

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

RODRIGO DOS SANTOS FUSCALDO

**NOVOS COMPOSTOS QUIRAIS BASEADOS NO (R)-LIMONENO
E SUA APLICAÇÃO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. José Ribeiro Gregório
Orientador

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke
Co-orientador

Porto Alegre, fevereiro de 2017

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2015 e janeiro de 2017, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor José Ribeiro Gregório e Co-orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtke. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Profª. Dra. Katia Bernardo Gusmão

Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi

Prof. Dr. Jones Limberger

Prof. Dr. José Ribeiro Gregório

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

Rodrigo dos Santos Fuscaldo

O Grupo Gay da Bahia, ONG que constantemente vigia a mídia e o Estado e contabiliza as mortes causadas por homofobia e transfobia no Brasil, até 22 de janeiro de 2017, já contabilizou 23 mortes. Em 2016, foram 348 casos, número que é menor do que o real, uma vez que apenas uma parte das mortes vem a público.

*Este trabalho é dedicado a todos que, diferentemente de mim,
tiveram seu futuro roubado.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu Professor Orientador Gregório. Esse trabalho obviamente não teria sido feito sem você e sem a liberdade e amizade com que tem me tratado desde a Iniciação Científica. Que tenhamos muito mais oportunidades de colaborações no futuro e, mesmo seguindo caminhos separados, tenha certeza de que, assim como todas as pessoas boas com quem a gente entra em contato, você me fez crescer.

Ao Eduam: sem você esse trabalho seria impossível. Obrigado por toda a ajuda e por ser minhas mãos no lab quando eu não podia e também pela amizade, apoio e companhia durante todo esse tempo. Esse trabalho é, com certeza, tão meu quanto teu. Espero que tenha te passado um pouco do pouco que sei, assim como você me passou muito.

Quero agradecer também ao Prof. Diogo: suas observações, sugestões e críticas fizeram esse trabalho crescer e muito. Ao restante da banca examinadora, pelo tempo que dedicaram a avaliar esse trabalho para que possa receber este título.

À minha família, por todo o suporte incondicional que me deram, mesmo não entendendo muito bem o que eu faço. Em especial aos meus pais Adriana e Alexandre e a vizinha Lygia.

A todos os meus amigos, novos e antigos, que sem dúvida foram a minha base durante todo o período do mestrado. Em especial à Gertz, Giulia, Jader, Milena e Pedro. Eu amo todos vocês e não conseguiria ter passado por tudo o que passei se vocês não estivessem do meu lado. Obrigado por sugerir éter etílico como eluente, Pedro :), salvou minha vida.

Aos professores, colegas e amigos do Laboratório de Reatividade e Catálise, em especial à Karen, Tiago e Laura, por todo o companheirismo. Aos colegas do LAMOCA 302, em especial à Andressa, Bruna e Victória, que me ajudaram a aprender as reações de organozinco. Ao Prof. Rafael Stieler pela análise de difração de raios-X. Ao Prof. Francisco Paulo dos Santos, pela discussão a respeito dos deslocamentos em função da concentração em RMN. Aos demais professores e funcionários da Universidade. Ao CNPq e UFRGS pelo apoio financeiro destinado a este projeto.

Ao Fábio Ferraz, por me mostrar que eu mesmo tenho as ferramentas com as quais posso construir o meu futuro e felicidade. Aos demais profissionais de saúde que fizeram com que eu não perdesse a chance de obter este título, em especial ao Gabriel dos Anjos, Rebeca Martins e Ricardo Becker.

A todos que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui: muito obrigado!

*Starry night, come inside me like never before
Don't forget me when I come crying to heaven's door
I will fly on a challenger across the sky
Like a phoenix so you can remind them of the dream I bore*

“The Queen” - Lady Gaga

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS.....	13
LISTA DE ABREVIACÕES.....	14
LISTA DE ESTRUTURAS	15
RESUMO	16
ABSTRACT	17
1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
2.1. LIGANTES QUIRAIS BASEADOS NO (R)-LIMONENO	19
2.1.1. (R)-limoneno: biossíntese, ocorrência e aplicações básicas	19
2.1.2. Óxido de limoneno e principais sistemas catalíticos para sua obtenção	24
2.1.3. Ligantes quirais baseados no limoneno	27
2.2. EPOXIDAÇÃO ASSIMÉTRICA DE OLEFINAS CATALISADA POR COMPLEXOS DE METAIS DE TRANSIÇÃO	35
2.3. QUÍMICA DE REAGENTES ORGANOZINCO.....	48
2.3.1. Alquilação assimétrica de compostos carbonílicos com reagentes organozinco	50
2.3.2. Arilação assimétrica de compostos carbonílicos com reagentes organozinco	57
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
3.1. SÍNTESE DOS LIGANTES QUIRAIS E SEUS PRECURSORES.....	66
3.2. EPOXIDAÇÃO ASSIMÉTRICA DE (R)-LIMONENO	74
3.3. FENILAÇÃO ASSIMÉTRICA DE P-CLOROBENZALDEÍDO	81
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	83
4.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	83
4.2. EQUIPAMENTOS UTILIZADOS.....	83
4.3. SÍNTESE DOS LIGANTES E SEUS PRECURSORES.....	83
4.3.1. (+)-óxido de limoneno, mistura de isômeros <i>cis</i> - e <i>trans</i> -1	83
4.3.2. Azidoálcoois 2a e 2b	84
4.3.3. Aminoálcool 3a	85
4.3.4. Aminoálcool 3b	86
4.3.5. Base de Schiff 4a	86
4.3.6. Base de Schiff 4b.....	87
4.3.7. Base de Schiff 5a	88
4.3.8. Base de Schiff 5b.....	88
4.3.9. Base de Schiff 6a	89
4.3.10. Base de Schiff 6b.....	90
4.3.11. Aminoálcool 7	91

