthanide complexes, asymmetric catalysts, *N*-tosylated amino acid, chiral sulfoxide, cyanohydrins, alcohol, luminescence.

# SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| Índice de Figuras.....   | vi        |
| Índice de Tabelas.....   | ix        |
| <b>Capítulo 1: Introdução.....</b>                                     | <b>1</b>  |
| 1.1- Catálise Assimétrica –Generalidades.....                          | 2         |
| 1.2- Íons Lantanídeos.....   | 4         |
| 1.3- Compostos de Lantanídeos Atuando como Ácidos de Lewis.....        | 7         |
| 1.4- Complexos de Lantanídeos em Catálise Assimétrica.....             | 11        |
| 1.4.1- Cicloadição 1,3-dipolar.....                                    | 14        |
| 1.4.2- Reação do tipo Ene.....   | 15        |
| 1.4.3- Reação tipo aldol.....  | 15        |
| 1.4.4- Cianosilação de aldeídos.....                                   | 16        |
| 1.4.5- Redução de compostos carbonílicos.....                          | 17        |
| 1.4.6- Reação do tipo Michael.....                                     | 18        |
| 1.4.7- Epoxidação de enonas conjugadas.....                            | 19        |
| 1.4.8- Abertura de epóxidos <i>meso</i> .....                          | 19        |
| 1.4.9- Hidrogenação, Hidroaminação e Hidrosilação de Olefinas.....     | 20        |
| 1.5- Amplificação Assimétrica em Complexos de Lantanídeos Quirais..... | 22        |
| <b>Capítulo 2: Planejamento dos Compostos e Objetivos.....</b>         | <b>26</b> |
| 2.1 Planejamento dos Ligantes Não-Racêmicos.....                       | 27        |
| 2.1.1- Ligantes Contendo Grupamento Sulfóxido.....                     | 27        |
| 2.1.2- Ligantes Aminoácidos N-Protegidos.....                          | 29        |
| 2.2 Reações Estereoespecíficas a serem estudadas.....                  | 31        |
| 2.2.1- Síntese de Cianoidrinas Não-Racêmicas.....                      | 31        |
| 2.2.2- Síntese de Álcoois Não-Racêmicos.....                           | 34        |
| 2.3 Objetivos Específicos.....   | 36        |

|  |                |
|--|----------------|
| <b>Capítulo 3: Resultados e Discussões.....</b>  | <b>37</b>      |
| 3.1 - Síntese dos Sulfóxidos Quirais.....  | 38             |
| 3.1.1 - Síntese de (-)(S)- <i>p</i> -Toluenosulfinato de Mentila -30..   | 39             |
| 3.1.2 - Síntese do Composto N,N-di- <i>p</i> -Toluilsulfinamida -18a .....   | 40             |
| 3.1.3 - Síntese dos Compostos $\beta$ -Ceto-Sulfóxidos 19a-e.....  | 41             |
| 3.1.4 -Síntese dos Compostos (S)-2-( <i>p</i> -Toluilsulfinil)-Picolina 20a e 2-Aminopicolina 20b .....                          | 47             |
| 3.2- Aplicação dos Sulfóxidos Quirais em reações Enantioseletivas.....   | 48             |
| 3.3 Uso de Complexos Ditiocarbamato de Lantanídeos em Reações Enantioseletivas.....  | 55             |
| 3.3.1- Aplicação em Reações de Adição Assimétrica de TMSCN a Aldeídos.....   | 57             |
| 3.3.2 -Aplicação em Reações de Adição Assimétrica de Hidreto à Cetonas Pró-Quirais.....  | 64             |
| 3.4 - Uso dos Complexos Ditiocarbamato de Lantanídeos na Adição de TMSCN à Compostos Carbonílicos.....                           | 68             |
| 3.5 - Complexos e Espectroscopia Eletrônica.....   | 77             |
| 3.5.1 - Complexo Formado a partir da Reação entre o Ligante 18 e EuCl <sub>3</sub> .....   | 77             |
| 3.5.2 -Complexo Formado a partir da Reação entre o Ligante 21b e o Complexo Dietilditiocarbamato de Európio (44a).....           | 82             |
| 3.5.3 - Cinética da reação de cianossililação de benzaldeído catalisada pelo complexo dietilditiocarbamato de Európio (44a)..... | 91             |
| <br><b>Capítulo 4: Conclusões e Perspectivas.....</b>  | <br><b>100</b> |
| 5.1 – Conclusões.....  | 101            |
| 5.2 –Perspectivas.....   | 103            |
| <br><b>Capítulo 5: Procedimento Experimental.....</b>  | <br><b>105</b> |
| 5.1 – Generalidades.....   | 106            |
| 5.2 – Reações.....   | 107            |

|  |     |
|--|-----|
| 5.2.1 - Preparação de [1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , <i>S</i> <sub>5</sub> ]-(-)- <i>p</i> -Toluenosulfonato de Mentila-30..... | 107 |
| 5.2.2- Preparação do (+)( <i>R</i> )-metil- <i>p</i> -tolueno sulfóxido -32.....   | 108 |
| 5.2.3- Preparação do N,N-benzilamina-di- <i>p</i> -toluenosulfoxido <i>meso</i> -18a.....  | 109 |
| 5.2.4 -Preparação do N- benzilamina- <i>p</i> -toluenosulfoxido- 31.....   | 110 |
| 5.2.5 - Preparação do 1( <i>R</i> )-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]-2-oxo 3-( <i>R</i> )- <i>p</i> -toluenosulfoxido (19e).....             | 111 |
| 5.2.6 - Preparação do ( <i>R</i> )- 2-fenacila <i>p</i> -tolueno sulfoxido– (19a) .....  | 112 |
| 5.2.7 - Preparação de ceto- 2-( <i>R</i> )- <i>p</i> -tolueno sulfoxido (19a –19e).....  | 113 |
| 5.2.8 - Preparação de ( <i>R</i> )-2-metilpiridina- <i>p</i> -tolueno sulfoxido– 20a.....  | 114 |
| 5.2.9 - Preparação de <i>R</i> )-2 -aminopiridina-2- <i>p</i> -tolueno sulfóxido– 20b.....   | 115 |
| 5.2.10 - Preparação de Aminoácidos-N-tosilado (21a-d).....   | 116 |
| 5.2.11 - Preparação das cianidrinas quirais – Procedimento Geral.....  | 117 |
| 5.2.12 - Preparação das $\alpha$ -trimetilsililoxi nitrilas racêmicas –Procedimento geral.....   | 118 |
| 5.2.13 - Preparação dos álcoois quirais – Procedimento Geral.....  | 120 |
| 5.2.14- Procedimento geral para adição de TMSCN a benzaldeído na presença de sulfóxidos.....   | 122 |
| 5.2.15- Preparação geral para adição de dietilzinco a benzaldeído.....   | 122 |
| 5.2.16 -Procedimento geral para a síntese dos esteres de Mosher.....   | 123 |
| 5.2.17 -Procedimento geral para a acetilação da fenil-cianidrina.....  | 123 |
| 5.2.18 - Preparação do Complexo 73 .....   | 124 |
| Anexos : Espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos compostos sintetizados.....   | 125 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1</b> - Diagrama de níveis de energia mostrando a origem da luminescência do íon $\text{Eu}^{3+}$ através da excitação indireta.....  | 6  |
| <b>Figura 2</b> – Tendência para os íons lantanídeos trivalentes de acordo com suas propriedades intrínsecas.....   | 8  |
| <b>Figura 3</b> - Variação do $e_{\text{produto}}$ com os diferentes raios iônicos dos íons $\text{Ln}^{3+}$ para a reação do esquema 4.....  | 13 |
| <b>Figura 4</b> - O efeito não linear em catálise assimétrica.....  | 22 |
| <b>Figura 5</b> - Amplificação assimétrica observada com uso do catalisador Yb-3.....   | 24 |
| <b>Figura 6</b> - Possibilidades de formação de um de complexo $\text{YbL}_3$ para a reação de cicloadição( esquema 4).....   | 25 |
| <b>Figura 7</b> - Estereomutação em compostos contendo grupamento sulfóxidos.....   | 29 |
| <b>Figura 8</b> - Representação dos tipos de complexos formados entre íons lantanídeos e aminoácidos.....   | 30 |
| <b>Figura 9</b> - Representação esquemática da obtenção de outros compostos a partir de cianidrinas.....  | 32 |
| <b>Figura 10</b> - Uso de (S)-(-)-3-hidróxi-butanoato de etila (22) como precursor de outros álcoois opticamente ativos.....  | 34 |
| <b>Figura 11</b> - Complexo de lantanídeo ( $\text{Ln}(\text{tcf})_3$ ) com $\text{Ln} = \text{Eu}$ e $\text{Pr}$ , usados como reagente de deslocamento em RMN.....  | 46 |
| <b>Figura 12</b> - Estereoisômeros do $\beta$ -ceto-sulfóxidos –.....   | 47 |
| <b>Figura 13</b> - Complexos ditiocarbamatos de európio.....  | 56 |
| <b>Figura 14</b> - As imagens (a) e (c) são do complexo dietilditiocarbamato de európio, dissolvido em $\text{CH}_3\text{CN}$ e as imagens (b) e (d) são do mesmo balão reacional, após adição de 3 equivalentes do aminoácido..... | 67 |
| <b>Figura 15</b> - Tempo de reação x raio iônico do íon lantanídeo na reação de adição de $\text{TMSCN}$ à benzaldeído.....   | 72 |
| <b>Figura 16</b> - Representação do tautomerismo em $\beta$ -ceto-sulfóxidos.....   | 77 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 17</b> - Estruturas de ressonância de $\beta$ - ceto-sulfóxidos.....   | 77 |
| <b>Figura 18</b> – Espectros de emissão e excitação do ligante 18 livre.....   | 79 |
| <b>Figura 19</b> - Espectros de emissão do complexo do íon $\text{Eu}^{3+}$ com o ligante 18.....  | 80 |
| <b>Figura 20</b> - Espectros de emissão ligante 18 livre e do seu complexo com o íon $\text{Eu}^{3+}$ .....  | 80 |
| <b>Figura 21</b> - Diagramas de energia para os dois complexos 44a e mistura de 44a e 21b.....   | 83 |
| <b>Figura 22</b> - Espectro de emissão obtidos a partir da adição de 0, 1, 2 e 3 equivalentes do N-tosilfenilalanina (21b) à solução $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ (44a) em THF.....  | 84 |
| <b>Figura 23</b> - Espectros de fotoluminescência do íon $\text{Eu}(\text{III})$ nas soluções contendo $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ e 21b.....   | 86 |
| <b>Figura 24</b> - fotoluminescência do íon $\text{Eu}(\text{III})$ em função do número de equivalentes de 21b adicionados à solução de $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ . As intensidades correspondem aos máximos de emissão em torno de 614 nm, correspondentes à transição ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ .....                                   | 87 |
| <b>Figura 25</b> - fotoluminescência do íon $\text{Eu}(\text{III})$ em função da fração molar de $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ na mistura $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]/21\text{b}$ . As intensidades correspondem aos máximos de emissão em torno de 614 nm, correspondentes à transição ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ ..... | 89 |
| <b>Figura 26</b> : Intensidade de luminescência em função do tempo para a mistura de $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ :benzaldeído. Condições: $\lambda_{\text{exc}} = 330\text{nm}$ , $\lambda_{\text{ems}} = 612\text{nm}$ , mistura na proporção 1:10.....  | 92 |
| <b>Figura 27</b> : Espectro de luminescência da mistura de $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ :benzaldeído após 100 min. Condições: $\lambda_{\text{exc}} = 330\text{nm}$ , $\lambda_{\text{ems}} = 612\text{nm}$ , mistura na proporção 1:10.....   | 93 |
| <b>Figura 28</b> : Espectro de luminescência da mistura de $\text{EuCl}_3$ :benzaldeído:fenantrolina. Condições: $\lambda_{\text{exc}} = 330\text{nm}$ , $\lambda_{\text{ems}} = 612\text{nm}$ , mistura na proporção 1:10:1.....  | 93 |
| <b>Figura 29</b> : Espectros de excitação do íon $\text{Eu}(\text{III})$ monitorado em 612 nm, correspondente à transição ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ .....  | 95 |

**Figura 30:** Intensidade de luminescência em função do tempo para a mistura de [Eu(Et<sub>2</sub>NCS<sub>2</sub>)<sub>3</sub>fen]:benzaldeído:TMSCN. Condições:  $\lambda_{exc} = 330\text{nm}$ ,  $\lambda_{ems} = 612\text{nm}$ , mistura na proporção 1:10:15. O TMSCN foi adicionado à mistura [Eu(Et<sub>2</sub>NCS<sub>2</sub>)<sub>3</sub>fen]:benzaldeído após 50 minutos de reação.....96

## ÍNDICE DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1-</b> Cianosilação de aldeídos usando diferentes sais de lantanídeos e diferentes ligantes quirais.....                       | 17 |
| <b>Tabela 2-</b> Resultados obtidos para os compostos $\beta$ -ceto-sulfóxidos( <b>19a-e</b> ).....                                      | 46 |
| <b>Tabela 3-</b> Dados de $\alpha_D$ para os compostos <b>20a</b> e <b>20b</b> .....   | 48 |
| <b>Tabela 4-</b> Reações de cianosilação de benzaldeído catalisadas por sulfóxidos e $\text{EuCl}_3$ .....                               | 49 |
| <b>Tabela 5-</b> Reações de cianosilação de benzaldeído catalisadas por sulfóxidos e $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ .....                   | 52 |
| <b>Tabela 6 -</b> Adição de $\text{Et}_2\text{Zn}$ catalisada por sulfóxidos.....  | 54 |
| <b>Tabela 7-</b> Adição de alilzinco catalisada pelos sulfóxidos <b>20a</b> e <b>20b</b> .....   | 55 |
| <b>Tabela 8-</b> Reações de cianosilação de benzaldeído catalisadas por sulfóxidos e Dietilditiocarbamato de Európio ( <b>44a</b> )..... | 58 |
| <b>Tabela 9-</b> Dados dos aminoácidos <b>21 a-d</b> .....   | 59 |
| <b>Tabela 10-</b> Variação na proporção <b>AA: 44a</b> na adição assimétrica de TMSCN à benzaldeído.....                                 | 60 |
| <b>Tabela 11-</b> Aplicação do aminoácido ( <b>21a-d</b> ) na adição assimétrica de TMSCN à benzaldeído.....                             | 61 |
| <b>Tabela 12-</b> Influência do solvente na adição assimétrica de TMSCN à benzaldeído.....   | 62 |
| <b>Tabela 13-</b> Aplicação do catalisador <b>21b:44a</b> na adição assimétrica de TMSCN à vários aldeídos.....                          | 63 |
| <b>Tabela 14-</b> Redução de 2-bromoacetofenona catalisada pelo catalisador <b>21b:44a</b> .....   | 65 |
| <b>Tabela 15-</b> Redução de cetonas pró-quirais catalisada pelo catalisador <b>21b:44a</b> .....  | 66 |
| <b>Tabela 16-</b> Aplicação de compostos de lantanídeos na obtenção de cianoidrinas racêmicas.....                                       | 69 |
| <b>Tabela 17-</b> Aplicação dos complexos ditiocarbamatos de Európio ( <b>44a</b> e <b>44b</b> ).....                                    | 70 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 18-</b> Influência do solvente na reação de adição de TMSCN à benzaldeído na catalisada por <b>44a</b> .....  | 71 |
| <b>Tabela 19-</b> Variação do íon lantanídeo no complexo ditiocarbamato na reação de adição de TMSCN à benzaldeído.....   | 72 |
| <b>Tabela 20-</b> Aplicação do complexo ditiocarbamato de Itérbio ( <b>44c</b> ) na reação de adição de TMSCN à outros aldeídos.....  | 74 |
| <b>Tabela 21-</b> Aplicação do complexo ditiocarbamato de Itérbio ( <b>44c</b> ) na reação de adição de TMSCN à cetonas.....  | 76 |
| <b>Tabela 22-</b> Volumes utilizados na preparação das amostras para medidas de luminescência. ....   | 85 |
| <b>Tabela 23-</b> Volumes utilizados e valores de fração molar para as soluções dos complexos $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ complexados a <b>21b</b> ..... | 88 |

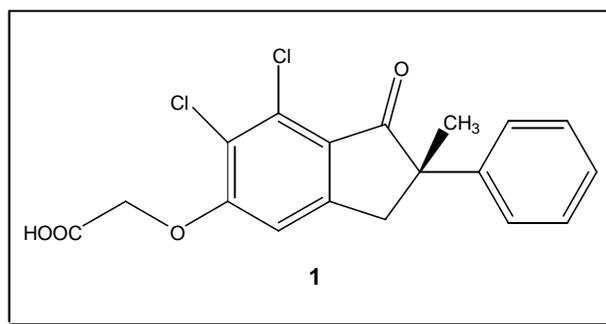
# *Introdução*

## 1.0-INTRODUÇÃO

### 1.1- CATÁLISE ASSIMÉTRICA -GENERALIDADES

Nas últimas décadas, a demanda por substâncias enantiomericamente puras aumentou demasiadamente, especialmente nas indústrias farmacêuticas, agroquímicas e alimentícias.<sup>1</sup> Isto fez com que os químicos orgânicos passassem a desenvolver métodos eficientes de síntese para a produção de um único enantiômero de uma determinada molécula. Para se ter idéia, de toda a produção farmacêutica mundial vendida em 2001,<sup>2</sup> um valor de U\$147 bilhões, ou 36% pertence a drogas enantiomericamente puras.

Como a grande maioria dos sistemas biológicos são quirais, os enantiômeros de uma molécula geralmente possuem atividades biológicas diferentes. No desenvolvimento de drogas, muitas vezes somente um dos dois enantiômeros apresenta efeito biológico, enquanto o outro é ineficaz ou até nocivo. Por exemplo, a droga indacrinona (**1**) possui ação diurética, apresentando como efeito secundário principal a retenção do ácido úrico. Neste caso, o enantiômero (*R*) é responsável pela atividade diurética, enquanto que o enantiômero oposto (*S*) funciona como um agente uricosúrico, reduzindo os níveis de ácido úrico.<sup>3</sup>



<sup>1</sup> Eliel, E. L., Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1994**.

<sup>2</sup> Rouhi, M. *Chem Eng News*, **2002**, *80*, 43.

<sup>3</sup> Lima, V. L. E. *Quim. Nova* **1997**, *20*, 657.

Este comportamento particular de drogas quirais como a indacrinona, talidomida, penicilina, entre outras, fez com que sua aplicação farmacêutica fosse administrada como uma mistura enriquecida no enantiômero bioativo.

Atualmente existem vários órgãos responsáveis pela liberação de novas drogas, tais como “Food and Drug Administration”- USA (FDA) e outros órgãos semelhantes da Comunidade Européia e do Japão. O uso de uma mistura racêmica para novos medicamentos só é permitido se todos os ensaios clínicos e toxicológicos forem realizados com cada enantiômero isoladamente e comparados com aqueles envolvendo a mistura racêmica.

Na pesquisa por compostos enantiomericamente puros, a química orgânica dispõe basicamente de três caminhos:

- Partir de um enantiômero puro, como por exemplo, um produto natural.
- Realizar a separação enantiomérica de um racemato, que consiste no método clássico de resolução. Neste método a substância enantiomericamente pura pode ser obtida através de quatro formas:
  - Derivatização (produzir diastereoisômeros de um enantiômero e separá-los por cristalização, cromatografia, etc).<sup>4</sup>
  - Resolução cromatográfica (separação de um racemato em uma coluna quiral),<sup>5</sup>
  - Resolução cinética (que consiste em submeter um racemato a condições de reação, no qual um dos enantiômeros reage mais rapidamente do que o outro).<sup>6</sup>
  - Cristalização seletiva (quando conglomerados são possíveis).<sup>7</sup>
- Fazer uso da síntese assimétrica. Neste último método, um composto enantiomericamente puro pode ser obtido de três formas:

---

<sup>4</sup> Jacques, J.; Lecherq, M.; Brienme, M. J. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 1727.

<sup>5</sup> Churing, V.; Burkle, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7573.

<sup>6</sup> Fulling, G.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2845.

<sup>7</sup> Kodepudi, D. K.; Kaufman, R. J.; Singlh, N. *Science*, **1990**, 240, 975

- Transformação diastereosseletiva do material de partida enantiomericamente puro.
- Uso de auxiliares quirais, que podem induzir quiralidade e depois serem removidos.
- Uso de catálise assimétrica, que pode ser:
  - ❖ Catálise assimétrica sintética
  - ❖ Transformação enzimática
  - ❖ Uso catalítico de anticorpos

Todos estes métodos sintéticos têm suas vantagens, mas a catálise assimétrica tem um enorme potencial, pois se faz necessário apenas uma pequena quantidade de um catalisador enantiomericamente puro para transferir informação quiral para uma grande quantidade de substrato. Além disso, uma simples operação de extração ou precipitação é suficiente para remover todos os traços de catalisador.

O desenvolvimento de novos sistemas catalíticos é até agora baseado principalmente em experimentação e erro, e o conhecimento do que constitui um catalisador seletivo e ativo é extremamente importante. A mais importante tarefa deste campo de pesquisa é provavelmente aumentar a compreensão de como a quiralidade é transferida do catalisador para o produto e como aplicar este conhecimento no desenvolvimento de novos sistemas catalíticos.

## 1.2- ÍONS LANTANÍDEOS

Os lantanídeos são elementos químicos com números atômicos compreendidos entre 58 (cério) e 71 (lutécio) e apresentam seus elétrons mais externos na subcamada  $f$ , no caso  $4f$ . Juntamente com o lantânio, o escândio e o ítrio, integram os elementos mais conhecidos como *terras raras*. Em geral, suas configurações eletrônicas mais estáveis são os íons trivalentes positivo,  $[\text{Xe}]4f^n$ , os mais importantes para o estudo da química dos compostos de terras raras.

Os íons lantanídeos apresentam características químicas e físicas peculiares e distintas em relação a outros metais. Estas características são atribuídas ao efeito de blindagem das subcamadas cheias  $5s^2$  e  $5p^6$  sob a subcamada incompleta  $4f$ . Uma consequência deste efeito é que a interação desses íons com átomos vizinhos tendem a ser predominantemente iônica.<sup>8</sup>

Os íons lantanídeos possuem uma forte tendência a coordenar-se com moléculas de água e, portanto, são classificados como ácidos duros. Assim, ligam-se a bases duras contendo oxigênio e/ou nitrogênio como átomos doadores.

Devido ao elevado raio iônico dos íons trivalentes, em geral eles exibem um elevado número de coordenação que pode variar de três até doze, sendo o número de coordenação oito o mais comum.<sup>9</sup> Estas importantes propriedades exibidas pelos íons lantanídeos favorecem a montagem dos ligantes quirais e aquirais em torno do íon central, criando um ambiente químico assimétrico integrado, no qual a indução estereoseletiva de uma reação pode ser efetivamente controlada com o uso destes complexos. Adicionalmente, os íons lantanídeos quando excitados exibem a importante propriedade de luminescência.

É possível excitar os íons lantanídeos diretamente, porém são necessárias para isto fontes de radiação intensas, como por exemplo, lasers. Um outro mecanismo de excitação mais facilmente disponível envolve a excitação de  $\text{Ln}^{3+}$  através da transferência de energia de um estado excitado de um ligante, o qual possui banda de absorção intraligante intensa e larga.<sup>10</sup> Este processo seqüencial, que recebe a designação de “efeito antena”, em compostos de coordenação é a base das aplicações que exploram a fotoluminescência dos íons lantanídeos.

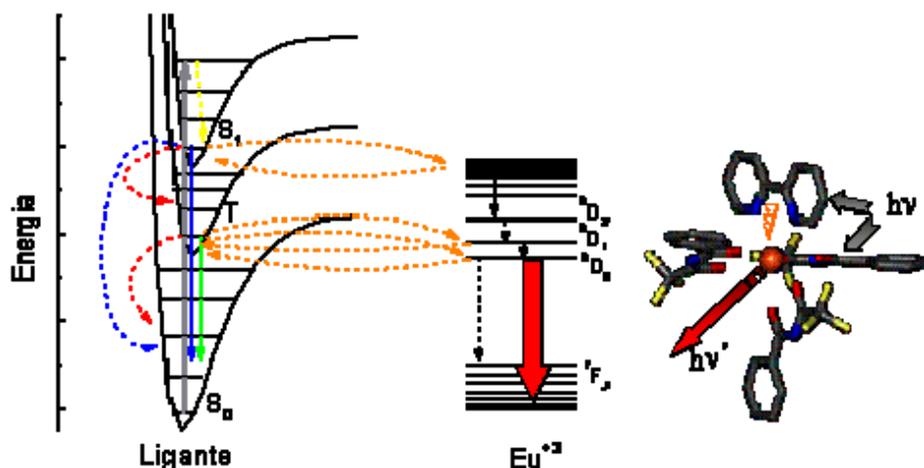
---

<sup>8</sup> Wibourn, G. *Spectroscopic Properties of Rare Earths*, Interscience, Wiley, New York, **1965**.

<sup>9</sup> L.C. Thompson in *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, K.A.J. Gschneidner and L. Eyring, eds., North Holland Publ. Co. Amsterdam, 3. Cap.25, 209,. **1979**

As aplicações que utilizam o fenômeno de fotoluminescência dos íons lantanídeos são cada vez mais crescentes e variadas. Como exemplo, tem-se a aplicação como dispositivos conversores de luz (DMSLs), compostos bioinorgânicos fotosensíveis, dispositivos eletroluminescente, marcadores luminescentes em ensaios fluoroimunológico.

A excitação indireta de um íon lantanídeo envolve, inicialmente, a excitação de um elétron do ligante para um dos níveis vibracionais de um estado singleto excitado localizado no ligante, como mostrado na Figura 1. Este estado singleto relaxa rapidamente para o nível vibracional de menor energia do estado excitado e pode sofrer cruzamento entre sistemas, para um estado tripleto de menor energia, do qual pode ocorrer transferência de energia para um dos orbitais localizados sobre o íon  $\text{Eu}^{3+}$ . Observa-se luminescência se a relaxação deste estado excitado para um estado de menor energia, ou para o estado fundamental, for acompanhada de emissão de radiação.<sup>10</sup>



**Figura 1** - Diagrama de níveis de energia mostrando a origem da luminescência do íon  $\text{Eu}^{3+}$  através da excitação indireta.

<sup>10</sup> (a) Kumar, K.; Tweedle, M. F.; *Pure & Appl. Chem.* **1993**, 65, 515. (b) De Sá, G. F.; Malta, O. L.; Donega, C. D.; Simas, A. M.; Longo, R. L.; Santa-Cruz, P. A. and Silva, E. F. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 196, 195.

Entretanto existem vários processos não-radiativos promotores da desativação de um estado excitado em compostos de íons lantanídeos. No caso de compostos de coordenação, os principais processos de desativação não-radiativa são devidos à relaxação multifônon ou à presença de estados de transferência de carga ligante-metal, designada por LMCT (do inglês *Ligand to Metal Charge Transfer*).<sup>11</sup> Este último processo é de grande importância, muitas vezes determinante quanto à existência ou não da luminescência, em compostos de coordenação nos quais os estados LMCT são de baixa energia (região do UV-Visível).

O grupo do laboratório de Terras Raras ( BSTR - UFPE) há mais de 30 anos desenvolve compostos metalorgânicos de íons lantanídeos e o estuda suas propriedades luminescentes visando uma diversidade de aplicações.

Essa propriedade de luminescência, pela excitação indireta, será usada neste trabalho como uma ferramenta para acompanhar a formação dos complexos de lantanídeos quirais nas reações de indução assimétrica.

### 1.3 –COMPOSTOS DE LANTANÍDEOS ATUANDO COMO ÁCIDOS DE LEWIS

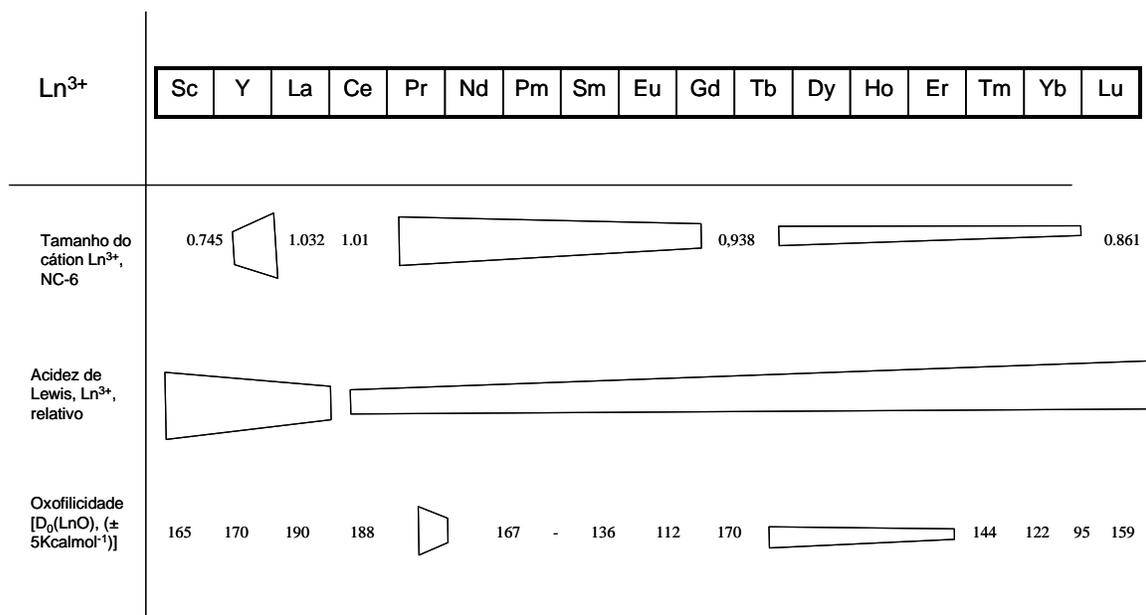
De acordo com HSAB, a terminologia de Pearson,<sup>12</sup> cátions de lantanídeos são considerados ácidos duros, estando localizado entre o Sr(II) e Ti(IV) (Figura 2). Combinação destes íons com ligantes duros como alcóxidos e amidas, que apresentam raios iônicos constantes  $2,21 \pm 0,03 \text{ \AA}$  e  $1,46 \pm 0,02 \text{ \AA}$ , respectivamente, proporcionam, portanto, uma adaptação no critério de estimativa no raio iônico destes íons, de acordo com Eigenbroth e Raymond.<sup>13</sup> A contribuição da ligação iônica em combinação com a alta acidez de Lewis causa um forte efeito na oxofilicidade do cátion lantanídeo que pode ser expresso em termo da energia de

<sup>11</sup> (a) Struck C. W. and Fonger, W. H. *J. Lumin.*, **1976**, *14*, 253. (b) *J. Chem. Phys.*, **1976**, *64*, 1784.

<sup>12</sup> Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3533.

<sup>13</sup> Raymond K. N. and Eigenbroth C. W. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 276.

dissociação da ligação Ln-O (Figura 2). A interação do centro metálico oxafílico com substratos é freqüentemente um fator que governa a quimio-, regio- e estereosseletividade em transformações catalíticas com organolantanídeos.



**Figura 2**<sup>14</sup> – Tendências físicas e químicas dos íons lantanídeos trivalentes ( $\text{Ln}^{3+}$ ).

Ácidos de Lewis atuam como catalisadores e são de grande interesse por causa de sua reatividade única, seletividade e permitir condições reacionais mais brandas. Uma grande variedade de reações usando ácido de Lewis tem sido desenvolvida, principalmente visando aplicação na síntese de produtos naturais ou não-naturais. Ácidos de Lewis, como  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ , etc, tem sido muito usado nestas reações, entretanto, em muitos casos, quantidade de ácido de Lewis maior que a estequiométrica têm sido usadas para viabilizar a reação. Além disso, estes ácidos são extremamente sensíveis e sofrem desativação ou decomposição na presença de pequenas quantidades de água. Por este motivo, os compostos de lantanídeos têm sido amplamente usados em substituição a ácidos derivados de

<sup>14</sup> Imamoto, T. *Lanthanide in Organic Synthesis*, Academic Press, London. 1994, e referências citadas.

metais de transição. A principal vantagem que a maioria dos compostos de íons lantanídeos apresentam é a elevada estabilidade química, e no caso dos triflatos, total compatibilidade na atuação como ácido de Lewis em meios aquosos.

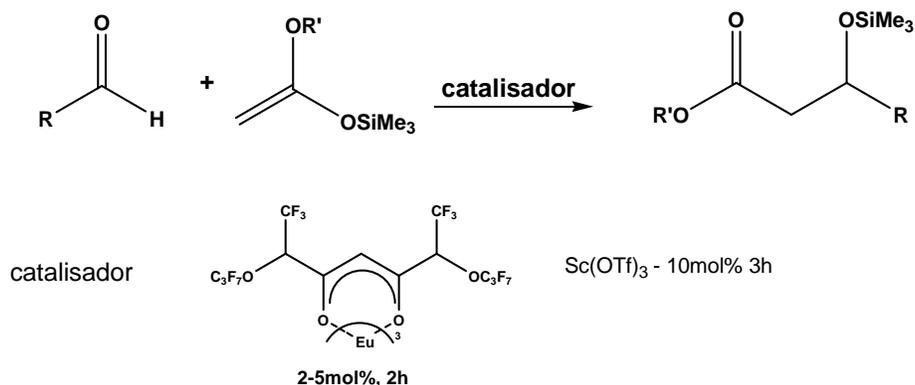
São inúmeras as aplicações de sais e complexos de lantanídeos atuando como ácido de Lewis em diversas reações em síntese orgânica.<sup>14</sup> Sendo os compostos que apresentam estado de oxidação +3 os com maior potencial de atuação, seja em quantidade catalítica ou estequiométrica; embora os compostos com estados de oxidação 0,+1, +2 e +4 também sejam aplicados em síntese orgânica, principalmente no estado +2.

Dentre as várias aplicações destes ácidos de Lewis descritas na literatura, dois tipos de reações são mais amplamente estudados. A primeira delas constitui a reação do tipo aldol e suas variantes, que é considerada uma das mais importantes reações na formação de ligação carbono-carbono em síntese orgânica. As condições de reação exigem meio extremamente anidro, pois pequenas quantidades de água podem causar baixo rendimento em decorrência da rápida decomposição ou desativação dos reagentes. Entretanto usando triflato de itérbio, Kobayashi<sup>15</sup> promoveu a reação de enolização em meio aquoso em altos rendimentos, usando apenas 10 mol% do catalisador. Muitas outras reações tipo enol foram viabilizadas na presença de compostos de lantanídeos.<sup>16</sup> No Esquema 1 é mostrado um a reação do tipo aldol catalisada pelos complexos beta-dicetonado de európio e triflato de scândio.

---

<sup>15</sup> Kobayashi, S. *Chem. Lett.*, **1991**, 2187.

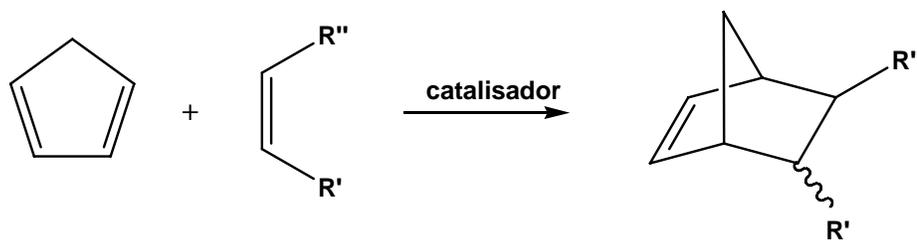
<sup>16</sup> Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W.W-L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227.



### Esquema 1

Uma outra aplicação muito importante em síntese orgânica é a reação de cicloadição, tais como a reação de Diels-Alder e 1,3-dipolar, porque dão origem a substâncias cíclicas com até quatro centros estereoisoméricos em uma única operação. Estas reações podem ser viabilizadas a elevadas temperaturas sem a presença de um catalisador, entretanto, compostos sensíveis a elevadas temperaturas não podem ser usados sob estas condições. Além disso, reações de cicloadição são reversíveis e temperaturas baixas são comumente usadas para prevenir reação de equilíbrio ou/e retro-reação. Ácidos de Lewis são freqüentemente usados nestas reações por favorecer a reação em temperatura baixa e em quantidades catalíticas.

Diversos compostos a base de íons lantanídeos têm sido aplicados em reações de Diels-Alder e suas variantes. Estes compostos, além de atuarem como ácidos de Lewis em quantidades catalíticas, também induzem alta estereosseletividade nos produtos de adição. No esquema 2 é mostrado um exemplo de aplicação do uso de complexos de íons lantanídeos em reações de Diels-Alder.



R' = CO<sub>2</sub>Et e R'' = CH<sub>2</sub>, catalisador: Eu(fod)<sub>3</sub> 80%(endo:exo-80:20)  
 R' = H e R''=COMe, catalisador: Yb(Otf)<sub>3</sub> 86% (endo:exo-90:10)

## Esquema 2

### 1.4- COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

O desenvolvimento de novas metodologias em catálise assimétrica tem sido cada vez mais aperfeiçoado pela aplicação de vários elementos metálicos. Enquanto a catálise assimétrica contendo elementos do bloco *p* ou elementos do bloco *d* tem sido extensivamente estudada,<sup>17</sup> o uso de elementos do bloco *f* ainda foi pouco explorado e somente nesta década<sup>18</sup> é que estes elementos vêm sendo mais freqüentemente aplicados em reações catalíticas estereoespecíficas. Muitos complexos de lantanídeos enantiomericamente puros têm sido preparados e caracterizados a base da curiosidade da química de coordenação, alguns destes compostos tem aplicação, por exemplo, como reagente de deslocamento para resolução de bases de Lewis quirais em ressonância magnética nuclear.<sup>19</sup>

O primeiro trabalho descrevendo um complexo de lantanídeo em catálise assimétrica foi publicado por Danishefsky e colaboradores.<sup>20</sup> Neste trabalho, os pesquisadores usaram o completo (+)-Eu(hfc)<sub>3</sub> (**2**) com R = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> para promover a reação de hetero Diels-Alder entre o benzaldeído e o dieno de Danishefsky (Esquema 3). A reação aconteceu eficientemente e com excessos enantioméricos

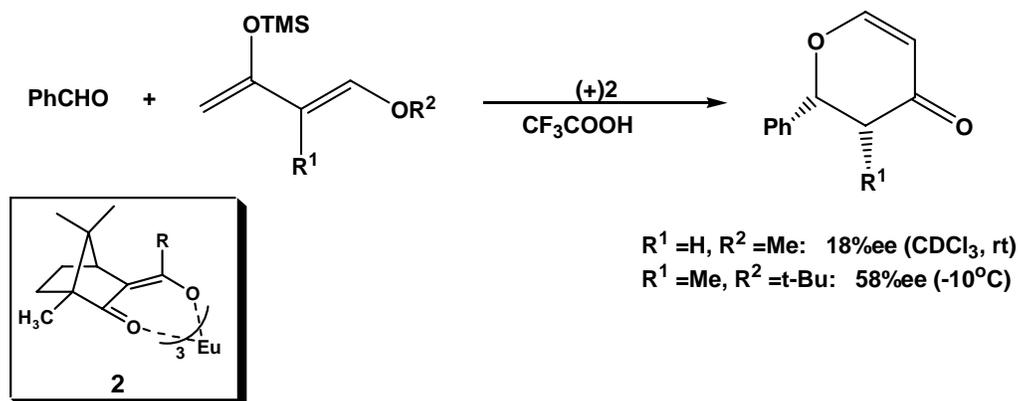
<sup>17</sup> a) Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer Eds, New York, **1999**. (b) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2000**.

<sup>18</sup> a) Aspinal, H. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1807. b) Inanaga, J.; Furuno H.; Hayano, T. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2211.

<sup>19</sup> Whitesides, G. M. Lewis, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6979

<sup>20</sup> Bednarsky, M.; Maring, C.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3451.

moderados (ee-58%). Em decorrência desta descoberta, este complexo quiral de európio passou a ser investigado em outras reações assimétricas de hetero Diels-Alder.<sup>21</sup>



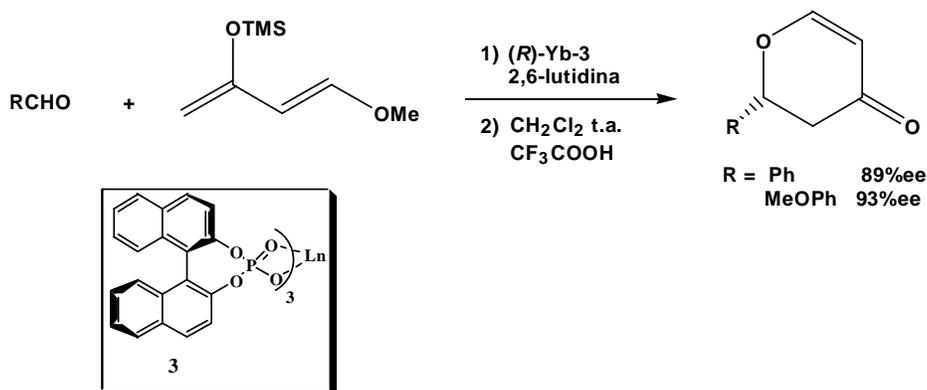
**Esquema 3**

Em 1995, Inanaga preparou uma série de complexos 1:3 de íons lantanídeos trivalentes com o ligante quiral fosfato de binaftila<sup>22</sup>  $\text{Ln}[(R)\text{-BNP}]_3$  (**3**), e demonstrou que alguns deles efetivamente catalisavam a reação de hetero-Diels-Alder a temperatura ambiente, levando aos produtos em bons ee's (até 70%). Observou-se ainda que a adição de uma quantidade equimolar de 2,6-lutidina juntamente com o catalisador de itérbio  $\text{Yb}[(R)\text{-BNP}]_3$  (**3**) proporcionou a reação de cicloadição com excelente enantiosseletividade (até 93% de ee). (Esquema 4).<sup>23</sup>

<sup>21</sup> a) Quimpara, M.; Jankowski, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 676. b) Mikami, K.; Kotera O.; Motoyama Y.; Sakaguchi H. *Synlett* **1995**, 975.

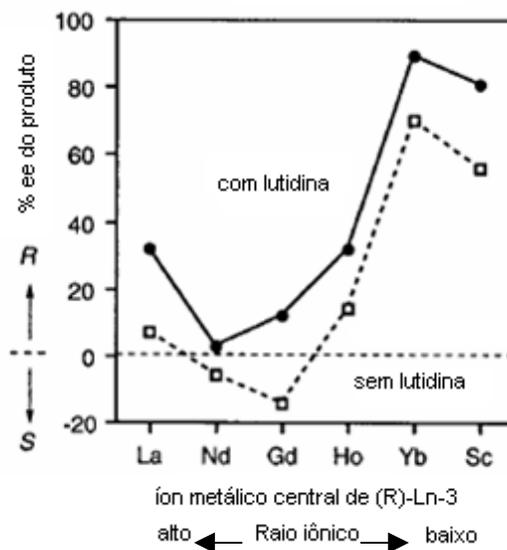
<sup>22</sup> Inanaga, J.; Sugimoto, Y.; Hanamoto T. *New. J. Chem.* **1995**, 19, 975

<sup>23</sup> Hanamoto T.; Furuno, H.; Sugimoto, Y.; Inanaga, J. *Synlett* **1997**, 79.



Esquema 4

Neste estudo, Inanaga e colaboradores observaram ainda que a indução assimétrica era altamente dependente do íon lantanídeo usado e da presença ou ausência de 2,6-lutidina; sendo o catalisador de Ytérbio o que proporcionou a mais elevada enantiosseletividade como mostrado na Figura 3.