4.3.12. Dipicolinato de etila 8.....	91
4.3.13. Álcool dipicolínico 9	92
4.3.14. Aldeído dipicolínico 10	92
4.4. TESTES CATALÍTICOS	93
4.4.1. Epoxidação assimétrica do (<i>R</i>)-limoneno	93
4.4.2. Fenilação de <i>p</i> -clorobenzaldeído	93
5. CONCLUSÕES	94
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
APÊNDICE	106

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: (<i>R</i>)-limoneno.....	18
Figura 2. (<i>R</i>)-limoneno e seu precursor isopreno.....	19
Figura 3: Via MVA para síntese de IPP e DMAPP, precursores do limoneno e outros terpenos.	20
Figura 4: Via MEP/DOXP para síntese de IPP e DMAPP.	21
Figura 5: Biossíntese do limoneno a partir de IPP e DMAPP	22
Figura 6. Alguns exemplos de terpenos e terpenóides.	22
Figura 7: Os enantiômeros do limoneno.	23
Figura 8: (<i>R</i>)-(+ e (<i>S</i>)-(-)-limoneno e seus óxidos internos <i>cis</i> e <i>trans</i>	25
Figura 9: MTO, utilizado por Rudler et al. para a epoxidação de diversas olefinas.	25
Figura 10: As três porfirinas utilizadas por Borocci et al. para epoxidação de limoneno.	26
Figura 11: Complexo utilizado por Neves et al.....	27
Figura 12: Complexos suportados em MCM-41 utilizados por Dias et al.....	27
Figura 13: Reação tipo S_N2 do isômero <i>trans</i>	28
Figura 14: Reação tipo S_N1 do isômero <i>cis</i>	29
Figura 15: Reações de abertura de epóxidos com aminas realizada pelo grupo de Singaram ao longo dos anos.	29
Figura 16: Adição de Et_2Zn realizada por Steiner et al. em 2002.....	30
Figura 17: Alquinilação de aldeídos com fenilacetileno realizada por Watts et al.	30
Figura 18: Reação de transferência assimétrica de hidrogênio realizada por Watts et al. em 2006.	31
Figura 19: Reação de abertura de epóxido por fosfina realizada por Muller e Sainz em 1995.	31
Figura 20: Mistura de produtos encontrada por Cimorelli et al.	32
Figura 21: Rota sintética apresentada por Cimorelli et al.	32
Figura 22: Ligante sintetizado por Kokina et al., em 2009.	33
Figura 23: Um dos ligantes sintetizados por Kokina et al. em 2013.....	33
Figura 24: Ligantes sintetizados por Alami et al. em 2012.....	34
Figura 25: Diaminas sintetizadas por Roszkowski et al. em 2013.....	34
Figura 26: Ligantes sintetizados por Rachwalski em 2014.....	35
Figura 27: Três exemplos de moléculas sintetizadas a partir de epóxidos.....	36

Figura 28: Controle estereoquímico na epoxidação assimétrica de Sharpless-Katsuki.	38
Figura 29: Complexo mais ativo para epoxidação assimétrica de Sharpless-Katsuki.	38
Figura 30: Ligante sintetizado por Yamamoto et al. utilizado em epoxidação assimétrica.	39
Figura 31: Formação de ligantes tipos salen.	40
Figura 32: Primeira série de catalisadores utilizada pelo grupo de Jacobsen.	40
Figura 33: Mecanismos aceitos para epoxidação de olefinas via Mn-salen.	42
Figura 34: Modos de aproximação da olefina aos diferentes tipos de catalisadores salen	42
Figura 35: Catalisadores sintetizados por Jacobsen et al. para estudo dos efeitos eletrônicos dos substituintes do anel.	43
Figura 36: Um dos melhores catalisadores sintetizados por Katsuki et al.	44
Figura 37: Melhor catalisador para epoxidação <i>cis</i> - β -metilestireno desenvolvido por Borriello et al. em 2004.	45
Figura 38: Complexos de cobalto(II) ativos para epoxidação assimétrica aeróbica de olefinas.	46
Figura 39: Catalisadores desenvolvidos por Kureshy et al.	46
Figura 40: Exemplos de catalisadores sintetizados por Takeda et al. e Kureshy et al.	47
Figura 41: Catalisador sintetizado por Chatterjee et al. em 2006.	48
Figura 42: Outros tipos de catalisadores para epoxidação, complexos com porfirinas e com ligantes BINOL.	48
Figura 43: O aumento da diferença de eletronegatividade leva a um aumento da reatividade	49
Figura 44: Como a coordenação de um ligante altera o organometálico de zinco.	50
Figura 45: Primeiro exemplo de adição de Et ₂ Zn organozinco de forma assimétrica.	50
Figura 46: Melhor resultado obtido por Noyori et. al em 1986.	51
Figura 47: Ciclo catalítico proposto por Yamada e Noyori para adição de alquilzincos a aldeídos.	52
Figura 48: Mecanismo de adição enantiosseletiva de alquilzincos ao benzaldeído proposto por Yamada e Noyori	53
Figura 49: Ligantes aminoálcoois simples aplicados em adição de Et ₂ Zn a benzaldeído.	53
Figura 50: Ligantes sintetizados por Delair et al. aplicados a adição de Et ₂ Zn a benzaldeído	54
Figura 51: Sistema desenvolvido por Watanabe e Soai em 1994.	54
Figura 52: Ligantes sintetizados por Williams e Fromhold em 1997.	55
Figura 53: Bases de Schiff utilizadas juntamente com Ti(iOPr) ₄ na adição de Et ₂ Zn a aldeídos.	55