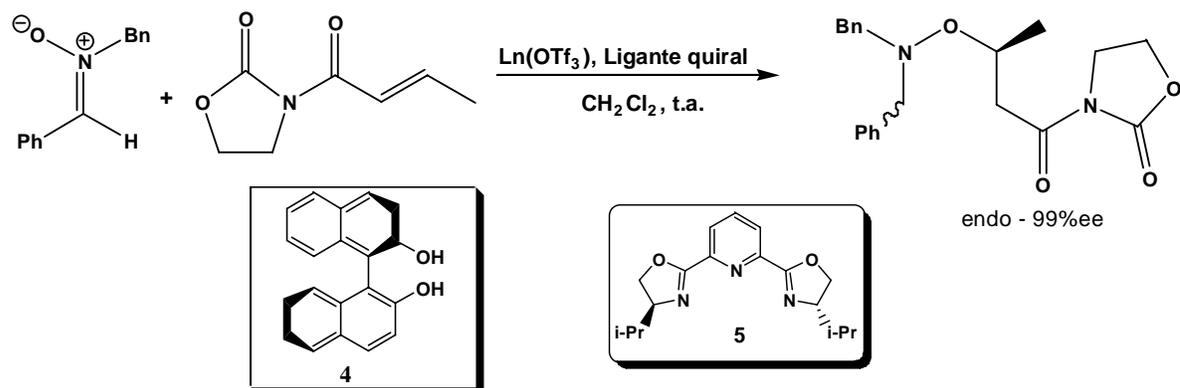


**Figura 3**<sup>23</sup> – Excessos enantiomericos do produto de adição *versus* raios iônicos dos íons  $\text{Ln}^{3+}$  para a reação do Esquema 4

Observando a figura 3 nota-se que uma pequena variação no raio atômico dos íons de 0,07Å, entre Gd e o Yb, proporcionou um aumento de 85% na enantiosseletividade do produto obtido, na presença ou ausência de lutidina. Este exemplo ilustra como o tamanho do íon pode influenciar na seletividade da reação.

Após a primeira aplicação em catálise assimétrica ter sido publicada, diversas novas metodologias baseadas na utilização de complexos de íons lantanídeos quirais foram desenvolvidas. A seguir é mostrada uma breve descrição das mais recentes metodologias desenvolvidas com o uso destes íons:

**1.4.1) Cicloadição 1,3-dipolar:** Kobayashi<sup>24</sup> e Jørgensen,<sup>25</sup> dois grupos independentes, descobriram que o complexo preparado por Yb(OTf)<sub>3</sub> e ligantes quirais, (*R*)-BINOL (**4**) ou *i*-Pr-Pybox (**5**), induziam enantiosseletividade na reação de cicloadição 1,3-dipolar de nitrona com olefinas ativadas, tais como,  $\alpha,\beta$ -insaturada alquenoil oxazolidonas (Esquema 5). O derivado isoxazolidina correspondente foi obtido em ee's de até 96% (Tabela 1).

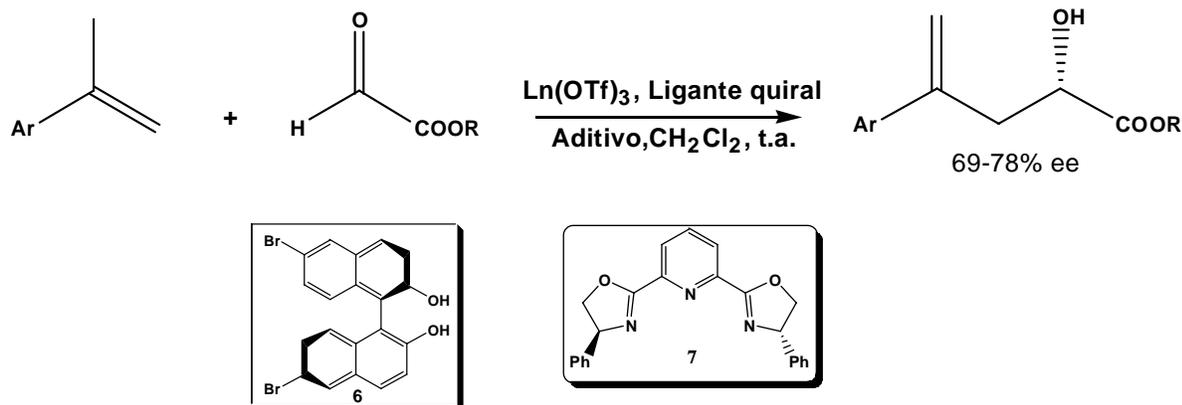


Esquema 5

<sup>24</sup> Kobayashi, S.; Akiyama, K.; Kawamura, M.; Ishitani, H. *Chem Lett.* **1997**, 1039.

<sup>25</sup> Sanchez Blanco, A. I. Gothelf, K. V.. Jørgensen, K.A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2923.

**1.4.2) Reação do tipo Ene:** Qian e colaboradores usaram dois tipos de complexo de itérbio quiral, preparados *in situ* a partir dos ligantes **6** e **7** com triflatos de itérbio, como catalisadores na reação assimétrica glicoxilato-ene (**Esquema 6**).



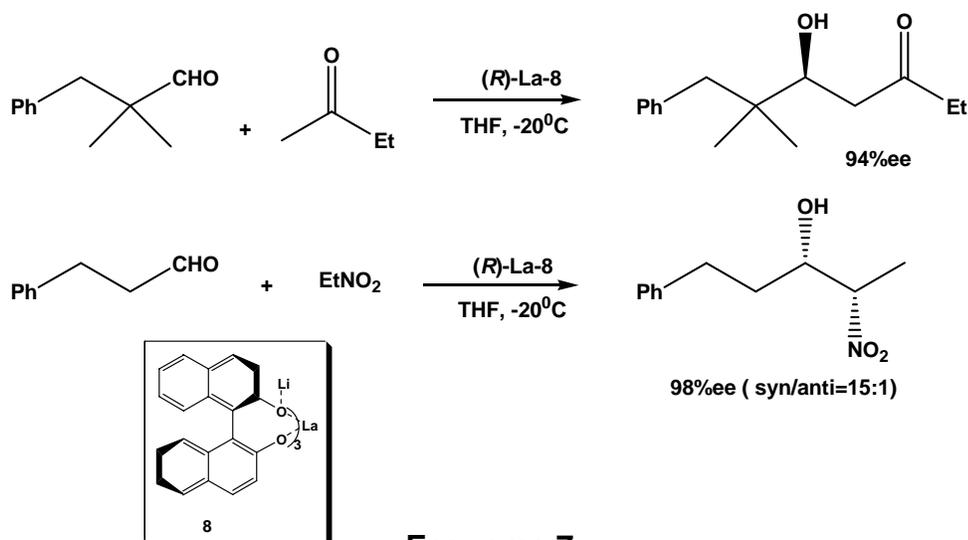
Um dos catalisadores é uma mistura de  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  e (*R*)-BINOL-6,6-dissubstituído (**6**)<sup>26</sup> e o outro é um complexo de  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  com Ph-Pibox (**7**).<sup>27</sup> Em ambos os casos, moderadas enantiosseletividades foram observadas.

**1.4.3) Reação tipo aldol:** O grande sucesso nas reações de aldol assimétricas<sup>28a,b</sup> (até 94% ee) e nitroaldol<sup>28a,c,d</sup> (até 98% ee) deve-se essencialmente a Shibasaki's pelo trabalho decorrente da aplicação de um complexo de lantanídeo quiral heterobimetálico, (*R*)-BINOL-(**8**) como catalisador (**Esquema 7**).

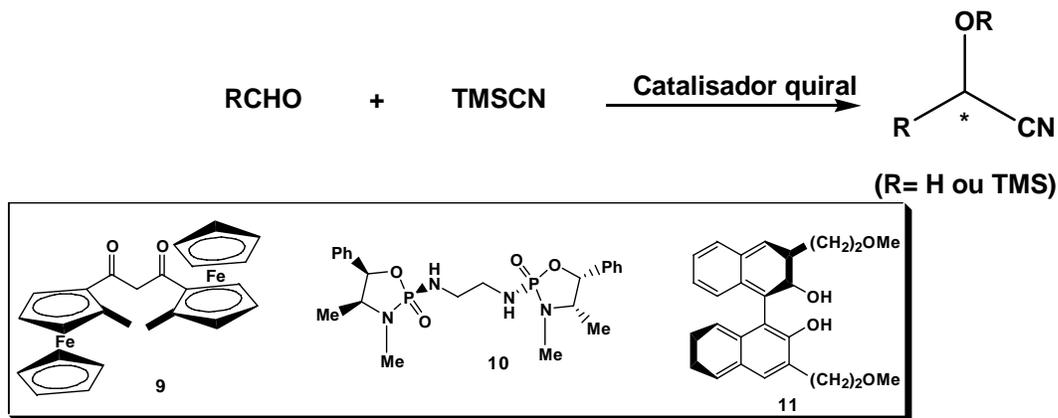
<sup>26</sup> Qian, C.; Huang, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6721.

<sup>27</sup> Qian, C.; Wang, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 2347

<sup>28</sup> a) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T. Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418. (b) Yamada, Y. M. A. Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871 (c) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851. (d) Sasai, H.; Hiroi, M.; Yamada, Y. M. A.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6031.



**1.4.4) Cianosilação de aldeídos-** Abiko e Wang descreveram a primeira cianosilação assimétrica de aldeídos catalisada por um complexo de ítrio quiral preparado *in situ* a partir de  $Y_5O(O-i-Pr)_{13}$  e um derivado de ferroceno quiral (**9**).<sup>29a,b</sup> Os aldeídos aromáticos foram convertidos à cianidrinas correspondentes com elevadas enantiosseletividades (até 91%ee) (Esquema 8).



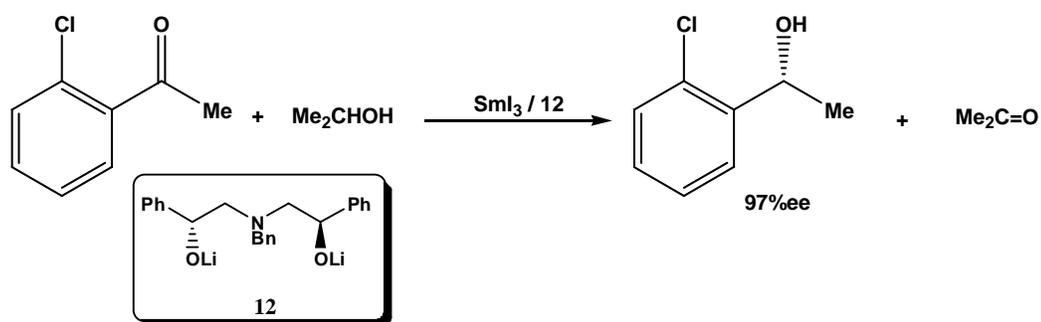
<sup>29</sup> a) Abiko, A.; Wang, G.Q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2264 b) *ibid. Tetrahedron* **1998**, *54*, 11405. c) Yang, W. B.; Fang, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1356. d) Aspinal, H.C.; Greeves, N.; Smith, P.M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1763. e) Qian, C.; Zhu, C. Huang, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2131.

Outros sais de lantanídeos e outros ligantes quirais foram empregados nestas reações e os resultados estão mostrados na tabela 1.

**Tabela 1-** Cianosilação de aldeídos usando diferentes sais de lantanídeos e diferentes ligantes quirais

| Catalisador quiral                                     | R       | Ee(%)            |
|--|---------|------------------|
| $\text{Y}_5\text{O}(\text{O-i-Pr})_{13}$ - <b>9</b>    | 4-MePh  | 91- ( <i>S</i> ) |
| $\text{SmCl}_3$ - <b>10</b> <sup>29c</sup>             | 4-MeOPh | 90- ( <i>R</i> ) |
| $\text{YbCl}_3$ (R,R)- <b>6</b> <sup>29d</sup>         | Ph      | 89- ( <i>R</i> ) |
| $\text{La}(\text{O-t-Bu})_3$ - <b>7</b> <sup>29e</sup> | 4-MePh  | 73- ( <i>R</i> ) |

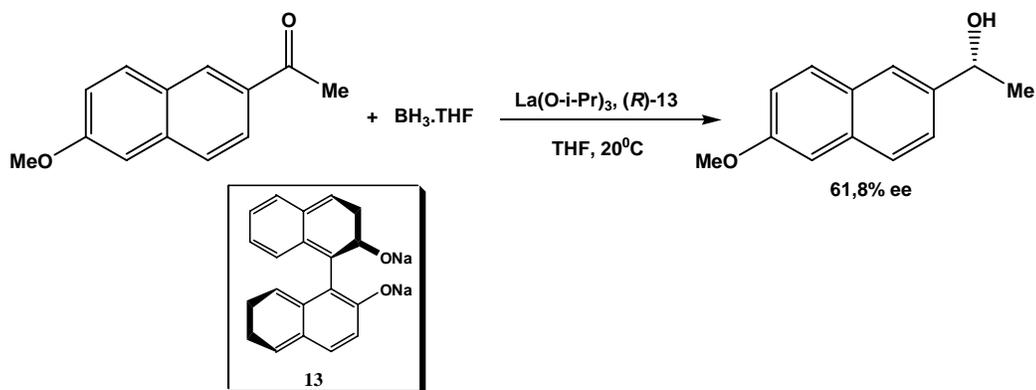
**1.4.5) Redução de compostos carbonílicos:** Evans e colaboradores verificaram que a redução de cetonas por álcoois é catalisada muito eficientemente por pequenas quantidades de alcóxidos de lantanídeos<sup>30</sup> (Esquema 9). O complexo de samário preparado *in situ* a partir de  $\text{SmI}_3$  e o derivado quiral do amino diol (**12**) catalisou a reação de Meerwein-Ponndorf-Verley de cetonas com alta enantiosseletividade ( até 97%).



**Esquema 9**

<sup>30</sup> Evans, D. A.; Nelson, S.G.; Gagné, M. R.; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9800.

O outro tipo de redução de compostos carbonílicos que tem sido bastante estudado é baseado na utilização de boranas como agente redutor. Zhang e colaboradores,<sup>31</sup> prepararam o catalisador bimetálico *in situ* através da reação do sal binaftóxido de sódio (**13**) com  $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$  para promover a reação de redução de naftilcetonas pró-quirais (Esquema 10).



Esquema 10

**1.4.6) Reação do tipo Michael:** Em 1993, Scettri e colaboradores aplicaram o reagente de deslocamento,  $\text{Eu}(\text{tfc})_3$  (**2**), com  $\text{R} = \text{CF}_3$ , como catalisador para a adição de Michael de compostos 1,3-dicarbonílicos a metil vinil cetona, levando a enantioseletividades modestas.<sup>32</sup> Posteriormente, o estudo realizado por Shibasaki e colaboradores produziram excelentes enantioseletividades de até 99% nas reações realizadas entre compostos 1,3-dicarbonílicos e compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, pelo uso de  $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3/(\text{S})\text{-BINOL-4}$ ,<sup>33</sup>  $\text{LaNa}_3[(\text{R})\text{-BINOL-14}]$ <sup>34</sup> ou  $\text{La-bis-BINOL-15}$ <sup>35</sup> (Esquema 11).

<sup>31</sup> Zhang, F. Y.; Yip C. W.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7, 2463.

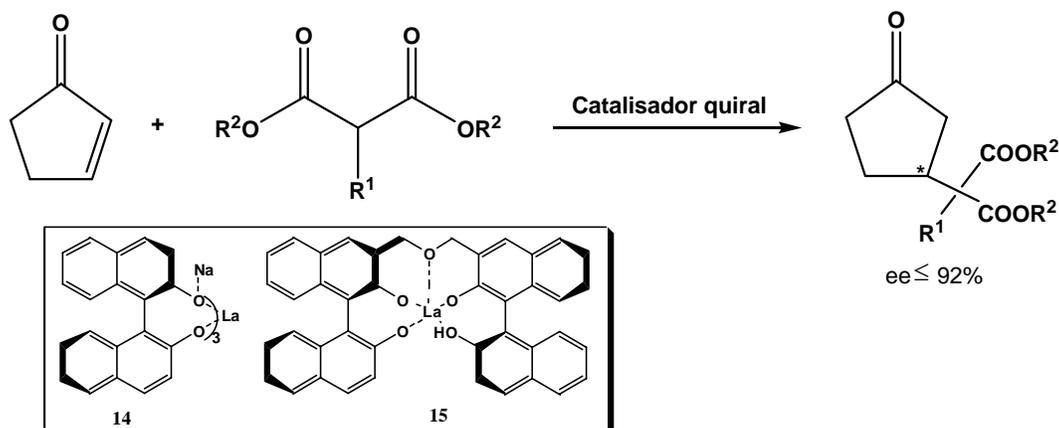
<sup>32</sup> Bonadies, F.; Lattanizi, A.; Orelli, L. R.; Pesci, S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 7649.

<sup>33</sup> Sasai, H.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1571.

<sup>34</sup> (a)-Sasai, H.; Arai, T.; Satow, Y.; Hour, K. N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6194.

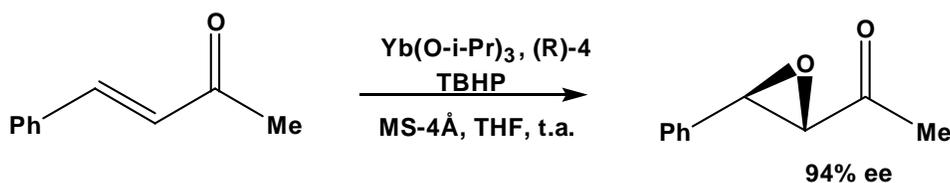
(b)- Sasai, H.; Emori, E.; Arai, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5561.

<sup>35</sup> Kin, Y. S.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6506.



Esquema 11

**1.4.7) Epoxidação de enonas conjugadas:** A epoxidação catalítica assimétrica é outro importante processo assimétrico. Shibasaki e colaboradores<sup>36</sup> realizaram a epoxidação de enonas conjugadas usando complexos de lantanídeos preparados a partir de  $\text{Yb}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$  e (*R*)-BINOL(4), gerando as epoxicetonas correspondentes com elevada enantiosseletividade. (Esquema 12).



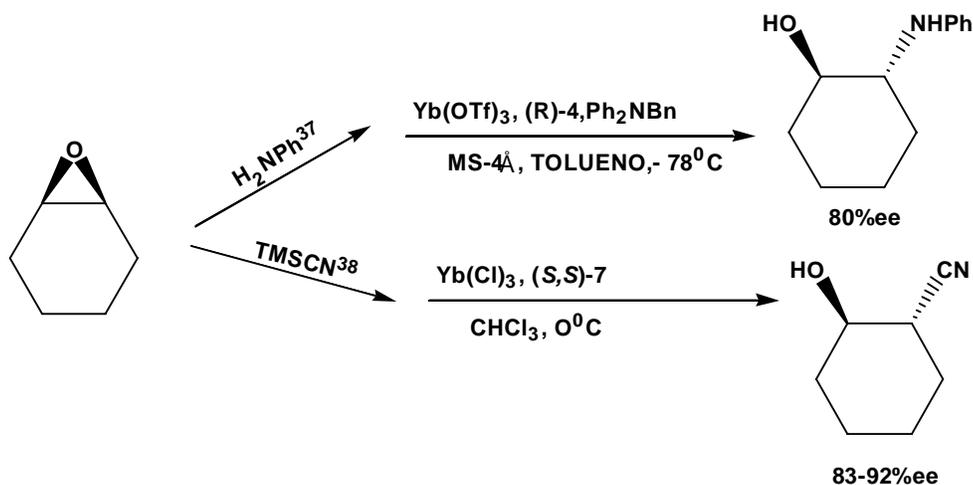
Esquema 12

**1.4.8) Abertura de epóxidos *meso*:** A abertura do óxido de cicloexeno com anilina foi descoberto por Hou e colaboradores,<sup>37</sup> que aplicaram um complexo quiral formado entre  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  e (*R*)-BINOL(4)/ $\text{Ph}_2\text{NBn}$  e obtiveram o álcool *trans*-

<sup>36</sup> (a) Bougauchi, M.; Watanabe, S.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329. (b) Watanabe, S.; Kobayashi, Y.; Arai, T.; Sasai, H.; Bougauchi, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett* **1999**, *39*, 7353.

<sup>37</sup> Hou, X. L.; Wu, J.; Daí, L. X.; Xia, L. J.; Tang, m. H. *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 1747.

1,2-amino em 80% ee (Esquema 13). Posteriormente, Schaus e Jacobsen<sup>38</sup> realizaram a abertura do mesmo anel *meso* usando cianotrimetilsilano (TMSCN) catalisado por um complexo de Itérbio preparado *in situ* a partir de YbCl<sub>3</sub> e Ph-Pibox (**7**), levando ao produto desejado com elevada enantiosseletividade (Esquema 13).



Esquema 13

#### 1.4.9) Hidrogenação, Hidroaminação e Hidrosililação de Olefinas-

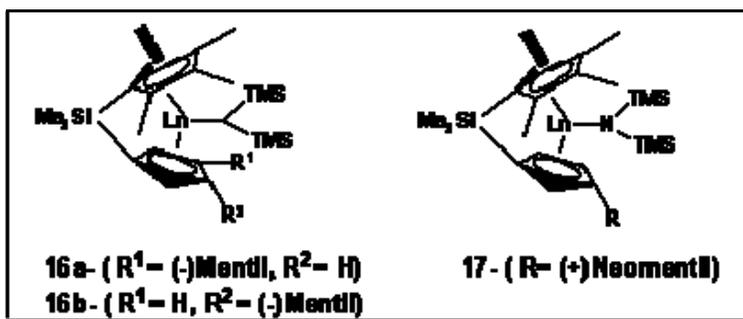
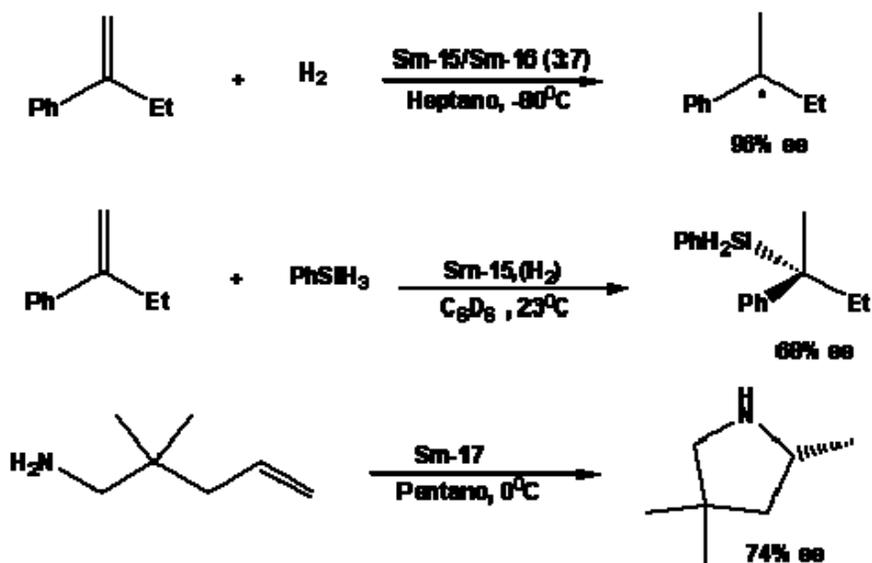
Marks e colaboradores prepararam vários metallocenos de lantanídeos quirais (**16a**, **16b** e **17**), usados para a hidrogenação enantiosseletiva de olefinas,<sup>39</sup> hidrosililação de etenos 1,1-dissubstituídos<sup>40</sup> e na hidroaminação intramolecular de alquenos<sup>39b,41</sup> (Esquema 14).

<sup>38</sup> Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *Org Lett.* **2000**, *2*, 1001.

<sup>39</sup> a) Conticello, V. P.; Brard, L.; Giardello, M. A.; Tsuji, Y.; Sabat, M.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2761. b) Giardello, M. A.; Conticello, V. P.; Brard, L.; Gagné, M. R.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241. c) Haar, C. M.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 1765. d) Roesky, P. W.; Denninger, U.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *Organometallics* **1997**, *16*, 4486.

<sup>40</sup> Fu, P. -F.; Brard, L.; Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7157.

<sup>41</sup> Gagné, M. R.; Brard, L.; Conticello, V. P.; Giardello, M. A.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *Organometallics* **1992**, *11*, 2003.

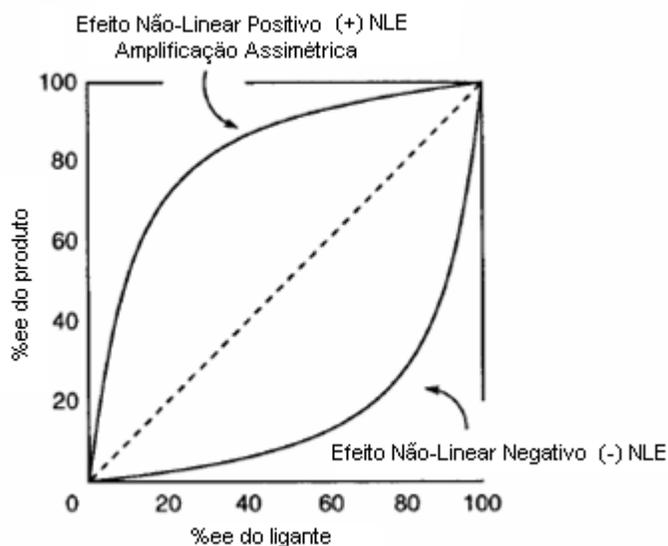


Esquema 14

As diversas metodologias e aplicações até agora apresentadas evidenciam a importância no desenvolvimento dos novos complexos para futuras aplicações em catálise assimétrica. A seguir, será descrito um outro fator importante na utilização destes complexos.

## 1.5- AMPLIFICAÇÃO ASSIMÉTRICA EM COMPLEXOS DE LANTANÍDEOS QUIRAIS

O efeito não-linear (NLEs) em catálise assimétrica é um dos conceitos mais importantes já descobertos. Kagan<sup>42</sup> e colaboradores foram os pioneiros nestes estudos. A expressão (NLEs) foi criada para definir o processo de proporcionalidade entre o excesso enantiomérico do produto ( $ee_{\text{prod}}$ ) e o excesso enantiomérico do auxiliar quiral ( $ee_{\text{aux}}$ ). Na figura 4, são mostradas as três possibilidades de correlação entre  $ee_{\text{prod}}$  e  $ee_{\text{aux}}$ , esquematizadas da seguinte maneira: correlação linear (linha tracejada), o efeito não-linear positivo [(+) NLE] e o efeito não-linear negativo [(-) NLE].

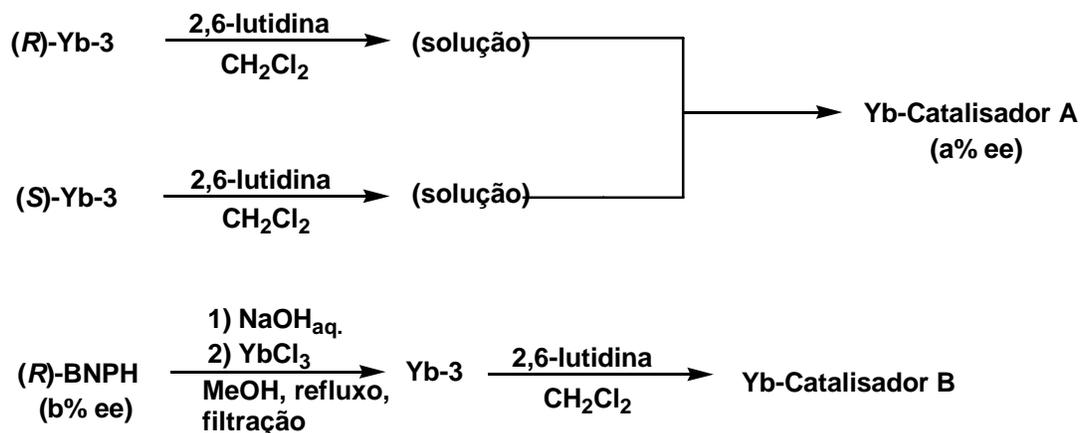


**Figura 4**<sup>42</sup> - Efeito não linear em catálise assimétrica

Um grande número de complexos de lantanídeos quirais apresentam o efeito de não-linearidade positivo [(+)NLEs], também chamado de amplificação assimétrica.<sup>18b</sup>

<sup>42</sup> Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353.

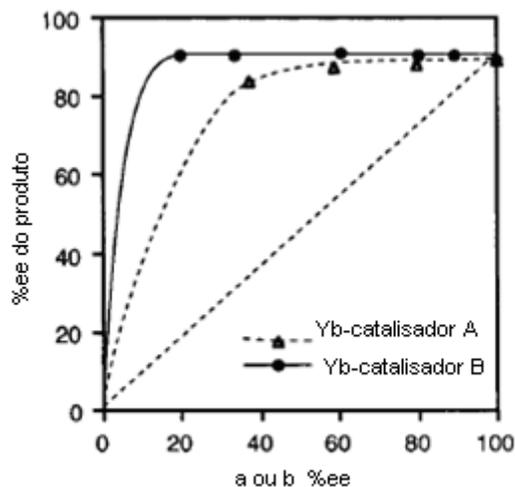
A reação de hetero Diels-Alder mostrada no Esquema 4 da página 12 representa o primeiro exemplo de amplificação assimétrica observada em catálise com complexos de lantanídeos. Neste mesmo estudo, Furuno e colaboradores<sup>43</sup> preparam dois tipos de catalisadores: um deles é uma mistura de Yb[(*R*)-BNP]-3 e Yb[(*S*)-BNP]-3- (Yb-catalisador **A**) e outro (*R*)Na-BNP e YbCl<sub>3</sub> (Yb-catalisador **B**) (Esquema 15)



**Esquema 15**

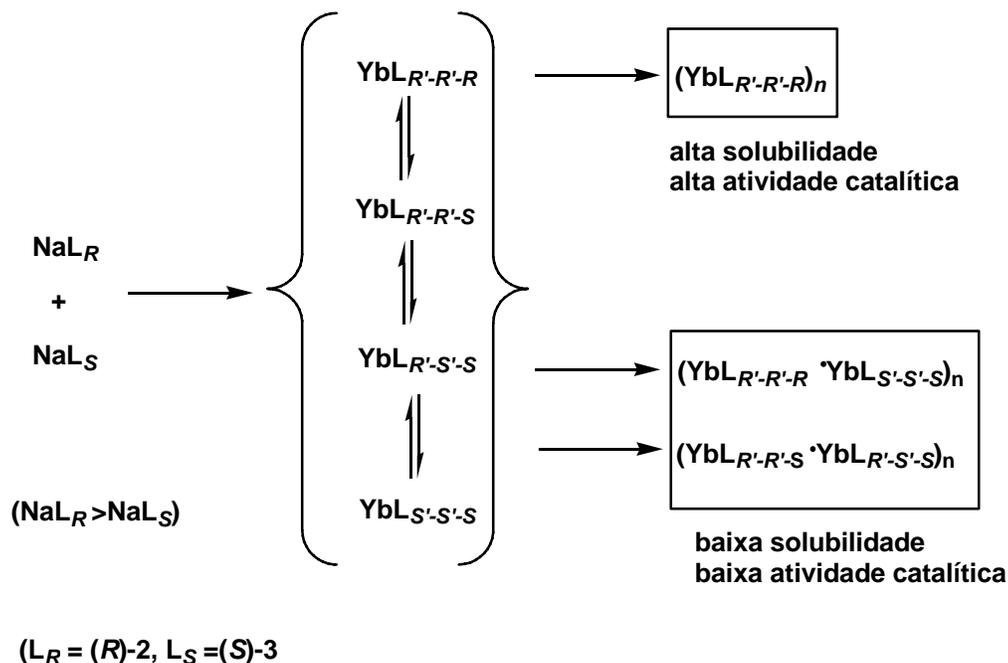
Estes catalisadores proporcionaram resultados similares, conforme mostra a Figura 5. No caso do catalisador B, o efeito de amplificação assimétrica foi mais acentuado. Por exemplo, ao usar somente o ligante quiral com 20% de ee, o produto foi obtido com 90% de ee. Este resultado sugere que a atividade catalítica gerada a partir de um ligante enantiomericamente impuro é idêntica ao do catalisador preparado a partir do ligante enantiomericamente puro.

<sup>43</sup> Furuno, H.; Hanamoto, T.; Sugimoto, Y.; Inanaga, J. *Org Lett*, **2000**, 2, 49



**Figura 5**<sup>43</sup> - Amplificação assimétrica observada com uso do catalisador **Yb-3** mostrada no Esquema 4.

Com base nos resultados experimentais, Furuno e colaboradores explicaram este fenômeno em termos da autoformação do complexo de Ytérbio homoquiral enantiopuro. Para a formação de  $\text{YbL}_3$ , há quatro possibilidades:  $(L_R)_3$ ,  $(L_R)_2 L_S$ ,  $L_R (L_S)_2$  e  $(L_S)_3$ . Destes quatro complexos, o par heteroquiral tal como  $\text{Yb}(L_R)_3 \cdot \text{Yb}(L_S)_3$  e/ou  $\text{Yb} [(L_R)_2 L_S] \cdot \text{Yb}[L_R (L_S)_2]$  podem ser irreversivelmente organizados formando um complexo termodinamicamente muito estável que quase não tem atividade catalítica na reação de hetero Diels-Alder. Como resultado, o complexo enantiopuro de itérbio, baseado em uma quantidade excessiva do enantiômero  $(L_R)_3$ , permanece em solução efetivamente catalisador a reação ( Figura 6).



**Figura 6**<sup>43</sup> - Possibilidades de formação de um complexo  $\text{YbL}_3$  para a reação de cicloadição mostrada no Esquema 4.

O desenvolvimento de novos complexos de íons lantanídeos quirais é sem dúvida uma das áreas atuais mais promissoras dentro da química de coordenação destes compostos, visando principalmente à aplicação como catalisadores em diversas reações estereocontroladas a fim de que apenas um enantiômero de uma molécula almejada seja obtida.

*Planejamento  
dos Compostos e  
Objetivos*

## 2 –PLANEJAMENTO DOS COMPOSTOS E OBJETIVOS

### 2.1 PLANEJAMENTO DOS LIGANTES NÃO RACÊMICOS

Para este trabalho foram escolhidas duas classes de ligantes quirais e a escolha foi baseada na seleção de estruturas que apresentassem um elevado poder quelante com os metais lantanídeos e que sua aplicação fosse inédita em catálise assimétrica.

Os compostos escolhidos apresentam estruturas contendo grupamentos que atuam como bons doadores, ou seja, boas bases de Lewis para os íons lantanídeos. Estes ligantes contêm dois átomos ligantes, os seja, ligantes bidentados, tais como, beta-cetosulfóxidos, piridil-sulfóxidos, grupamento carboxilato contido em aminoácidos N-protetidos.

#### 2.1.1-LIGANTES CONTENDO GRUPAMENTOS SULFÓXIDOS:

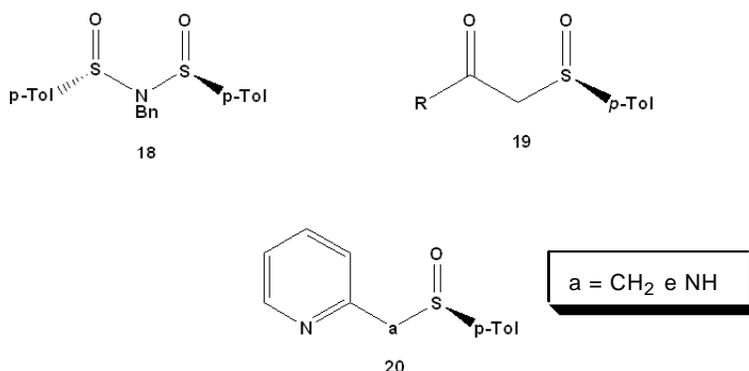
A química de coordenação de ligantes de enxofre tem sido extensivamente estudada e uma variedade de exemplos de estruturas com diversos metais de transição em diferentes estados de oxidação foram descritas,<sup>44</sup> entretanto, o uso de ligantes de enxofre em reações catalisadas por metais de transição e principalmente por íons lantanídeos tem sido pouco explorado. Dentre os diversos ligantes sulfurados existentes, os sulfóxidos quirais são os de maiores interesses. Apesar de não existirem estudos sobre o uso destes compostos como agente complexante para íons lantanídeos em catálise assimétrica, existe uma variedade de estudos da complexação de sulfóxidos racêmicos com íons lantanídeos visando outras aplicações.<sup>45</sup> Os ligantes quirais com o grupamento sulfóxido

---

<sup>44</sup> Bayón, J. C.; Claver, C.; Masdeu-Bultó, A. M.; *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 193-195, 73.

<sup>45</sup> Zipp, A. P.; Zipp, S. G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1980**, 42, 395.

projetados para este trabalho são de três tipos: o ligante do tipo di-sulfinamídico (**18**), os ligantes do tipo  $\beta$ -ceto-sulfóxido (**19**) e os sulfóxidos piridínicos (**20**).



A síntese de sulfóxidos quirais é bastante conhecida na literatura.<sup>46</sup> O interesse nessas estruturas advém da sua diversidade de aplicação em síntese assimétrica, especialmente pelo fato de que estes compostos participam com auxiliares quirais em reações estereocontroladas e são facilmente removidos por métodos redutivos ou eliminativos.<sup>47</sup>

Existem três importantes motivos para o uso de compostos contendo grupamento sulfóxido em síntese assimétrica:

- Elevada estabilidade óptica;
- Eficiência na transferência de informação quiral;
- Acessibilidade em ambas as formas enantioméricas.

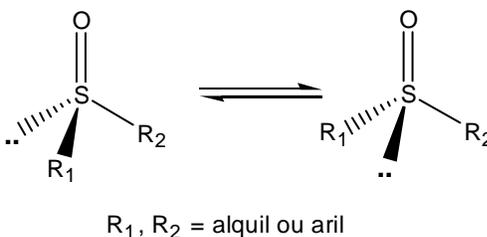
Estruturalmente, os sulfóxidos quirais apresentam uma conformação piramidal e os parâmetros de ativação para inversão piramidal de inúmeras séries de sulfóxidos têm sido determinados.<sup>48</sup> Os valores mostram que em muitos casos, a estereomutação térmica do sulfóxido (Figura 7) ocorre na faixa de 200°C, por

<sup>46</sup> Mikolajczk, M.; Drabowicz, J.; Kielbasinski, P. *Chiral Sulfur Reagents*, CRC Press, New York, **2000**.

<sup>47</sup> Carreno, M. C.; *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717.

<sup>48</sup> Rayner, D. R.; Gordon, A. J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4854

isso, apresentam uma notável estabilidade óptica ( $\Delta H^{\ddagger} = 146\text{-}176\text{ KJ/mol}$ ).<sup>49</sup> O mesmo não acontece com compostos de selênio e telúrio, onde a faixa de estereomutação é extremamente baixa.



**Figura 7:** Estereomutação em compostos contendo grupamento sulfóxidos

### 2.1.2- LIGANTES AMINOÁCIDOS N-PROTEGIDOS:

Complexos de lantanídeos com aminoácidos são de muito interesse para a química de coordenação,<sup>50</sup> principalmente devido à capacidade que certos íons lantanídeos trivalentes apresentam de atuar como sondas luminescentes para estudos de cálcio(II) ligado a proteínas e outros sistemas de interesses biológicos.<sup>51</sup> Complexos de íons lantanídeos com aminoácidos quirais têm sido aplicados em diversos estudos, tais como, efeito da quiralidade em processos de transferência de energia metal-ligante,<sup>52</sup> espectroscopia quiróptica e sondas quirais,<sup>53</sup> entre outras variedades de estudos. As maiorias dos estudos têm sido desenvolvidas em soluções aquosas, devido a baixa solubilidade de aminoácidos em solventes orgânicos.

A estrutura molecular destes complexos indica que a coordenação entre os íons lantanídeos e aminoácidos se dá quase que exclusivamente através dos grupos carboxilatos. O grupo  $\text{NH}_3^+$  usualmente tem sido um participante ativo na formação de ligação de hidrogênio que proporciona uma estabilidade adicional à

<sup>49</sup> Seebach, D.; Behrendt, L.; Felix, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1008.

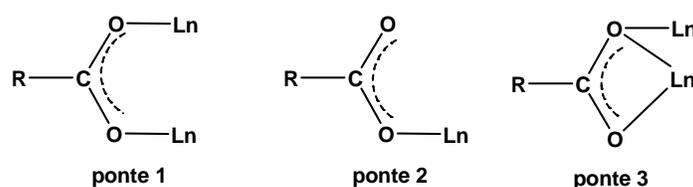
<sup>50</sup> Kremer, C.; Torres, J.; Dominguez, S.; Mederos, A. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 567.

<sup>51</sup> Elbanowski, M.; Makowska, B.; *J. Photochem. Photobiol., A* **1996**, *99*, 85.

<sup>52</sup> Brittain, H. G. *Inorg. Chim. Acta.*, **1979**, *18*, 1740.

<sup>53</sup> Parker, D.; Kanthi, S. P.; Williams, J. A. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1998**, *2*, 2129.

estrutura do cristal, sendo o número de coordenação oito o mais comum. Existem três tipos de estruturas para este tipo de complexo:<sup>54</sup> dimérica  $[\text{Ln}_2(\text{Aminoácido})_2(\text{H}_2\text{O})_n]^{3+}$ ,  $[\text{Ln}_2(\text{Aminoácido})_4(\text{H}_2\text{O})_n]^{6+}$  e polimérica  $[\text{Ln}_2(\text{Aminoácido})_3(\text{H}_2\text{O})_\infty]^{6+}$ , todas elas possuem água na primeira esfera de coordenação e este tipo de complexo não serve para aplicação em catálise assimétrica. Talvez seja por isso que não exista nenhuma aplicação de complexos de lantanídeos com aminoácidos em catálise assimétrica. A análise detalhada de estruturas de complexos desta natureza apresenta três espécies de pontes carboxilatos, como mostrada na Figura 8.



**Figura 8:** Representação dos tipos de complexos formados entre íons lantanídeos e aminoácidos.

Apesar de existir uma variedade muito grande de complexos de íons lantanídeos com aminoácidos, existem poucos trabalhos na literatura que discutem a formação de complexos com aminoácidos *N*-protegidos.<sup>55</sup>

Escolheu-se para este estudo, aminoácidos *N*-tosilados (**21**), por duas razões: o primeiro devido à facilidade sintética que estes compostos apresentam comparados com outros métodos de proteção,<sup>56</sup> e o segundo advém do fato que o grupamento *p*-toluenosulfonamida é hábil na formação de interações intramoleculares,<sup>57</sup> as quais contribuem para gerar estruturas supramoleculares,

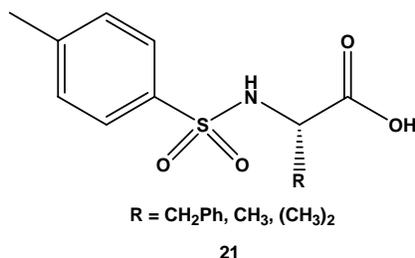
<sup>54</sup> Gawryszewska, P.; Sokolnicki, J.; Legendziewicz, J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2489.

<sup>55</sup> (a) Sola, M. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4239. (b) Siddhartha, C. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 779. (c) Antolini, L.; Battaglia, L. P. Corradi, A. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 1687.

<sup>56</sup> Aguilar-Castro, L.; Tlahuextl, M.; Tapia-Benavides, A. R.; Alvarado-Rodríguez, J. G. *Struct. Chem.* **2004**, *15*, 215.

<sup>57</sup> Photaki, I. *Topics in Sulfur Chemistry*; George Thieme: Stuttgart, **1976**; vol 1.

que podem ser usadas como compostos marcadores quirais e biológicos. Convencionalmente, fortes ligações de hidrogênio, tais como, O-H $\cdots$ O, N-H $\cdots$ O e O-H $\cdots$ N, têm sido extensivamente usadas em química supramolecular, por contribuírem para o empacotamento do cristal e sua estabilização.<sup>58</sup>



## 2.2 – REAÇÕES ESTEREOESPECÍFICAS A SEREM ESTUDADAS:

### 2.2.1-SÍNTESE DE CIANIDRINA OPTICAMENTE ATIVA

A síntese assimétrica de cianidrinas tem atraído muita atenção nos últimos anos. Este interesse advém da grande versatilidade sintética destes compostos e do uso como precursores na síntese de produtos naturais.<sup>59</sup>

Moléculas contendo cianidrinas opticamente ativas podem ser transformadas nos  $\alpha$ -hidróxiácidos<sup>60</sup>,  $\alpha$ -hidróxicetonas<sup>61</sup>,  $\alpha$ -aminoácidos<sup>62</sup> e  $\beta$ -aminoálcoois<sup>63</sup> correspondentes (Figura 9).