Figura 54: Alguns dos primeiros complexos utilizados para adição de Et ₂ Zn a aldeídos aromáticos.	56
Figura 55: Complexos sintetizados por Escorihuela et al. e sua aplicação.	56
Figura 56: Precursores catalíticos utilizados pelo grupo de Fu para adição assimétrica de Ph ₂ Zn	58
Figura 57: Sistema desenvolvido por Bolm et al. em 2000	58
Figura 58: Exemplos de ligantes empregados na adição de Ph ₂ Zn quase estequiométrica	59
Figura 59: Inovadora metodologia proposta por Bolm et al. em 2002.	59
Figura 60: Mecanismo de transmetalção boro-zinco proposto por Pericàs et al.	60
Figura 61: Mecanismo estendido aos ácidos arilborônicos.....	60
Figura 62: Sistemas <i>anti-trans</i> estudados por Norrby et al, interações orbitales para fenila e etila e curvamento facilitado da fenila.	61
Figura 63: Diversidade possibilitada pela metodologia de Bolm et al.	62
Figura 64: Alguns exemplos de compostos sintetizados por Chan et al.	62
Figura 65: Compostos sintetizados por Paixão e colaboradores, com aplicação de um deles.	63
Figura 66: Ligantes e resultados obtidos por Lüdtkke/Correia et al. e Huang et al.	63
Figura 67: Produtos de arilação de aldeídos alifáticos realizada por Lüdtkke et al. em 2015 ...	64
Figura 68: Algumas das reações realizadas por Lüdtkke et al.	65
Figura 69: Síntese dos aminoálcoois 3a e 3b a partir do (R)-limoneno.....	66
Figura 70: Bases de Schiff sintetizadas.....	67
Figura 71: ORTEP de 6a	68
Figura 72: Variação de concentração causando mudanças no ambiente químico dos hidrogênios, vermelho 20 mg, verde 10 mg, azul 5 mg de amostra, 4 cm de CDCl ₃	68
Figura 73: Espectro de RMN de ¹ H de 4b com atribuição.....	69
Figura 74: Espectro de RMN de ¹³ C de 4b com atribuição referente à estrutura da figura anterior.	70
Figura 75: Redução da base de Schiff 6a para formar a amina 7	70
Figura 76: Zwitterion formado em solução de CDCl ₃ , identificado por RMN de ¹ H.....	71
Figura 77: Tentativa de síntese de di-iminas.....	71
Figura 78: Síntese do aldeído 10 , derivado do ácido dipicolínico.	72
Figura 79: Espectro de RMN ¹ H ampliado de 10 , mostrando as consequências das trocas H-D.	72
Figura 80: A reação de 10 com 3b leva a mistura de produtos 11 e 12	73

Figura 81: Rota sintética para ligantes do tipo salen 15	74
Figura 82: Cromatograma modelo para a análise da reação de epoxidação do (<i>R</i>)-limoneno.	75
Figura 83: Curvas de calibração para (<i>R</i>)-limoneno e seus óxidos.....	75
Figura 84: Reação de adição de PhZnEt a <i>p</i> -clorobenzaldeído.....	81

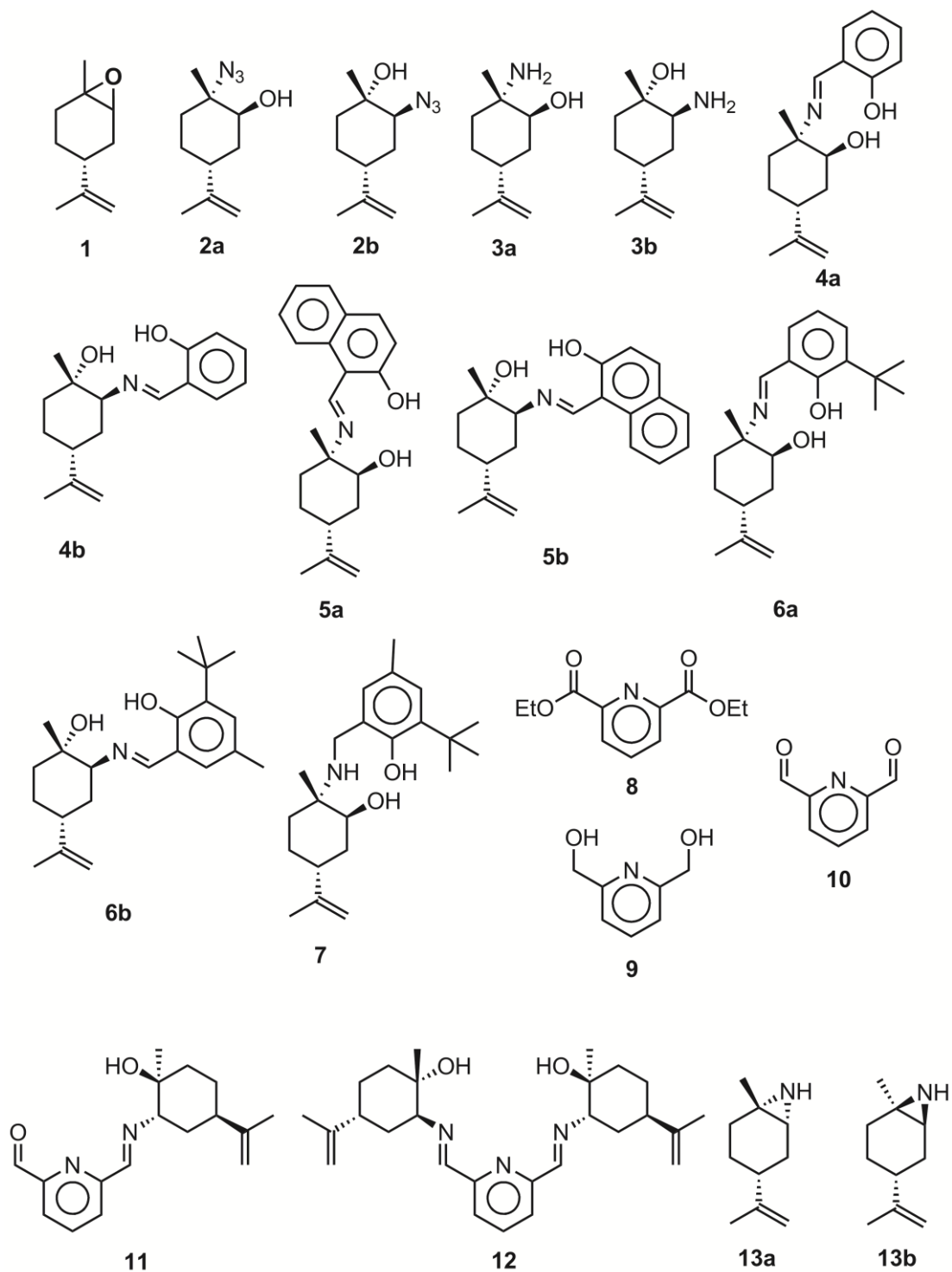
LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Alguns produtos alimentícios contendo (R)-limoneno	24
Tabela 2: Oxidantes utilizados em epoxidação catalisada por metais de transição.	37
Tabela 3: Resultados obtidos na epoxidação do limoneno por Pinto et al.	45
Tabela 4: Energias dos estados de transição anti-trans	61
Tabela 5: Otimização inicial do oxidante.....	76
Tabela 6: Comparação de ligantes	77
Tabela 7: Otimização do solvente reacional	78
Tabela 8: Comparação de oxidantes na reação em tolueno	79
Tabela 9: Otimização da temperatura reacional	79
Tabela 10: Estudo do efeito de aditivos	80
Tabela 11: Avaliação dos diferentes ligantes para a fenilação de p-clorobenzaldeído.....	82

LISTA DE ABREVIACÕES

- $[\alpha]_D^{25}$ – rotação específica a 25 °C e 589 nm
- BMIBF₄ - tetrafluorborato de 3-butil-1-metil-imidazólio
- BTSP – peróxido de bistrimetilsilil
- CMHP – hidroperóxido de cumeno
- de* - excesso diastereoisomérico
- DET – dietiltartarato
- DiMPEG – dimetóxi polietileno glicol
- DMAPP – difosfato de dimetilalila
- DOXP – 1-deoxi-D-xilulose
- dr* – razão diastereoisomérica
- DRX – difração de raios-X
- ee* - excesso enantiomérico
- EMAR – espectroscopia de massas de alta resolução
- G3P – 3-fosfato de gliceraldeído
- GC-FID – cromatografia gasosa com detector de ionização em chama
- IPP - Difosfato de isopentenila
- IV – espectroscopia de infravermelho
- J* – constante de acoplamento em RMN
- MEP – 4-fosfato de 2-C-metileritritol
- m*CPBA – ácido *m*-cloroperbenzóico
- MTO - metiltrioxorênio
- MVA – mevalonato
- P.F. – ponto de fusão
- PI – padrão interno
- PTSA – ácido *para*-toluenosulfônico
- Pyr – piruvato
- RMN – ressonância magnética nuclear
- TBHP – *terc*-butilhidroperóxido
- THC – tetrahidrocanabinol
- TLC – cromatografia de camada delgada
- TrOOH – peróxido de tritila

LISTA DE ESTRUTURAS



RESUMO

Título: Novos Compostos Quirais Baseados no (*R*)-limoneno e sua Aplicação em Catálise Assimétrica

Autor: Rodrigo dos Santos Fuscaldo

Orientador: Prof. Dr. José Ribeiro Gregório

Co-orientador: Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

No presente trabalho, através de reações simples e de alta seletividade, nove ligantes quirais baseados no (*R*)-limoneno foram sintetizados, sete deles inéditos. Ligantes aminoálcoois primários foram obtidos através da epoxidação do (*R*)-limoneno com MTO/H₂O₂, seguida de reações de abertura de epóxido com azida de sódio e redução com LiAlH₄. A partir desses, bases de Schiff foram formadas mediante reação com três aldeídos aromáticos, com excelentes rendimentos. Um exemplo de base de Schiff foi reduzido para formação de um aminoálcool secundário. A alta seletividade das reações utilizadas gerou os compostos quirais com rendimentos globais muito bons (34-64%). Foi possível caracterizar uma das bases de Schiff através de difração de raios-X, comprovando sua estrutura. Os compostos foram testados como ligantes em reações de adição de PhZnEt, utilizando como modelo o substrato *p*-clorobenzaldeído, obtendo até 15% de *ee*, com um ligante aminoálcool secundário. Os ligantes também foram estudados em reações de epoxidação assimétrica do próprio (*R*)-limoneno com TBHP catalisada por manganês. Obteve-se até 58% de *de* utilizando uma base de Schiff baseada no naftaldeído como ligantes e imidazol como aditivo, mas com baixa seletividade em epóxidos 1,2 (7%). Em conversões baixas e a 0 °C foi encontrada maior seletividade (70%, 55% de *de*).

ABSTRACT

Title: New (*R*)-limonene-based Chiral Compounds and Their Application in Asymmetric Catalysis.

Author: Rodrigo dos Santos Fuscaldo

Supervisor: Prof. Dr. José Ribeiro Gregório

Co-supervisor: Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke

In this work, through simple and highly selective reactions, nine (*R*)-limonene-based chiral ligands were synthesized, seven of them unpublished. Primary amino-alcohol were obtained by (*R*)-limonene epoxidation with MTO/H₂O₂, followed by epoxide opening with sodium azide and reduction with LiAlH₄. From this compounds, Schiff bases were formed through reaction of the amino-alcohols with three aromatic aldehydes, with excellent yields. One example of Schiff bases was reduced with LiAlH₄. The high selectivity of the reactions gave the chiral compounds in very good global yields (34-64%). It was possible to characterize one of the Schiff bases by X-ray diffraction, corroborating its structure. The compounds were tested as ligands for the PhZnEt addition, using *p*-chlorobenzaldehyde as model substrate, obtaining ees up to 15%, with the secondary amino-alcohol. The ligands were also tested in the manganese catalyzed asymmetric epoxidation of (*R*)-limonene with TBHP. *des* up to 58% were obtained, utilizing a naftaldehyde-based Schiff base as ligand, but with low 1,2-epoxide selectivity (7%). In low conversions and at 0 °C, a higher selectivity was found (70%, 55% *de*).