<sup>58</sup> Lenh, J. M. *Supramolecular Chemistry*; VCH: Weinheim, **1995**.

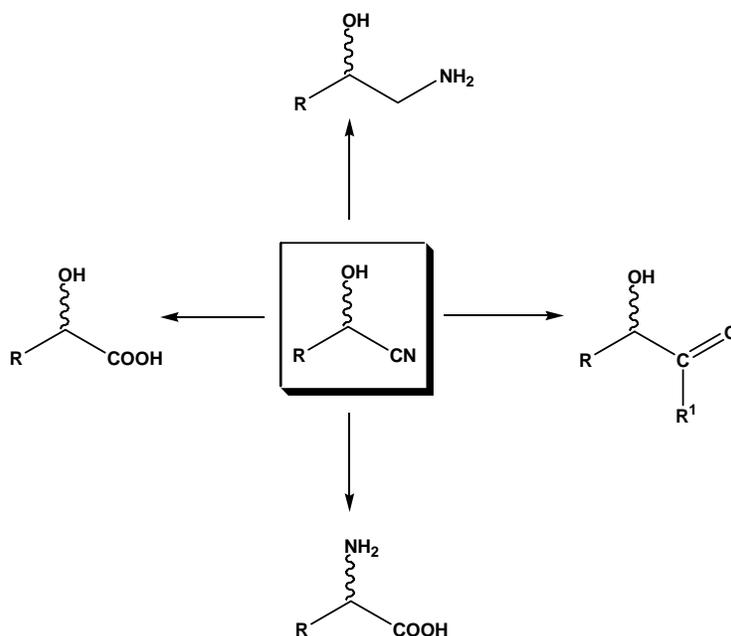
<sup>59</sup> a) Gregory, R. J. H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 36; (b) North, M. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, 14, 147.

<sup>60</sup> a) Effenberger, F.; Horsch, B.; Weingart, F.; Ziegler, T.; Kühner, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2605; b) Effenberger, F.; Heid, S. *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 6, 2945.

<sup>61</sup> Krepski, L. R.; Jensen, K. M.; Heilmann, S. M.; Rasmussen, J. K. *Synthesis* **1986**, 301.

<sup>62</sup> Zandbergen, P.; Brussee, J.; van der Gen, A.; Kruse, C. G. *Tetrahedron: Asymm.* **1992**, 3, 769.

<sup>63</sup> (a) Ziegler, T.; Horsch, B.; Effenberger, F. *Synthesis* **1990**, 575; (b) Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181; (c) Kanerva, L. T. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 234.



**Figura 9:** Representação esquemática da obtenção de outros compostos opticamente puros a partir de cianidrina assimétrica.

Adição assimétrica de cianeto a compostos carbonílicos pode ser realizada através do uso de diversos tipos de catalisadores, tais como enzimas,<sup>64</sup> dipeptídeos cíclicos,<sup>65</sup> ácidos<sup>66</sup> e bases de Lewis quirais<sup>67</sup> complexos de metais de transição<sup>68</sup> e mais recentemente complexos de lantanídeos quirais<sup>29a-e</sup> (Esquema 16).

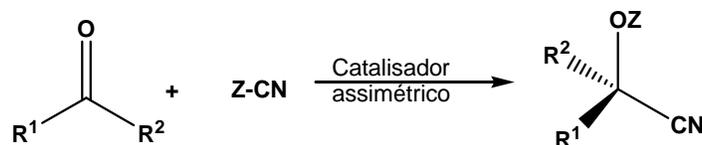
<sup>64</sup> (a) Griengl, H.; Hickel, A.; Johnson, D. V.; Kratky, C.; Schmidt, M.; Schwab, H. *Chem. Commun.* **1997**, 1933; (b) Effenberger, F. *Chimia* **1999**, 53, 3; (c) Schmidt, M.; Griengl, H. *Top. Curr. Chem.* **1999**, 200,193; (d) Seoane, G. *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 283.

<sup>65</sup> (a) Oku, J.-I.; Inoue, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 229; (b) Mori, A.; Ikeda, Y.; Kinoshita, K.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1989**, 2119.

<sup>66</sup> (a) Bolm, C.; Muller, P.; Harms, K. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 305; (b) Bolm, C.; Muller, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1625; (c) Pan, W.; Feng, X.; Gong, L.; Hu, W.; Li, Z.; Mi, A.; Jiang, Y. *Synlett* **1996**, 337; (d) Belokon, Y.; Flego, M.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V.; Tasinazzo, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 1293; (e) Tararov, V. I.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Ikonnikov, N. S.; Malik, K. M. A.; North, M.; Orizu, C.; Belokon', Y. N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 387; (f) Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 541; (g) Iovel, I.; Popelis, Y.; Fleisher, M.; Lukevics, E. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8, 1279; (h) Corey, E. J.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4001.

<sup>67</sup> (a) Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6195; (b) Tian, S.-K.; Hong, R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9900; (c) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; Mcdaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 621.

<sup>68</sup> Li, Y.; He, B.; Qin, B.; Feng, X. and Zhang, G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7910.



Z é usualmente H ou Me<sub>3</sub>Si

### Esquema 16

O estudo sistemático de metodologias usando catalisadores metálicos e ligantes quirais é sem dúvida o que mais vem crescendo nos últimos anos. Em contraste, o interesse nas catálises enzimáticas e peptídicas vem decrescendo devido à necessidade do uso de gás cianídrico como fonte de cianeto nas reações. O uso de cianeto de trimetilsilano (TMSCN) em vez de HCN como gerador do ânion cianeto é uma rota sintética eficiente e segura na obtenção destes compostos.

Vários metais de transição vêm sendo usados em reações de adição assimétrica de cianetos a compostos carbonílicos, destaques maiores ao Ti(O<sup>-i</sup>Pr)<sub>3</sub> e o Al(O<sup>-i</sup>Pr)<sub>3</sub> que mais vêm sendo, nos últimos anos, aplicados com uma grande variedade de ligantes quirais. Entretanto, a grande maioria das reações que utilizam estes metais como ácido de Lewis requer condições rigorosas de baixas temperaturas e longos tempos de reação.<sup>69</sup>

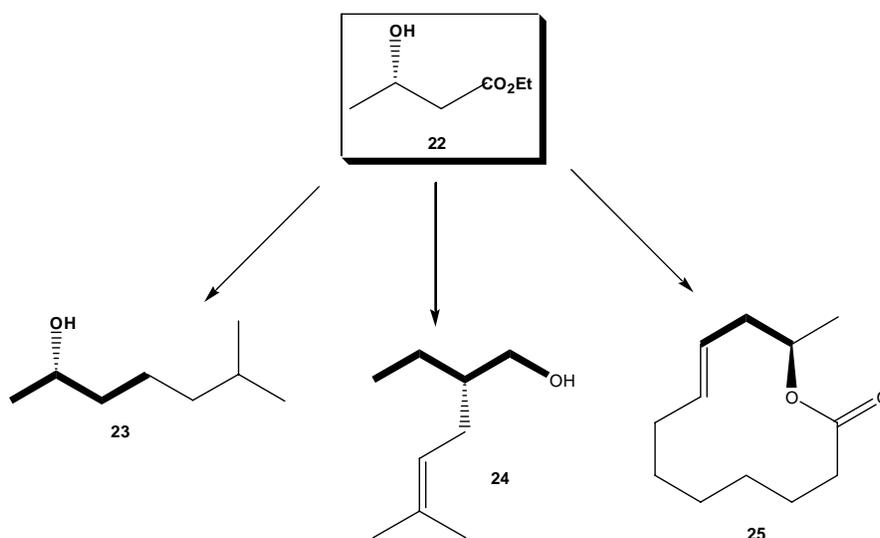
Complexos de íons lantanídeos quirais têm se mostrado uma excelente alternativa aos de metais de transição, principalmente por viabilizarem a adição assimétrica de cianeto a temperaturas mais elevadas e em curtos tempos reacionais.<sup>29a-e</sup> Por estes motivos, estes íons vêm sendo amplamente aplicados para esta classe de reação, inclusive na síntese de produtos naturais.<sup>70</sup>

<sup>69</sup> He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10505.

<sup>70</sup> (a) Yabu, K.; Masumoto, S.; Yamasaki, M.; Hamashima, Y.; Kanai, M.; Du, W.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908. (b) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8647.

## 2.2.2-SÍNTESE DE ÁLCOOIS NÃO-RACÊMICOS

Os álcoois opticamente ativos são precursores importantes na síntese de diversos compostos quirais de importância biológica e industrial, como exemplo, podemos citar o (S)-(-)-3-hidróxi-butanoato de etila (**22**), opticamente ativo, que é um dos álcoois quirais mais utilizados como precursor na síntese de moléculas enantiomericamente importantes, tais como na obtenção de: (S)-(+)-sulcatol (**23**)<sup>71</sup>, importante insumo para síntese de outros produtos naturais; (R)-lavandulol (**24**)<sup>72</sup>, importante aditivo na indústria de perfume; (R)-(+)-recifeolídeo (**25**),<sup>73</sup> um macrolídeo natural isolado de *Cephalosporum recifel*. ( Figura 10).



**Figura 10:** Uso de (S)-(-)-3-hidróxi-butanoato de etila (**22**) como precursor de outros álcoois opticamente ativos.

Dentre os métodos mais utilizados na obtenção de álcoois quirais a partir de cetonas pró-quirais destacam-se: o uso de redutores quirais de alumínio (**26**),<sup>74</sup>

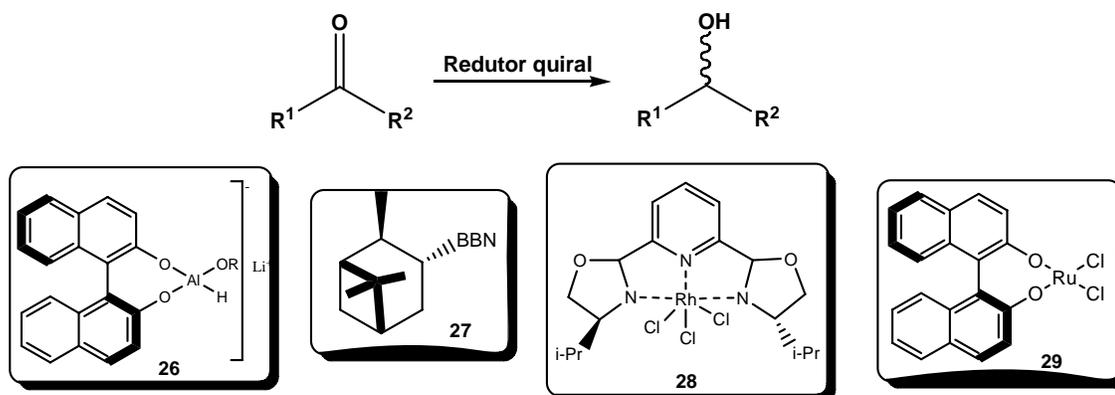
<sup>71</sup> (a) Seebach, D.; Zuger, M.; *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 495. (b) Sugai, T.; Katoh, O.; Ohta, H.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11987; (c) Mori, K.; *Chem. Commun.* **1997**, 1153.

<sup>72</sup> (a) Frater, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825. (b) *ibid.*, **1979**, *62*, 2829.

<sup>73</sup> (a) McLeod, R.; Prosser, H.; Fikentscher, L.; Lanyi, J.; Mosher, H. S.; *Biochemistry* **1964**, *3*, 838. (b) Vesonder, R. F.; Stodola, H. H.; Wickerham, L. J. Ellis, J.J.; Rohwedder, W. K. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2829.

<sup>74</sup> Tomioka, K.; *Synthesis*, **1990**, 541.

boranas quirais (**27**)<sup>75</sup>, métodos eletroanalíticos<sup>76</sup> e métodos de catálise química através do uso de ródio (**28**)<sup>77</sup> e rutênio (**29**)<sup>78</sup> com ligantes quirais ( Esquema 17).



### Esquema 17

A obtenção de álcoois opticamente ativos através do uso de complexos de íons lantanídeos quirais é realizado por duas rotas sintéticas distintas, a primeira que é a mais usual, envolve o uso de borana como agente redutor,<sup>31</sup> e a segunda é realizada através da transferência de hidreto<sup>30</sup> do isopropanol para a cetonas pró-quirais através da reação de Meerwein-Ponndorf-Verley. Esta última mostrou-se mais eficiente na obtenção de álcoois opticamente ativos com excessos enantioméricos que variaram de 73-99% para álcoois aromáticos. Estes exemplos estão mostrados nos Esquemas 9 e 10.

<sup>75</sup> Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Advanced In Asymmetric Synthesis*; Hassner A. ed:JA1 Press: London, **1995**, vol 1, p.147.

<sup>76</sup> Oliveira, L. M. F.; Moutel, J. -C; Vlachopoulos, N.; *J. Eletroanal. Chem.* **1990**, 291, 243.

<sup>77</sup> Morimoto, T.; Takahashi, H.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 481.

<sup>78</sup> Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S. Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 629.

### 2.3- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Neste trabalho objetivou-se o desenvolvimento de novos catalisadores quirais a partir de compostos de coordenação com íons lantanídeos. Este desenvolvimento envolveu a escolha dos ligantes quirais, definições de rotas viáveis de síntese, o estudo da complexação desses ligantes com íons lantanídeos trivalentes, o estudo dos processos de transferência de energia entre ligante e íon lantanídeo e a escolha das reações estereosseletivas para aplicação dos catalisadores em potencial. Neste contexto, procurou-se desenvolver complexos de íons lantanídeos trivalentes de  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$  com ligantes inéditos, contendo grupamentos sulfóxidos quirais e aminoácidos protegidos e aplicá-los em reações enantioseletivas como, redução de cetonas pró-quirais e cianossililação de aldeídos.

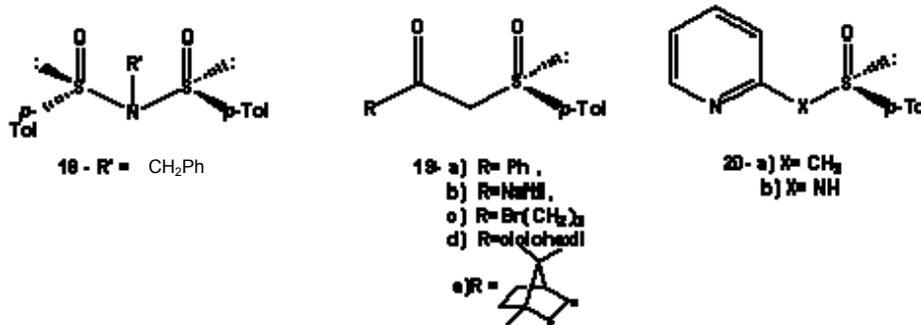
# *Resultados e Discussões*

### 3.0 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 3.1- SÍNTESE DOS SULFÓXIDOS QUIRAIS

A obtenção de compostos opticamente ativos contendo grupamento sulfóxidos é basicamente realizada através de dois métodos: oxidação assimétrica de tioéteres<sup>79</sup> e substituição nucleofílica de derivados quirais de sulfóxidos.<sup>80</sup>

Baseando-se na estratégia sintética do segundo método, projetou-se para este trabalho ligantes bidentados que apresentam o grupamento sulfóxido quiral. São eles o ligante disulfinamidico (**18**), os  $\beta$ -ceto-sulfóxidos (**19**) e os sulfóxidos piridínicos(**20**).

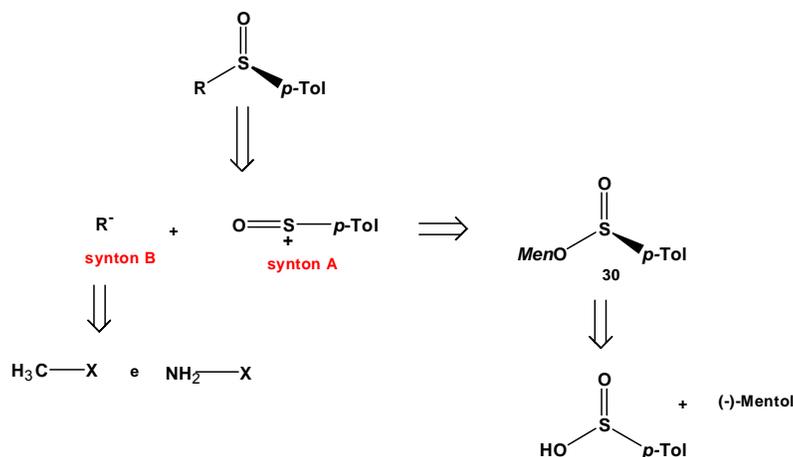


A estratégia sintética para a preparação de **18**, **19** e **20**, baseou-se na reação do éster sulfínico diastereomericamente puro **30** como eletrófilo (*synthon* A) com diferentes nucleófilos (*synthon* B) através de uma reação clássica de substituição nucleofílica. A análise retróssintética destes compostos está descrita no Esquema 18.

<sup>79</sup> (a) Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, N. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.

(b) Komatsu, N.; Nishibayashi, Y.; Sugita, T.; Uemora, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *33*, 5391.

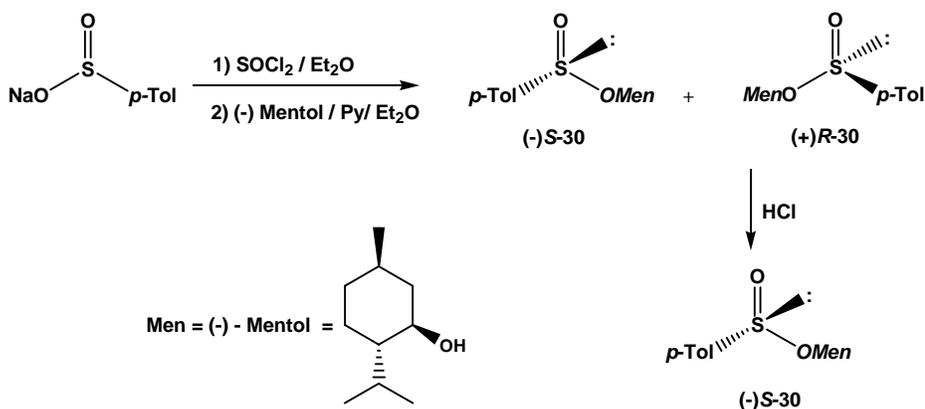
<sup>80</sup> Andersen, K.K.; *Tetrahedron Lett.* **1962**, 93.



Esquema 18

### 3.1.1 - SÍNTESE DE (-)(S)- *p*-TOLUENOSULFINATO DE MENTILA (30)

Sem dúvida, o derivado opticamente ativo *p*-toluenosulfonato de mentila (**30**) é o substrato mais utilizado como precursor quiral na síntese de outros derivados sulfóxidos opticamente ativos, portanto a sua obtenção é amplamente discutida na literatura.<sup>81</sup> Realizou-se a síntese dos diastereoisômeros do derivado **30** através da reação entre o cloreto de *p*-toluenosulfonila e (-)-(1*R*,2*S*,5*R*)-mentol, conforme mostrado no esquema 19.



Esquema 19

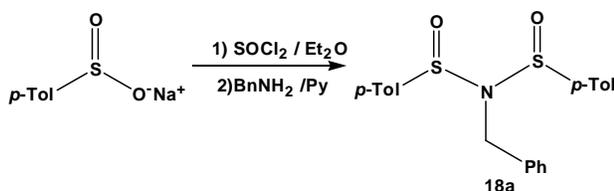
<sup>81</sup> Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis*, **1987**, 173.

A obtenção do diastereoisômero puro, (-)-(S)-**30** deu-se através da epimerização da mistura reacional, pela sucessivas adição de ácido clorídrico concentrado, leve aquecimento e recristalizações em acetona a baixas temperaturas. O epímero (-)-(S)-**30** cristaliza-se preferencialmente, devido à sua baixa solubilidade em acetona. Os excessos diastereoméricos foram determinados por análise de cromatografia gasosa. O epímero (-)-(S)-**30** foi obtido como um único composto em bons rendimentos (85%) de cristais brancos em forma de agulha.

### 3.1.2 - SÍNTESE DO COMPOSTO N,N-DI-*p*-TOLUENOSULFINAMIDA -**18a**

Para a obtenção da disulfenamida desejada **18**, idealizou-se duas rotas sintéticas, uma visando a obtenção do composto racêmico (**18a**) e outra a obtenção do composto opticamente ativo (**18b**).

Para a síntese do composto **18a** foi preparado inicialmente o cloreto de *p*-toluenosulfonila seguido de adição à benzilamina. O produto foi obtido em rendimento moderado (55%) como cristais brancos em forma de agulhas (Esquema 20).

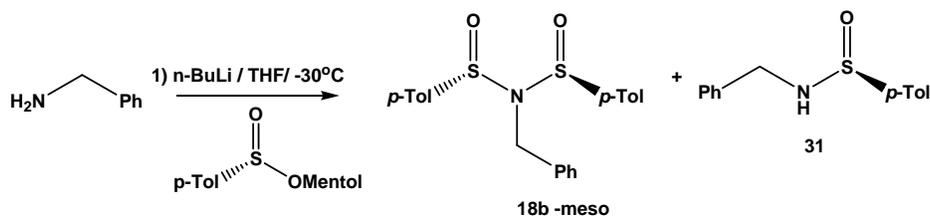


Esquema 20

O interesse na obtenção do composto racêmico **18a** se deu em decorrência da necessidade de fazer um estudo das propriedades complexantes desse ligante com íons lantanídeos (que será discutido mais adiante).

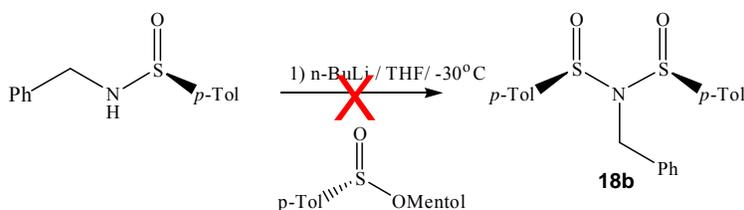
Visando a síntese do análogo opticamente ativo **18b**, preparou-se inicialmente o ânion litado da benzilamina seguido de adição à (-)-(S)-**30**. O

produto não esperado de diadição (**18b**) formou-se preferencialmente ao produto de monoadição (**31**), que se formou em baixo rendimento (23%) de cristais em forma de agulha (Esquema 21). O produto **18b** obtido desta forma não é adequado para aplicação em reações estereocontroladas, pois como é descrito na literatura, esta estratégia sintética leva à formação do produto meso.<sup>82</sup>



Esquema 21

A tentativa de obtenção do composto **18b**, através da reação do intermediário obtido **31** monoalquilado com butil-lítio não teve êxito, e apenas o reagente de partida, foi recuperado (esquema 22).



Esquema 22

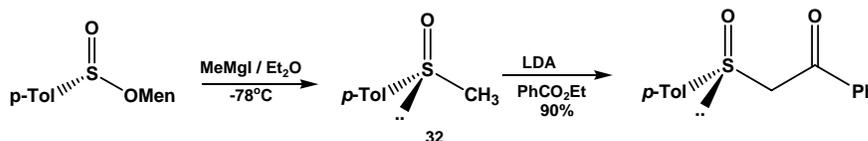
### 3.1.3 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS $\beta$ -CETO-SULFÓXIDOS 19a-e

A preparação de  $\beta$ -cetossulfóxidos baseia-se principalmente no procedimento desenvolvido por Corey<sup>83</sup> para a síntese de sistemas racêmicos baseado na reação do ânion  $\alpha$ -sulfínico com ésteres, entretanto a primeira

<sup>82</sup> García-Ruano, J. L.; Alonso, R.; Zarzuelo, M. M.; Noheda, P. *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, 1133.

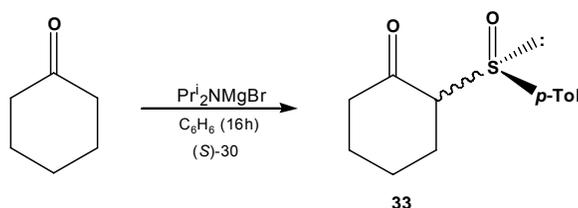
<sup>83</sup> (a) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 866; (b) *ibid.* **1965**, 87, 1345.

preparação de beta-cetosulfóxido opticamente puro foi realizado por Kunieda<sup>84</sup> através da reação do (+)-(*R*)-metil-*p*-toluenosulfóxido (**32**) com benzoato de etila, como mostrado no esquema 23.



Esquema 23

Um outro método desenvolvido por Carreno,<sup>85</sup> β-cetosulfóxido cíclico foi obtido em uma única etapa, através do ataque nucleofílico do ânion litiado da cetona ao éster sulfínico (*S*)-**30**. Entretanto, esta metodologia somente é descrita para cetonas alifáticas e cíclicas, como por exemplo, o composto 2-*p*-toluenosulfínico ciclohexanona (**33**), como mostrado no esquema 24.



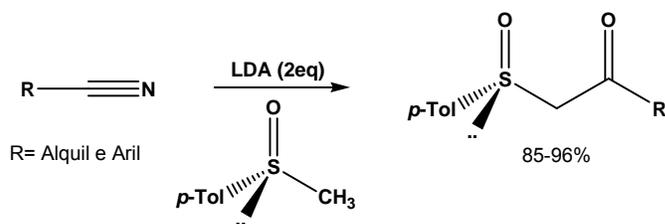
Esquema 24

Mais recentemente Vleggar<sup>86</sup> desenvolveu um novo método de preparação de β-ceto-sulfóxidos, que consiste em uma variante do método de Corey. A reação ocorreu através da adição de (+)-(*R*)-metil-*p*-toluilsulfóxido a nitrilas com bons rendimentos (esquema 25).

<sup>84</sup> Kunieda, N.; Nokami, J.; Kinoshita, M. *Chem. Lett.* **1974**, 369.

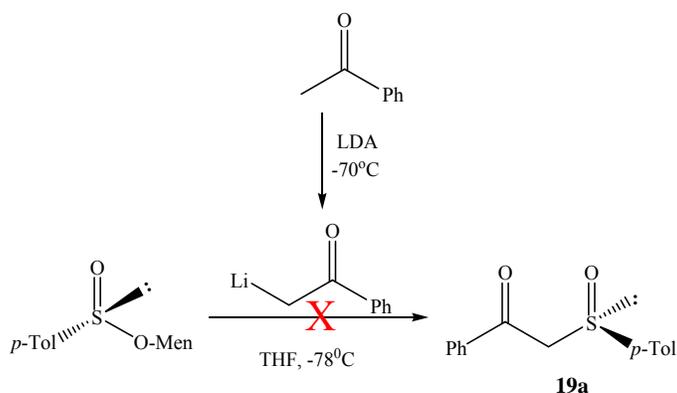
<sup>85</sup> (a) Carreno, M. C.; Ruano, J. L. García; Rubio A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, **41**, 4861 (b) Carreno, M. C.; Ruano, J. L. G.; Pedregal, C.; Rubio, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1989**, 1335

<sup>86</sup> Vleggaar, R.; Zeevaart, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, **40**, 9301



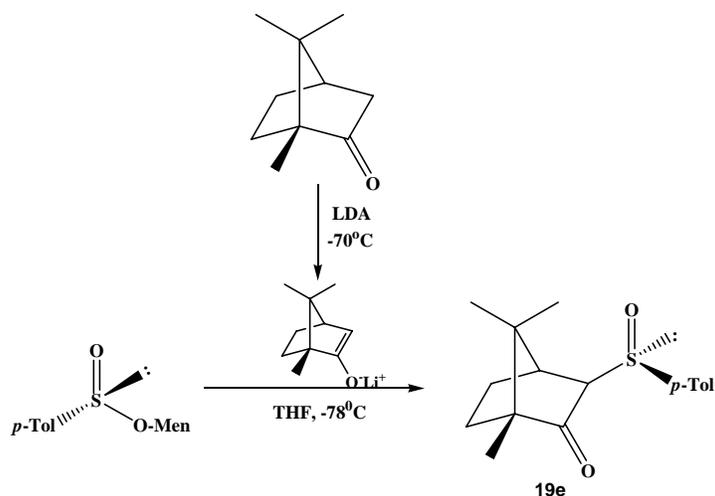
Esquema 25

Inicialmente, tentou-se preparar o composto derivado  $\beta$ -cetosulfóxido **19a** utilizando-se de um método mais simples, através da reação entre o ânion  $\alpha$ -carbânion da acetofenona seguido da adição ao éster sulfinico **30** (esquema 26), entretanto o produto desejado não foi obtido.



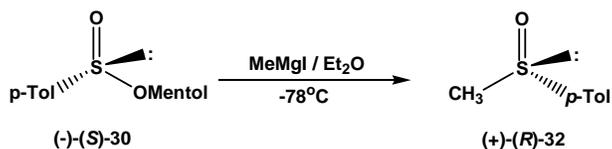
Esquema 26

Acredita-se que o insucesso desta reação se deve a baixa reatividade do ânion litiado da acetofenona a baixas temperaturas. Repetimos este mesmo método utilizando a cânfora e a reação ocorreu com sucesso, levando à formação do derivado sulfóxido **19e** com 85% rendimento como cristais em forma de agulha (esquema 27).  $\alpha_D = +65,5$ . Sua estrutura confirmada por RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C em comparação com dados da literatura



Esquema 27

Devido ao insucesso na obtenção do composto **19a**, realizou-se a reação através do método desenvolvido Kunieda.<sup>84</sup> A primeira etapa consistiu inicialmente na preparação do composto (*R*)-(+)-Metil-*p*-toluol-Sulfóxido-**32**, através da reação de Grignard do composto da (-)-(*S*)-**30** e iodeto de metilmagnésio preparado *in situ* (esquema 28). Obteve-se o composto desejado (+)-(*R*)-**32** com bom rendimento (70%) na forma de cristais.

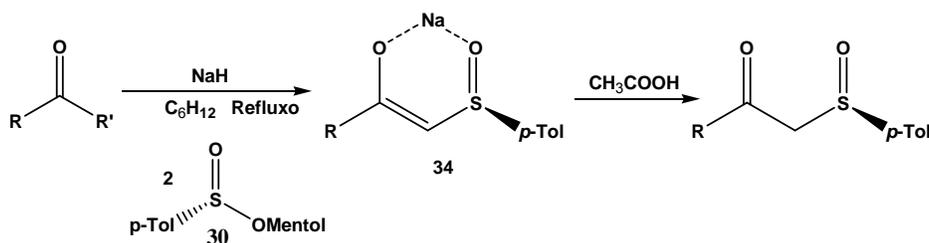


Esquema 28

A segunda etapa da síntese consistiu na preparação do ânion litiado do composto **32** através da sua reação com LDA seguida de adição ao benzoato de etila, como descrito no esquema 20. Desta forma, o composto desejado **19a** foi obtido com 75% de cristais amarelo claro e sua estrutura confirmada por RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C em comparação com dados da literatura<sup>84</sup>

Embora o rendimento global desta reação seja considerado bom, têm-se dois pontos negativos relevantes. O primeiro é que a reação é realizada em duas etapas, ambas com controle rigoroso de umidade e temperatura. O segundo ponto é que na preparação do composto (+)-(R)-**32** ocorre uma perda de mais de 50% de massa, e isto é uma grande desvantagem, porque a preparação do seu precursor quiral o éster sulfínico (-)-(S)-**30**, além de ser bastante trabalhosa, envolve o uso de compostos opticamente ativos, que tem um valor comercial mais elevado que seus análogos racêmicos.

Na tentativa de otimização na obtenção dos compostos  $\beta$ -cetossulfóxidos, realizou-se um procedimento experimental que é descrito na preparação de  $\beta$ -dicetonas.<sup>87</sup> A reação ocorre entre a cetona e o éster a elevadas temperaturas na presença de base e solventes apolares. Aplicou-se esta mesma metodologia para diversas cetonas e o éster sulfínico puro (-)-(S)-**30**. Usando NaH como base e ciclohexano como solvente à temperatura de refluxo, foi possível obter os  $\beta$ -cetossulfóxidos em uma única etapa com bons rendimentos, após a hidrólise do complexo de sódio (**34**) com ácido acético (Esquema 29). Este método de preparação de  $\beta$ -ceto-sulfóxidos é inédito e eficiente, além de possibilitar a preparação de um número ilimitado destes compostos já que apenas a cetona, que é um substrato mais facilmente adquirido que ésteres, é variada. Para evitar a reação de condensação aldólica entre moléculas de cetona, foram usados 2 equivalentes do éster sulfínico (-)-(S)-**30**. O excesso do éster foi recuperado na purificação dos  $\beta$ -ceto-sulfóxidos. Os resultados estão mostrados na tabela 2.



Esquema 29

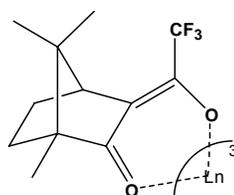
<sup>87</sup> Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S. Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*, Bookman, São Paulo, **2003**, pag 291

**Tabela 2:** Resultados obtidos para os compostos  $\beta$ -ceto-sulfóxidos( **19a-e**)

| Composto   | R                                  | R'              | Tempo(h) | Rendimento <sup>a</sup> (%) | <b>30-</b><br>recuperado <sup>b</sup> (%) |
|------------|------------------------------------|-----------------|----------|-----------------------------|---|
| <b>19a</b> | Ph                                 | CH <sub>3</sub> | 2        | 89                          | 42  |
| <b>19b</b> | Naftila                            | CH <sub>3</sub> | 2        | 93                          | 40  |
| <b>19c</b> | Bn-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 1        | 90                          | 46  |
| <b>19d</b> | ciclohexila                        | -               | 1        | 96                          | 44  |
| <b>19e</b> | cânfora                            | -               | 1        | 94                          | 42  |

<sup>a</sup> Determinado usando a cetona como reagente limitante, <sup>b</sup> Percentual que não reagiu dos 2 equivalentes usados.

Para determinação dos excessos enantioméricos dos cetosulfóxidos sintetizados, realizou-se experimentos de RMN de <sup>1</sup>H com reagentes de deslocamento quiral de praseodímio [Pr(Tfc)<sub>3</sub>] e Európio [Eu(Tfc)<sub>3</sub>] (Figura 11), Entretanto, não foi possível determinar os ee's dos cetosulfóxidos usando este método.



**Figura 11:** Complexo de lantanídeo ( Ln(Tfc)<sub>3</sub>) com Ln = Eu e Pr, usados como reagente de deslocamento em RMN

Para o composto ciclohexilsulfoxido-**19d** observou-se a formação de dois diastereoisômeros (19d<sub>α</sub> e 19d<sub>β</sub>), através da análise de RMN <sup>1</sup>H em uma proporção de 68:32 (Figura 12). Carreno e colaboradores, utilizando outra metodologia sintética mais complicada, através do uso de um reagente de Grignard, obtiveram o mesmo produto com um longo tempo reacional (18 horas) em uma proporção de 19d<sub>α</sub> e 19d<sub>β</sub> de 75:25, ou seja, muito próximo do que foi conseguido em apenas 1 hora de reação.

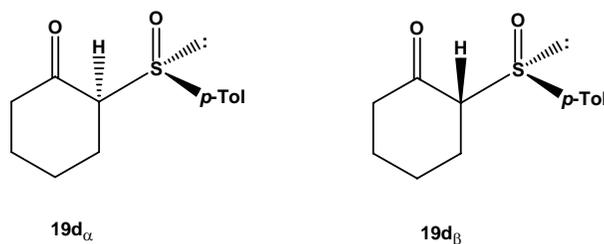
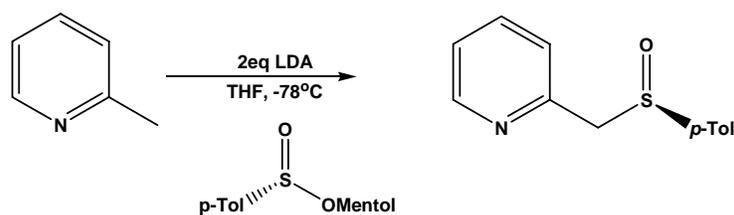


Figura 12: Estereoisômeros do  $\beta$ -ceto-sulfóxidos – 19d

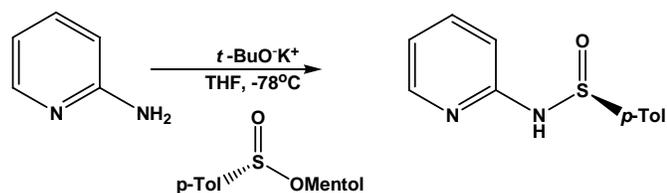
### 3.1.4 - SÍNTESE DOS COMPOSTOS (S)-2-PICOLINA *p*-TOLUENOSULFOXIDO (20a) E (S)-2-AMINOPICOLINA *p*-TOLUENOSULFOXIDO- (20b)

A preparação do composto 2-picolina *p*-toluenosulfoxido- **20a** foi realizada através da reação entre o ânion litiado da 2-picolina com o éster sulfínico diastereomericamente puro **30** a baixa temperatura (Esquema 30). Um único produto foi formado em bom rendimento (87%).



Esquema 30

O composto 2-aminopicolina *p*-toluenosulfoxido-**20b** também foi obtido usando a mesma metodologia descrita anteriormente, usando a 2-aminopicolina como nucleófilo. Entretanto, moderados rendimentos foram obtidos quando LDA foi utilizada como base (60%), A reação foi otimizada quando LDA foi substituído por *tert*-butóxido de potássio também a  $-78^{\circ}\text{C}$  (Esquema 31). Desta forma, um único produto foi obtido em excelente rendimento (95%). Importante ressaltar que o composto **20b** enantiomericamente puro está não descrito na literatura e portanto a sua síntese enantiomérica é inédita.



Esquema 31

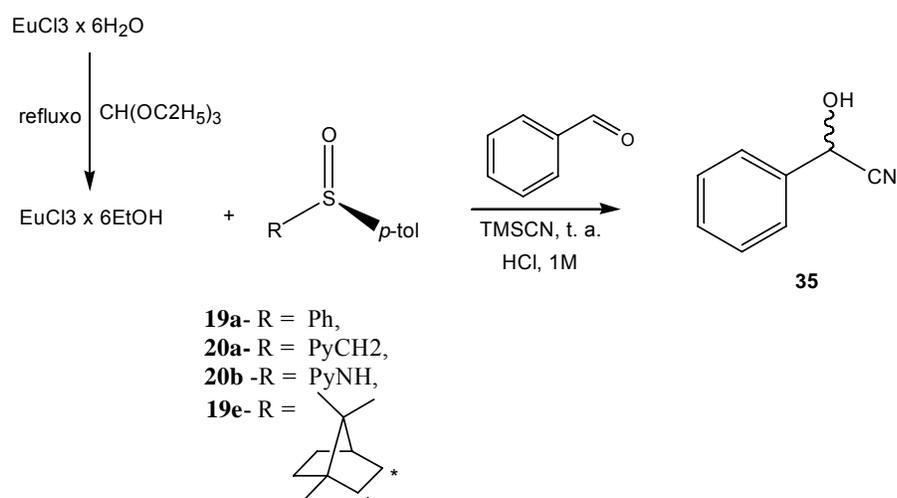
Não foi possível determinar o excesso enantiomérico dos compostos piridil-sulfóxidos com os reagentes de deslocamento de  $\text{Eu}(\text{Tfc})_3$  e  $\text{Pr}(\text{Tfc})_3$  porque durante o experimento não observou-se a complexação destes compostos com os íons lantanídeos. Os valores de rotação óptica para estes compostos estão mostrados na tabela 3

Tabela 3: Dados de  $\alpha_D$  para os compostos 20a e 20b

| Composto   | $[\alpha_D^{20}]$ | Literatura |
|------------|-------------------|------------|
| <b>20a</b> | +206              | +223       |
| <b>20b</b> | -610              | -          |

### 3.2- APLICAÇÃO DOS SULFÓXIDOS QUIRAIS EM REAÇÕES ENANTIOSELETIVAS

Os sulfóxidos **19a**, **19b**, **20a** e **20b** foram aplicados com haleto de európio na adição de  $\text{TMSCN}$  ao benzaldeído, como mostrado no esquema 32. Inicialmente o sal de lantanídeo foi tratado com trietilortoformiato para retirada de água de hidratação do sal, em seguida o excesso de trietilortoformiato foi retirado e o sal aplicado de forma anidra juntamente com o ligante quiral na formação da cianidrina **35**.



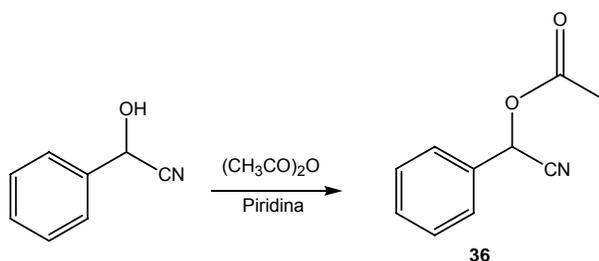
### Esquema 32

Em todas as reações foram utilizados 30 mol% do ligante quiral e 10 mol% do sal. A reação em todos os casos ocorreu rapidamente, entretanto baixa enantioseletividade da fenilcianidrina (**35**) foi observada, como mostrado na tabela 4.

**Tabela 4:** Reações de cianosilação de benzaldeído catalisadas por sulfóxidos e  $\text{EuCl}_3$

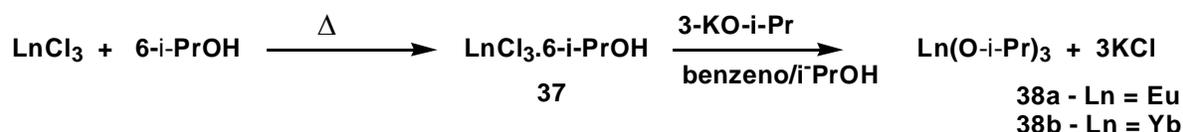
| Composto   | Temperatura(°C) | Tempo(h) | Rendimento(%) | Ee(%) |
|------------|-----------------|----------|---------------|-------|
| <b>19a</b> | 25              | 6        | 85            | 0     |
| <b>19e</b> | 25              | 5        | 90            | 5     |
| <b>20a</b> | 25              | 5        | 87            | 2     |
| <b>20b</b> | 25              | 5        | 80            | 2     |

Os excessos enantioméricos foram determinados através da transformação da fenilcianidrina em seu respectivo éster (**36**), pela reação com anidrido acético (esquema 33), seguido por análise de cromatografia gasosa em coluna quiral de  $\beta$ -ciclodextrina.



Esquema 33

O mesmo procedimento reacional foi repetido, substituindo o cloreto de lantanídeo por isopropóxido. Inicialmente preparamos os isopropóxido de európio e Ytérbio (**38a** e **b**) de acordo com procedimento descrito na literatura (Esquema 34).<sup>88</sup> A preparação envolveu inicialmente a troca da água de hidratação do sal por moléculas de isopropanol (**37**) e, em seguida, os íons Cl<sup>-</sup> ligados diretamente ao íon lantanídeo no sal foi substituído por moléculas de isopropóxido pela reação com isopropóxido de potássio. A solução estoque foi guardada em álcool isopropílico e a concentração foi determinada através da titulação complexiométrica com EDTA. Posteriormente aplicamos a mesma metodologia anteriormente descrita, sem necessidade do uso de trietilortoformiato, na preparação assimétrica da fenilcianidrina (**35**), e mais uma vez não foi observada enantioselectividade nas cianidrinias formadas, mesmo a reação sendo finalizada em curto tempo.