1. INTRODUÇÃO

A síntese assimétrica é uma área de grande importância para o desenvolvimento humano, já que, por exemplo, grande parte dos medicamentos possuem um ou mais centros assimétricos em sua estrutura e, algumas vezes, compostos com estereoquímica diferente podem causar efeitos menores ou danos ao nosso organismo. Assim, é imprescindível a busca de processos mais eficazes em termos de rendimento e enantiosseletividade, economicamente mais viáveis e ambientalmente melhores para as transformações assimétricas.

Nesse sentido, as moléculas naturais são um bom ponto de partida para a síntese de moléculas quirais utilizadas como indutores assimétricos em reações químicas, uma vez que boa parte delas possui um ou mais centros assimétricos, estão presentes em altas quantidades em detrimento de seus enantiômeros ou diastereoisômeros, apresentam boa sustentabilidade e baixo preço, na maioria dos casos.

Um bom exemplo de moléculas desse tipo é o (*R*)-limoneno (Figura 1), que existe em grande abundância em frutas cítricas e tem preço baixo. Esse composto tem um centro assimétrico em sua estrutura, além de duas ligações duplas, que são pontos importantes para modificações químicas, sendo possível sintetizar uma grande variedade de compostos diferentes a partir dele.

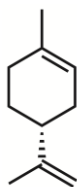


Figura 1: (*R*)-limoneno.

Com o presente trabalho, objetiva-se explorar essa versatilidade e realizar a síntese de novas moléculas quirais baseadas no (*R*)-limoneno. Os compostos sintetizados serão avaliados como ligantes na epoxidação assimétrica do próprio (*R*)-limoneno e na adição assimétrica de PhZnEt, utilizando *p*-clorobenzaldeído como substrato modelo.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. LIGANTES QUIRAIS BASEADOS NO (R)-LIMONENO

2.1.1. (R)-limoneno: biossíntese, ocorrência e aplicações básicas

O (R)-limoneno (Figura 2-a) é um terpeno altamente abundante no planeta. Como todos os terpenos, se caracteriza por ser um hidrocarboneto derivado de unidades de isopreno (Figura 2-b). Sua biossíntese começa através de reações que dão origem aos intermediários *difosfato de isopentenila* (IPP) e *difosfato de dimetilalila* (DMAPP), que podem seguir duas rotas diversas, dependendo da fonte biológica em questão. Nas plantas, maiores fontes de limoneno, ocorrem duas rotas: a via do mevalonato (via MVA) e a via do 4-fosfato de 2-C-metileritritol (MEP) e fosfato de 1-Deoxi-D-xilulose (DOXP) (via MEP/DOXP).

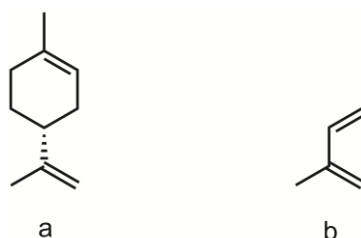


Figura 2. (R)-limoneno (a) e seu precursor isopreno (b).

A via MVA de organismos eucariotos, Archaea e Eubacteria, começa do mesmo modo: a única fonte de carbono é a acetil-CoA, que passa por diversas transformações enzimáticas até chegar ao mevalonato, onde a biossíntese se diferencia para os eucariotos (Figura 3). Depois de mais dois intermediários, o IPP é sintetizado e fica em equilíbrio com o DMAPP. Todas essas reações por esta via ocorrem no citosol das plantas.¹

Em contrapartida, a via MEP/DOXP, mais recentemente descoberta, ocorre nos plastídios, a partir do piruvato (Pyr) e 3-fosfato de gliceraldeído (G3P) e resultando nos mesmos produtos finais. A via MEP/DOXP também ocorre em um tipo de protozoário (Aplicomplexa Protozoa).^{2,3}

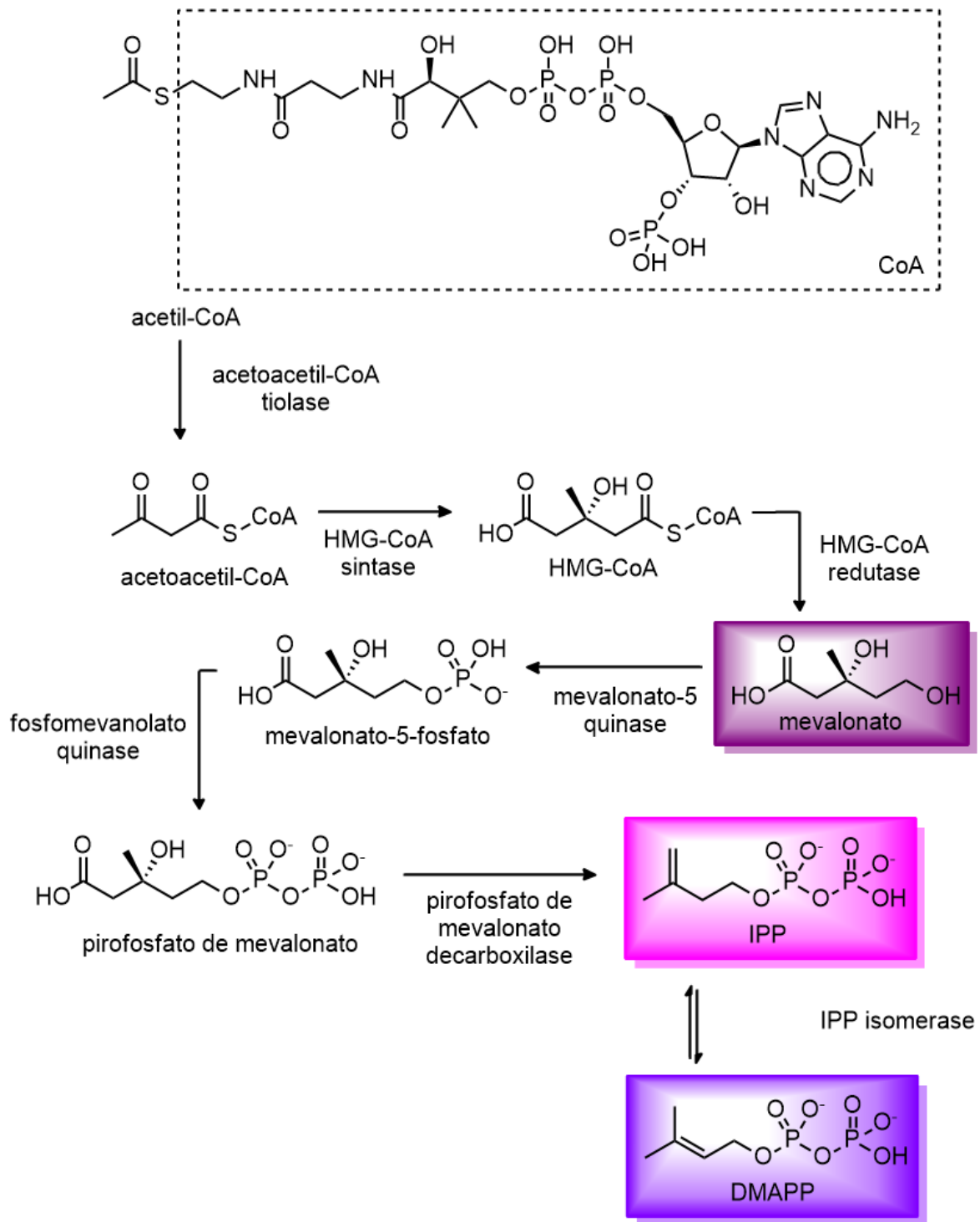


Figura 3: Biossíntese de IPP e DMAPP via MVA.

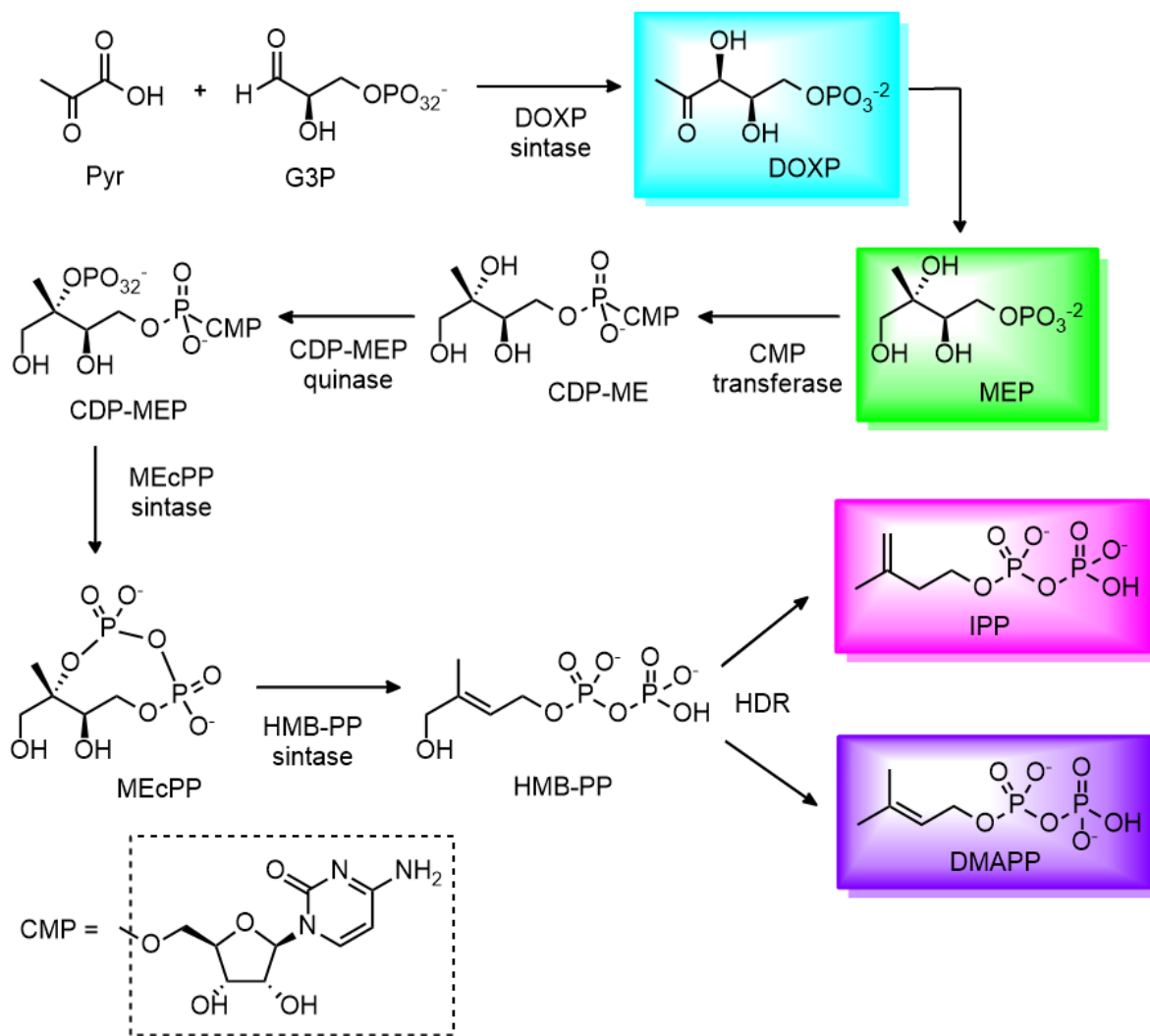


Figura 4: Biossíntese de IPP e DMAPP via MEP/DOXP.