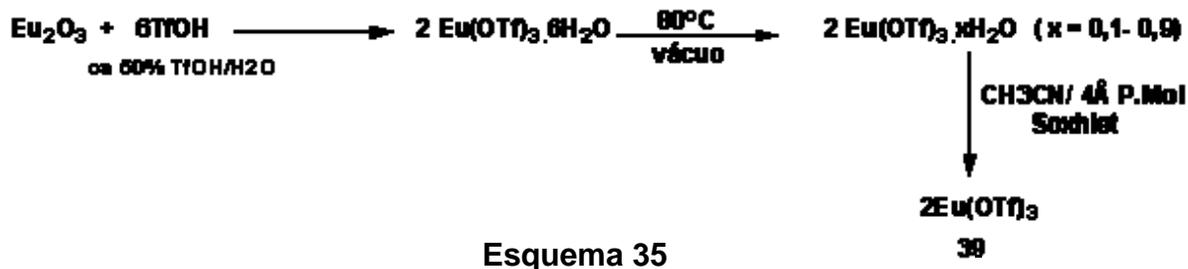


Esquema 34

Uma outra tentativa foi aplicar triflato de európio (**39**). Inicialmente o sal **39** foi preparado através da reação do óxido de európio e uma mistura de 1:1 de ácido

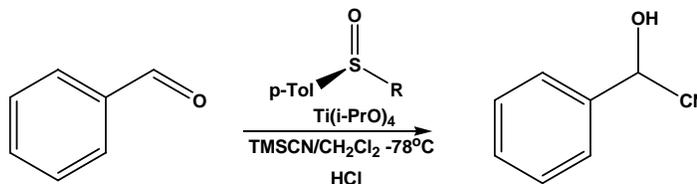
<sup>88</sup> Mehrotra, R. C.; Singh, A.; Tripathi, U. M. *Chem Rev.* **1991**, *91*, 1287.

triflúrico e água,<sup>89</sup> em seguida o sal foi seco sob vácuo a 80°C por duas semanas e refluxada sob peneira molecular por 24 horas e guardada sob forma de solução em acetonitrila<sup>90</sup> (Esquema 35). A concentração foi determinada através da titulação complexiométrica com EDTA.



Aplicou-se a mesma metodologia utilizada no esquema 32, sem a necessidade de tratamento do sal com ortoformiato de etila, usando o  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  anidro, No entanto, mais uma vez nenhuma seletividade foi observada na reação.

Devido aos insucessos na aplicação dos sulfóxidos não-racêmicos com íons lantanídeos na reação de adição assimétrica de  $\text{TMSCN}$  a aldeídos, os sais de lantanídeos foram substituídos por  $\text{Ti}(\text{i-PrO})_3$  na mesma reação de cianossililação de aldeídos (Esquema 36), semelhante a outros exemplos descritos na literatura.<sup>91</sup> Os resultados estão mostrados na tabela 5.

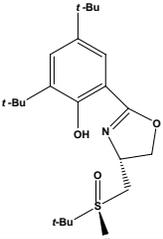
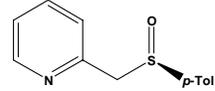
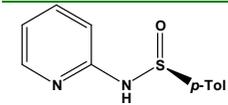
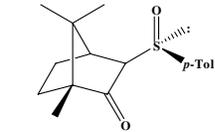
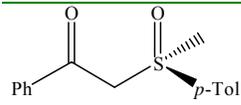


<sup>89</sup> Yanagihara, N.; Nakamura, S.; Nakayama, M. *Polyhedron*, **1998**, *20*, 3625.

<sup>90</sup> Bernardo, P.D.; Choppin, G. R.; Portanova, R.; Zanonato, P. L. *Inorg. Chim. Acta.* **1993**, *207*, 85.

<sup>91</sup> Rowlands, J. G. *Synlett*, **2003**, 236.

**Tabela 5:** Reações de cianosilação de benzaldeído catalisadas por sulfóxidos e  $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ 

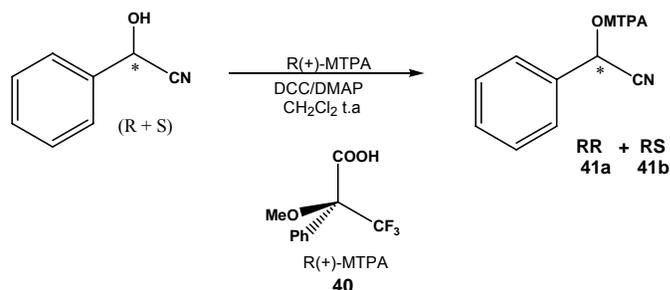
| Sulfóxidos  | Temperatura( $^{\circ}\text{C}$ ) | Tempo(h) | Rendimento(%) | Ee(%)            |
|---|-----------------------------------|----------|---------------|------------------|
|    | -84                               | 60       | 95            | 54 <sup>91</sup> |
|    | -78                               | 15       | 60            | 5                |
|    | -78                               | 15       | 77            | 2                |
|   | -78                               | 15       | 85            | 23               |
|  | -78                               | 15       | 79            | 7                |

O tempo de reação ficou limitado a 15 horas devido à dificuldade de manter a temperatura da reação estável por mais tempo. Ao contrário do exemplo descrito na literatura, em que a temperatura foi mantida estável por 60 horas com a temperatura estabilizada em  $-84^{\circ}\text{C}$ .<sup>91</sup>

Para determinação dos excessos enantioméricos, as cianidrinás sintetizadas foram transformadas no éster, através da reação de esterificação com o ácido de Mosher<sup>92</sup> [R-(+)-MTPA (ácido  $\alpha$ -métoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético)] (**40**). A determinação foi realizada através da correlação dos diastereoisômeros

<sup>92</sup> Mosher, H. S.; Elsenbaumes R. L. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 600.

**41a e 41b** (Esquema 37). Após 54 horas de reação na presença de DCC e DMAP, o éster foi isolado e submetido à análise de RMN de  $^{19}\text{F}$ , onde observou-se uma baixa proporcionalidade nos diastereoisômeros **41a** e **41b** para a maioria das aplicações.



**Esquema 37**

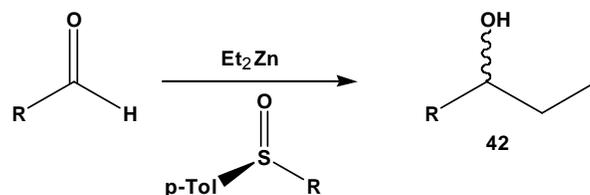
Uma outra aplicação muito utilizada em catálise assimétrica para estudar a potencialidade de ligantes opticamente ativos como indutores quirais é a adição de dietilzinco a aldeídos. Este tipo de reação é extremamente lenta se comparada com as reações de adição alquilítio e reagentes de Grignard a compostos carbonílicos, além de também proporcionarem reações laterais, tais como reduções.<sup>93</sup>

Compostos opticamente ativos têm sido aplicados para aumentar a nucleofilicidade do  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , e juntos, atuam como catalisadores quirais na adição assimétrica do grupamento etila à aldeídos. Recentemente, muitos compostos ativos opticamente têm sido desenvolvidos para este fim, tais como, o uso de  $\beta$ -aminoálcoois<sup>94</sup> e moléculas contendo grupamento aminos juntamente com átomos de enxofre e selênio.<sup>95</sup> Aplicou-se os sulfóxidos aqui sintetizados **20a** e **20b** como indutores quirais na reação de adição assimétrica de dietilzinco a benzaldeído, levando à formação do álcool 1-fenil-1-propanol (**42**) ( Esquema 38) e os resultados estão mostrados na tabela 6

<sup>93</sup> Mark, B.; Henry-Basch, E.; Freon, P. C. R. *Acad. Sci. Ser. C* **1967**, 264, 1967

<sup>94</sup> Noyori, R.; Kitamura, M.; *Angew. Chem. Int.* **1991**, 30, 49

<sup>95</sup> Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 43, 7849

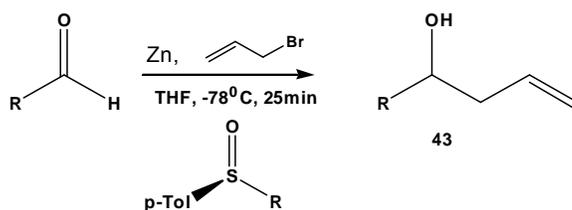


Esquema 38

Tabela 6: Adição de Et<sub>2</sub>Zn catalisada por sulfóxidos

| Sulfóxido | Tempo(h) | Rendimento(%) | Ee(%) |
|-----------|----------|---------------|-------|
|           | 8        | 82            | 25    |
|           | 8        | 90            | 19    |

Em colaboração com outro membro do nosso grupo de pesquisa, realizamos a aplicação dos ligantes **20a** e **20b**, também em reação de adição assimétrica de alilzinc a aldeídos. Tentativa de adição de alilzinc preparado *in situ*, através da clássica reação de Barbier, utilizando ligantes monodentados e comerciais tais como (-)-(S)-**30** e (+)-(R)-**32**, levaram à formação do álcool homoalílico (**43**) com baixos excessos enantioméricos.<sup>96</sup> Quando estes ligantes foram substituídos por ligantes bidentados contendo grupamento sulfóxido, principalmente o derivado **20a** (Esquema 39), os álcoois homoalílicos (**43**) formados apresentaram excessos enantioméricos mais elevados (Tabela 7).



Esquema 39

<sup>96</sup> Melo, R. P. A. *Exame de Qualificação*, 2005, UFPE-DQF, Recife-Pe

**Tabela 7:** Adição de alilzinco catalisada pelos sulfóxidos **20a** e **20b**

| Ligante    | Rendimento (%) | ee (%) <sup>a</sup> |
|------------|----------------|---------------------|
| <b>30</b>  | 80             | 24                  |
| <b>32</b>  | 82             | 15                  |
| <b>20a</b> | 87             | 41                  |
| <b>20b</b> | 65             | 20                  |

a) ee determinado através da análise de RMN <sup>19</sup>F, depois da esterificação do álcool com o ácido de Mosher

Este aumento de seletividade observada, na substituição de ligantes monodentados por ligantes bidentados, especialmente no caso do ligante **20a**, atribuiu-se à presença do efeito quelato.

Como se pode observar no esquema 39, o ligante opticamente ativo **20a** foi o ligante que proporcionou a formação do álcool homoalílico com melhor enantioseletividade. Sendo este escolhido para aplicação em outros aldeídos, tais como alifáticos e aromáticos com grupos doadores e retiradores de elétrons. O estudo mais detalhado desta aplicação encontra-se na publicação resultante deste estudo.<sup>97</sup>

### 3.3 - USO DE COMPLEXOS DITIOCARBAMATO DE LANTANÍDEOS EM REAÇÕES ENANTIOSELETIVAS

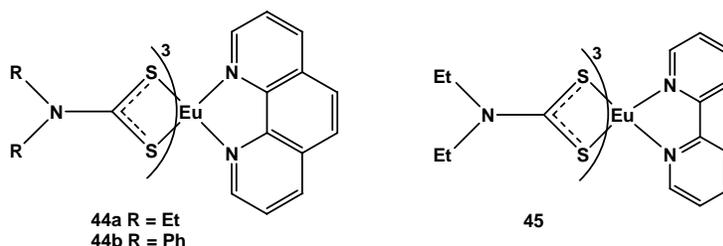
Recentemente foram desenvolvidos no grupo de pesquisa do BSTR diversos complexos de lantanídeo que apresentam o fenômeno de banda de transferência de carga e, portanto supressores da luminescência.<sup>98</sup> Dentre estes, destacam-se os complexos do tipo ditiocarbamatos, carboxilatos, tiocianatos e beta-dicetonatos de lantanídeos, que a princípio poderiam apresentar luminescência devido à presença de cromóforos como 1,10-fenantrolina e

<sup>97</sup> Melo, R. P. A.; Vale, J. A.; Zeni, G.; Menezes, P. H.; *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 1829.

<sup>98</sup> Faustino, W. M. *Tese de Doutorado*, UFPE, **2005**.

bipiridina complexados aos íons  $\text{Ln}^{3+}$ , mas que devido à existência de LMCT possuem baixíssimos rendimentos quânticos de luminescência.<sup>99</sup>

Dentre estes compostos, os complexos ditiocarbamatos de lantanídeos, tais como 1,10-fenantrolina ditiocarbamato (**44a** e **44b**) e bipiridinaditiocarbamato (**45**), apresentam um grande potencial para aplicação como precursores do centro metálico em reações estereoespecíficas em meio anidro, por diversas razões que serão discutidas mais adiante.



**Figura 13-** Complexos ditiocarbamatos de európio

Como já foi relatado anteriormente, os íons lantanídeos são ácidos duros e, portanto se ligam preferencialmente a bases duras, entretanto, em circunstâncias favoráveis a coordenação com átomos de enxofre, que são bases moles e portanto fracos doadores de elétrons para os íons lantanídeos, pode ocorrer, especialmente no caso de ligantes bidentados com carga negativa, como é o caso dos ligantes ditiocarbamatos (Figura 13). Devido a esta fraca coordenação que ocorre entre os íons lantanídeos e os átomos de enxofre no complexo ditiocarbamato de lantanídeo, propõe-se, neste trabalho, utilizá-lo na preparação de novos complexos quirais, através da substituição dos ligantes ditiocarbamatos por ligantes quirais que apresentassem oxigênio e/ou nitrogênio com átomos doadores em suas estruturas.

O uso destes complexos ditiocarbamatos de lantanídeo na preparação de novos complexos quirais de lantanídeos para aplicação em catálise assimétrica,

<sup>99</sup> Sabatini, N.; Guardigli, M. and Lenh, J, -M. *Coord. Chem. Rev.* **1993**, 123, 201.

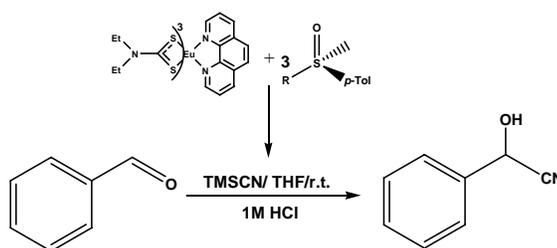
além de ser um procedimento inédito na literatura, apresenta diversas vantagens se comparados a outros sistemas, tais como:

- ❖ O complexo ditiocarbamato é obtido de forma anidra e a sua manipulação é simples e não requer condições rigorosas de controle de umidade, como acontece com outros compostos de íons lantanídeos aplicados em catálise, tais como triflatos, haletos e alcóxidos.
- ❖ Os complexos ditiocarbamato de lantanídeo são coloridos e para os íons  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$  e  $\text{Yb}^{3+}$  são não-luminescentes a temperatura ambiente. Estes fenômenos acontecem devido à presença de banda de transferência de carga no complexo, este assunto será discutido mais adiante.
- ❖ Quando estes ligantes ditiocarbamatos são substituídos por bases duras, oxigenados e /ou nitrogenados, dois fenômenos podem ser observados: uma forte luminescência pode ser visualizada, devido à eficiente transferência de energia dos cromóforos ligados ao íon lantanídeo III e a ocorrência da perda de cor da reação quando esta substituição ocorre.
- ❖ São solúveis em diversos solventes orgânicos, tais como THF,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , entre outros.

### 3.3.1- APLICAÇÃO EM REAÇÕES DE ADIÇÃO ASSIMÉTRICA DE TMS-CN A ALDEÍDOS

Através do uso do complexo ditiocarbamato de európio (**44a**), inicialmente testou-se os ligantes sulfóxidos quirais na tentativa de substituir os ligantes ditiocarbamatos e aplicá-los na reação de cianossililação de aldeídos. Os quatro ligantes sulfóxidos quirais foram aplicados (esquema 40) em uma mistura de 1 equivalente do complexo **44a** com 3 equivalentes do ligante sulfóxido. Nenhuma luminescência foi observada durante a reação de preparação de um novo complexo, mesmo assim deu procedimento às reações e a 1-fenilcianidrina (**35**),

foi formada após 5 horas de reação, isolada e transformada no éster de Mosher com R-(+)-MTPA para determinação do excesso enantiomérico (ee). Como se pode observar na Tabela 8 não houve indução assimétrica na formação de 1-fenilcianodrina (**35**).



**Esquema 40**

**Tabela 8:** Reações de cianosilação de benzaldeído catalisadas por sulfóxidos e dietilditiocarbamato de európio (**44a**)

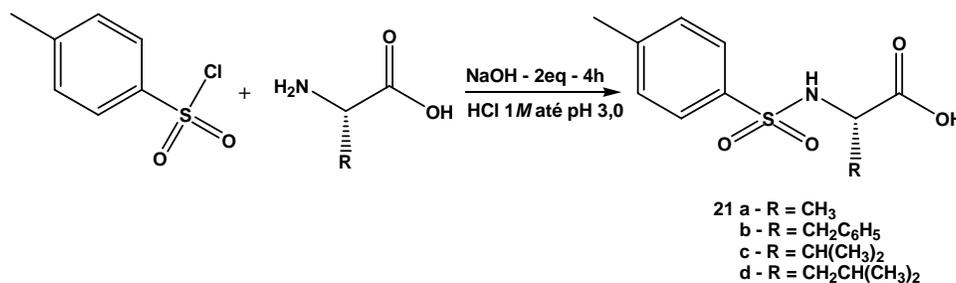
| Sulfóxido  | Rendimento da cianidrina(%) | ee% |
|------------|-----------------------------|-----|
| <b>19a</b> | 80                          | 2   |
| <b>19e</b> | 86                          | 5   |
| <b>20a</b> | 92                          | 0   |
| <b>20b</b> | 89                          | 1   |

Uma outra tentativa foi substituir os ligantes ditiocarbamatos no complexo por ligantes quirais comerciais. Um ligante quiral muito utilizado em catálise assimétrica com metais de transição e lantanídeos é o (*R*)-(+)-binaftol (**3**). A mesma metodologia usada anteriormente no Esquema 40 foi aplicada com o (*R*)-(+)-binaftol (**3**), entretanto, mais uma vez não verificou-se luminescência no meio reacional nem tão pouco excesso enantiomérico da 1-fenilcianidrina.

Os ligantes quirais mencionados foram substituídos por ligantes mais fortemente doadores e que apresentam um maior poder quelante, para isto escolheu-se os aminoácidos protegidos no intuito de formar um complexo quiral

através da substituição do grupamento ditiocarbamato no complexo **44a** pelo grupamento carboxilatos nos aminoácidos.

Inicialmente os aminoácidos protegidos opticamente ativos (**21a-d**) foram preparados através da reação do aminoácido com cloreto de tosilato em meio básico e aquoso,<sup>56</sup> como mostrado no esquema 41.



Esquema 41

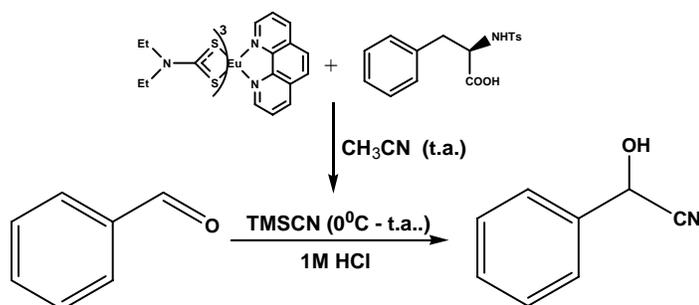
Todos os aminoácidos *N*-tosilados foram isolados, purificados e caracterizados por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, análise elementar e rotação óptica. Os resultados estão mostrados na tabela 9

Tabela 9: Dados dos aminoácidos **21 a-d**

| Composto   | Rendimento | $[\alpha_D^{20}]$                                   |
|------------|------------|---|
| <b>21a</b> | 92         | -10.3 <sup>0</sup> (c = 1.26g/mL, DMSO)             |
| <b>21b</b> | 90         | -7.5 <sup>0</sup> (c = 1.5g/mL, CHCl <sub>3</sub> ) |
| <b>21c</b> | 93         | +24 <sup>0</sup> (c = 0.5g/mL, CHCl <sub>3</sub> )  |
| <b>21d</b> | 87         | -5 <sup>0</sup> (c = 1.1g/mL, CHCl <sub>3</sub> )   |

Realizou-se inicialmente a aplicação de 1 equivalente de (S)-*N*-tosil-fenilalanina (**21b**) com 1 equivalente do complexo dietilditiocarbamato de európio e

aplicou-se esta mistura em quantidade catalítica 10mol% na reação de cianossililação de benzaldeído, como mostrado no esquema 42.



**Esquema 42**

Após 3 horas de reação, fenilcianidrina, foi isolada com 70% de rendimento, em seguida foi esterificada com o ácido R(+) MTPA, como mostrado anteriormente no esquema 37. Através da análise de RMN de  $^{19}\text{F}$  observamos a formação da 1-fenilcianidrina com 46% de ee.

A rotação óptica da 1-fenilcianidrina foi realizada em  $\text{CHCl}_3$  e em comparação com dados da literatura determinou-se que a 1-fenilcianidrina apresentou configuração absoluta S majoritária.

A proporção **21b** : **44a** também foi estudada e os resultados estão mostrados na tabela 10.

**Tabela 10:** Variação na proporção **AA: 44a** na adição assimétrica de TMSCN à benzaldeído

| Razão <b>AA: 44a</b> | Rendimento(%) | Ee(%) |
|----------------------|---------------|-------|
| 1:1                  | 70            | 46    |
| 2:1                  | 72            | 80    |
| 3:1                  | 85            | 85    |

Como pode ser visualizado na tabela 10, o melhor resultado de enantioseletividade da cianidrina foi obtido quando a proporção **21b** : **44a** foi de 3 para 1.

Outros aminoácidos também foram testados na proporção 3:1 e apresentaram resultados muito semelhantes aos obtidos através do uso de **21b**, os resultados de rendimentos e excessos enantioméricos da 1-fenilcianidrina são mostrados na tabela 11.

**Tabela 11:** Aplicação do aminoácido (**21a-d**) na adição assimétrica de TMSCN à benzaldeído

| aminoácido | Rendimento(%) | Ee(%) |
|------------|---------------|-------|
| <b>21a</b> | 83            | 84    |
| <b>21b</b> | 85            | 85    |
| <b>21c</b> | 80            | 80    |
| <b>21d</b> | 82            | 82    |

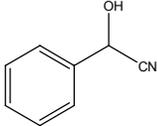
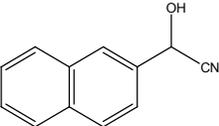
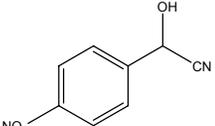
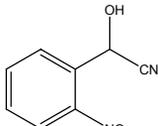
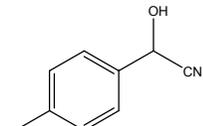
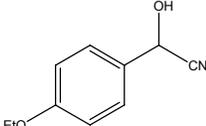
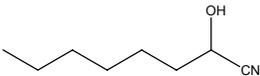
A influência do solvente na enantioseletividade da reação também foi estudada. Utilizando a proporção de 3:1 de **21b**: **44a** observou-se que o solvente que proporcionou a melhor seletividade na reação foi acetonitrila, no entretanto a seletividade também foi boa em diclorometano e tetrahidrofurano. Os resultados estão mostrados na tabela 12.

**Tabela 12:** Influência do solvente na adição assimétrica de TMS-CN à benzaldeído

| Solvente      | Tempo (h) | Rendimento(%) | Ee(%) |
|---------------|-----------|---------------|-------|
| Acetonitrila  | 3         | 85            | 85    |
| Diclorometano | 3,5       | 86            | 74    |
| THF           | 3,5       | 80            | 72,5  |
| Tolueno       | 4         | 79            | 64,5  |

A metodologia desenvolvida que levou aos melhores resultados de excessos enantioméricos para a 1-fenilcianidrina foram aplicados para outros aldeídos. As cianidrinhas correspondentes (**35**, **46-51**) estão mostrados na tabela 13.

**Tabela 13:** Aplicação do catalisador **21b:44a** na adição assimétrica de TMS-CN à vários aldeídos

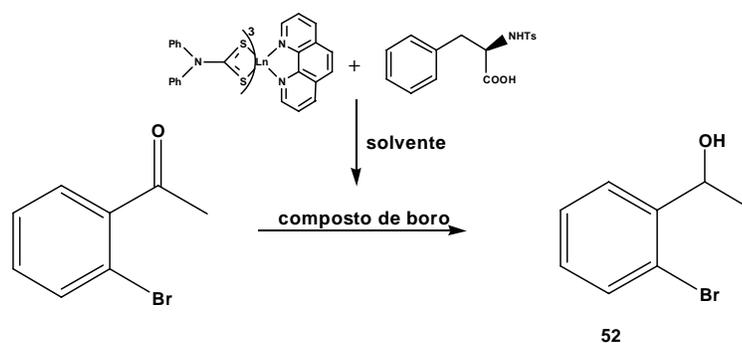
| Compostos | Cianidrina  | Rendimento(%) | ee(%) |
|-----------|---|---------------|-------|
| 35        |    | 85            | 85    |
| 46        |    | 87            | 85    |
| 47        |    | 93            | 99    |
| 48        |   | 90            | 99    |
| 49        |  | 45            | 44    |
| 50        |  | 89            | 89    |
| 51        |  | 60            | 30    |

Como se pode observar na tabela acima, a metodologia foi aplicada com êxito a aldeídos aromáticos doadores e receptores de elétrons e em ambos os casos bons ee's foram obtidos, exceto para 4-bromobenzaldeído, que apresentou

um baixo ee. O aldeído alifático heptanal apresentou modesto valor de ee, em comparação aos aldeídos aromáticos.

### 3.3.2 - APLICAÇÃO EM REAÇÕES DE ADIÇÃO ASSIMÉTRICA DE HIDRETO À CETONAS PRÓ-QUIRAIS.

Tendo em vista o sucesso da adição assimétrica de cianeto a aldeídos, a mesma metodologia foi aplicada para reação de adição de hidreto a cetonas pró-quirais. Inicialmente foram realizados estudos de fatores que interferem na enantioselectividade na adição de hidreto a 2'-bromoacetofenona para gerar o álcool 2'-bromofeniletanol opticamente ativo **52**, como mostrado no esquema 43:



Observou-se que a reação só ocorre quando THF é usado como solvente, outros solventes como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , etanol, tolueno não viabilizam a reação. A proporção aminoácido:complexo, alguns compostos de boro e diferentes temperaturas foram estudados na redução assimétrica de 2'-bromoacetofenona em THF, como mostrado na tabela 14.

**Tabela 14:** Redução de 2'-bromoacetofenona na presença do catalisador formado *in situ* através da mistura **21b:44a**

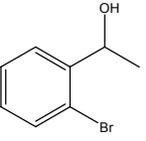
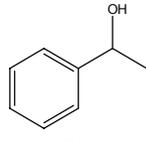
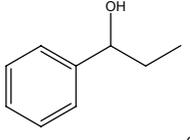
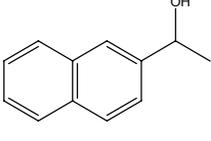
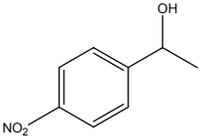
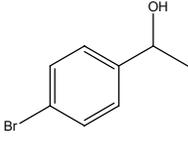
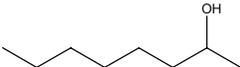
| Composto de Boro                  | Razão <b>21b:44a</b> | Temperatura(°C) | Tempo(min) <sup>a</sup> | Rendimento(%) | Ee% |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------|-------------------------|---------------|-----|
| BH <sub>3</sub> .THF              | 1:1                  | ambiente        | 10                      | 98            | 2   |
| BH <sub>3</sub> .THF              | 2:1                  | ambiente        | 10                      | 95            | 5   |
| BH <sub>3</sub> .THF              | 3:1                  | 0 °C            | 10                      | 97            | 17  |
| BH <sub>3</sub> .THF              | 3:1                  | -78°C           | 10                      | 97            | 25  |
| BH <sub>3</sub> .SMe <sub>2</sub> | 3:1                  | ambiente        | 5                       | 96            | 0   |
| BH <sub>3</sub> .SMe <sub>2</sub> | 3:1                  | 0°C             | 5                       | 97            | 0   |
| NaBH <sub>4</sub>                 | 3:1                  | ambiente        | 30                      | 95            | 3   |
| NaBH <sub>4</sub>                 | 3:1                  | -78°C           | 30                      | 98            | 7   |

a) Após adição do composto de boro.

Os excessos enantioméricos foram determinados por cromatografia gasosa, utilizando uma coluna quiral de β-ciclodextrina. O álcool racêmico foi preparado através da redução da cetona com boridreto de sódio em etanol.

Como se pode observar na tabela 14, o uso de BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> levou à formação do álcool 2'-Bromofeniletanol (**52**) em bons rendimentos, entretanto não foi observada enantioseletividade. O mesmo aconteceu com o uso de boridreto de sódio, onde a seletividade foi muito baixa. As melhores condições encontradas foram de temperatura a 0°C e com uso da borana estabilizada em THF. Estas condições otimizadas foram aplicadas para uma série de cetonas pró-quirais, levando à formação dos álcoois correspondentes (**52-58**) ( tabela 15).

**Tabela 15:** Redução de cetonas pró-quirais catalisada pelo catalisador **21b:44a** na presença de  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  a  $-78^\circ\text{C}$

| Composto | Álcool  | Rendimento(%) | Ee(%)           |
|----------|---|---------------|-----------------|
| 52       |    | 97            | 25 <sup>a</sup> |
| 53       |    | 99            | 17 <sup>a</sup> |
| 54       |    | 95            | 22 <sup>b</sup> |
| 55       |    | 95            | 33 <sup>b</sup> |
| 56       |  | 92            | 7 <sup>b</sup>  |
| 57       |  | 93            | 27 <sup>b</sup> |
| 58       |  | 93            | 30 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> Determinado por análise GC quiral, <sup>b</sup> determinado por análise de RMN  $^{19}\text{F}$  do éster (R) (+)-MTPA

Como se pode observar na tabela acima, a metodologia foi aplicada com diversas cetonas pró-quirais. Cetonas com grupo doador de elétrons, grupos halogenado e alifático proporcionaram a formação de álcoois com excessos enantioméricos baixos, sendo que as cetonas com grupos doadores foram as que favoreceram a formação de álcoois com melhores ee's. A baixa

enantioseletividade dessas reações pode ser justificada pela a elevada velocidade de reação de adição de hidreto à carbonila.

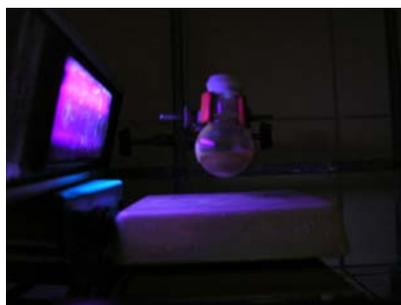
A preparação do catalisador a partir da reação de **44a** e **21b**, formado *in situ* nas reações catalíticas envolveu a presença de duas mudanças visuais no comportamento da reação. A primeira foi a mudança de cor do laranja para amarelo claro imediatamente quando os dois compostos foram misturados. A segunda observação foi a presença de uma forte luminescência quando a mistura reacional foi excitada com uma lâmpada UV. Nas figuras 14a-d, estão mostrados estas mudanças visuais observadas na preparação do catalisador através da reação entre o complexo ditiocarbamato de európio e o aminoácido.



(a)



(b)



(c)



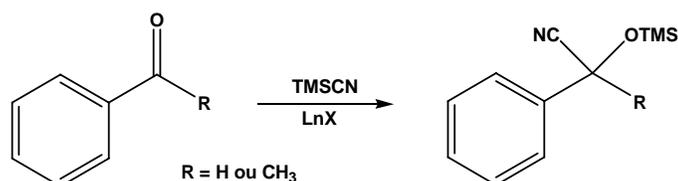
(d)

**Figura 14:** As imagens (a) e (c) são do complexo dietilditioarbamato de európio, dissolvido em  $\text{CH}_3\text{CN}$  e as imagens (b) e (d) são do mesmo balão reacional, após adição de 3 equivalentes do aminoácido.

### 3.4 - USO DOS COMPLEXOS DITIOCARBAMATO DE LANTANÍDEO NA ADIÇÃO DE TMSCN A COMPOSTOS CARBONÍLICOS

A reação de adição de TMSCN a compostos carbonílicos é sinteticamente viável apenas na presença de ácido de Lewis<sup>100</sup>, tais como,  $TiCl_4$ ,  $ZnI_2$ ,  $AlCl_3$ ,  $H_3PW_{12}O_{40}$ ,  $LiClO_4$  ou na presença de base de Lewis<sup>101</sup>, tais como  $AsPh_3$ ,  $SbPh_3$ ,  $PBu_3$  ou aminas,  $P(Me_2NCH_2CH_2)_3N$ . O uso destes compostos são feitos em quantidades estequiométricas ou catalíticas.

Mais recentemente, sais de lantanídeos vêm sendo aplicados como eficientes ácidos de Lewis na adição de TMSCN a aldeídos e cetonas (Esquema 44). Na Tabela 16, encontra-se ilustrado as quatro aplicações descritas na literatura do uso de sais de lantanídeos atuando como catalisador na adição de TMSCN compostos carbonílicos.



**Esquema 44**

<sup>100</sup> (a) Evans D. A.; Truesdale, L. K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4929; (b) Loh, T.P.; Xu, K. C.; Ho, D. S. C.; Sim, K. Y. *Synlett* **1998**, 1169; (c) Bolm, C.; Muller, P.; Harms, K. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 305; (d) Bolm, C.; Muller, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1625; (e) Pan, W.; Feng, X.; Gong, L.; Hu, W.; Li, Z.; Mi, A.; Jiang, Y. *Synlett* **1996**, 337; (f) Belokon, Y.; Flego, M.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V.; Tasinazzo, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 1293; (g) Tararov, V. I.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Ikonnikov, N. S.; Malik, K. M. A.; North, M.; Orizu, C.; Belokon, Y. N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 387; (h) Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 541; (i) Iovel, I.; Popelis, Y.; Fleisher, M.; Lukevics, E. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 1279; (j) Corey, E. J.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4001.

<sup>101</sup> Fetterly, B.; Verkade J. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8061; (b) Guo-Fu, Z.; *J. Mol. Catal. A. Chem.* **1998**, *132*, 1381; (c) Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195; (d) Tian, S.-K.; Hong, R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900; (e) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; Mcdaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621.

**Tabela 16-** Aplicação de compostos de lantanídeos na obtenção de cianidrinas racêmicas

| Composto                        | Catalisador   | Quantidade(mol%) | Tempo(h) | Rendimento(%) | Ref |
|---------------------------------|---|------------------|----------|---------------|-----|
| H                               | SmCl <sub>3</sub>   | 5                | 6        | 98            | 102 |
| CH <sub>3</sub>                 | SmCl <sub>3</sub>   | 10               | 18       | 50            | 102 |
| H                               | Yb(OTf) <sub>3</sub>  | 5                | 15       | 86            | 103 |
| H                               | Yb(CN) <sub>3</sub>   | 5                | 4        | 85            | 104 |
| H                               | Eu(fod) <sub>3</sub>  | 5                | 4        | 26            | 102 |
| CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> PhSi(C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> PrCl | 1,5              | 15       | 99            | 105 |

A tabela acima mostra que, assim como os compostos de metais de transição, os lantanídeos também apresentam um elevado potencial de atuação como ácido de Lewis na adição de TMSCN a aldeídos e cetonas. Quando Yb(OTf)<sub>3</sub> foi aplicado nestas reações, observou-se uma discreta quimioseletividade no caso de cetonas aromáticas.

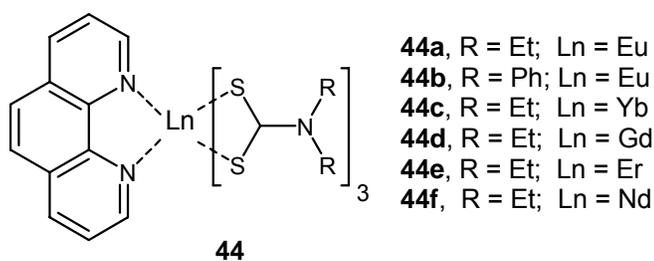
Em nossos estudos, foi utilizado complexos ditiocarbamatos de lantanídeos (**44a-f**) como ácido de Lewis na reação de cianossililação de aldeídos. O uso de 10 mol% do complexo dietilditiocarbamato de Európio em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro a temperatura ambiente favoreceu a adição de TMSCN ao benzaldeído em 5 horas de reação. A redução de 90% na quantidade do catalisador apenas dobrou o tempo reacional, ou seja, o uso de 1 mol% levou ao consumo total do benzaldeído em 10 horas de reação. Na ausência do catalisador a reação ocorreu em 6 dias de reação com apenas 45% de rendimento isolado.

<sup>102</sup> Vougioukas, A. E. and Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5513.

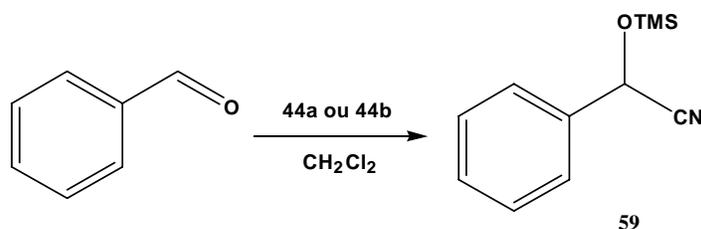
<sup>103</sup> Wang D. and Yang Y. *Synlett*, **1997**, 1379.

<sup>104</sup> Matsubara S. Takai t, Utimoto k, *Chem. Lett.* **1991**, 1447.

<sup>105</sup> Zhu, M. H.; Mei, L. *Synth. Comm.* **2005**, 35, 2615.



A troca do grupamento etila por fenila no ditiocarbamato não alterou consideravelmente o panorama da reação, apenas uma discreta redução no rendimento do éter O-sililoxi-1-fenilcianidrina (**59**) – Esquema 45. Os resultados estão mostrados na Tabela 17.



**Esquema 45**

**Tabela 17:** Aplicação dos complexos ditiocarbamatos de európio (**44a e b**)

| Composto   | Quantidade(mol%) | Tempo(h) | Rendimento(%) |
|------------|------------------|----------|---------------|
| <b>44a</b> | 10               | 5        | 99            |
| <b>44a</b> | 1                | 10       | 98            |
| <b>44b</b> | 1                | 10       | 96            |
| -          | -                | 6 dias   | 45            |

No intuito de otimizar as condições de reação de modo a ser obtido um menor tempo de reação com uma menor quantidade de catalisador, realizou-se um estudo da influência do solvente na reação de adição de TMSCN ao benzaldeído. Neste primeiro estudo, foi usado 1 mol% do complexo

dietilditiocarbamato de európio (**44a**). Os resultados estão mostrados na Tabela 18.

**Tabela 18:** Influência do solvente na reação de adição de TMSCN à benzaldeído na catalisada por **44a**

| Solvente                        | Tempo(h) | Rendimento(%) |
|---------------------------------|----------|---------------|
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 10       | 98            |
| THF                             | 9        | 100           |
| CH <sub>3</sub> CN              | 10       | 70            |
| Tolueno                         | 10       | 65            |
| ETOH                            | 10       | -             |

Observou-se que a substituição do solvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> por THF levou a uma discreta diminuição no tempo de reação. Já o uso de etanol como solvente desfavoreceu completamente a atuação do catalisador; mesmo em 10 horas de reação o éter O-sililoxi-1-fenilcianidrina (**59**) não havia sido formado. Possivelmente os ligantes ditiocarbamatos tenham sido substituídos por moléculas de etanol, uma vez que os íons lantanídeos podem se coordenar a álcoois.

O tempo de reação de adição completa de cianeto ao benzaldeído foi determinado através do consumo total do benzaldeído acompanhado por TLC. A conversão da reação por cromatografia gasosa e os rendimentos determinados após extração da solução com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seco sob vácuo e purificado em sílica-gel com eluentes: AcOEt: Hex (1:1). Também foram realizadas análises de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectrometria de massas do produto O-sililoxi-1-fenilcianidrina (**59**) e os dados obtidos corroboram com aqueles descrito na literatura.<sup>106</sup>

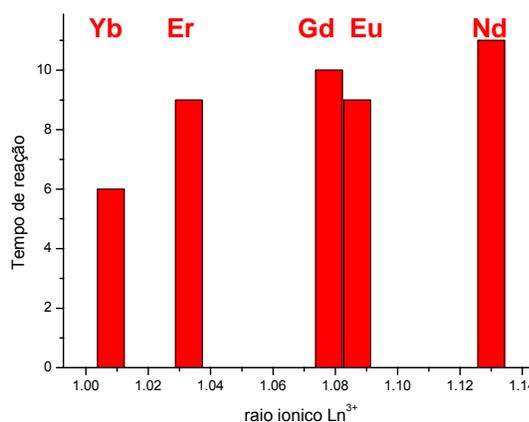
<sup>106</sup> (a) Mei, L.; Zhu, M. H. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2615. (b) Mei, L.; *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2005**, 227, 183; (c) Kim, S. S.; Rajagopal G.; Song D. H. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 1734. (d) Shen Y.; Feng X.; Li Y.; Zhang G.; Jiang Y. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5667.

O estudo da influência dos vários íons lantanídeos na otimização da reação de cianossililação de benzaldeído também foi realizado. Utilizando THF como solvente e 1mol% do catalisador como condições reacionais, a troca do íon Eu(III) por Yb(III) proporcionou uma excelente redução no tempo de reação. Este resultado está de acordo com trabalhos descritos na literatura que mostram compostos de Itérbio, dentre os íons lantanídeos, como o melhor ácido de Lewis para diversas reações catalíticas. Os resultados estão mostrados na tabela 19.

**Tabela 19:** Variação do íon lantanídeo no complexo ditiocarbamato na reação de adição de TMSCN à benzaldeído

| Ln | Raio iônico<br>Ln <sup>3+</sup> (pm) | Tempo (h) | Rendimento(%) |
|----|--------------------------------------|-----------|---------------|
| Eu | 106,6                                | 9         | 100           |
| Yb | 98,5                                 | 6         | 99            |
| Gd | 105,3                                | 10        | 97            |
| Er | 100,4                                | 8         | 92            |
| Nd | 110,9                                | 11        | 94            |

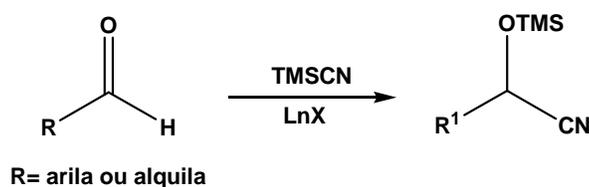
O gráfico da variação do tempo de reação em função do raio iônico do íon lantanídeo está mostrado na figura 15.



**Figura 15:** Tempo de reação x raio iônico do íon lantanídeo na reação de adição de TMSCN à benzaldeído.

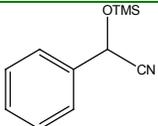
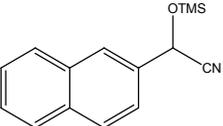
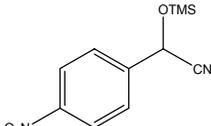
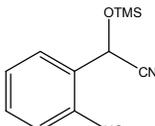
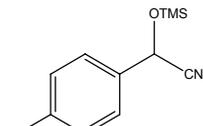
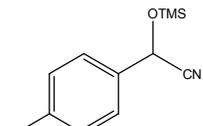
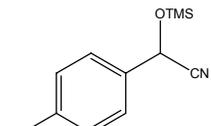
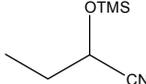
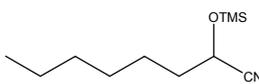
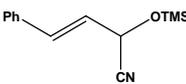
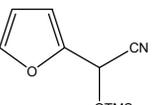
Na Figura 15, observa-se claramente que existe uma relação quase que linear entre os dois fatores: tempo de reação *versus* raio iônico do íon lantanídeo no complexo ditio-carbamato. Quanto menor o raio iônico da espécie  $\text{Ln}^{3+}$ , mais fortemente a espécie é capaz de receber pares de elétrons de uma base de Lewis e, conseqüentemente melhor é a sua atuação como ácido de Lewis.

Aplicou-se a metodologia que favoreceu a otimização da reação de adição de TMSCN ao benzaldeído, ou seja, 1mol% de catalisador, THF como solvente, temperatura ambiente e o complexo dietilditio-carbamato de itérbio (**44c**) na adição de TMSCN a outros aldeídos, levando à formação das cianidrinhas correspondentes (**59- 69**) durante 6 horas de reação (Esquema 46). Os resultados estão mostrados na tabela 20.



**Esquema 46**

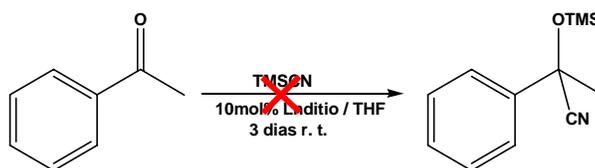
**Tabela 20:** Aplicação do complexo ditiocarbamato de itérbio (**44c**) na reação de adição de TMSCN à outros aldeídos

| Composto | Cianidrina  | Rendimento(%) |
|----------|---|---------------|
| 59       |    | 99            |
| 60       |    | 98            |
| 61       |    | 87            |
| 62       |    | 89            |
| 63       |   | 95            |
| 64       |  | 97            |
| 65       |  | 98            |
| 66       |  | 80            |
| 67       |  | 81            |
| 68       |  | 98            |
| 69       |  | 97            |

Como pode ser visto na tabela 20, o catalisador **44c** foi aplicado com eficiência para uma variedade de aldeídos. Observou-se também que para os compostos cinamaldeído e furfuraldeído a reação ocorreu sem que nenhum produto de decomposição ou polimerização fosse observado.

A mesma metodologia otimizada para os aldeídos também foi aplicada às cetonas pró-quirais no intuito de obter as cianidrinas quaternárias (Esquema 47), que assim como as cianidrinas terciárias são importantes intermediários sintéticos, principalmente na síntese de produtos naturais.<sup>107</sup>

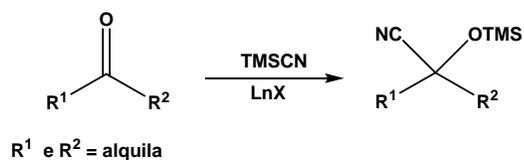
O complexo ditiocarbamato de Itérbio (1 mol%) não atuou como ácidos de Lewis na adição de TMS-CN à acetofenona, mesmo usando uma quantidade maior de catalisador (10 mol%) e por um tempo prolongado de reação. Mesmo resultado foi obtido quando usou-se acetofenonas contendo grupamento retiradores e doadores de elétrons no anel aromático.



**Esquema 47**

Aplicou-se 1 mol% do complexo dietilditiocarbamato de itérbio como ácido de Lewis na reação de adição de TMS-CN para cetonas alifáticas (Esquema 48) e diferentemente das cetonas aromáticas, foi possível observar a formação dos O-Trimetilsililcianidrinas (**70-72**) em bons rendimentos. Os resultados estão mostrados na tabela 21.

<sup>107</sup> Yabu, K.; Masumoto, S.; Kana, M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2923.



### Esquema 48

**Tabela 21:** Aplicação do complexo ditiocarbamato de Itérbio (**44c**) na reação de adição de TMSCN à cetonas

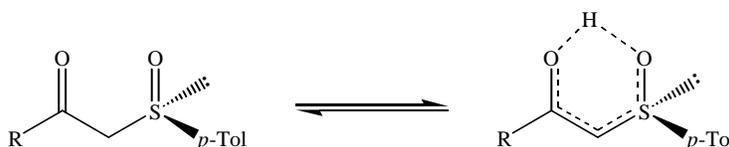
| Composto  | R <sup>1</sup>                 | R <sup>2</sup>  | Tempo(h) | Rendimento(%) |
|-----------|--------------------------------|-----------------|----------|---------------|
| <b>70</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | CH <sub>3</sub> | 7        | 98            |
| <b>71</b> | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | CH <sub>3</sub> | 7        | 93            |
| <b>72</b> | C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> | -               | 6        | 99            |

Através deste estudo foi possível delinear uma tendência na reatividade de cetonas e aldeídos à adição de TMSCN catalisada pelo complexo **44c**. A seqüência é a seguinte: cetonas aromáticas < cetonas alifáticas ≅ aldeídos alifáticos < aldeídos aromáticos.

### 3.5- COMPLEXOS E ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA

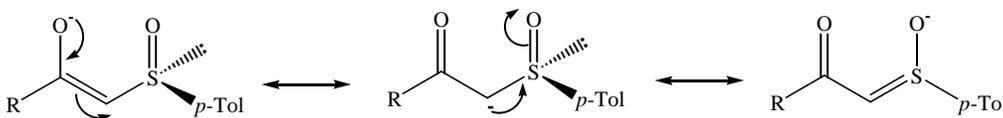
#### 3.5.1 – COMPLEXO FORMADO A PARTIR DA REAÇÃO ENTRE O LIGANTE 18 E $\text{EuCl}_3$

A preparação de complexos de lantanídeos quirais com sistemas  $\beta$ -ceto-sulfóxidos é até então, muito pouco estudada.<sup>108</sup> Estes sistemas apresentam estruturas moleculares muito semelhantes às  $\beta$ -dicetonas, cujos ânions têm-se mostrado bastantes eficientes para complexação com íons lantanídeos. Assim como nas  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -ceto-sulfóxidos podem estar em equilíbrio como formas tautoméricas, como indicado na figura 16. O tautomerismo sulfóxido-sulfinol pode ser de grande importância para a síntese dos composto de coordenação.



**Figura 16** - Representação do tautomerismo em  $\beta$ -ceto-sulfóxidos

Os  $\beta$ -ceto-sulfóxidos quando desprotonados, devem apresentar um grande poder de complexação com íons lantanídeos já que apresentam uma carga negativa localizada sobre os sítios ligantes, conforme mostrado na figura 17.



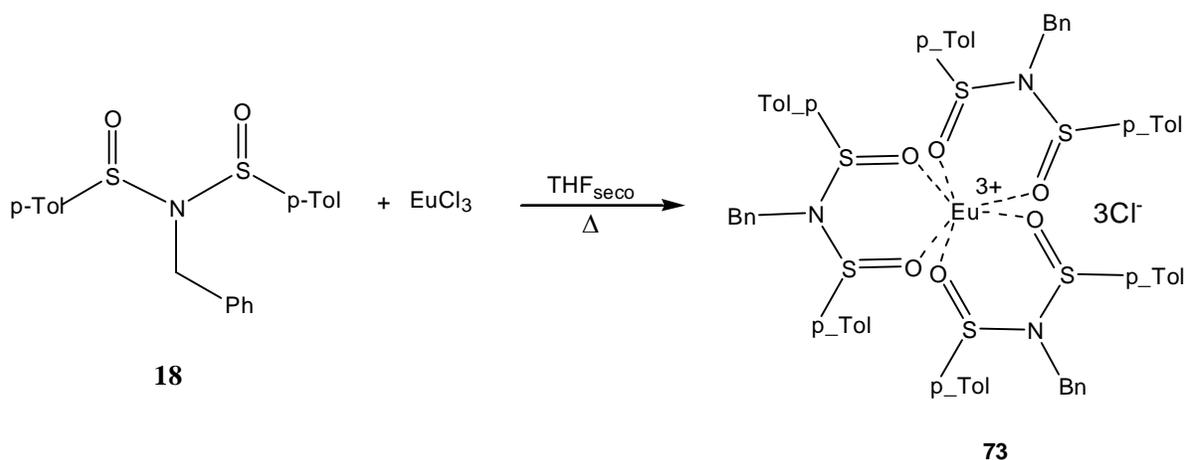
**Figura 17** - Estruturas de ressonância do ânion  $\beta$ -ceto-sulfóxido

Desta forma, a complexação de  $\beta$ -ceto-sulfóxidos (19a-d) com sais de  $\text{Eu}^{3+}$  foi estudada em diversas condições, tais como, usando uma  $\text{EuCl}_3$  previamente

<sup>108</sup> Li, WX; Zhang, DF. *J. Rare Earths*, **2002**, 20, 430.

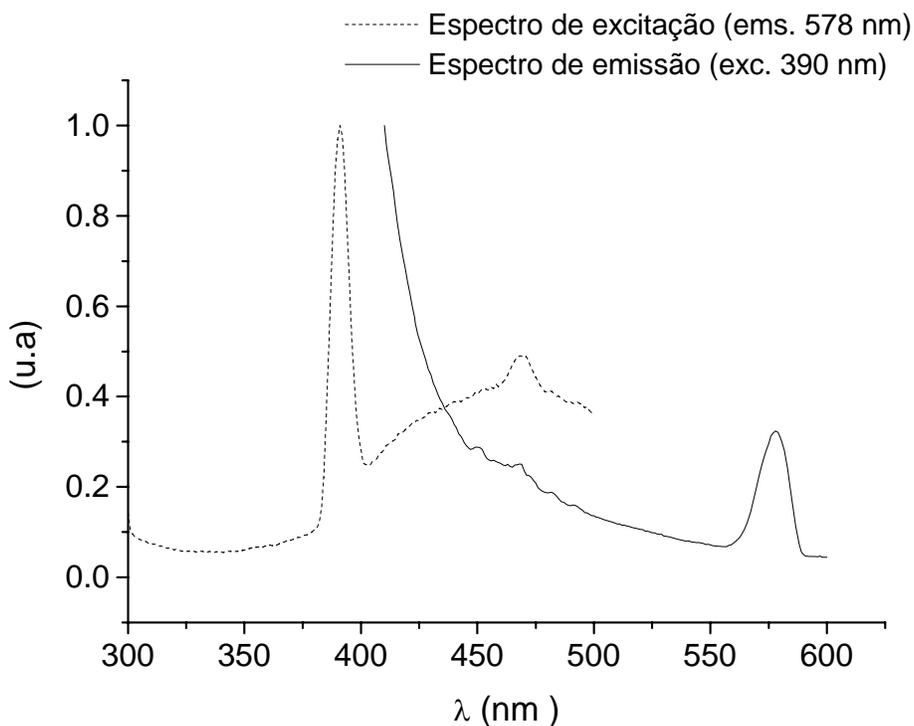
seco e NaOH ou NaH como bases à temperatura ambiente ou sob refluxo por vários dias, usando  $\text{Eu}(\text{Otf})_3$  em meio anidro, usando THF como solvente e sob refluxo, porém em nenhum das tentativas foi possível observar a formação de espécies luminescente e apenas o material de partida foi recuperado.

Com a disponibilidade do ligante racêmico **18**, tentou-se preparar um complexo através da reação com o  $\text{EuCl}_3$  previamente seco com ortoformiato de etila, visando o estudo das propriedades complexantes deste ligante para aplicação futura do seu análogo quiral em catálise assimétrica. Desta forma, realizou-se a reação na proporção ligante/metálico de 3:1. O complexo obtido apresentou forte luminescência na região do laranja, quando excitado por radiação ultravioleta. No esquema 49 está mostrada uma provável estrutura para o complexo sintetizado.



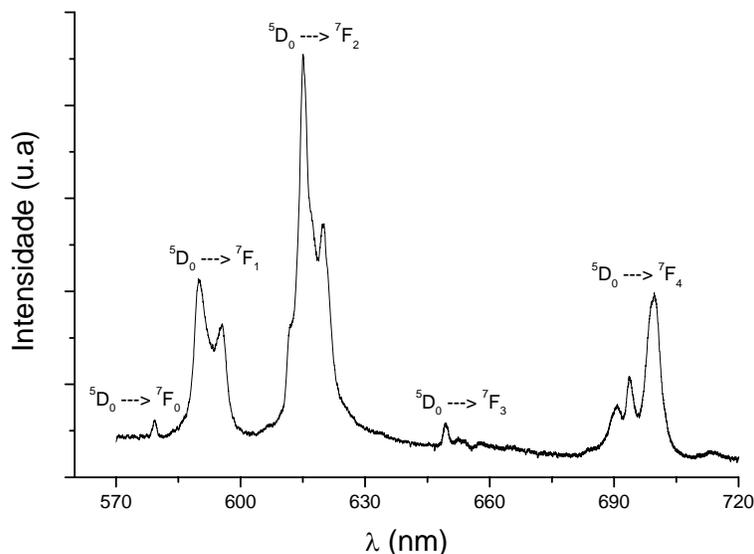
Esquema 49

O complexo obtido foi caracterizado por espectroscopia de excitação e luminescência. Inicialmente, obteve-se os espectros de emissão e excitação do ligante **18** livre. Os espectros são mostrados na figura 18.



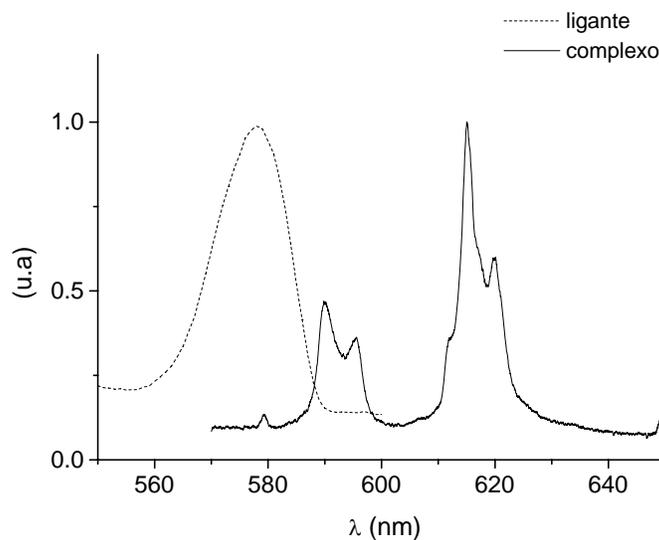
**Figura 18** – Espectros de emissão e excitação do ligante 18 livre.

Pode-se observar na Figura 18, que o ligante livre 18 apresenta uma forte luminescência na região do amarelo (578 nm) que deve estar associada à emissão radiativa partindo do estado tripleto de mais baixa energia deste ligante. A luminescência é máxima quando o mesmo é excitado em 390 nm. Esta excitação deve estar associada a um estado singlete que popula o nível tripleto mediante um processo de cruzamento intersistema. O espectro de luminescência do complexo 73, obtido entre 570 e 700 nm, é mostrado na Figura 19.



**Figura 19** - Espectros de emissão do complexo do íon  $\text{Eu}^{3+}$  com o ligante **18**.

No espectro acima são observadas apenas emissões correspondentes às transições  $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_J$  ( $J = 0, 1, 2, 3, 4$ ) características do íon  $\text{Eu}^{3+}$ . Observou-se o desaparecimento da banda de emissão (578 nm) do ligante livre que pode ser visualizado comparando os espectros de emissão do ligante livre e do complexo, conforme mostrado na Figura 20.



**Figura 20** - Espectros de emissão ligante **18** livre e do seu complexo com o íon  $\text{Eu}^{3+}$ .

O desaparecimento da banda de emissão em 578 nm do ligante **18** comprova a coordenação do mesmo com o íon  $\text{Eu}^{3+}$ . O íon  $\text{Eu}^{3+}$  suprime a luminescência característica do ligante, mediante um eficiente processo de transferência de energia não radiativa ligante-metal.<sup>109</sup> Por outro lado, o ligante (que apresenta forte absorção na região do ultravioleta) funciona como uma eficiente “ antena ”, intensificando a luminescência do íon  $\text{Eu}^{3+}$ .

O desdobramento dos níveis de energia do íon  $\text{Eu}^{3+}$  em multipletos e as intensidades das transições entre estes níveis dependem da simetria da vizinhança em torno do íon. Por esta razão, o íon  $\text{Eu}^{3+}$  pode ser usado como sonda estrutural. Cada nível descrito pelo número quântico  $J$  encontra-se no máximo  $2J+1$  vezes degenerado. Essa degenerescência é tanto maior quanto maior for a simetria em torno do íon metálico. A transição  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_1$  (Figura 19), cuja intensidade é praticamente independente da simetria (trata-se de uma transição que ocorre pelo mecanismo de dipolo magnético) apresenta-se como um dubleto, indicando que o complexo formado não é de baixa simetria.<sup>8</sup> A transição de alta intensidade  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ , responsável pela forte luminescência do complexo, apresenta-se também como um dubleto. Essa transição que é hipersensível aparece como um quinteto de alta intensidade no espectro de sistemas com baixa simetria. Porém, em simetrias com centro de inversão (por exemplo  $\text{O}_h$  ou  $\text{D}_{2h}$ ) sua intensidade é nula. A transição  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$  ocorre no complexo formado com uma intensidade muito baixa. Essa transição só é apreciavelmente intensa quando o íon  $\text{Eu}^{3+}$  encontra-se numa vizinhança de baixa simetria ( $\text{C}_{nv}$ ,  $\text{C}_n$  ou  $\text{C}_s$ ).<sup>8</sup> Todas essas observações referentes ao espectro de emissão do complexo preparado são consistentes com uma simetria elevada, aproximadamente  $\text{D}_{3h}$ .<sup>8</sup> Este fato corrobora com a estrutura **73** proposta para o complexo do íon  $\text{Eu}^{3+}$  com o ligante **18**.

---

<sup>109</sup> Wagner M. Faustino, Tese de Mestrado, DQF-UFPE, 2001

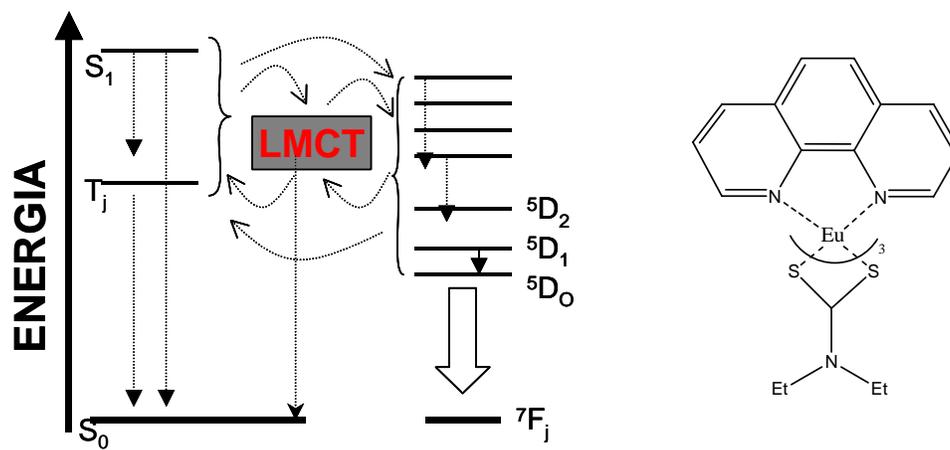
### 3.5.2 – COMPLEXO FORMADO A PARTIR DA REAÇÃO ENTRE O LIGANTE AMINOÁCIDO 21b E O COMPLEXO DIETILDITIOCARABAMATO DE EURÓPIO (44a)

Dentre os íons lantanídeos, o  $\text{Eu}^{3+}$  é o que mais se destaca quanto às suas propriedades fotoluminescentes. Como já foi mencionado anteriormente, esse íon, quando presente em muitos compostos, apresenta fotoluminescência intensa na região do vermelho, devida às transições  $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_j$ . Em nossos estudos, a escolha deste íon baseou-se no interesse de usá-lo como sonda luminescente a fim de estudar os processos de transferência de energia ligante-metal presentes no catalisador e na possibilidade de determinar o mecanismo do ciclo catalítico da reação através do processo de fotoluminescência.

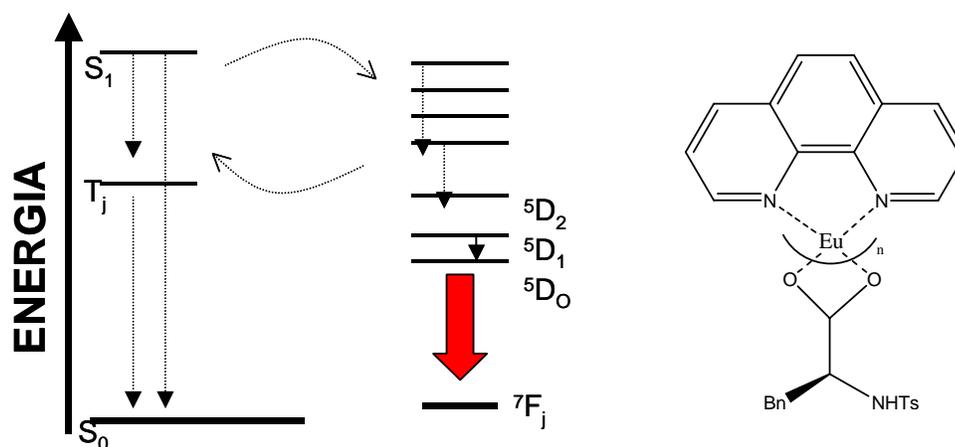
O complexo ditiocarbamato de európio (**44a**), mesmo contendo a fenantrolina como cromóforo, não apresenta o fenômeno de luminescência, devido à presença de estados de transferência de carga (LMCT) de baixa energia que atuam como supressores da luminescência.<sup>98,110</sup> Quando os ligantes ditiocarbamatos, que apresentam baixo potencial de ionização são substituídos por ligantes que apresentam maior potencial de ionização como, por exemplo, ligantes contendo grupamento carboxilato como doadores, uma forte luminescência pode ser observada devido ao desaparecimento dos estados de transferência de carga supressores da luminescência, via os processos de transferência de energia  $\text{Eu}^{3+} \rightarrow \text{LMCT}$  e ligante  $\rightarrow \text{LMCT}$ . Estes processos encontram-se esquematizados na figura 21.

---

<sup>110</sup> W. M. Faustino, O. L. Malta, E. E. S. Teotonio, H. F. Brito, A. M. Simas and G. F. de Sá, *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 2510.



(a) Diagrama de energia para o complexo  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$  (**44a**)



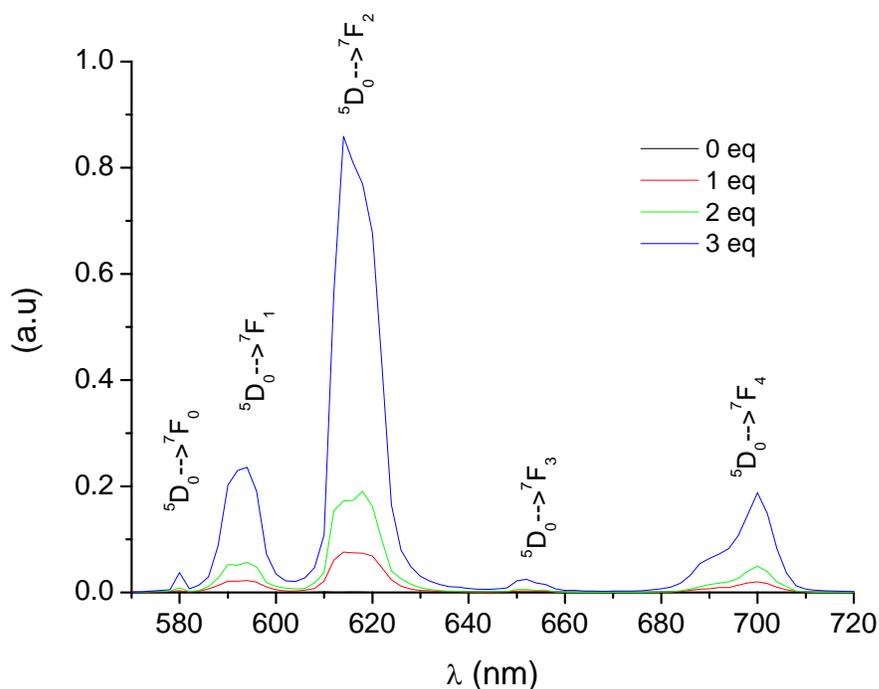
(b) Diagrama de energia para o complexo formado a partir da mistura de  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$  (**44a**) e *N-p*-tosila-L-fenilalanina (**21b**).

**Figura 21. Diagramas de energia para os dois complexos 44a e mistura de 44a e 21b**

Na Figura 21a, ilustra-se que os processos de transferência de energia ligante  $\rightarrow$  LMCT ou  $\text{Eu}^{3+} \rightarrow$  LMCT no complexo  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ <sup>110</sup> atuam promovendo a supressão da fotoluminescência característica do íon  $\text{Eu}^{3+}$ . Por essa razão, não foi possível observar as linhas de emissão correspondente às

transições  ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_j$  no espectro de luminescência do complexo  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ . Por outro lado, à medida que os ligantes ditiocarbamatos nesse complexo foram sendo substituídos, através da adição de 1 a 3 equivalentes de N-*p*-tosila-L-fenilalanina (**21b**), pôde-se observar o surgimento de bandas de emissão correspondentes às transições  ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_j$ , características do íon  $\text{Eu}^{3+}$  na presença de ligantes que podem atuar como antenas, isto é ligantes que contém cromóforos e podem atuar como doadores de energia para este íon, intensificando sua luminescência. Os espectros de emissão em solução da mistura complexo  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$  (**44a**) e N-*p*-tosila-L-fenilalanina (**21b**) (linhas coloridas) são mostrados na figura 22.

Observa-se na Figura 22 que, após a adição de um equivalente do aminoácido (linha vermelha), a maioria das transições  ${}^5D_j - {}^7F_j$  podem ser detectadas. Estas bandas foram intensificadas à medida que mais equivalentes de aminoácido foram adicionados.



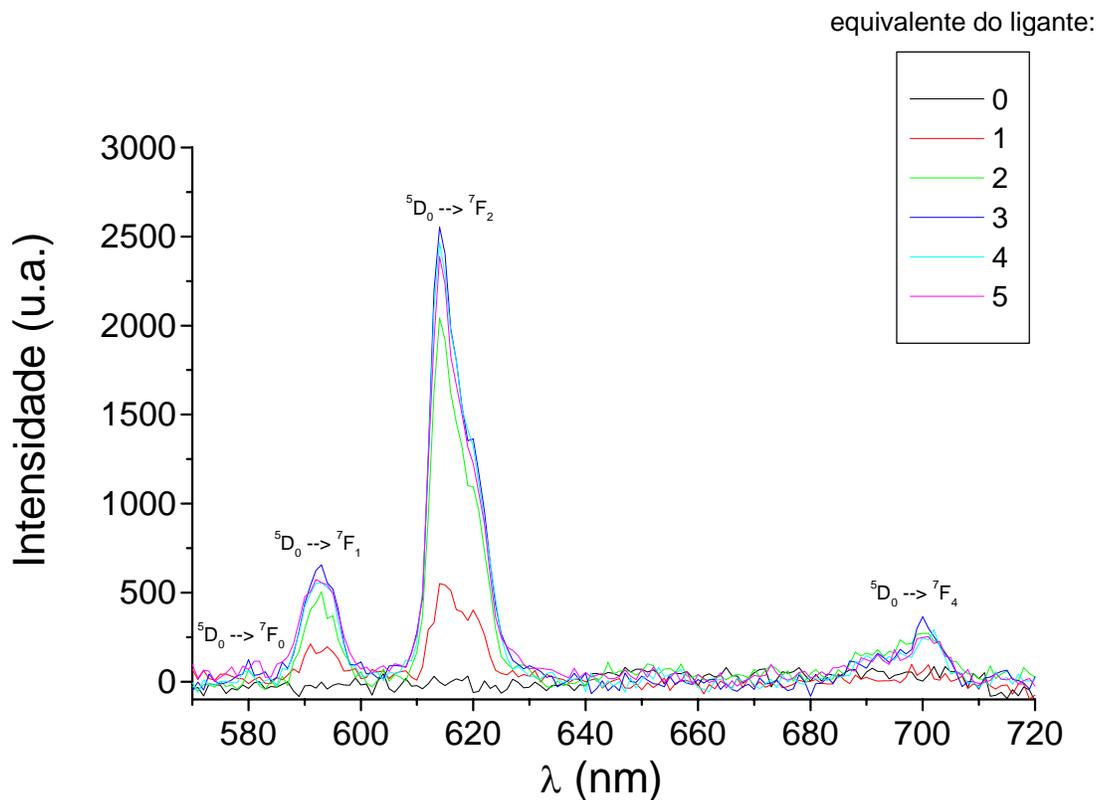
**Figura 22:** Espectro de emissão obtidos a partir da adição de 0, 1, 2 e 3 equivalentes do N-*p*-tosila-L-fenilalanina (**21b**) à solução  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$  (**44a**) em THF.

Para um estudo mais detalhado, visando à caracterização do catalisador formado *in situ*, utilizado nas reações de adição enantioselectiva no presente trabalho, foram realizados dois experimentos. No primeiro deles, investigou-se a intensidade de fotoluminescência do íon  $\text{Eu}^{3+}$  em função do número de equivalentes de **21b** adicionados à solução de  $\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}$ . Para este estudo, foram escolhidas as intensidades correspondentes aos máximos de emissão em torno de 614 nm, relativos à transição  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ .

Na tabela 22, são mostrados os volumes usados na preparação das soluções para obtenção dos espectros de luminescência, que foram realizados imediatamente após cada preparação. Na figura 23, encontram-se os espectros de emissão para cada uma das amostras investigadas.

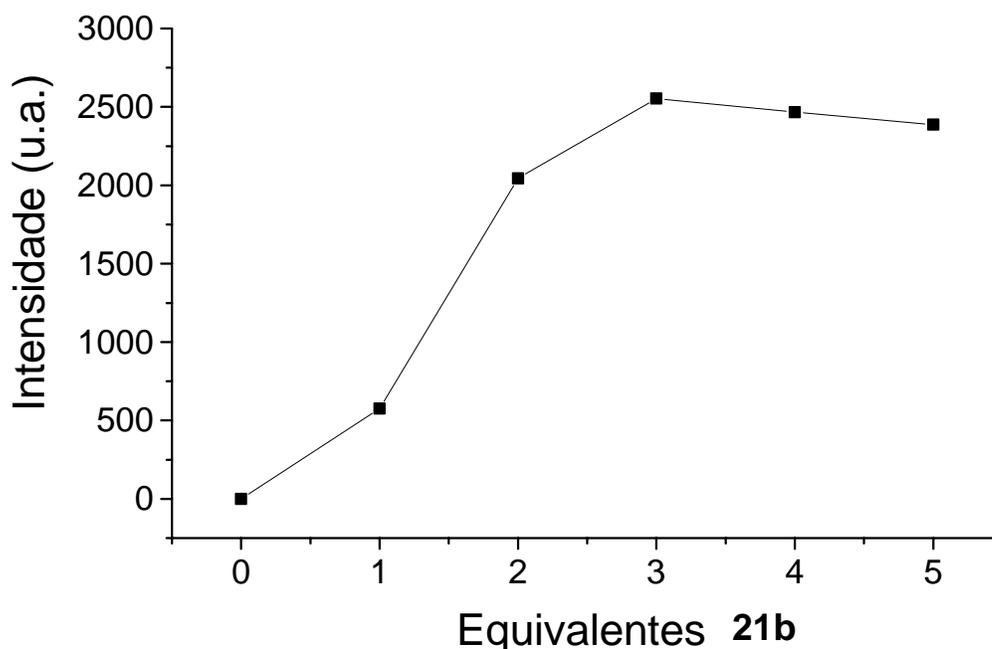
**Tabela 22:** Volumes utilizados na preparação das amostras para medidas de luminescência

| $V_{\text{mL}}$<br>[ $\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}$ ]<br>(0.2mmol/L) | $V_{\text{mL}}$<br>21b<br>0.2mmol/L | $V_{\text{mL}}$<br>Solvente ( THF) | Razão<br>[ $\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}$ ]:<br>21b |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| 0.5  | 0                                   | 2.5                                | 1:0   |
| 0.5  | 0.5                                 | 2.0                                | 1:1   |
| 0.5  | 1.0                                 | 1.5                                | 1:2   |
| 0.5  | 1.25                                | 1.25                               | 1:2.5   |
| 0.5  | 1.5                                 | 1                                  | 1:3   |
| 0.5  | 1.75                                | 0.75                               | 1:3.5   |
| 0.5  | 2                                   | 0.5                                | 1:4   |
| 0.5  | 2.5                                 | 0                                  | 1:5   |



**Figura 23:** Espectros de fotoluminescência do íon  $\text{Eu}^{3+}$  nas soluções contendo  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$  e **21b**.

Ao traçarmos um gráfico de intensidade de luminescência *versus* razão  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ : **21b**, observa-se que a intensidade de fotoluminescência do íon  $\text{Eu}^{3+}$  cresce até 3 equivalentes de **21b** adicionados. Em seguida, ocorre uma saturação do máximo de emissão desse íon. Esse resultado indica que a espécie formada está na proporção de 3 equivalentes do aminoácido protegido para 1 equivalente do complexo  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$  (Figura 24).



**Figura 24:** fotoluminescência do íon  $\text{Eu}^{3+}$  em função do número de equivalentes de **21b** adicionados à solução de  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ . As intensidades correspondem aos máximos de emissão em torno de 614 nm, correspondentes à transição  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ .

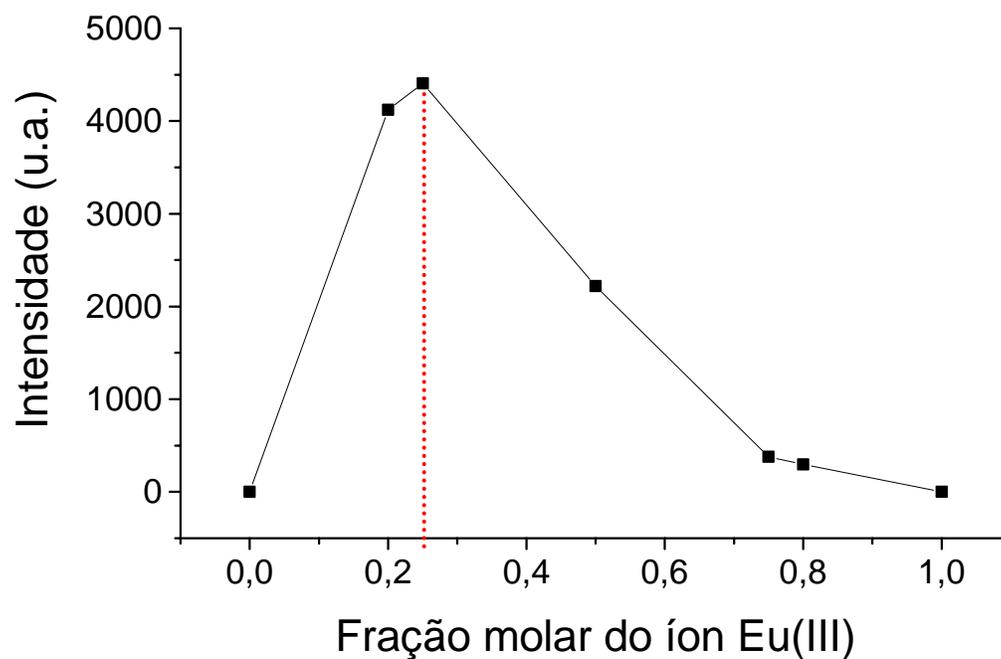
No segundo experimento, realizou-se o estudo da estequiometria do catalisador pelo método da variação contínua, também é conhecido como método Job.<sup>111</sup> Este experimento consiste na obtenção da curva de intensidade de luminescência do complexo formado *versus* a fração molar do íon  $\text{Eu}^{3+}$  presente na solução, após a adição sucessiva de ligante. Neste experimento variou-se a proporção  $[[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]]$ : **[21b]**, mantendo-se a razão **[21b]**+ $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$  constante. O valor máximo da curva corresponde à proporção ideal Ligante: $\text{Eu}^{3+}$  da espécie formada. Na tabela 23, são mostrados os valores dos volumes e correspondentes frações molares usados nas medidas.

<sup>111</sup> (a) Oliveira, N. C. and Gil, V. M. *S. J. Chem. Ed.* **1990**, 67, 473. (b) MacCarth, P. and Hill, D. Z. *J. Chem. Ed.* **1986**, 63, 162.

**Tabela 23:** Volumes utilizados e valores de fração molar para as soluções dos complexos  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$  complexados a **21b**.

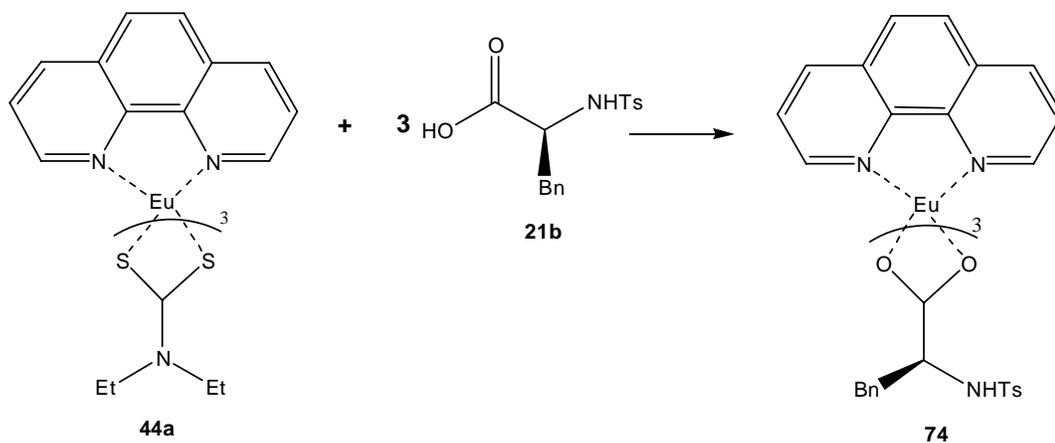
| $V_{\text{mL}}$<br>[Eu(Et <sub>2</sub> NCS <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> fen]<br>(0.2mmol/L) | $V_{\text{mL}}$<br><b>21b</b><br>0.2mmol/L | Fração Molar<br>[Eu]/([Eu]+[L]) |
|--|--|---------------------------------|
| 3.0  | 0.0  | 1                               |
| 2.6  | 0.4  | 0.8                             |
| 2.25   | 0.75                                       | 0.75                            |
| 1.5  | 1.5  | 0.5                             |
| 0.75   | 2.25                                       | 0.25                            |
| 0.6  | 2.4  | 0.2                             |
| 0  | 3.0  | 0                               |

Imediatamente após cada mistura, os espectros de emissão foram adquiridos, excitando o complexo em 340 nm. Os valores de intensidade máxima de emissão de cada solução foram usados para traçar a curva estequiométrica de Job (Figura 25).



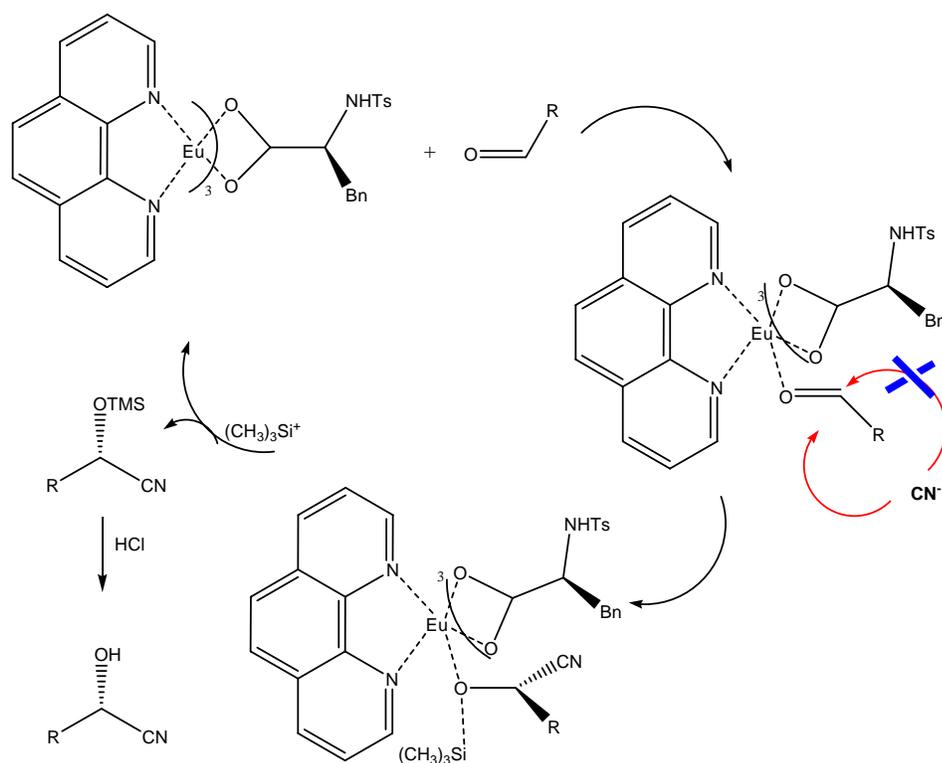
**Figura 25:** Fotoluminescência do íon  $\text{Eu}^{3+}$  em função da fração molar de  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$  na mistura  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]/\mathbf{21b}$ . As intensidades correspondem aos máximos de emissão em torno de 614 nm, correspondentes à transição  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ .

Conforme mostrado na figura 25, o máximo de fotoluminescência ocorre quando a proporção  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]:[\mathbf{21b}]$  é de aproximadamente 1:3, ou seja, quando a fração molar é de  $0,25\text{mol}^{-1}$  (Esquema 50).



**Esquema 50**

Com a estequiometria do catalisador determinada em solução, é sugerido, no esquema 51, um possível mecanismo da atuação do catalisador na reação de adição assimétrica de TMSCN a aldeídos.

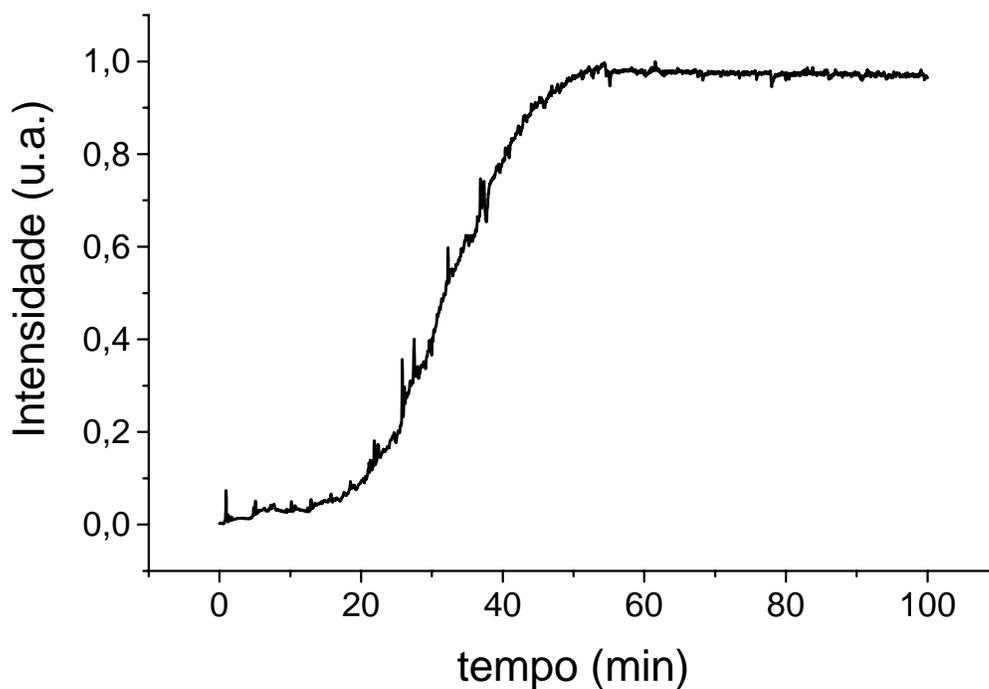


**Esquema 51**

Baseado no fato de que os íons lantanídeos apresentam um elevado número de coordenação, é proposto um mecanismo catalítico para a adição assimétrica de cianeto à aldeídos através de duas etapas: Na primeira etapa do ciclo catalítico, ocorre a coordenação do oxigênio da carbonila do aldeído ao complexo **74** e logo em seguida ocorre a adição seletiva de TMSCN preferencialmente em uma das duas faces da carbonila. Uma vez formada a cianidrina protegida, esta deixa de ser um bom doador de elétron para o íon  $\text{Eu}^{3+}$  e é excluída da esfera de coordenação do complexo. O ciclo catalítico é fechado e o complexo **74** é liberado para continuar atuando como catalisador.