A partir dos isômeros IPP e DMAPP é que são produzidos todos os terpenos, dependendo das sintases envolvidas, como ilustrado na Figura 5.

A Figura 6 mostra alguns outros exemplos de terpenos e terpenóides. Além do limoneno, dentre alguns notáveis monoterpenos e monoterpenóides (compostos formados por duas unidades de isopreno) estão o pineno, presente em alta quantidade em plantas do gênero *Pinus*⁴, e o geraniol, composto que dá às rosas seu característico odor⁵ e provém do mesmo precursor do THC (tetraidrocanabinol)⁶, principal psicoativo da maconha. Considerando os terpenos com quinze carbonos, constituídos por três unidades isopreno (sesquiterpenos), temos o humuleno, que é o responsável pelo odor do lúpulo, e o farneceno, da maçã verde⁵. O taxadieno, constituído de quatro unidades de isopreno (diterpeno), é um precursor do Taxol, que também é encontrado

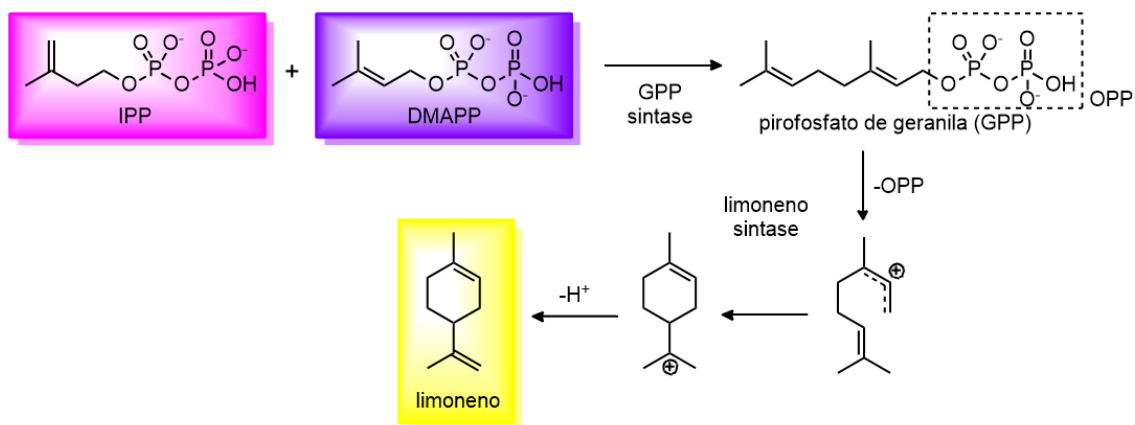


Figura 5: Biossíntese do limoneno a partir de IPP e DMAPP

naturalmente e é utilizado atualmente como anticâncer para diversos tipos de neoplasia⁷. O muito conhecido caroteno (constituído de oito unidades isopreno, chamado de tetraterpeno) é o precursor dos compostos responsáveis pela coloração característica das cenouras, flamingos, peixinho-dourado, salmão e camarões (astaxantina e derivados)⁸. Se as unidades de isopreno polimerizarem, como é o caso no látex, teremos o poli-isopreno, a borracha natural.

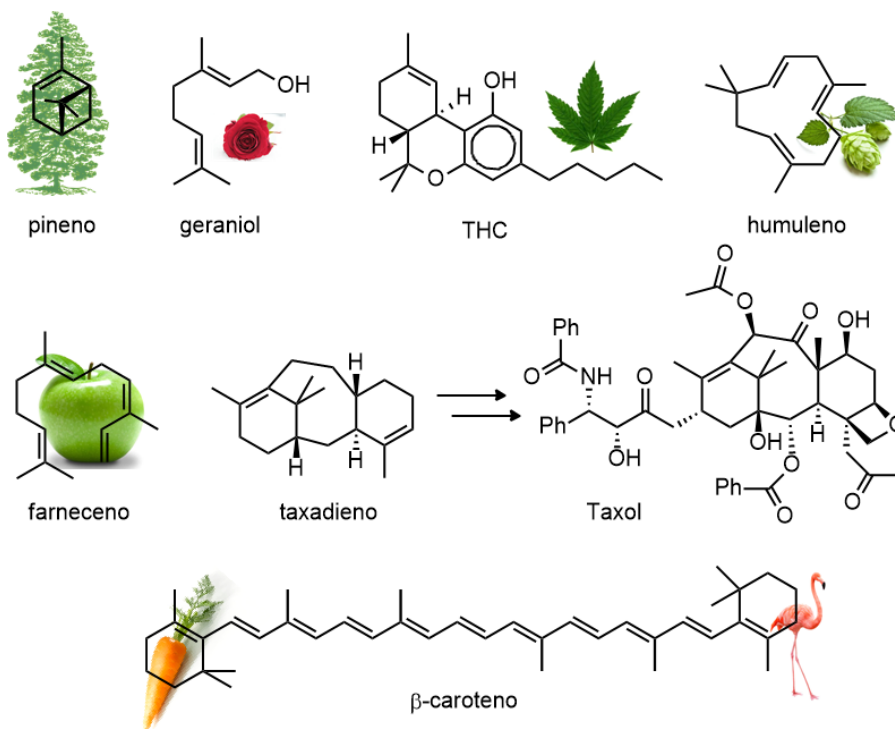


Figura 6. Alguns exemplos de terpenos e terpenóides.

O limoneno possui duas formas enantioméricas: o dextrógiro (*R*)-limoneno (também chamado de D-) e o levógiro (*S*)-limoneno (também chamado de L-) (Figura 7: Os enantiômeros do limoneno. Como todos os compostos quirais, esses dois enantiômeros possuem propriedades

físicas e químicas iguais em ambientes simétricos. Entretanto, possuem características distintas em um ambiente assimétrico como o biológico, tendo, por exemplo, fontes e odores distintos. O (*R*)-limoneno tem cheiro característico de laranjas e limões - onde estão, inclusive, presentes em grande quantidade -, ao passo que o seu enantiômero *S* é percebido por nosso sistema olfativo como odor de eucalipto ou citronela – constituindo boa parte do óleo essencial dessas plantas⁹.