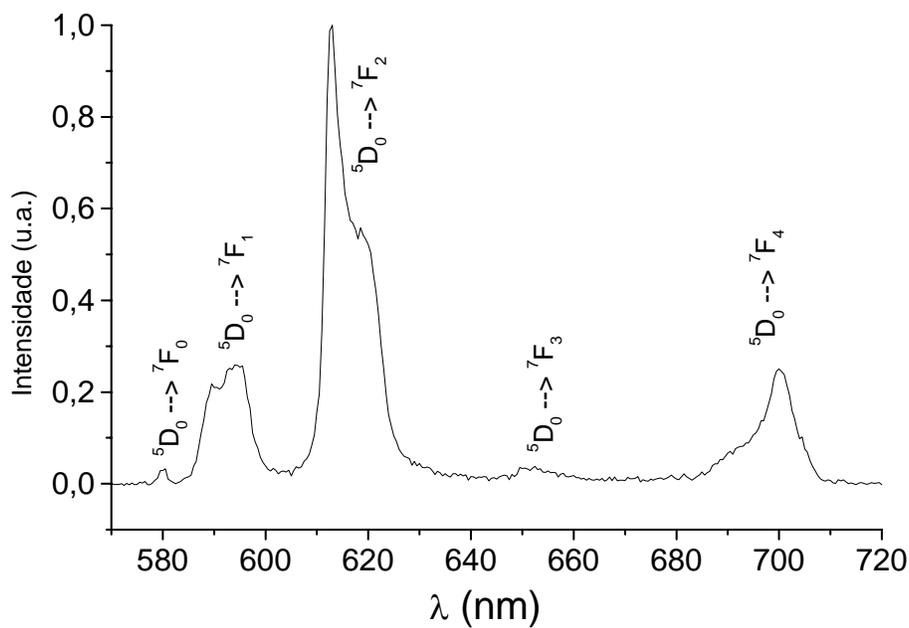
### **3.5.3 – CINÉTICA DA REAÇÃO DE CIANOSILILAÇÃO DE BENZALDEÍDO CATALISADA PELO COMPLEXO DIETILDITIOCARABAMATO DE EURÓPIO (44a)**

O entendimento do mecanismo catalítico é de fundamental importância para o desenvolvimento racional de novos catalisadores. Neste estudo, as propriedades fotoluminescentes do íon  $\text{Eu}^{3+}$  puderam ser convenientemente exploradas no entendimento do mecanismo catalítico da reação de cianosililação com o complexo  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ . Conforme discutido anteriormente, a presença dos ligantes ditiocarbamatos atuam como supressores da fotoluminescência do íon  $\text{Eu}^{3+}$ ,<sup>98,110</sup> portanto, a sua substituição por outras espécies que não atuam como supressores pode ser convenientemente estudada através do surgimento da fotoluminescência. Quando 1mmol de benzaldeído é adicionado a 10 mol% de  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ , no meio reacional, começa a surgir fotoluminescência característica do  $\text{Eu}^{3+}$ , indicando a substituição dos ânions ditiocarbamatos por moléculas de benzaldeído. Esta reação pôde ser acompanhada por espectroscopia de fotoluminescência e o resultado é mostrado na figura 26.

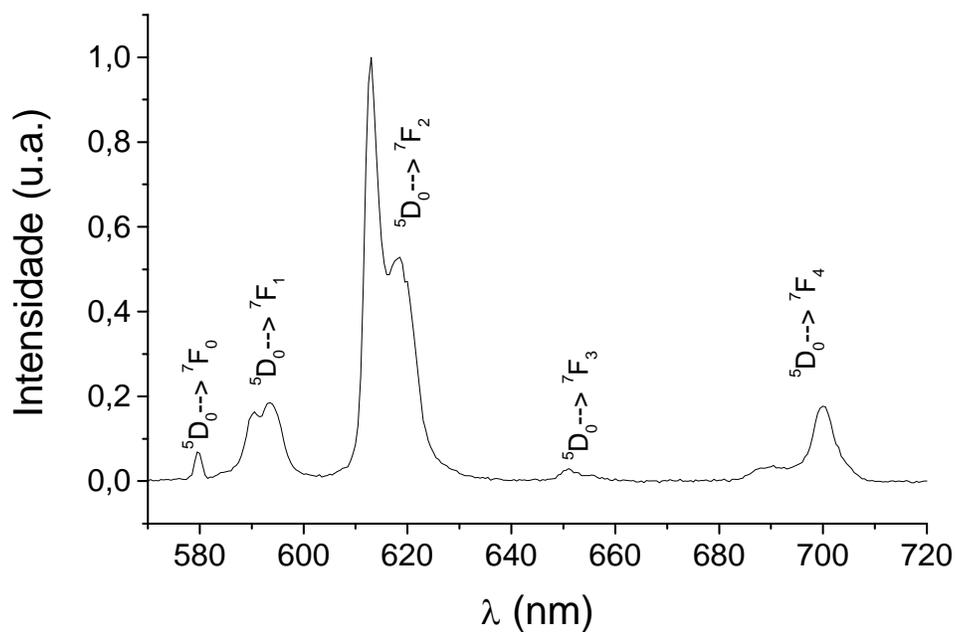


**Figura 26:** Intensidade de luminescência em função do tempo para a mistura de  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ :benzaldeído. Condições:  $\lambda_{\text{exc}} = 330\text{nm}$ ,  $\lambda_{\text{ems}} = 612\text{nm}$ , mistura na proporção 1:10

Na figura 26, observa-se nitidamente a formação de uma espécie emissora ao longo do tempo, caracterizando a substituição dos ânions  $\text{Et}_2\text{NCS}_2^-$  pelo benzaldeído. Apesar de o benzaldeído atuar como um ligante neutro e monodentado, é bastante razoável a reação de substituição dos ditiocarbamatos por este, devido à baixa afinidade dos íons  $\text{Ln}^{3+}$  que são ácidos duros por bases moles, como os ligantes contendo enxofre como doadores. Conforme mostrado na figura 26, a reação de substituição que dá origem ao intermediário fotoluminescente é completada depois de cerca de 50 min. Na figura 27, é mostrado o espectro de luminescência do sistema reacional após 100 min. A título de comparação, na figura 28 é mostrado o espectro de luminescência de uma mistura  $\text{EuCl}_3$ :benzaldeído:fenantrolina.(1:10:1)



**Figura 27:** Espectro de luminescência da mistura de  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ :benzaldeído após 100 min. Condições:  $\lambda_{\text{exc}} = 330\text{nm}$ ,  $\lambda_{\text{ems}} = 612\text{nm}$ , mistura na proporção 1:10



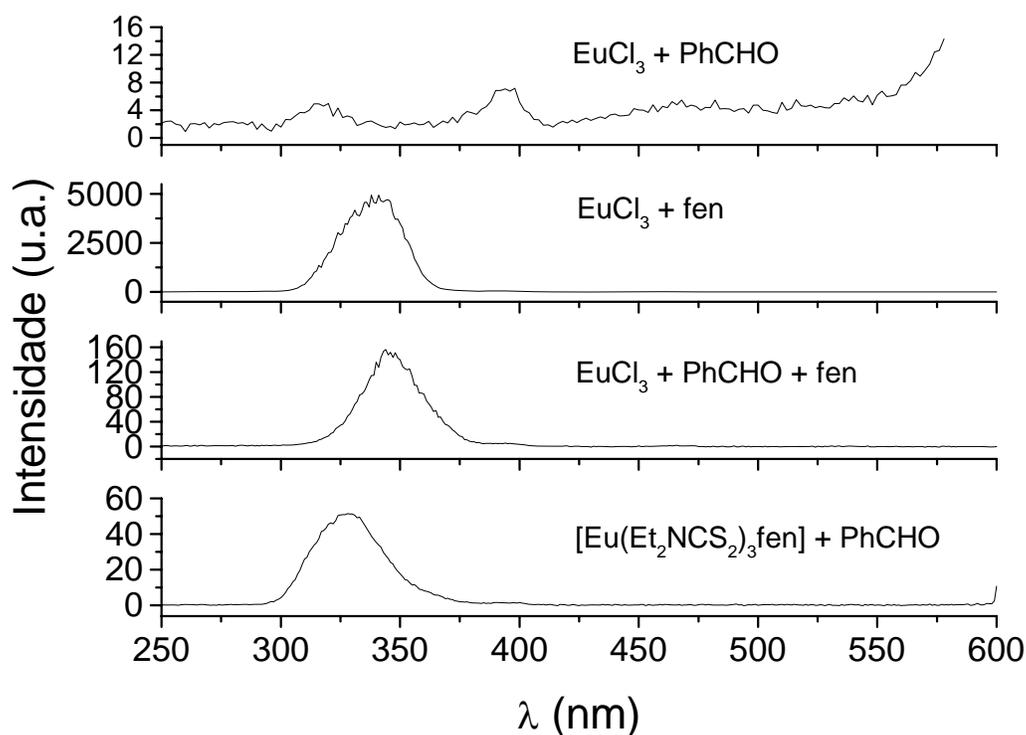
**Figura 28:** Espectro de luminescência da mistura de  $\text{EuCl}_3$ :benzaldeído:fenantrolina. Condições:  $\lambda_{\text{exc}} = 330\text{nm}$ ,  $\lambda_{\text{ems}} = 612\text{nm}$ , mistura na proporção 1:10:1.

O fato de haver a formação de um intermediário fotoluminescente, juntamente com a semelhança entre os espectros das figuras 27 e 28, indica que na reação investigada ocorre substituição completa dos ligantes ditiocarbamatos por moléculas de benzaldeído. Partindo desta observação, existem duas possibilidades a serem consideradas: a formação do intermediário  $[\text{Eu}(\text{O}=\text{CHPh})_n]^{3+}$  (**75a**) ou a formação do intermediário  $[\text{Eu}(\text{O}=\text{CHPh})_m\text{fen}]^{3+}$  (**75b**) com  $n$  e  $m$  provavelmente iguais a 8 e 6, respectivamente, dado que o número de coordenação 8 é o mais comumente observado em complexos de íons  $\text{Ln}^{3+}$ . No entanto, os espectros mostrados acima indicam que este intermediário apresenta uma baixa simetria em torno do íon  $\text{Eu}^{3+}$  pois a banda de emissão correspondente à transição  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$  só aparece em simetrias  $\text{C}_{nv}$ ,  $\text{C}_n$  e  $\text{C}_s$ .<sup>8</sup> Este resultado sugere que a molécula de 1,10-fenantrolina permanece coordenada ao íon central, já que as geometrias mais prováveis para o complexo  $[\text{Eu}(\text{O}=\text{CHPh})_8]^{3+}$  seriam dodecaédrica ( $\text{D}_{2d}$ ), antiprismática quadrada ( $\text{D}_{4d}$ ) ou prismática trigonal bicapuzada ( $\text{D}_{3h}$ )<sup>112</sup>

A fim de comprovar que a molécula de 1,10-fenantrolina permanece coordenada no intermediário luminescente, foi realizado o espectro de excitação do íon  $\text{Eu}^{3+}$ , monitorado na transição  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ , na mistura reacional  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]:\text{benzaldeído}$ , após 50 minutos de reação, e este foi comparado com os espectros de excitação para uma mistura de cloreto de  $\text{Eu}^{3+}$  com benzaldeído, na proporção de 1:10, com uma mistura do mesmo cloreto com a fenantrolina, na proporção de 1:1 e, finalmente, com uma mistura  $\text{EuCl}_3:\text{benzaldeído}:\text{fenantrolina}$  na proporção 1:10:1. Os resultados são mostrados na figura 29.

---

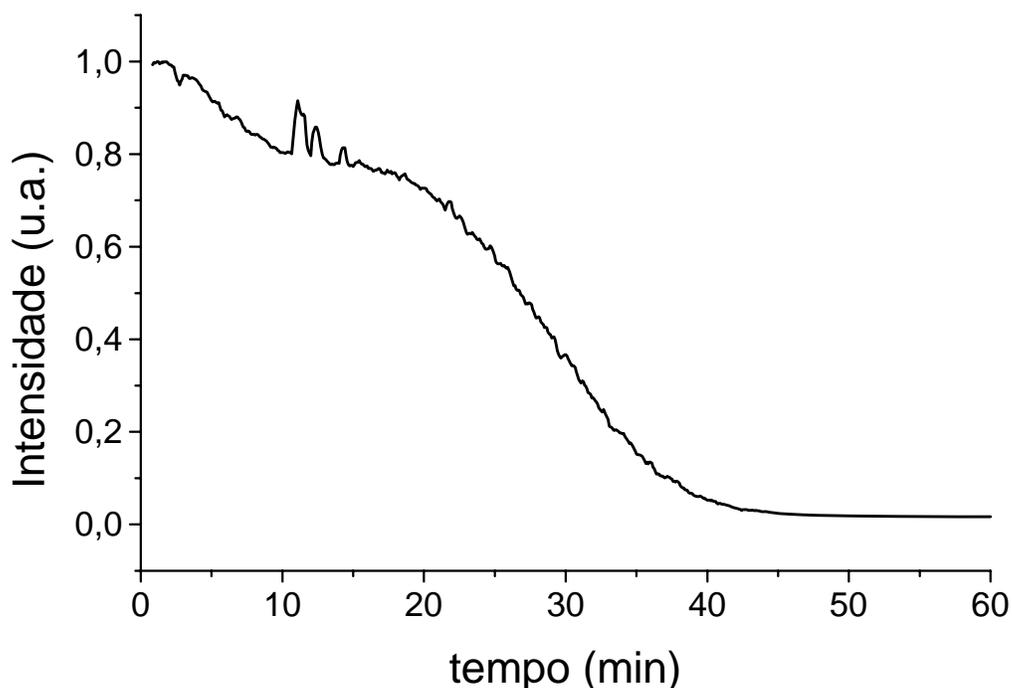
<sup>112</sup> L. C. Thompson, Handbook of Physics and Chemistry of Rare Earths, **1979**, 3, 209.



**Figura 29:** Espectros de excitação do íon  $\text{Eu}^{3+}$  monitorado em 612 nm, correspondente à transição  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ .

Uma comparação entre os espectros mostrados acima demonstra claramente que a molécula de 1,10-fenantrolina encontra-se coordenada ao íon  $\text{Eu}^{3+}$  no intermediário luminescente. A banda de excitação do íon  $\text{Eu}^{3+}$  entre 300 e 400 nm observada nas misturas onde este ligante está presente corresponde a uma transição  ${}^1\pi^* \leftarrow {}^1\pi$ ,<sup>98</sup> a partir da qual ocorre a excitação indireta do íon metálico via transferência de energia. Esse processo de excitação indireta é o comumente chamado de efeito antena, onde no caso a antena é a 1,10-fenantrolina.

Uma vez identificado o intermediário luminescente como sendo  $[\text{Eu}(\text{O}=\text{CHPh})_n\text{fen}]^{3+}$ , provavelmente  $n$  igual a 6, a reação de cianisilação do benzaldeído envolvendo este intermediário também foi investigada via espectroscopia de luminescência. Após a adição de TMSCN à mistura de  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ :benzaldeído, após 50 minutos que o tempo necessário para a formação **75b**, (vide figura 26), a intensidade de luminescência do íon  $\text{Eu}^{3+}$  foi analisada em função do tempo, monitorando-se a transição  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ . Os resultados são mostrados na figura 30.

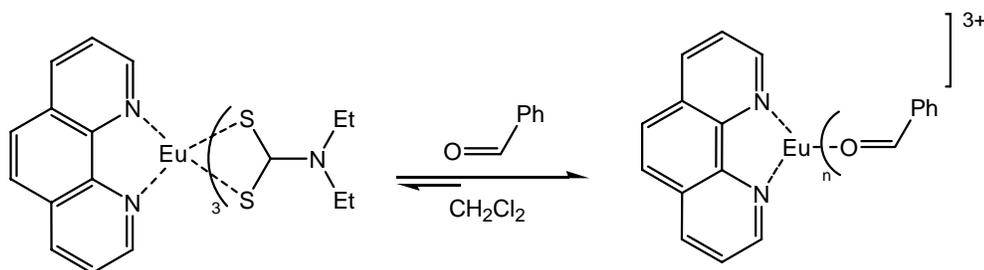


**Figura 30:** Intensidade de luminescência em função do tempo para a mistura de  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ :benzaldeído:TMSCN. Condições:  $\lambda_{\text{exc}} = 330\text{nm}$ ,  $\lambda_{\text{ems}} = 612\text{nm}$ , mistura na proporção 1:10:15. O TMSCN foi adicionado à mistura  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ :benzaldeído após 50 minutos de reação.

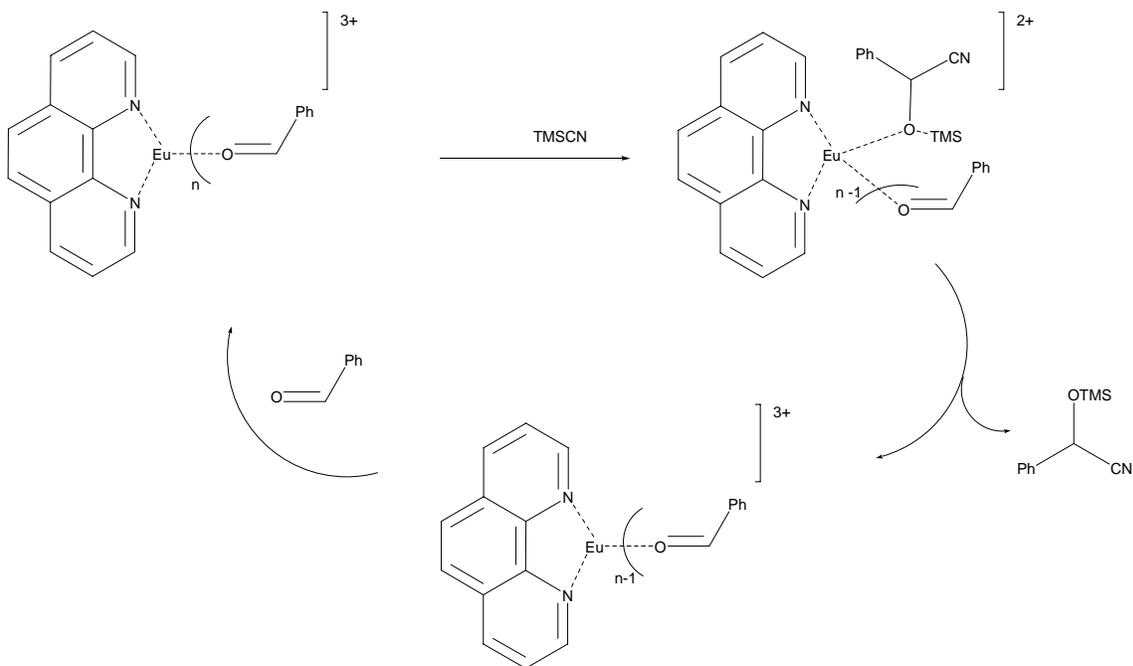
Na Figura 30, está representado a reação do intermediário  $[\text{Eu}(\text{O}=\text{CHPh})_n\text{fen}]^{3+}$  com TMSCN. Inicialmente, esse intermediário é consumido, provavelmente dando origem a espécies do tipo  $[\text{Eu}(\text{O}=\text{CHPh})_{n-x}(\text{TMSO}(\text{CN})\text{CHPh})_x\text{fen}]^{3+}$ . É importante notar que um regime estacionário parece ser estabelecido entre aproximadamente 10 e 20 minutos de reação, que deve estar associado ao estabelecimento do equilíbrio entre essas duas espécies. No entanto, dado que não há capacidade íon coordenante de um oxigênio protegido, as moléculas de cianidrinias podem ser substituídas gradativamente pelos ânions ditiocarbamatos regenerando, no final, o catalisador praticamente não luminescente  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ . Com base na figura 30, pode se inferir que essa etapa da troca das cianidrinias pelos ânions ditiocarbamatos se dá efetivamente entre 20 e 40 minutos de reação da mistura  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ :benzaldeído com o TMSCN.

A partir do conjunto de dados espectroscópicos descritos acima, é mostrado no esquema abaixo um possível mecanismo para a reação de cianossilação de benzaldeído usando o catalisador  $[\text{Eu}(\text{Et}_2\text{NCS}_2)_3\text{fen}]$ .

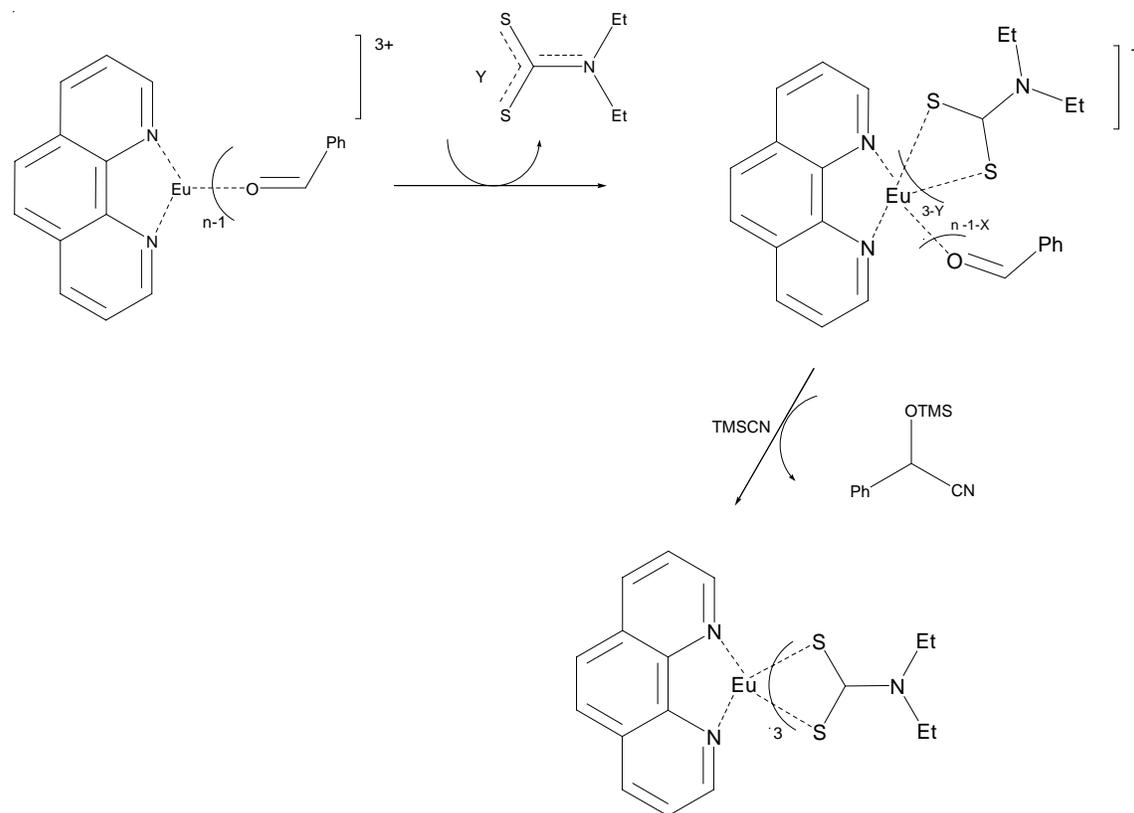
Na etapa de inicialização ocorre o seguinte equilíbrio:



O ciclo catalítico da reação envolve a formação do intermediário  $[\text{Eu}(\text{OCHPh})_{n-1}\text{Fen}]^{3+}$ , através da eliminação de uma molécula de cianidrina.



O ciclo catalítico prossegue até que a concentração de benzaldeído torne-se suficientemente baixa. Neste estágio, é razoável propor que os ânions ditiocarbamatos voltem a coordenar-se ao íon  $\text{Eu}^{3+}$  conforme indicado a seguir:



As etapas descritas nesta etapa de finalização da reação estão associadas à extinção da fotoluminescência, que pode ser observada na Figura 30 após 60 minutos de reação.

A partir dos resultados apresentados, pode-se observar que os complexos ditiocarbamatos de lantanídeos são eficientes catalisadores em reações de adição simétrica e assimétrica de cianeto a aldeídos. Ademais, estes complexos apresentam um elevado potencial de aplicação em outras reações envolvendo catálise em síntese orgânica, onde a estrutura do catalisador e o mecanismo catalítico da reação podem ser efetivamente estudados através dos processos de fotoluminescência e de supressão da mesma.

# *Conclusões e Perspectivas*

## 4.0-Conclusões e Perspectivas

### 4.1- Conclusões

Foram projetados, para este trabalho, compostos de coordenação quirais contendo íons lantanídeos como centro metálico visando a obtenção de eficientes catalisadores para síntese assimétrica. Neste contexto, é apresentado como principais conclusões:

- Os derivados quirais (S)-(-)-mentila-*p*-Toluenosulfóxido- **30** e (R)-(+)-metil-*p*-toluenolsulfóxido - **32** foram sintetizados e utilizados como precursores nas sínteses dos ligantes a base de sulfóxidos.
- Uma nova rota sintética para a preparação de compostos  $\beta$ -ceto-sulfóxidos (**19a-e**) foi desenvolvida e mostrou-se mais eficiente que métodos já descritos na literatura.
- Os compostos piridilsulfóxidos (**20a** e **20b**) foram sintetizados e aplicados como ligantes quirais juntamente com sais de európio na reação de adição assimétrica de TMSCN a benzaldeído, entretanto, não foi observado enantioseletividade na cianoidrina formada. Quando estes compostos foram aplicados como indutores quirais na reação de adição de organozinco a aldeído, observou-se a formação dos produtos de adição com excessos enantioméricos moderados.
- Os compostos **19e**, **20a** e **20b** foram aplicados como indutores quirais na reação de TMSCN a aldeído com  $\text{Ti}(\text{i-PrO})_3$  a baixas temperaturas, entretanto, apenas o composto **19e** atuou como indutor, levando à formação de fenilcianoidrina (**35**) com baixo excesso enantiomérico.
- O Complexo dietilditiocarbamato de európio (**44a**) foi utilizado como fonte de íon lantanídeo para a preparação de novos complexos quirais. Ligantes sulfóxidos não atuaram como boas bases de Lewis e, portanto não substituíram os ligantes ditiocarbamatos complexados ao íon  $\text{Eu}^{3+}$ . Já os aminoácidos *N*-tosilados eficientemente substituíram os ligantes ditiocarbamatos e um novo complexo de lantanídeo quiral foi formado. A

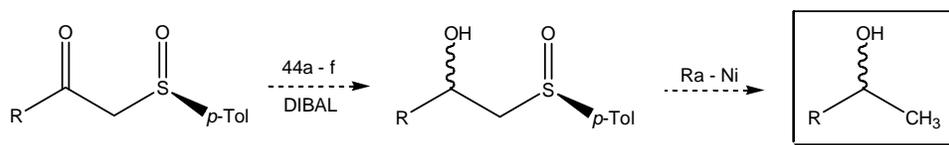
sua formação pode ser acompanhada pela intensa luminescência no vermelho.

- Este novo complexo formado entre o aminoácido (S)-*N-p*-tosila-L-fenilalanina (**21b**) e o complexo dietilditiocarbamato de európio (**44a**) eficientemente catalisou a reação de adição assimétrica de TMSCN a aldeídos a temperatura ambiente, levando a formação de cianoidrinas com rendimentos e excessos enantioméricos elevados.
- O complexo formado a partir de (S)-*N-p*-tosila-L-fenilalanina (**21b**) e o dietilditiocarbamato de európio (**44a**) também atuou como catalisador na reação de adição de hidreto a cetonas pró-quirais, levando à formação de álcoois correspondentes com excessos enantioméricos baixos.
- Uma série de complexos ditiocarbamatos de lantanídeos atuou efetivamente como ácidos de Lewis na reação de adição de TMSCN a aldeídos e cetonas alifáticas, sendo o complexo de Itérbio o que proporcionou a reação em menor tempo, apenas 6 horas a temperatura ambiente.
- Utilizando o método da diluição estequiométrica e da variação contínua (Método de Job) foi possível determinar a espécie formada em solução a partir da reação do complexo **44a** e o aminoácido **21b**. Este complexo formado em solução apresentou a proporção 1:3 respectivamente.
- Através dos processos de transferência de energia ligante→metal foi possível acompanhar a cinética da reação de adição simétrica de TMSCN ao benzaldeído catalisada pelo complexo **44a**. Através deste estudo foi possível racionalizar os intermediários catalíticos da reação através das curvas de luminescência.

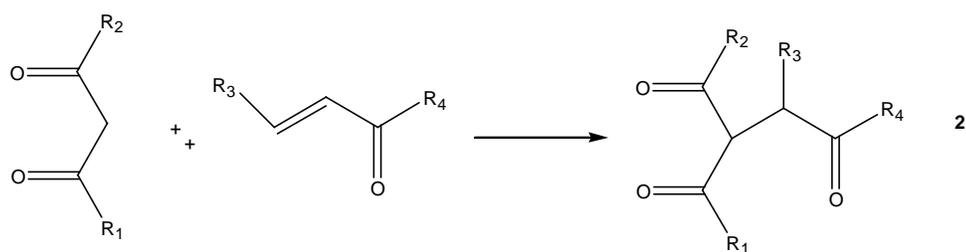
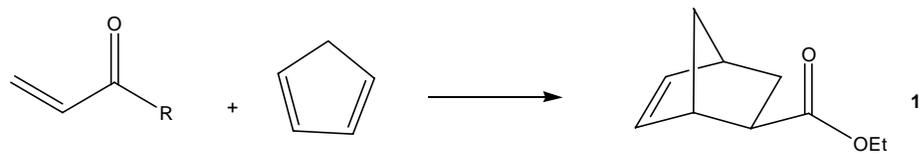
## 4.2- Perspectivas

Visamos dar continuidade a este trabalho, sugeriu-se as seguintes propostas para futuros trabalhos:

- Isolar e determinar a estrutura cristalina do complexo formado a partir da (S)-N-tosil-Fenilalanina (**21b**) e o dietilditiocarbamato de európio (**44a**).
- Estudar o efeito do íon lantanídeo na enantioseletividade da reação de adição de hidreto a cetonas pró-quirais, usando outros ditiocarbamato, tais como Yb<sup>3+</sup>, Tb<sup>3+</sup>, Gd<sup>3+</sup>, Nd<sup>3+</sup> e Er<sup>3+</sup>.
- Aplicar a metodologia desenvolvida na preparação β-ceto-sulfóxidos para outras cetonas alifáticas cíclicas, a fim de estudar a diastereoseletividade da reação e comparar a outros métodos descritos na literatura. Determinar os excessos enantioméricos e a rotação óptica de todos os compostos sintetizados.
- Aplicar os complexos ditiocarbamatos de lantanídeos como ácidos de Lewis na reação de redução assimétrica de β-ceto-sulfóxidos na presença de DIBAL visando a obtenção de álcoois quirais e comparar a diastereoseletividade da reação com métodos descritos na literatura que usam outros sais de íons lantanídeos.



- Ampliar o estudo da reação de adição de dietilzinco a aldeídos na presença de piridil-sulfóxidos.
- Aplicar o catalisador formado a partir da (S)-N-p-tosila-L-fenilalanina (**21b**) e o dietilditiocarbamato de európio (**44a**) em outras reações de catálise assimétrica, tais como, reações de cicloadição de Diels-Alder (**1**) e adição de Michael a compostos 1,3-dicarbonílicos (**2**).



# *Procedimento Experimental*

## 5.0 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 5.1- GENERALIDADES

Os solventes foram purificados de acordo com métodos usuais.<sup>113</sup> O Tetraidrofurano e éter etílico foram tratados com sódio usando benzofenona como indicador e destilados sob uma atmosfera de argônio imediatamente antes do uso. Diclorometano foi seco em pentóxido de fósforo e destilado sob atmosfera de argônio. A Piridina, Benzilamina e 2-picolina foram destilados em presença de pastilhas de KOH e sob atmosfera de Argônio. O composto 2-aminopiridina foi recristalizado em éter diisopropílico. O Cloreto de tionila foi destilado sob atmosfera de Argônio. Tolueno foi destilado sob sódio e Etanol destilado com fitas de Mg, usando I<sub>2</sub> como indicador. Os aldeídos e as cetonas foram purificados através de destilação sob atmosfera de Argônio. Os solventes foram evaporados em um rotoevaporador *Büchi*, operando a pressão reduzida (~12mmHg) e o solvente remanescente evaporou-se utilizando bomba de alto vácuo.

Temperaturas em torno de -78°C foram alcançadas através de uma mistura de gelo seco e acetona e temperaturas a 0 a -5°C, através de uma mistura de gelo picado e NaCl. A concentração de *n*-butillitio foi determinada através de titulação com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.<sup>114</sup> Purificações através de cromatografia em coluna foram realizadas com sílica-gel Merk (230-400 Mesh -Aldrich ou Merk). Cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de alumínio de sílica-gel 60 F<sub>254</sub> Merck. Para revelação, as placas colocadas em luz ultravioleta, vapor de iodo, vanilina, ácido fofomolibidênico e ninidrina.

Os espectros de ressonância magnética nuclear registrados no aparelho *Varian Unity Plus* (300 MHz ) em solventes deuterados, como CDCl<sub>3</sub>, DMSO-D<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O. Os espectros de absorção na região do infravermelho foram realizados no espectrofotômetro *Brucker IFS66 FT-IR* em pastilhas de KBr. Os espectros de massa com impacto de elétrons (70eV) foram obtidos no aparelho *Finnigan Mat CG-MS* coluna *DB-5MS* e Shimadzu GC-MS QP5050A. Determinação de excesso enantiomérico realizados no aparelho de cromatografia gasosa

---

<sup>113</sup> Perrin, D. L.; Amadorego, W. L.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemical*, Pergamon, Press, Oxford, **1996**.

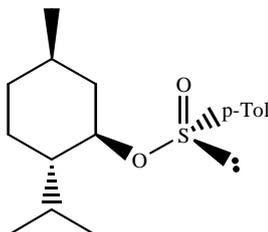
<sup>114</sup> Waston, S. C. Eastham, J. F., *J. Organomet. Chem.*, **1967**, 9, 165.

Shimadzu GC-17A, usando uma coluna quiral de  $\beta$ -ciclodextrina Chirasil-Dex CB (25m x 0,25mm) do laboratório de biocatálise da universidade de São Paulo (USP). Determinação da rotação óptica realizou-se no aparelho. JASCO DIP-378 da universidade de São Paulo (USP). Os espectros de luminescência foram obtidos no equipamento fluorímetro de multifrequência -ISS-k2, um sistema instrumental constituído por uma lâmpada de Xe/Hg de alta pressão com 300W de potência, como fonte de radiação UV-Visível, um monocromador de excitação (Thermo Oriel - resolução 0.1 nm) e emissão de alta resolução (0,1 Å) e um tubo fotomultiplicador com detector acoplado a uma interface de aquisição de dados VINCI.

Os compostos que aqui não estão descritos foram obtidos comercialmente.

## 5.2 - REAÇÕES

### 5.2.1- [1*R*, 2*S*, 5*R*, *S*<sub>s</sub>]-(-)- *p*-TOLUENOSULFINATO DE MENTILA (30)<sup>115</sup>



Em um balão de três bocas equipado com dois funis de adição de 50 mL e agitação mecânica, sob atmosfera de nitrogênio, colocou-se o *p*-toluenosulfonato de sódio [20g, 0,1 mol (previamente seco sob vácuo à 50°C durante 12 h)] e em seguida adicionou-se éter etílico seco (80 mL). O balão foi resfriado a 0°C e adicionou-se cloreto de tionila (10,9 mL, 0,1 mol) recentemente destilado ao funil de 50mL. Realizou-se a adição do cloreto de tionila durante um período de 30 minutos e o funil foi lavado com éter etílico seco (10 mL). A passagem de argônio foi interrompida e o sistema foi mantido fechado e sob agitação por mais 14 horas à temperatura ambiente. Uma solução de (-) mentol (15,8g, 0,1 mol) em éter etílico seco (50 mL) via cânula para o funil de adição e uma solução de piridina (12,1 mL, 0,15 mol) em éter etílico seco (20 mL) via cânula para o outro funil de

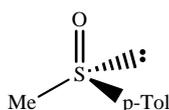
<sup>115</sup> Holub, D. *Tese de Doutorado*, Universidade de Michigan, Ann Arbor, EUA, 1995

adição. Resfriou-se o balão a 0°C e os reagentes foram adicionados simultaneamente, de modo que fossem consumidos ao mesmo tempo. Agitou-se a mistura heterogênea formada durante 3 horas a temperatura ambiente e após este período resfriada novamente a 0°C, seguida da adição de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (90 mL) em porções de 10 mL cada.

A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etila (50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub> e filtrada. Evaporou-se o solvente e o sólido branco obtido foi submetido ao processo de epimerização com adição de 3-5 gotas de HCl concentrado e posteriormente aquecido a 50°C durante 30 minutos e posto no freezer para cristalizar. O produto cristalizado foi coletado e o óleo remanescente foi novamente diluído em acetona e posto para cristalizar. Repetiu-se este processo quatro vezes e o óleo remanescente foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo-se com uma mistura de hexano:acetato de etila (65:35). Obtidos 28.46g, 85% de cristais em forma de agulha.

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,5(m, 4H, *J*=8,0 Hz), 4,1(dt, 1H, *J*<sub>1</sub>=10,8 Hz, *J*<sub>2</sub>= 4,5 Hz), 2,4(s, 3H), 2,4-2,2(m, 1H), 2,2-2,1(m, 1H), 1,7(m, 2H), 1,5-1,4(m, 1H), 1,4-1,3(m, 1H), 1,2(q, 1H, *J*=12,1 Hz), 1,0(d, 3H, *J*=10,1 Hz), 0,9(d, 3H, *J*=6,5 Hz), 0,8(d, 3H, *J*=7,1 Hz), 1,1-0,8(m, 24H). **RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 143,2, 142,3, 129,6, 125,0, 80,1, 47,8, 42,9, 34,0, 31,7, 25,2, 23,1, 22,0, 21,5, 20,8, 15,1. **IV (KBr, ν(cm<sup>-1</sup>)):** 2950, 2922, 2864, 1454, 1132, 1080, 955. **GC-MS (m/e, %):**157(10), 139(60), 97(15), 95(17), 91(30), 83(100%), 81(30), 71(15), 69(40), 57(30), 55(32), 43(10), 41(20) **Pf (°C):** 105-106,5[ literatura 105-106].

### 5.2.2- (+)(*R*)-METIL-*p*-TOLUENO SULFOXIDO( 32)<sup>84</sup>

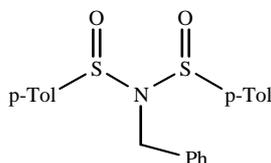


Em um balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de Ar, Adicionou-se Mg (49mg, 2,04mmol), um cristal de I<sub>2</sub> e éter etílico (30mL). Cuidadosamente adicionou-se CH<sub>3</sub>I (0,10mL, 1,7mmol) lentamente

e a temperatura da reação manteve-se controlada com um banho de gelo. Em outro balão de três bocas equipado com agitação mecânica, e sob atmosfera de Ar, adicionou-se [1*R*, 2*S*, 5*R*, *S*<sub>5</sub>]-(-)- *p*-toluenosulfinato de mentila (200mg, 0,7mmol) e éter etílico seco (30 mL). A temperatura da solução foi baixada à –30°C e posteriormente adicionou-se via cânula a solução de brometo de metil magnésio. Após o término da adição a mistura permaneceu sob agitação durante 4h a –30°C e posteriormente efetuou-se a hidrólise da reação pela adição de uma solução supersaturada de cloreto de amônio (20 mL). A fase orgânica foi isolada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com uma solução saturada de NaCl (20 mL), secas com MgSO<sub>4</sub> e filtradas. O solvente foi evaporado e o óleo residual purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se inicialmente com éter etílico para recuperação de (-) mentol e a seguir com acetato de etila. Obtidos 90mg, 80% sólido branco.

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,5(d, 2H, *J*=8,2 Hz), 7,3(d, 2H, *J*=8,2 Hz), 2,7(s, 3H), 2,4(s, 3H), **RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 142,4, 141,4, 129,9, 123,4, 43,9, 21,3. **GC-MS (m/e, %):** 154(M<sup>+</sup>, 99), 139(100), 138(47), 91(30), 77(32), 65(30), 63(14). **IV (KBr, ν(cm<sup>-1</sup>)):** 2928, 1592, 1490, 1046. **Pf (°C):** 43-44[ literatura 42-43<sup>84</sup>].

### 5.2.3- N,N-BENZILAMINA-DI-*p*-TOLUENO SULFOXIDO (MESO)-(18a)

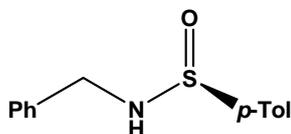


Em um balão de três bocas equipado com dois funis de adição de 50 mL e agitação mecânica, sob atmosfera de Ar, foi colocado o *p*-toluenosulfinato de sódio [3g, 15 mmol (previamente seco sob vácuo à 50°C durante 12 h)] e em seguida adicionou-se éter etílico seco (25 mL). Resfriou-se o balão a 0°C e adicionou-se o cloreto de tionila (1,63 mL, 23 mmol) recentemente destilado no funil de adição de 25mL durante 30 minutos. A passagem de Ar foi interrompida e

a mistura reacional permaneceu fechado e sob agitação por mais 20 horas à temperatura ambiente. Conectou-se o nitrogênio e transferiu-se benzilamina (0,81mL, 7,5mmol) em éter etílico seco (5 mL) via cânula para o funil de adição, enquanto uma solução de piridina (1,86 mL, 23mmol) em éter etílico seco (5 mL) transferiu-se via cânula para o outro funil de adição. O balão foi resfriado a 0°C e os reagentes adicionados simultaneamente, de modo que fossem consumidos ao mesmo tempo. A mistura heterogênea formada foi então agitada durante 3 horas a temperatura ambiente e após este período resfriada novamente a 0°C, seguida da adição de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com solução 0,1N de HCl até pH 3,0 para eliminar o excesso de benzilamina e em seguida lavou-se com uma solução 0,1N de NaHCO<sub>3</sub> para neutralização e com solução saturada de NaCl (10 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL) e as fases orgânicas combinadas secas com MgSO<sub>4</sub> e filtrada. O solvente foi evaporado e o óleo residual purificou-se por cromatografia de sílica gel eluindo-se com uma mistura de hexano:acetato (50:50). Obtidos 1.6g, 55% de cristais brancos.

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,0(d, 4H), 7,8(d, 4H) 7,2(m,10H), 4,2(m, 4H), 2,6(s, 3H), 2,5(s, 3H). **CG:-MS(m/e, %)** 278 (19), 155 (17), 139 (100), 123 (27), 109 (16), 91 (87), 77 (27), 65 (32).

#### 5.2.4 - N- BENZILAMINA-*p*-TOLUENO SULFOXIDO-( 31)

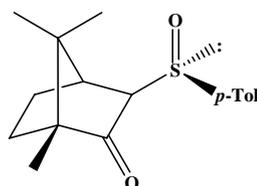


Em um balão de duas bocas equipado com agitação mecânica, sob atmosfera de Ar, colocou-se THF seco (20mL) e resfriou-se o balão a temperatura de -30°C e adicionou-se n-BuLi recentemente titulado (0,42mL, 0,71mmol) e diisopropilamina, recentemente destilada (0,10mL, 0,71mmol). Adicionou-se benzilamina (51 μL, 0,47mmol) em THF (5mL) ao LDA à -30°C e a mistura permaneceu sob agitação por mais 15 minutos. Resfriou-se o balão a -70°C e adicionou-se [1*R*, 2*S*, 5*R*, *S<sub>S</sub>*]-(-)- *p*-toluenosulfonato de mentila (119mg,

0,39mmol) em THF(10mL). A mistura homogenia formada permaneceu sob agitação durante 1 hora a  $-70^{\circ}\text{C}$  e mais 2 horas até atingir a temperatura ambiente. O mistura reacional foi resfriada a  $0^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). A fase orgânica foi isolada e a fase aquosa extraída com com acetato de etila (20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$  e filtrada. Evaporou-se o solvente e o sólido residual foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo-se com uma mistura de Ciclohexano:Acetato (50:50). Obtidos 57.5mg, 50% de um sólido branco.

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,6(d, 2H), 7,3-7,2(m, 7H), 4,2(dd, 1H,  $J = 13,5$ ), 3,8(dd, 1H,  $J=13,2$ ), 2,4(s, 3H), **RMN<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 141,3, 140,6, 137,7, 129,5, 128,5, 128,2, 127,5, 125,9, 44,4, 21,3; **IV:** 3330, 2980, 2920, 2860, 1595, 1485, 1450, 1390, 1075, 1055, 1020,  $810\text{ cm}^{-1}$  **CG:-MS(m/e, %):** 227 (13), 197(52), 155 (17), 139 (100), 123 (27), 109 (16), 91 (87), 77 (27), 65 (32). **P.F(<sup>o</sup>C):** 77-79

#### 5.2.5 $-1(R)$ -1,7,7-TRIMETILBICICLO[2.2.1]-2-OXO 3-( $R$ )-*p*-TOLUENO SULFOXIDO (19e) – MÉTODO 1

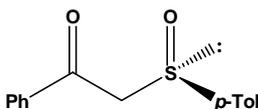


Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, colocou-se 10 mL de THF seco e preparou-se LDA, através da adição de diisopropilamina ( 0,92 mL, 6,58 mmol) e *n*-BuLi 0,87M (7,5mL, 6,58mmol) a uma temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ , em seguida dissolveu-se (1R) (+)-cânfora (0,5g, 3,29mmol) em THF em um outro balão também sob atmosfera de argônio que foi transferida via cânula para o balão reacional contendo LDA. Manteve-se a reação a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 15 minutos. Adicionou-se via cânula ao balão reacional, (S)-(-)-sulfinato de mentila (0,96g, 3,29mmol) dissolvido em THF em outro balão sob atmosfera de argônio. Manteve-se a reação a  $-78^{\circ}\text{C}$  por mais 30 minutos e por mais 1 hora até atingir a temperatura ambiente. A reação foi hidrolisada com água e extraída com acetato

de etila. A fase orgânica isolada foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e filtrada. O solvente foi evaporado e o sólido residual purificado por cromatografia de sílica gel eluindo-se com uma mistura de Ciclohexano:Acetato (50:50). (70:30). Obtidos 0.81g, 85% de um sólido branco.

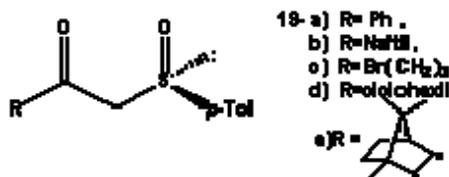
**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,6(d, 2H); 7,3(d, 2H); 3,7(m, 1H); 2,6(t, 1H); 2,4(s, 3H); 2,3(m, 1H); 2,0(m,1H); 1,8(td, 1H) ; 1,6(m, 1H) ; 1,0(s, 3H); 0,9(s, 3H); 0,8(s, 3H) **RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 142,2, 139,7, 129,8, 125,6, 74,1, 59,5, 46,2, 45,8, 30,2, 21,7, 21,5, 19,4, 18,7, 9,4.  $\alpha_D = +65,5$ .

### 5.2.6 – (R)- 2-FENACILA *p*-TOLUENO SULFOXIDO– (19a) -MÉTODO 1



Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, contendo (R)-metila- *p*-toluenosulfóxido (160mg, 1,03mmol) adicionou-se 5mL de THF seco e a mistura resfriada  $-78^\circ\text{C}$ . Em seguida adicionou-se n-BuLi 1,52M ( 1,35mL, 2,06mmol) e a mistura permaneceu sob agitação constante a baixa temperatura por 15 minutos. Após este tempo adicionou-se benzoato de etila (0,22mL, 1,54mmol) e a reação foi mantida a  $-78^\circ\text{C}$  por mais 30 minutos e por mais 1 hora até atingir a temperatura ambiente. A reação foi hidrolisada com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica isolada foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e filtrada. O solvente foi evaporado e o sólido residual purificado por cromatografia de sílica gel eluindo-se com uma mistura de Ciclohexano:Acetato (50:50). Obtidos 0.2g, 75% de um sólido amarelo

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.89 (m, 2H), 7.6-7.3 (m, 7H), 4,57 (d, 1H,  $J=14,4$  Hz), 4,29 (d, 1H,  $J=14,4$  Hz), 2,39 (s, 3H).

5.2.7– CETO- 2-(*R*)- *p*-TOLUENO SULFOXIDO (19a –19e) – MÉTODO 2

Em um balão de reação de duas bocas acoplado ao condensador de refluxo e sob atmosfera de Ar, colocou-se NaH (14,68mg, 0.612mmol) e 20mL de ciclohexano seco. A mistura foi mantida sob agitação constante e aquecida até temperatura de refluxo. Em outro balão reacional, misturou-se a cetona (0,51mmol) e o éster (*S*)-(-)-sulfinato de mentila (300mg, 1.02mmol) em ciclohexano e transferiu-se esta mistura através de cânula para o primeiro balão sob refluxo. A mistura permaneceu sob refluxo por 1 hora e após atingir a temperatura ambiente foi resfriada com gelo picado e adicionou-se uma mistura de ácido acético: água(1:1) sob agitação. A fase orgânica foi isolada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (15 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO<sub>4</sub> e filtrada. Evaporou-se o solvente e o sólido residual foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel eluindo-se com uma mistura de Ciclohexano:Acetato (80:20).

**(*R*)- 2- FENACILA-*p*-TOLUENO SULFOXIDO (19a)** – Obtidos 96mg, 89% de um sólido amarelo. Dados espectroscópicos já descritos.

**(*R*)- 2'- NAFTILA-*p*-TOLUENO SULFOXIDO (19b)** – Obtidos 84mg, 93% de um sólido amarelo. **RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,3(s, 1H), 7,9-7,8(m, 4H), 7,6-7,5(m, 4H), 7,3-7,2(m, 2H), 4,7(d, 1H, *J* =13,8 Hz ), 4.4(d, 1H, *J*=13,8 Hz) , 2,3(s, 3H). **RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 191,1, 142,2, 139,9, 135,9, 133,4, 132,2, 131,4, 130,0, 129,8, 129,2, 128,7, 127,8, 127,0, 124,3, 132,6, 66,1, 21,4.

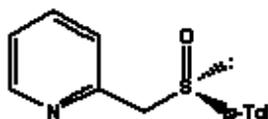
**(*R*)-2- PROPILBENZILA-*p*-TOLUENO SULFOXIDO (19c)** – Obtidos 70.45mg, 90% de um . **RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,5(d, 2H, *J*= 8,4Hz), 7,2-7,3(m, 7H), 4,45(s, 2H), 3,7-3,8(dd, 2H, *J*=13,8 Hz), 3,4 (t, 2H, *J*= 5,8Hz), 2.5-2.6(m, 2H), 2.4(s, 3H), 1.1-1.2(q, 2H) **RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 201,5, 142,1, 138,1, 130,0, 128,3, 127,6, 124,0, 100,0, 72,8, 68,8, 68,1, 41,8, 23,5, 21,4.

**(*R*)-2-CICLOHEXILA- *p*-TOLUENO SULFOXIDO (19d)**– Obtidos 116mg, 96% de um óleo incolor. Como mistura de diastereoisômeros **RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

7,5(d, 2H), 7,3(d, 2H), 3,6-3,5 (m, 1/3-2H) 3,4-3,3(m, 1/68H-2H), 2,35(s, 3H) 2,6-1,5(m, 7H) **RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 205,4, 144,7, 138,9, 129,8, 129,7, 125,2, 124,7, 74,5, 73,2, 42,9, 42,4, 27,8, 26,5, 24,9, 23,1, 22,7, 21.

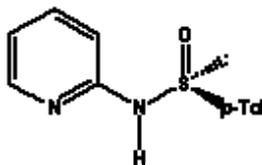
**(R)-1,7,7-TRIMETILBICICLO[2.2.1]-2-OXO-3-(R)-*p*-TOLUENO SULFOXIDO (19e)** - Obtidos 138mg, 94% de um sólido branco. Dados espectroscópicos já descritos .

### 5.2.8 – (R)-2-METILPIRIDINA- *p*-TOLUENO SULFOXIDO– 20a



Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, colocou-se 15mL de THF seco e foi preparado LDA, através da adição de diisopropilamina (1,6mL, 11,29mmol) e n-BuLi 1,52M(7,42 mL. 11,29mmol) a uma temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se a 2-picolina (0,525mL, 5,64mmol) recentemente destilada ao balão reacional e a mistura permaneceu  $-78^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos. Transferiu-se via cânula (S)-(-)-sulfinato de mentila (1,66g, 5,64mmol) dissolvido em THF seco em um outro balão para o balão reacional e a mistura permaneceu sob agitação a mesma temperatura por mais 30 minutos e por mais 1 hora até atingir a temperatura ambiente. A reação foi hidrolisada com água e a fase orgânica isolada. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (40 mL) e as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO<sub>4</sub> e filtradas. O solvente foi evaporado e o sólido residual foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo-se com uma mistura de Ciclohexano:Acetato (50:50). Obtidos 1,008g, 87% de um sólido amarelo.

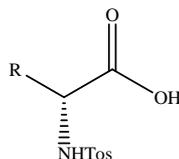
**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,54(m, 1H), 7,6(dt, 1H,  $J=2,1$ ; e 7,8 Hz), 7,4(d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,2 (d, 2H,  $J=9,3$  Hz), 7,2- 7,3(m, 2H), 4,3(d, 1 H,  $J=12,3$  Hz) 4,2(d, 1H,  $J=12,3$  Hz), 2,4(s, 3H), **RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 150,5, 149,5, 141,4, 139,6, 129,5, 125,1, 123,8, 122,7, 65,5, 21,2. **IV (cm<sup>-1</sup>):** 1700 (C-S), 1044 (SO). **P.F.( °C):** 99-97 ,  $\alpha_D = +288$ .

5.2.9 - (R)-2 -AMINOPIRIDINA-2-*p*-TOLUENO SULFÓXIDO– 20b

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, contendo t-butóxido de potássio (1,19g, 10.64mmol) adicionou-se 40mL de THF seco e resfriou-se a mistura a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Transferiu-se via cânula a 2-aminopicolina recristalizada (500mg, 5,32mmol) dissolvida em THF seco em outro balão para o balão reacional e a mistura permaneceu nesta temperatura por mais 15 minutos. Posteriormente, transferiu-se via cânula (S)-(-)-sulfinato de mentila (1,56g, 5,32mmol) dissolvido em THF seco em para o balão reacional e a mistura permaneceu sob agitação a mesma temperatura por mais 30 minutos e por mais 1 hora até atingir a temperatura ambiente. A reação foi hidrolisada com água e a fase orgânica isolada. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (40 mL) e as fases orgânicas foram combinadas, secas com  $\text{MgSO}_4$  e filtradas. O solvente foi evaporado e o sólido residual foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo-se com uma mistura de Ciclohexano:Acetato (50:50). Obtidos 1.185g, 95% de um sólido amarelo.

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHZ, DMSO):** 9,9( s, 1H), 8.2(m, 1H), 7,7-7,6(m, 3H), 7,2(d 2H), 6,9(m, 1H), 6,7(d, 1H), 2,4(s, 3H). **RMN<sup>13</sup>C (75 MHZ, DMSO):** 154,1, 147,9, 141,8, 141,0, 138,3, 129,8, 125,3, 117,8, 110,3, 21,3, **GC/MS** (m/e, %): 216(M<sup>+</sup>, 100%), 200(36.6), 184(13), 183(83.2), 168(15.2), 124(47.7), 123(37.3), 108(9.2), 91(69), 79(38.9), 77( 29.2 ), 65( 11 ). **P.F.(°C):** 164-162. **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3132(NH), 1664(C-S), 1463(C-N), 1041(SO).  $\alpha_{\text{D}} = -662$

### 5.2.10 –AMINOÁCIDOS N-TOSILADOS (21a-d)



Em um balão de uma boca, com agitação mecânica colocou-se o aminoácido (11mmol), água destilada (5mL) e solução de NaOH 1M (7mL). Após a dissolução total do aminoácido, resfriou-se o balão a 0° C e adicionou-se lentamente o cloreto de toсила (5,67mmol) à mistura reacional, que permaneceu sob agitação constante por 4 horas a temperatura ambiente. A mistura reacional foi acidificada com HCl 1M ( até pH 3,0 aproximadamente) e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi isolada, seca com MgSO<sub>4</sub> e filtrada. O solvente foi evaporado e o sólido residual foi purificado por sucessivas recristalizações com CHCl<sub>3</sub>. Os sólidos obtidos foram filtrados e secos em alto vácuo.

**N-*p*-TOLUENOSULFONILALANINA (21a) R=CH<sub>3</sub>** – Obtidos 92% de sólido branco, **P.F.(°C):** 137-138 : **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,5( d, 2H), 7,3(d, 2H), 5,6(s, OH), 5,3(d, 1H), 4,0(q, 1H), 2,4(s, 3H), 1,4(d, 3H) **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 176,8, 143,9, 163,6, 129,8, 127,1, 51,1, 21,5, 19,5. **CG:-MS: (m/e, %)** 197(30), 171(10), 155(60), 91(100). **IV (cm<sup>-1</sup>):** 3284 (OH), 3099(NH), 1715(C=O), 1344, 1159 (SO<sub>2</sub>).  $\alpha = -10,3^{\circ}$  (C=1,26g/mL, CHCl<sub>3</sub>) a 20°C

**N-*p*-TOLUENOSULFONILFENILALANINA (21b) R=CH<sub>2</sub>Ph** – Obtidos 90% de sólido branco, **P.F.(°C):** 164-165. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,6(d, 2H), 7,3-7,2(m, 5H), 7,1(m, 2H), 6,1(s, OH), 5,2 (d, 1H), 4,2-4,1(m, 1H), 3,1(dd, *J*=14Hz, *J*=5,5Hz, 1H), 3,0(dd, *J*=14Hz e *J*=6,6Hz, 1H), 2,4(s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C ( 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 174,9, 143,7, 136,7, 134,8, 129,4, 128,6, 127,3, 127,1, 56,4, 38,9, 21,4. ; **CG:-MS: (m/e, %)** 155(20), 139(100), 91(77). **IV (cm<sup>-1</sup>) :** 3081(OH), 3318(NH), 1715(C=O), 1327,1141 (SO<sub>2</sub>)  $\alpha = -7,5^{\circ}$  (C=1,5g/mL, DMSO) a 20°C

**N-*p*-TOLUENOSULFONILVALINA (21c):** Obtidos 93% de sólido branco, **P.F.(°C):** 147-148 **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,7 (d, 2H), 7,3(d, 2H), 5,9(s, OH), 5,2(d, *J*=10Hz, 1H ), 3,7(dd, *J*=10Hz, *J*=5,1,1H), 2,4(s, 3H), 2,1(m, *J*=7Hz,

$J=4,8\text{Hz}$ , 1H), 0,9(d,  $J= 6,6\text{Hz}$ , 3H); 0.9(d,  $J= \text{Hz}$ , 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 176,1, 143,8, 136,5, 129,6, 127,2, 60,5, 31,3, 21,5, 18,9, 17,1. **CG:-MS:** (m/e, %) 225 (10), 155(39), 91(70), 70(100). **IV ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3000 (OH), 3267(NH), 1715(C=O), 1327,1159 ( $\text{SO}_2$ )  $\alpha = +24^0$  (C=0,5g/mL,  $\text{CHCl}_3$ ) a  $20^0\text{C}$

**N-p-TOLUENOSULFONILEUCINA (21d):** OBTIDOS 87% de sólido branco, **P.F.(  $^{\circ}\text{C}$ ):** 124-125 **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 9,2(s, OH), 7,7( d, 2H), 7,3(d, 2H), 5,3(d, 1H), 3,9-3,8(m, 1H), 2,4(s, 3H), 1,8-1,6( m, 2H), 1,5-1,4(m, 1H), 0,9(d, 3H), 0,8(d, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 177,2, 143,9, 136,5, 129,6, 127,2, 53,9, 42,0, 24,3, 22,7, 21,5, 21,2. **CG:-MS:** (m/e, %) 240(59) 184 (25), 155(80), 91(100), 70(100). **IV( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2947 (OH), 3284(NH), 1715 (C=O), 1327,1141 ( $\text{SO}_2$ )  $\alpha = -5^0$  (C=1,1g/mL,  $\text{CHCl}_3$ ) a  $20^0\text{C}$

### 5.2.11 - PREPARAÇÃO DAS CIANIDRINAS QUIRAIS (PROCEDIMENTO GERAL)

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, contendo o complexo dietilditiocarbamato de európio (**44a**) (10mg, 0.0128mmol) e L-Fenilalanina (**21b**) (12.24mg, 0.0384mmol) adicionou-se 3mL de acetonitrila a temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação constante por 10 minutos e em seguida colocou-se no vácuo para retirada do ácido ditiocarbâmico. O sólido residual foi dissolvido em acetonitrila e resfriado a  $0^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se benzaldeído (13mL, 0.128mmol) e em seguida TMSCN (19mL,0.152 mmol). A mistura resultante permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas. Acidificou-se a mistura reacional pela adição de 10mL de HCl 1M para retirada do grupo protetor (TMS) .A reação foi extraída com acetato de etila e a fase orgânica foi isolada, seca com  $\text{MgSO}_4$  e filtrada. O solvente foi evaporado e o óleo residual foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo-se com uma mistura Ciclohexano:Acetato (70:30) levando as cianidrinias correspondentes.

**(S)- $\alpha$ -HIDROXI FENILACETONITRILA-(35)** - Obtidos 85% de rendimento e 85% de excesso enantiomérico. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,5, (m, 2H), 7,4-7,3(m, 3H), 5,5 (s, 1H), 2,1(s, 1H)  $\alpha_D = -44$  (C=1,4g/mL,  $\text{CHCl}_3$ ) a 20°C

**(S)- $\alpha$ -HIDROXI NAFTILACETONITRILA-(46)** - Obtidos 87% de rendimento e 85% de excesso enantiomérico - **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,9-7,8(d, 2H), 7,2-7,5(m, 5H), 5,9(s, 1H), 3,2(s, 1H)  $\alpha_D = -29,5^0$  (C=1,1g/mL,  $\text{CHCl}_3$ ) a 20°C.

**(S)- $\alpha$ -HIDROXI 4'-NITROFENILACETONITRILA-(47)** - Obtidos 93% de rendimento e 99% de excesso enantiomérico. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8,3-8,4 (d, 2H), 7,6-7,2 (d, 2H), 5,7 (s, 1H), 3,7(s, 1H)  $\alpha_D = -9^0$  (C=1,5g/mL,  $\text{CHCl}_3$ ) a 20°C

**(S)- $\alpha$ -HIDROXI 2'-NITROFENILACETONITRILA-(48)** - Obtidos 90% de rendimento e 99% de excesso enantiomérico. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8,1-8,2 (d, 1H), 8,01-7,95 (d, 1H), 7,6-7,7 (t, 1H), 7,6-7,5 (t, 1H), 6,9 (s, 1H), 3,8 (s, 1H)  $\alpha_D = -5^0$  (C=1,1g/mL,  $\text{CHCl}_3$ ) a 20°C

**(S)- $\alpha$ -HIDROXI 2'-BROMOFENILACETONITRILA-(49)** - Obtidos 45% de rendimento e 44% de excesso enantiomérico. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,5-7,4(m, 4H), 5,5(s, 1H), 3,9(s, 1H).  $\alpha_D = -7^0$  (C= 0,9g/mL,  $\text{CHCl}_3$ ) a 20°C.

**(S)- $\alpha$ -HIDROXI 2'-ETOXIFENILACETONITRILA-(50)** - Obtidos 89% de rendimento e 89% de excesso enantiomérico. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,5-7,4(m, 2H), 6,9(m, 2H), 5,5(s, 1H), 4,2(q, 2H), 3,8(t, 3H), 3,8(s, 1H)  $\alpha_D = -37^0$  (C= 1,5g/mL,  $\text{CHCl}_3$ ) a 20°C.

**(S)- $\alpha$ -HIDROXI OCTILNITRILA-(51)** - Obtidos 60% de rendimento e 30% de excesso enantiomérico **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 4,5(m, 1H), 2,2(s, 1H), 1,9-1,8(m,2H), 1,5-1,4(m, 2H), 1,4-1,2(m, 6H), 0,89(t, 3H).  $\alpha_D = -6,4^0$  ( $\text{CHCl}_3$ )

## 5.2.12 - PREPARAÇÃO DOS $\alpha$ -TRIMETILSILILOXI NITRILAS RACÊMICAS – (PROCEDIMENTO GERAL)

A uma solução do complexo dietilditiocarbamato de Itérbio **44c** (10mg, 0,0125mmol) em THF (3 mL) sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente, adicionou-se o composto carbonílico (1,25mmol) seguido da adição de TMSCN

(2,5 mmol). A solução resultante permaneceu sob agitação constante por 6 horas e em seguida a reação foi hidrolisada com H<sub>2</sub>O (3 mL). A mistura reacional foi extraída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL) e a fase orgânica foi isolada, seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi evaporado e o óleo residual foi purificado por cromatografia de sílica gel eluindo-se com uma mistura Ciclohexano:Acetato (80:20) levando aos éteres de silil cianidrinias correspondentes.

**$\alpha$ -TRIMETILSILILOXI- $\alpha$ -FENILACETONITRILA-(59) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,4(t, 2H), 7,3 (m, 3H), 5,4(s, 1H), 0,2(s, 9H).

**$\alpha$ -TRIMETILSILILOXI- $\alpha$ -NAFTILACETONITRILA-(60) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,9–7,8(d, 2H), 7,5–7,2(m, 5H), 6,1(s, 1H), 0,3(s, 9H).

**$\alpha$ -TRIMETILSILILOXI- $\alpha$ -4'-NITROFENILACETONITRILA-(61) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,4–8,3(d, 2H), 7,8–7,7(d, 2H), 5,6(s, 1H), 0,4(s, 9H).

**$\alpha$ -TRIMETILSILILOXI- $\alpha$ -2'-NITROFENILACETONITRILA-(62) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,1–8,0(d, 1H), 8,0–7,9(d, 1H), 7,7–7,6(t, 1H), 7,6–7,5(t, 1H), 6,1(s, 1H), 0,3(s, 9H).

**$\alpha$ -TRIMETILSILILOXI- $\alpha$ -4'-BROMOFENILACETONITRILA-(63) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,5–7,4 (d, 2H), 7,3–7,2(d, 2H), 6,2(s,1H), 0,3(s, 9H).

**$\alpha$ -TRIMETILSILILOXI- $\alpha$ -4'-CLOROFENILACETONITRILA-(64) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,4 (d, 2H), 7,3–7,2(d, 2H), 5,5 (s, 1H), 0,2(s, 9H).

**$\alpha$ -TRIMETILSILILOXI- $\alpha$ -4'-ETOXIFENILACETONITRILA-(65) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,4(d, J=12 Hz, 2H), 6,9(d, J=8 Hz, 2H), 5,4(s, 1H), 4,2(q, 2H), 3,8(s, 3H), 1,3(t, 3H), 0,2 (s, 9H).

**2-TRIMETILSILILOXI-HEPTANONITRILA (67)–** 4,6(m, 1H), 1,8(m, 2H), 1,5-1,4(m, 2H), 1,3 -1,2(m, 6H), 0,9(t, 3H), 0,2 (s, 9H).

**2-TRIMETILSILILOXI-CINAMOILNITRILA (68) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,4(m, 5H), 6,9(d, 1H), 6,3(dd, 1H), 5,4(s, 1H), 0,2(s, 9H).

**α-TRIMETILSILILOXI-α-FURFURILACETONITRILA (69) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,5(d, 1H), 6,6 ( d, 1H), 6,4 (dd, 1H), 5,5(s, 1H), 0,2(s, 9H).

**2-TRIMETILSILILOXI 2-CIANO-OCTANO (71) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1,7(m, 2H), 1,6(s, 3H), 1,7–1,3(m, 8H), 0,9 (t, 3H, J=6,6 Hz), 0,2 (s, 9H).

**α-TRIMETILSILILOXI-CICLOHEXILNITRILA (72) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 2,1–2,0(m, 2H), 1,7–1,5(m, 8H), 0,2(s, 9H).

### 5.2.13 - PREPARAÇÃO DOS ÁLCOOIS QUIRAIS (PROCEDIMENTO GERAL)

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, contendo o complexo dietilditiocarbamato de európio (**44a**) (7mg, 0.009mmol) e L-Fenilalanina N-tosilada (**21b**) (8.66mg, 0.027mmol) adicionou-se 3mL de THF a temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação constante por 10 minutos e em seguida colocada no vácuo para retirada do ácido ditiocarbâmico. O sólido residual foi dissolvido em THF. Adicionou-se a 2-bromo-acetofenona (12.2μL, 0.09mmol) e a mistura foi resfriada a -78°C em seguida adicionou-se a borana (BH<sub>3</sub>.THF) (0,18mL, 0.18mmol) e a mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi hidrolisada com água e extraída com acetato de etila (15 mL). A fase orgânica foi isolada, seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada no vácuo. O óleo residual foi purificado em coluna cromatografica de sílica-gel eluindo-se com uma mistura Ciclohexano:Acetato (80:20) levando aos álcoois correspondentes.

**(S)-1-(2'-BROMO)FENILETANOL (52)- RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,6(dd, 1H, *J*=7,7 e 1,5Hz), 7,3–7,2 ( m, 2H), 7,2-7,1(m, 1H), 5,3(q, 1H, *J*=6,4Hz), 2,0(s, OH), 1,5(d, 3H, *J* = 6,4Hz).  $\alpha_D = -65^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-1-FENILETANOL (53)- RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,3-7,2(m, 5H), 4,7(m, 1H), 2,7 (s, OH), 1,4 (d, 3H).  $\alpha = -44^\circ$  (C=0,5g/mL, CHCl<sub>3</sub>) a 20°C.

**(S)-1-FENILPROPANOL (54) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,4-7,2(m, 5H), 4,6(t, 1H, *J*=6,7Hz), 1,9(s, OH), 1,7(dq, 2H, *J*=7,4 e 6,7Hz), 0,9 ( t, 3H, *J* = 7,4 Hz).  $\alpha = -54^\circ$  (C=2g/mL, CHCl<sub>3</sub>) a 20°C.

**(S)-1-NAFTILETANOL (55) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,9-7,8(m, 4H), 7,5-7,4(m, 3H), 5,1(q, 1H, *J*=6,4), 1,9(s, OH), 1,6(d, 3H, *J*= 6,5Hz).  $\alpha_D = -36^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-1-(4'-NITRO) FENILETANOL (56) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,6(d, 2H, *J*= 7,5Hz), 7,3(d, 2H, *J*=7,5Hz), 5,3(m, 1H), 2,5(s, OH), 1,7(d, 3H).  $\alpha_D = -58^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-1- (4'-BROMO) FENILETANOL (57) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7,4(d, 2H, *J*= 8,3Hz), 7,1(d, 2H, *J*=8,3Hz), 4,8(m, 1H), 2,0(s, OH), 1,4(d, 3H) .  $\alpha_D = -60^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-2- OCTANOL (58) - RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3,8(m, 1H), 1,7(s, OH), 1,5-1,2(m, 10H), 1,2(d, 3H), 0,9(t, 3H).  $\alpha_D = + 10^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.2.14-PROCEDIMENTO GERAL PARA ADIÇÃO DE TMS-CN À BENZALDEÍDO NA PRESENÇA DE SULFÓXIDOS

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, colocou-se 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro e em seguida adicionou-se  $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$  (13,8 $\mu\text{L}$ , 0,047mmol) e o ligante sulfóxido (0,047mmol). A mistura resultante manteve-se em agitação por 1 hora a temperatura ambiente e em seguida foi resfriada a  $-78^\circ\text{C}$ . Adicionou-se benzaldeído ( 48 $\mu\text{L}$ , 0,47mmol) e a mistura continuou sob agitação por mais 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ . Adicionou-se à mistura reacional TMS-CN (70 $\mu\text{L}$ , 0,56mmol) que permaneceu sob agitação por 15 horas a mesma temperatura. Adicionou-se HCl (3M, 2mL) para retirada do grupo protetor e a mistura reacional permaneceu por mais 1 hora sob agitação constante à temperatura ambiente. A fase orgânica foi isolada e a fase aquosa extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5mL). As fases orgânica foram combinadas, secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentrada em vácuo. O óleo residual foi purificado em coluna cromatografica de sílica-gel eluindo-se com uma mistura Ciclohexano:Acetato (80:20) levando as cianidinas correspondentes. Os rendimentos estão descritos na tabela 20.

#### 5.2.15 -PREPARAÇÃO GERAL PARA ADIÇÃO DE DIETILZINCO A BENZALDEÍDO

Em um balão de duas bocas e sob argônio adicionou-se tolueno e o ligante quirál (0.02mmol) e  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (solução 1M em tolueno). A mistura permaneceu sob agitação constante por 30 minutos e após este tempo, adicionou-se o benzaldeído ( 0.2 mmol ) e a mistura permaneceu por mais 20 horas à temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se lentamente HCl (1M). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fase orgânica foram combinadas, secas com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtradas e em seguida evaporadas. O óleo residual foi purificado em uma coluna de sílica gel eluindo-se com uma mistura de hexano:acetato (80:20), gerando os álcoois correspondentes. Os rendimentos e os excessos enantioméricos estão descritos na tabela 6.

### **5.2.16 -PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS ÉSTERES DE MOSHER**

Em um balão de duas bocas e sob argônio contendo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, adicionou-se 2 equivalentes de DCC e quantidade catalítica de DMAP. A temperatura foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$  e adicionou-se 1 equivalente de MTPA na forma de solução 1 molar em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A mistura permaneceu sob agitação constante durante 30 minutos a mesma temperatura. Adicionou-se o álcool dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco ao balão reacional a  $0^\circ\text{C}$ . A mistura permaneceu sob agitação constante a temperatura ambiente por 60 horas. Adicionou-se água na mistura reacional e a fase orgânica foi isolada. Extraiu-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3 x 5mL) e a fase orgânica combinada foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada. Purificou-se o sólido residual através de uma simples filtração com uma coluna de sílica gel eluindo-se com uma mistura de hexano:acetato (50:50).

### **5.2.17 -PROCEDIMENTO GERAL PARA A ACETILAÇÃO DA CIANIDRINA**

Em um balão de duas bocas e sob argônio contendo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, adicionou-se a anidrido acético (10 equivalentes) e piridina (2 equivalente) a  $0^\circ\text{C}$  e em seguida adicionou-se a fenil-cianidrina ( 1 equivalente) dissolvida em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A mistura permaneceu sob agitação constante por 3 horas. Adicionou-se água na mistura reacional e a fase orgânica foi isolada. Extraiu-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5mL) e as fases orgânicas foram combinadas, secas com  $\text{MgSO}_4$  e concentradas. O óleo residual foi purificado através de uma simples filtração com uma coluna de sílica gel eluindo-se com uma mistura de hexano:acetato (80:20).

### 5.2.18 - PREPARAÇÃO DO COMPLEXO - 73

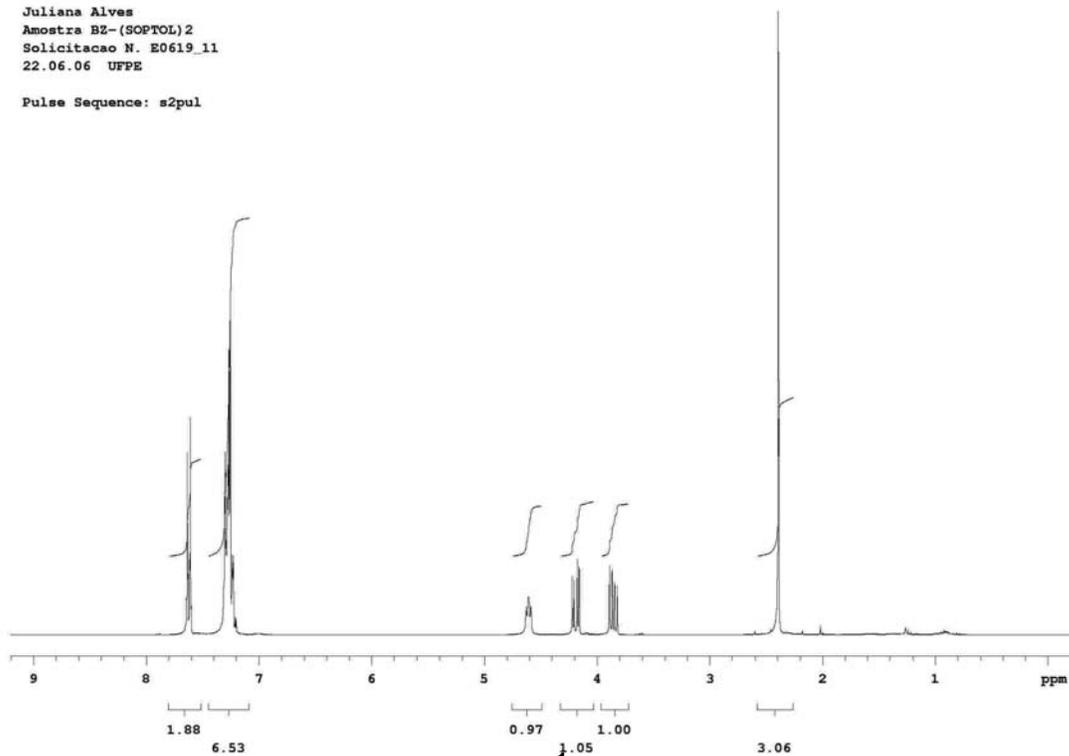
Em um balão de uma boca, conectado a um condensador de refluxo, com agitação mecânica e sob atmosfera de nitrogênio, colocou-se o  $\text{EuCl}_3$  previamente seco (11,4mg, 0,044mmol) e THF (50mL) recentemente destilado. O sistema permaneceu sob agitação por 1 hora à temperatura ambiente. Após a dissolução total do  $\text{EuCl}_3$ , adicionou-se ligante **18a** (680mg, 0,177mmol). Manteve-se o sistema foi fechado com agitação e sob refluxo por 3 horas. Após este tempo a mistura foi concentrada e o complexo foi lavado com  $\text{CHCl}_3$  para eliminação do excesso de ligante residual e com ETOH, para eliminação do excesso de  $\text{EuCl}_3$  não complexado. O complexo foi seco no Dean-Stark, para eliminação de qualquer vestígio de água. Obteve-se 50mg do produto como um sólido branco.

# *Anexos*

*Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$*

Juliana Alves  
Amostra B2-(SOPTOL)2  
Solicitacao N. E0619.11  
22.06.06 UFPE

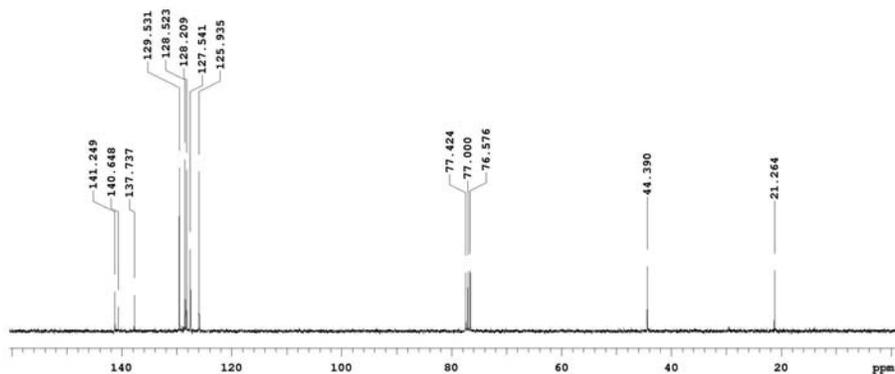
Pulse Sequence: s2pul



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 31

Juliana Alves  
Amostra B2(SOoptol)2  
Solicitacao N. E0619.11  
20.07.06 UFPE

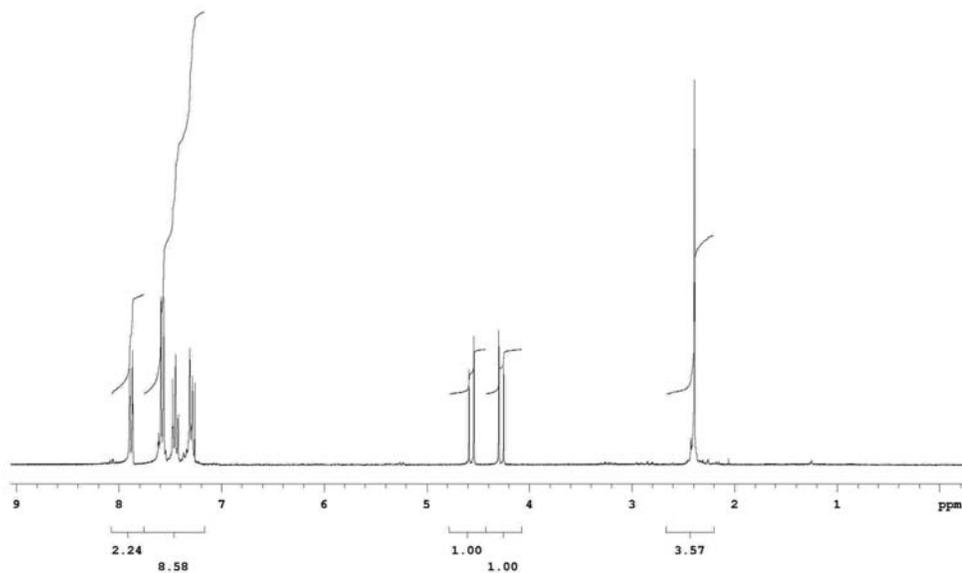
Pulse Sequence: s2pul



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 31

Juliana Alves  
Amostra 64  
Solicitacao N. E0502\_8  
02.05.06 UFPE

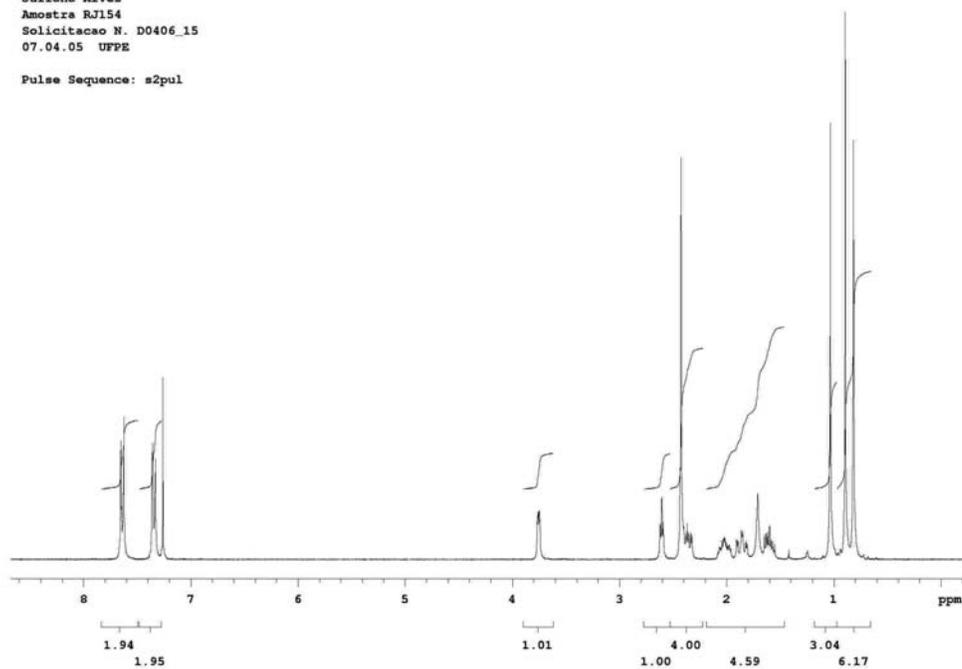
Pulse Sequence: s2pul



**Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 19a**

Juliana Alves  
Amostra RJ154  
Solicitacao N. D0406\_15  
07.04.05 UFPE

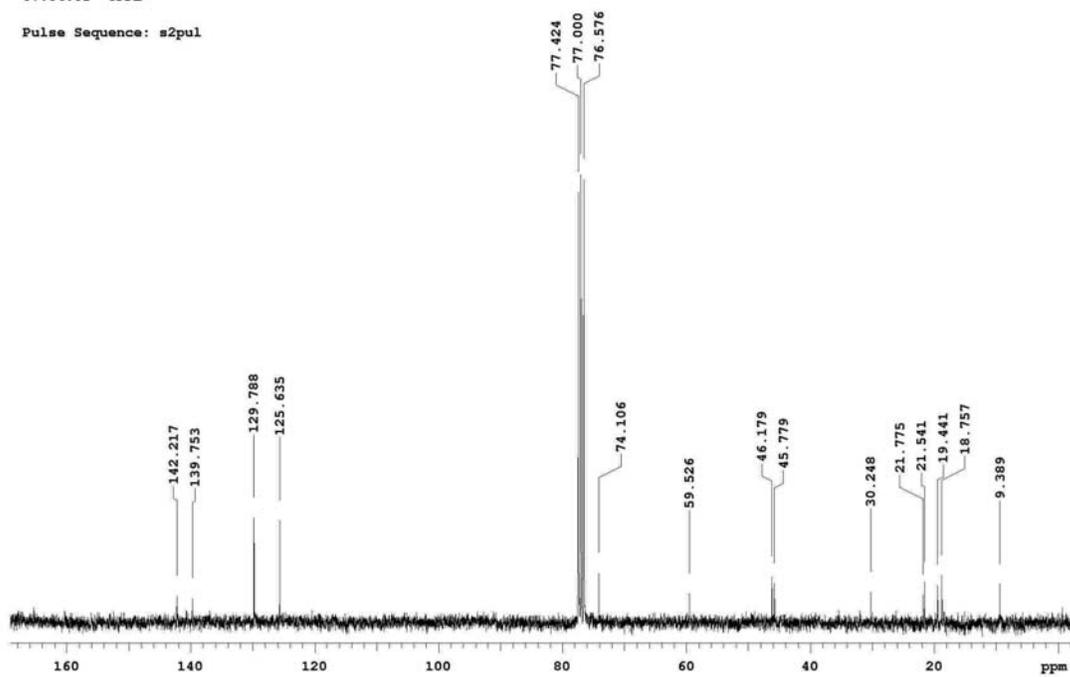
Pulse Sequence: s2pul



**Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 19e**

Juliana Alves  
Amostra RJ154  
Solicitacao N. D0406\_15  
07.04.05 UFPE

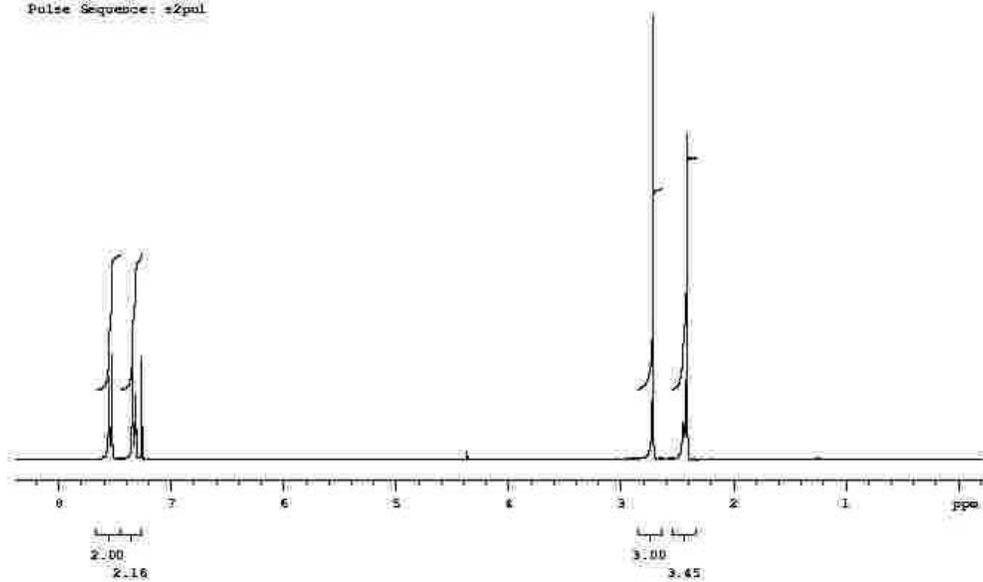
Pulse Sequence: s2pul



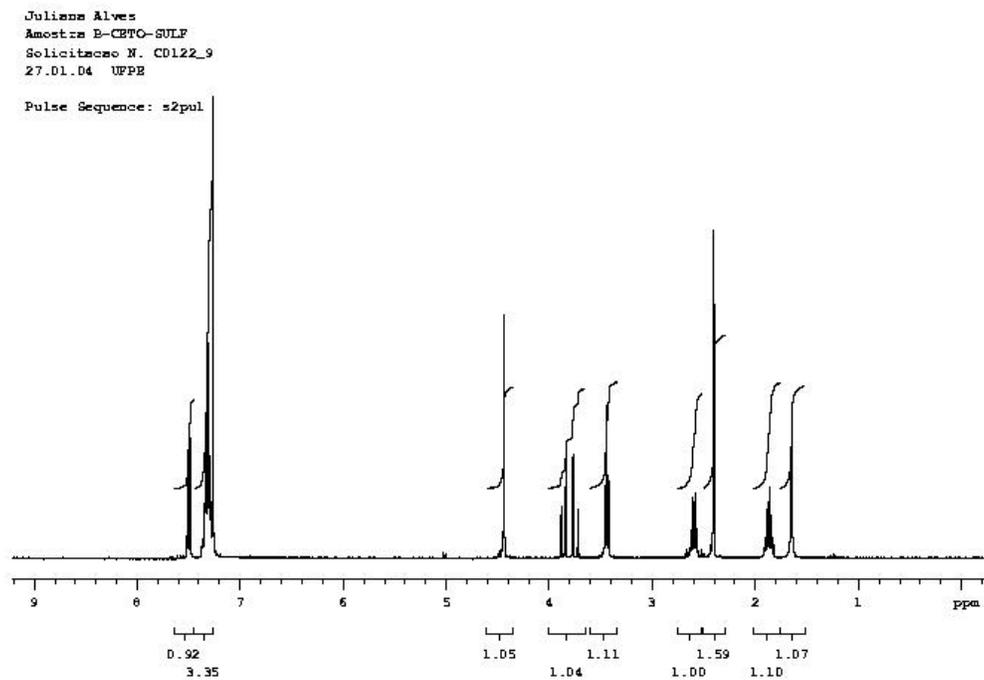
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 19e

Juliana Alves  
Amostra RA14-14  
Solicitacao N. C0123\_20  
27.01.04 UFPE

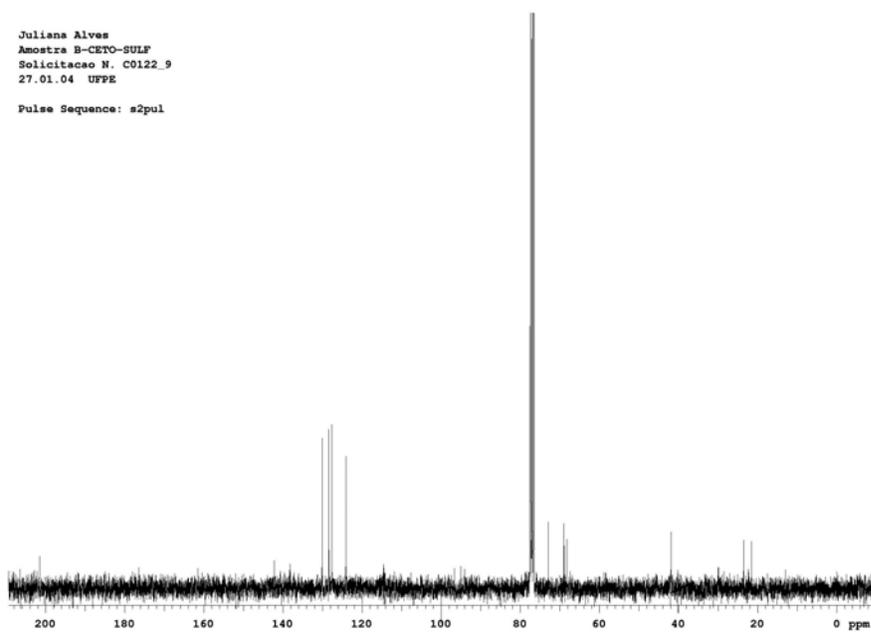
Pulse Sequence: s2pul



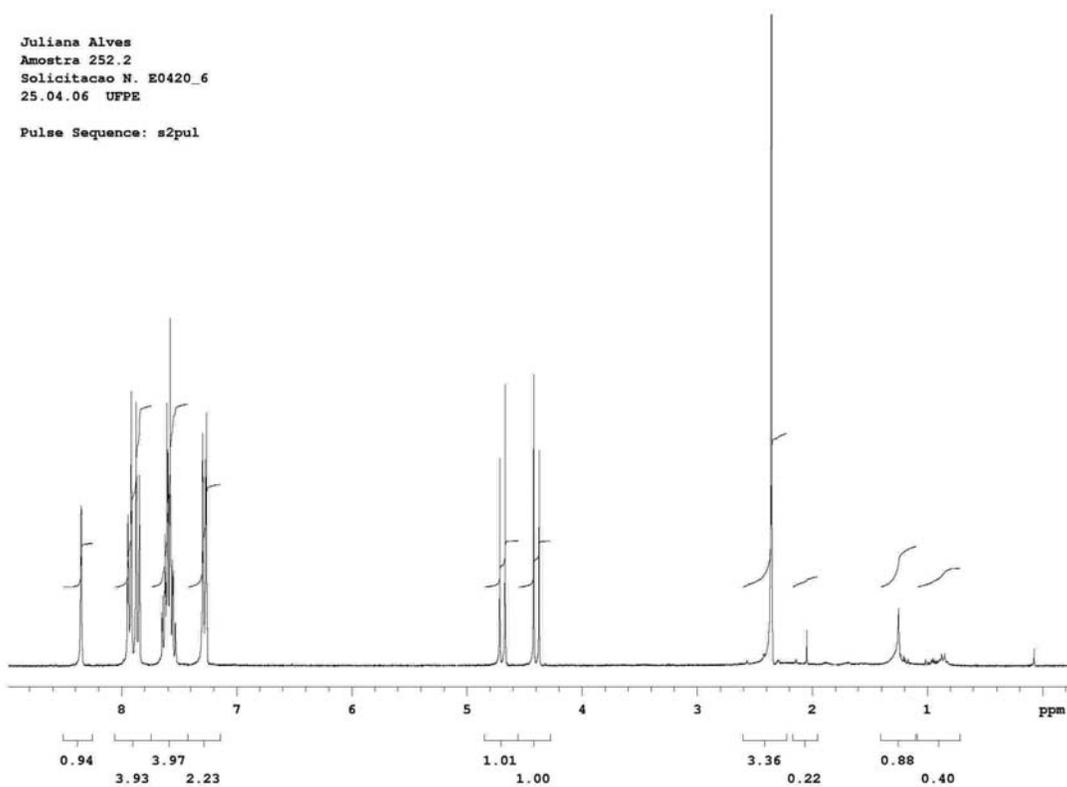
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 32



**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 19b**

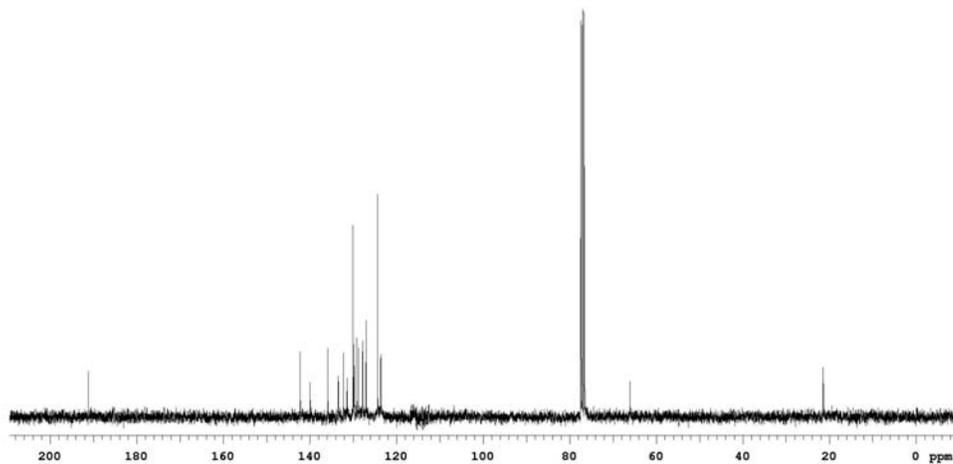


**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 19b**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 19c

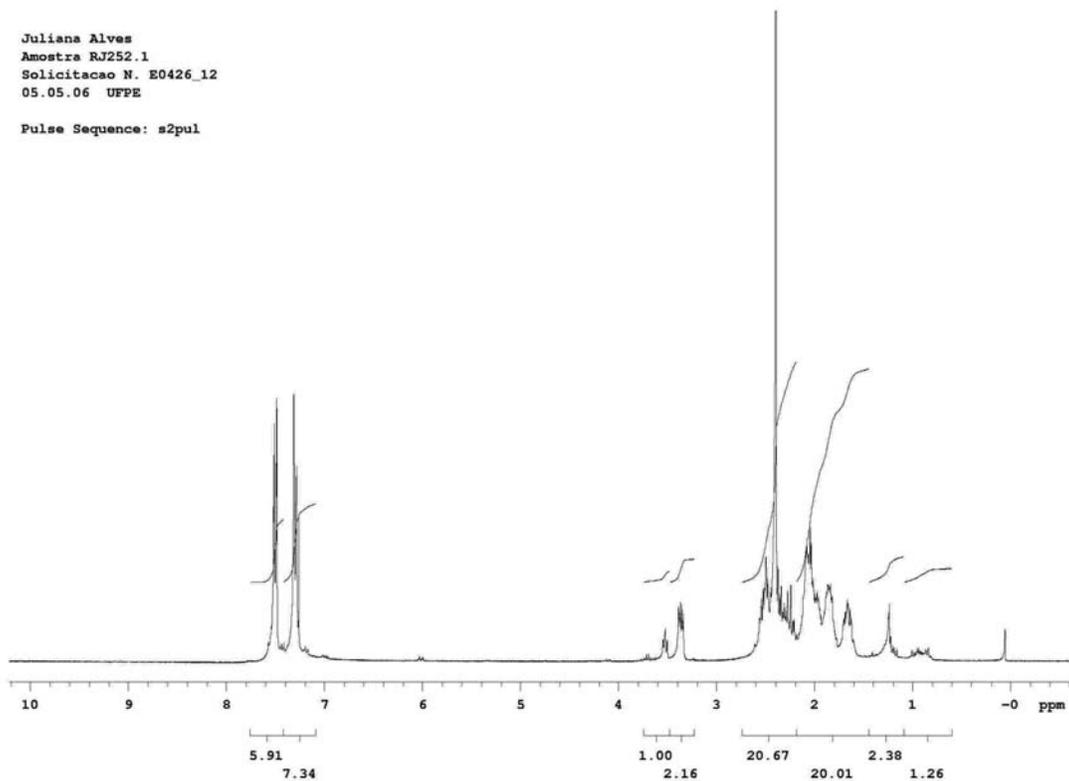
| INDEX | FREQUENCY | PPM     | HEIGHT |
|-------|-----------|---------|--------|
| 1     | 14417.110 | 191.149 | 8.3    |
| 2     | 10727.499 | 142.230 | 11.9   |
| 3     | 10246.814 | 135.857 | 12.6   |
| 4     | 9972.353  | 132.218 | 11.7   |
| 5     | 9805.662  | 130.008 | 35.1   |
| 6     | 9787.533  | 129.768 | 13.3   |
| 7     | 9740.698  | 129.147 | 14.5   |
| 8     | 9708.971  | 128.726 | 12.6   |
| 9     | 9637.209  | 127.775 | 13.9   |
| 10    | 9581.561  | 127.037 | 17.6   |
| 11    | 9375.841  | 124.310 | 40.8   |
| 12    | 9322.460  | 123.602 | 11.5   |
| 13    | 5839.576  | 77.424  | 72.5   |
| 14    | 5807.597  | 77.000  | 74.5   |
| 15    | 5775.619  | 76.576  | 74.2   |
| 16    | 1614.388  | 21.404  | 9.1    |

Juliana Alves  
 Amostra RJ252.2  
 Solicitacao N. E0420\_6  
 03.05.06 UFPE  
 Pulse Sequence: s2pul

Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 19c

Juliana Alves  
Amostra RJ252.1  
Solicitacao N. E0426\_12  
05.05.06 UFPE

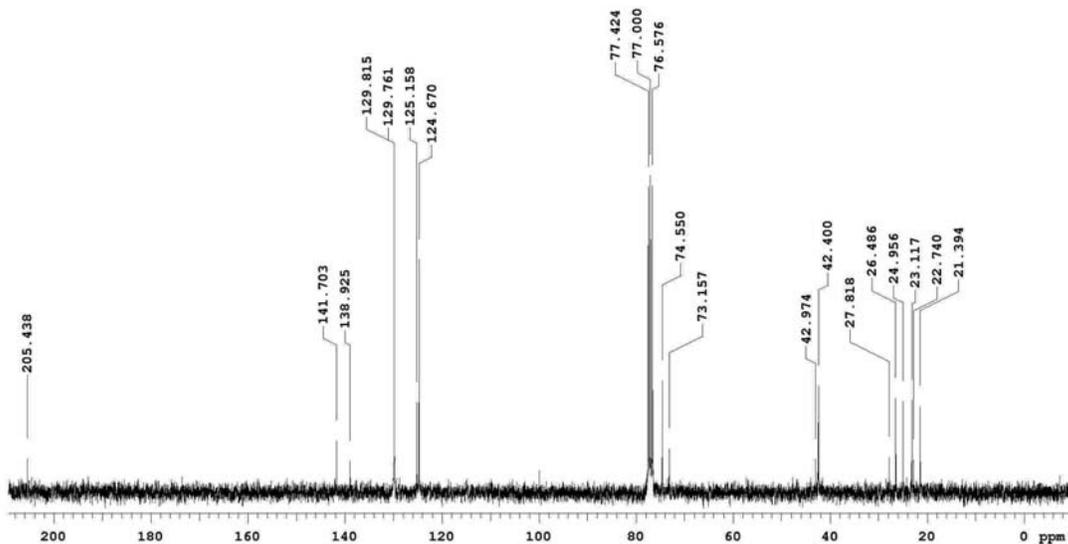
Pulse Sequence: s2pul



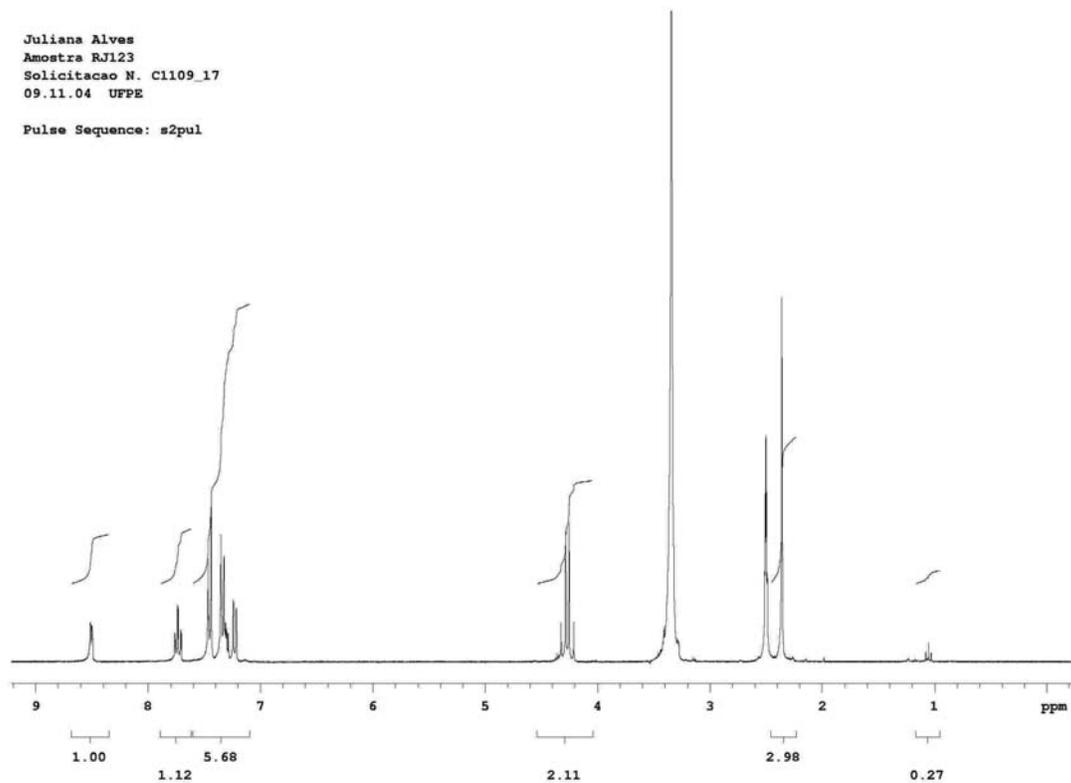
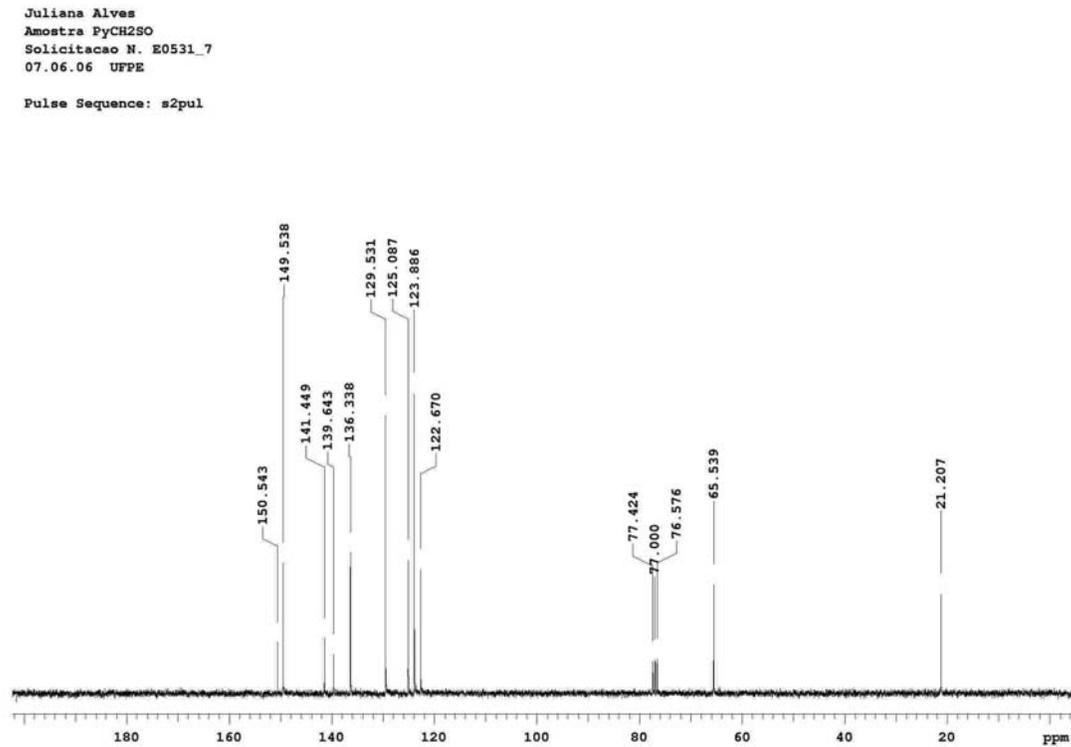
### Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 19d

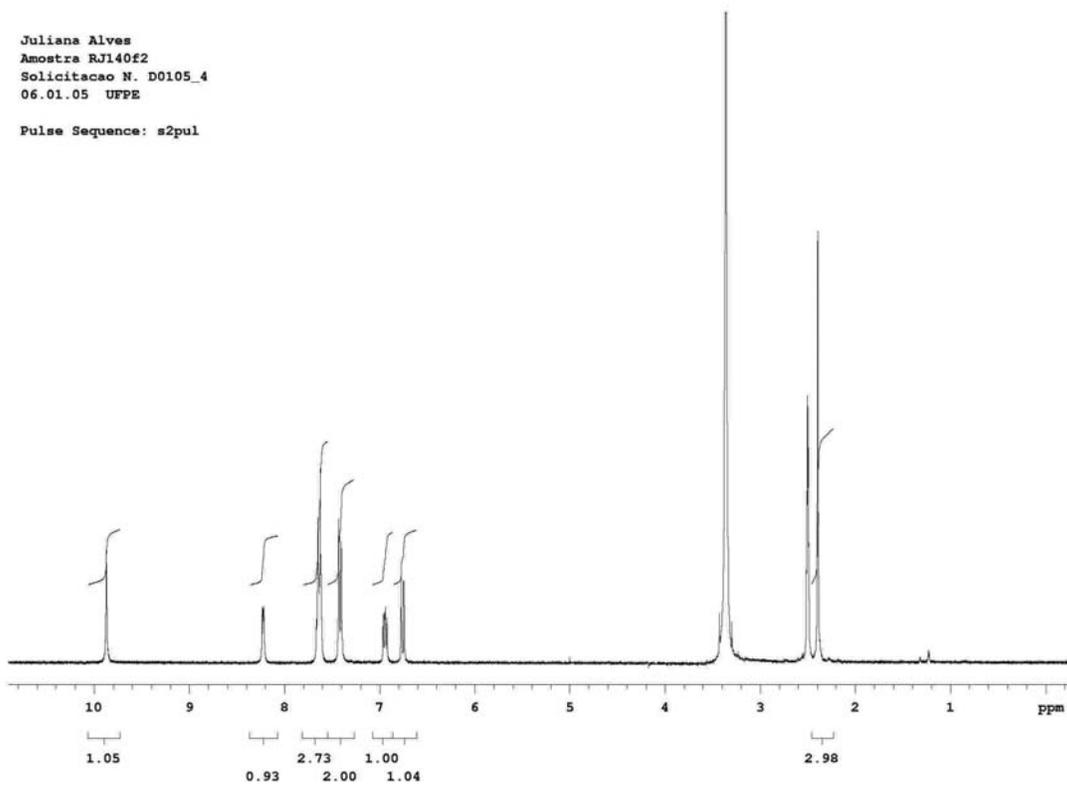
Juliana Alves  
Amostra RJ252.1  
Solicitacao N. E0426\_12  
05.05.06 UFPE

Pulse Sequence: s2pul



### Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 19d

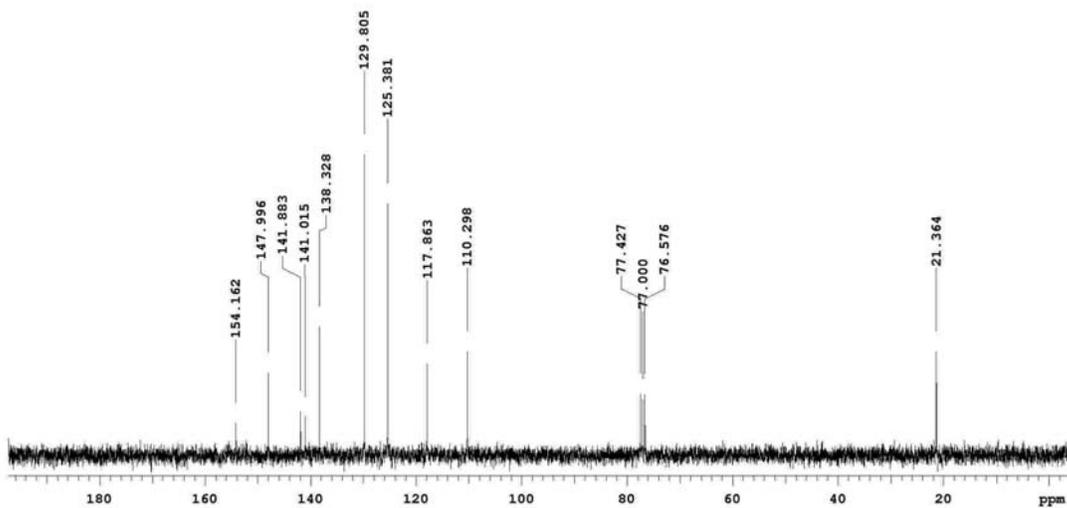
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 20aEspectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 20a



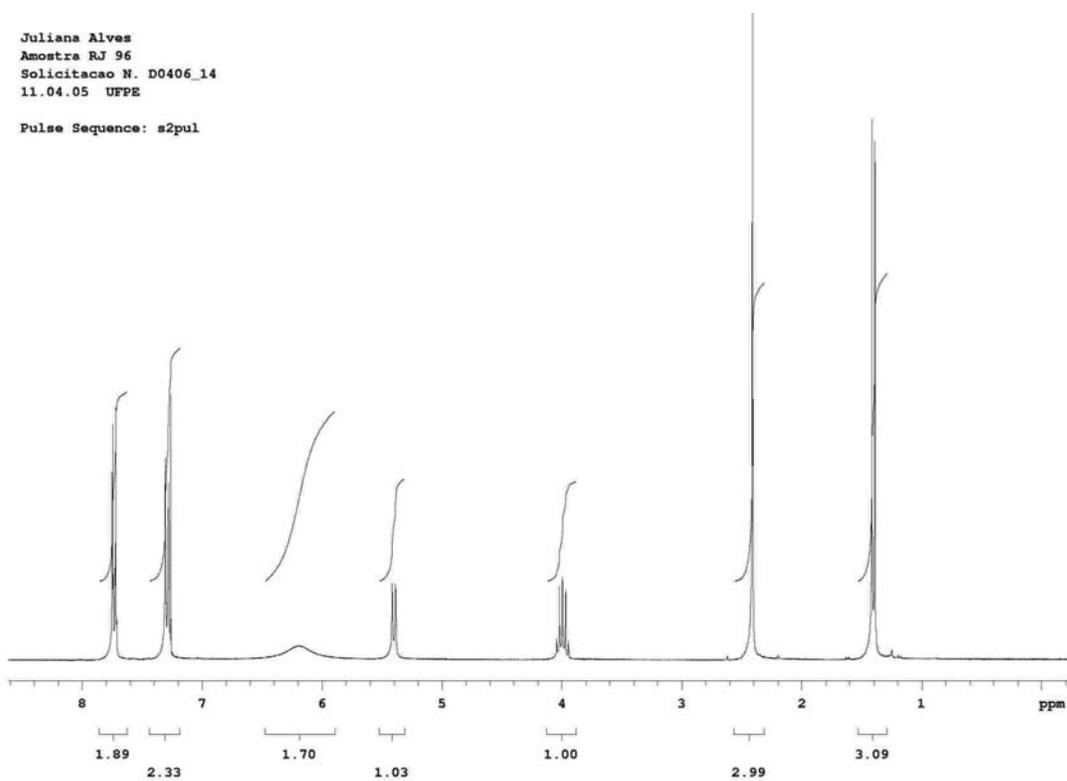
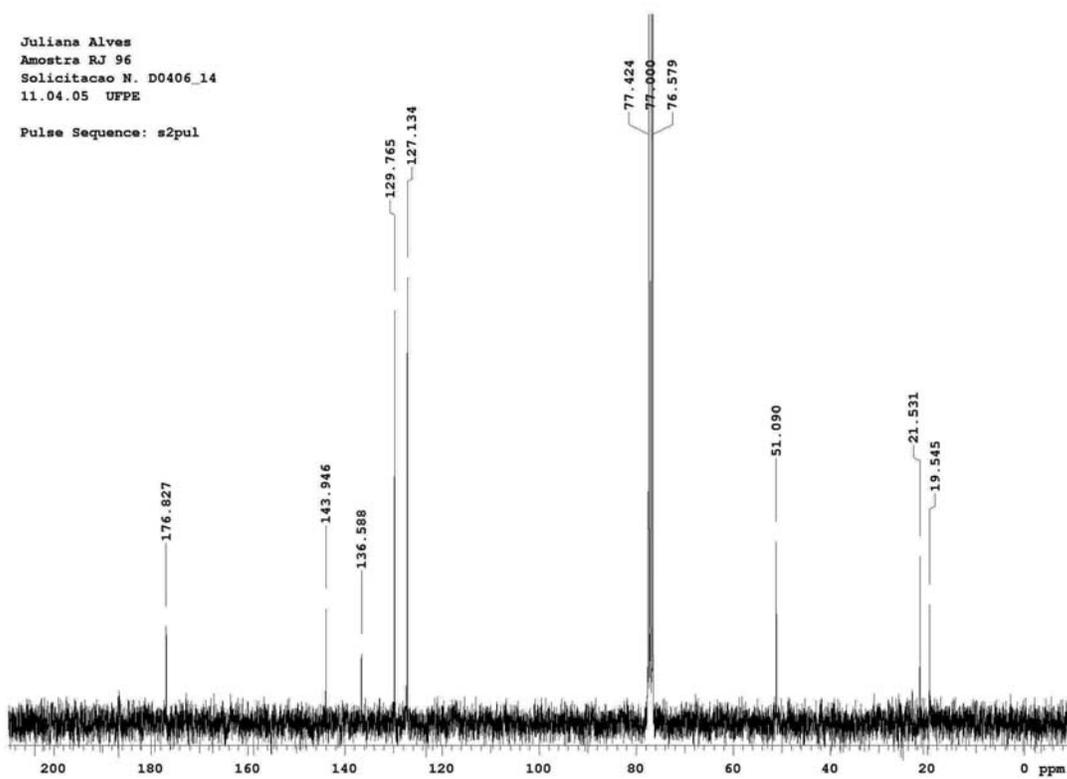
**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 20b**

Juliana Alves  
Amostra PyNH50  
Solicitacao N. E0531\_8  
07.06.05 UFPE

Pulse Sequence: s2pul

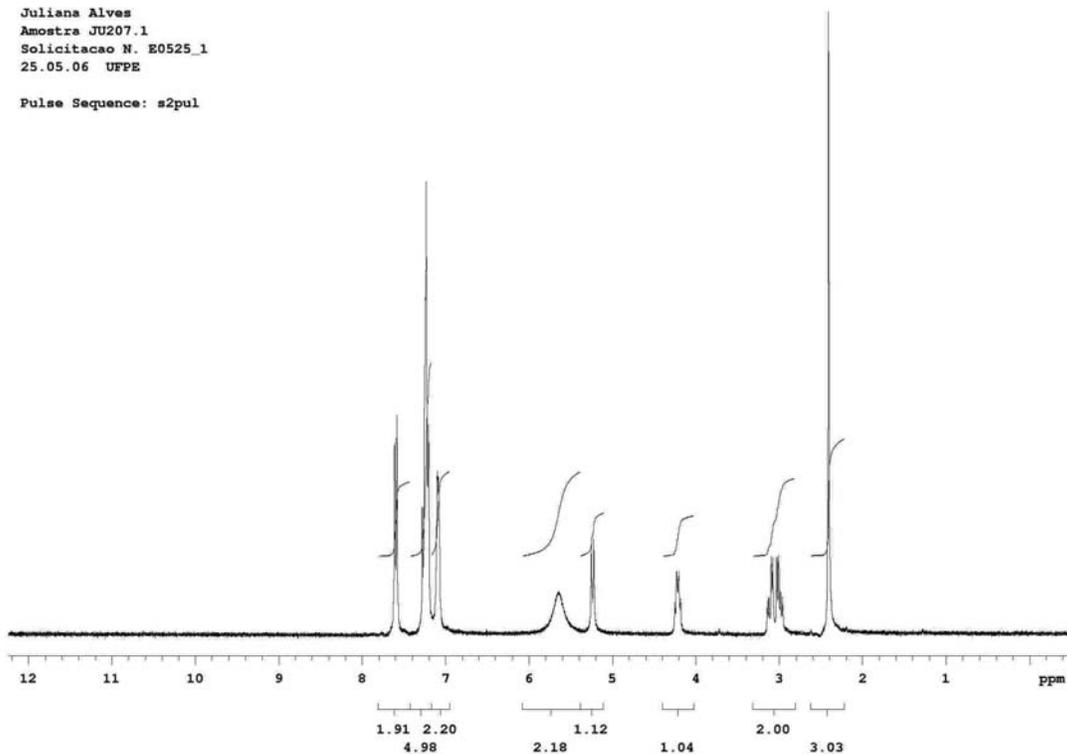


**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 20b**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 21aEspectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 21a

Juliana Alves  
Amostra JU207.1  
Solicitacao N. E0525\_1  
25.05.06 UFPE

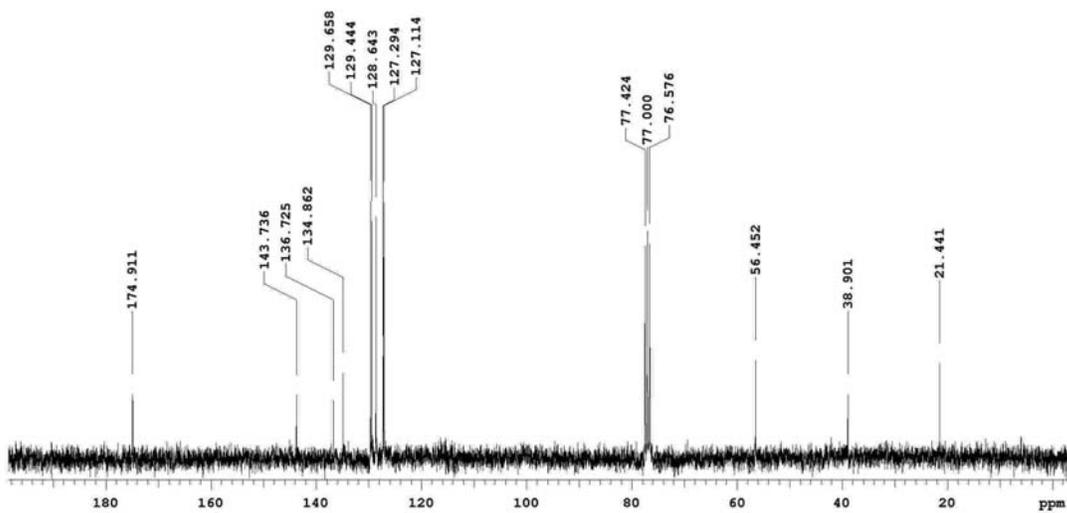
Pulse Sequence: s2pul



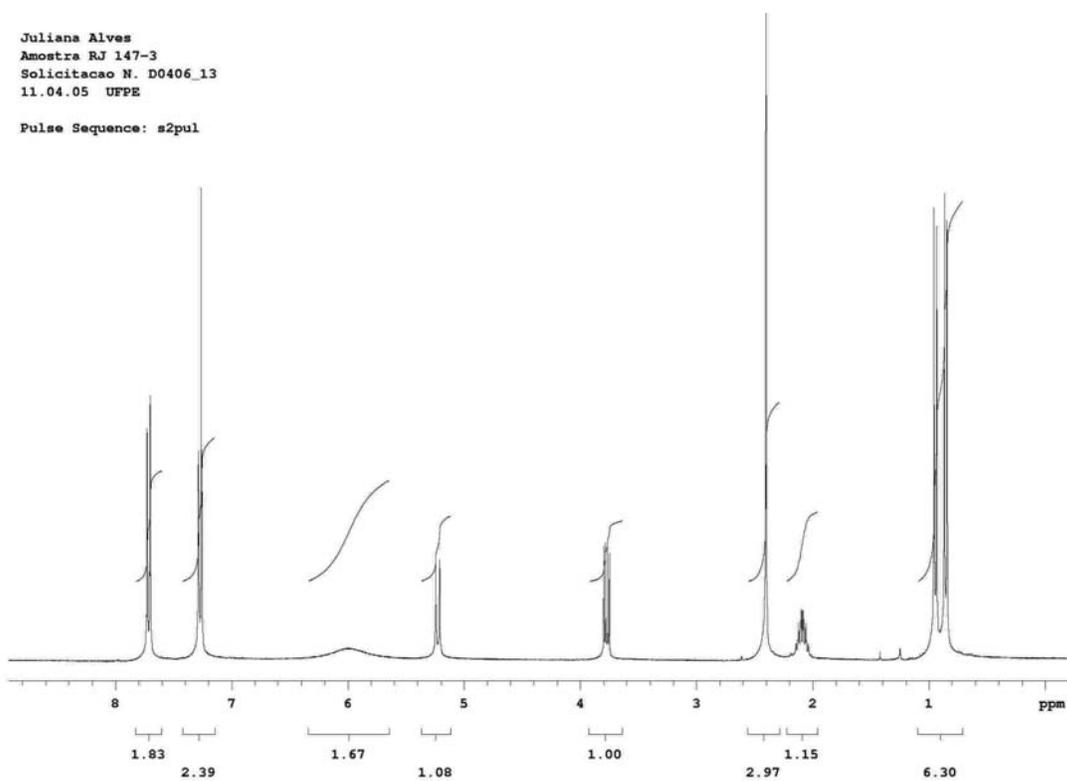
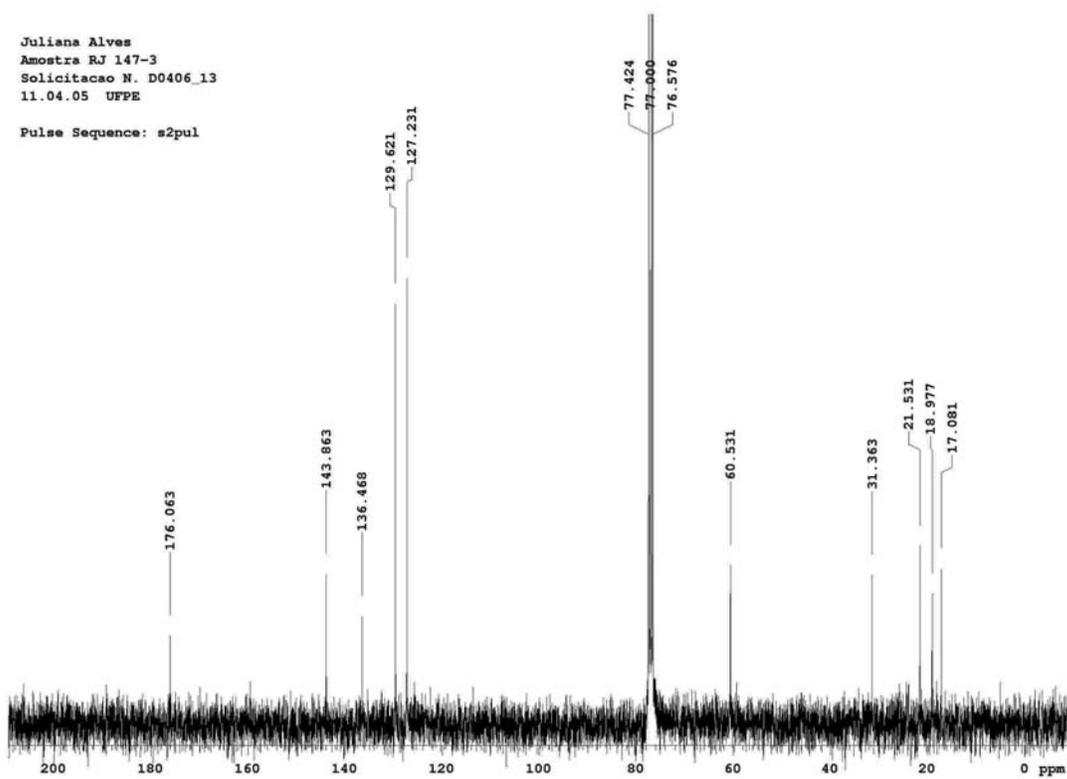
**Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 21b**

Juliana Alves  
Amostra JU207.1  
Solicitacao N. E0525\_1  
25.05.06 UFPE

Pulse Sequence: s2pul

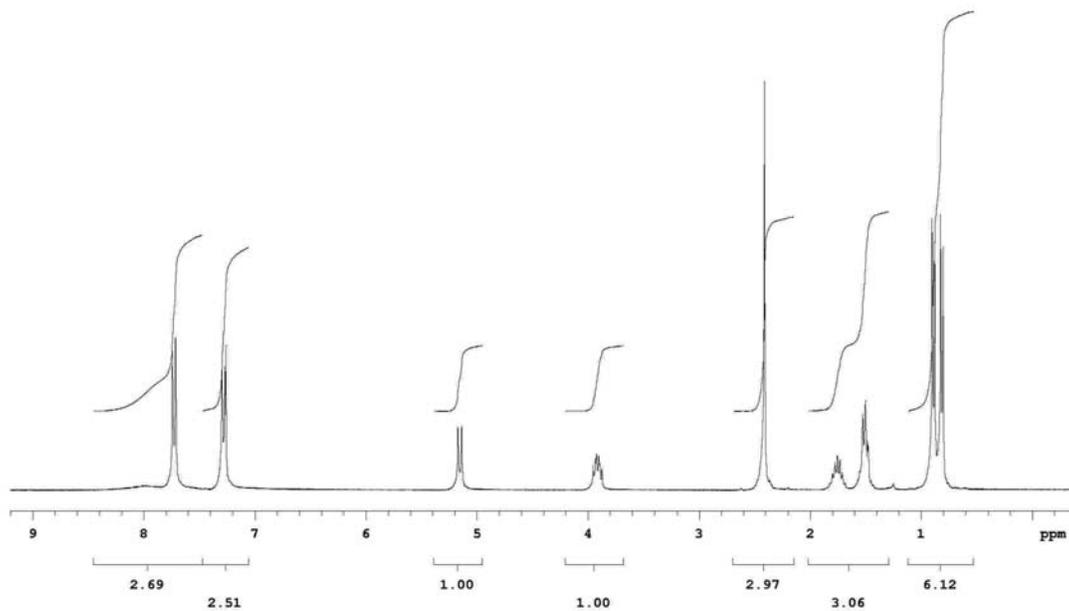


**Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 21b**

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 21cEspectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 21c

Juliana Alves  
Amostra RJ102.2  
Solicitacao N. C0928\_13  
29.09.04 UFPE

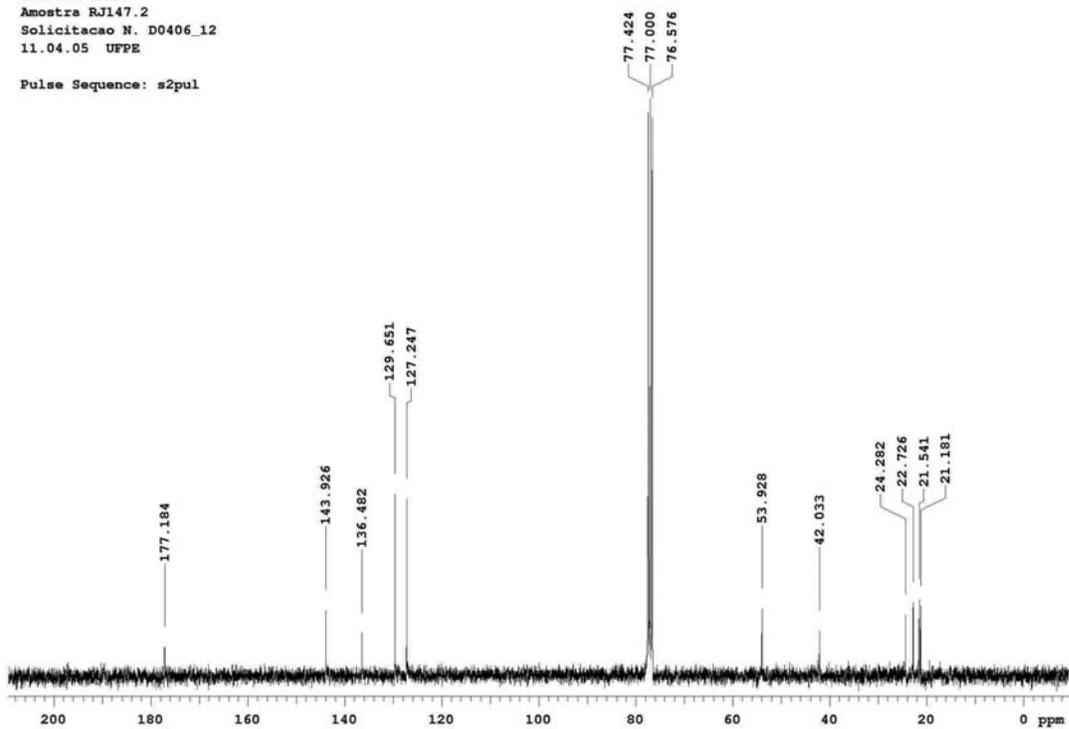
Pulse Sequence: s2pul



**Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 21d**

Juliana Alves  
Amostra RJ147.2  
Solicitacao N. D0406\_12  
11.04.05 UFPE

Pulse Sequence: s2pul



**Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 21d**