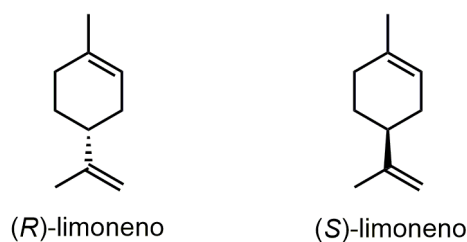


Figura 7: Os enantiômeros do limoneno.

O (*R*)-limoneno, molécula de partida para este trabalho, está presente em diversas fontes alimentícias, variando desde altíssimas quantidades (laranja e limão, tanto no óleo da casca quanto da fruta) até traços como na galinha cozida, como mostra a Tabela 1.

O (*R*)-limoneno é geralmente extraído através da destilação por arraste a vapor do óleo da casca e polpa de frutas cítricas gerado na produção do suco⁹, daí seu reduzido preço. Por exemplo, a multinacional Sigma-Aldrich vende 500 mL deste produto com pureza de 97% a \$ 69. Já no Brasil, o preço é R\$ 536¹⁰. Esse preço reduzido, mesmo no nosso país, é causado pelo fato de o Brasil ser o maior produtor de laranja do mundo, responsável por cerca de 35% da produção (16,7 de 47,9 milhões de toneladas no total) da safra 2015/2016. O país também é o maior produtor do suco da fruta (1,1 de 1,8 milhões de toneladas, representando cerca de 61% da produção prevista), cujo subproduto é a casca, exatamente onde o limoneno está presente em maior quantidade. Esse fato torna o limoneno muito interessante como precursor de moléculas com maior valor. Os Estados Unidos da América ficam com a segunda colocação.¹¹

O limoneno tem diversas aplicações que não de precursor de outras moléculas pequenas, tema que será abordado adiante. Por mais de 60 anos, o (*R*)-limoneno, tanto puro quando em forma de óleo essencial de laranja, vem sendo usado como fragrância ou flavorizante em vários produtos como perfumes, materiais de higiene pessoal, bebidas e também em alimentos, como balas, chicletes, gelatinas e pudins. Também é utilizado como precursor para a carvona, composto utilizado para síntese de resina terpênica como agente molhante e dispersor, e na fabricação de óleos lubrificantes. Esse terpeno também é muito utilizado na síntese de resinas adesivas

Tabela 1: Alguns produtos alimentícios contendo (R)-limoneno⁹

Fonte	Concentração (ppm)
Óleo da casca de laranja	740.000-970.000
Suco de laranja	0,4-219
Óleo de limão (amarelo)	484.000
Óleo da casca de limão (amarelo)	520.000-810.000
Óleo da casca de limão (verde)	428.000-681.000
Suco de toranja	15,7-86
Óleo de casca de toranja	837.000-973.000
Óleo da casca de pomelo	861.900
Bergamota	660.000
Pimenta	2.550-9.950
Gengibre	7.000
Óleo de noz-moscada	20.000-130.000
Café	1,7
Chá verde	1,0
Pêssego	0,26-2.600
Cenoura	0,06-2.600
Galinha (cozida)	0,0006-0,007

e como solvente para tintas e materiais de limpeza. Por causa da sua baixa toxicidade para humanos e animais de estimação, foi estudado como aditivo em xampus e sprays anti-pulgas e também como inseticida, apresentando atividade limitada.⁹

2.1.2. Óxido de limoneno e principais sistemas catalíticos para sua obtenção

Para a síntese de derivados do limoneno, a grande maioria dos trabalhos da literatura usa os epóxidos de limoneno, também chamados de óxidos de limoneno (Figura 8) como intermediários, por isso, a reação de epoxidação do limoneno é uma transformação de grande importância para a química e um tema recorrente em publicações. Nos Estados Unidos, o preço

de 50 g do (+)-óxido de limoneno é bem maior do que o de seu precursor, custando \$ 90,20 (no Brasil, o preço é de R\$ 656),¹⁰ o que mostra que o estudo de novas rotas sintéticas pode levar a um razoável impacto econômico.

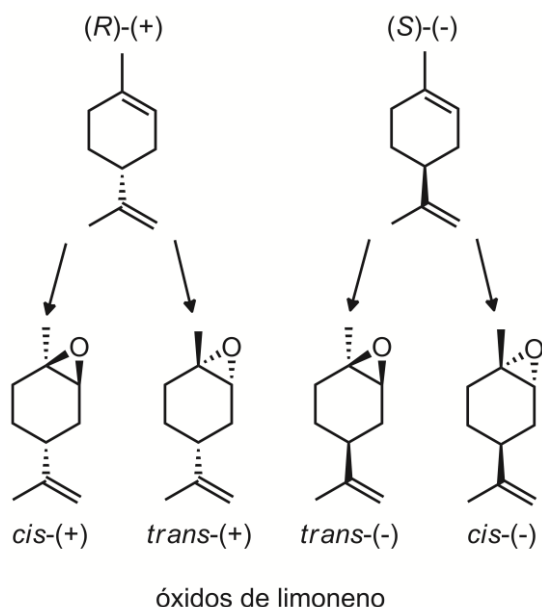


Figura 8: (R)-(+)-e (S)-(-)-limoneno e seus óxidos internos cis e trans.

Dentre os esforços nesse sentido, destaca-se o trabalho de Rudler e colaboradores com a utilização de metiltrioxorrênio (MTO, Figura 9) como catalisador e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) como oxidante, em 1998. O sistema estudado foi altamente seletivo para diversas olefinas, incluindo o limoneno, onde se obteve os epóxidos com conversão de 92% e 93% de seletividade (85% de rendimento não isolado) em apenas 1 h. Esse sistema foi muito bem aplicado para epóxidos sensíveis, isto é, que se abrem no meio ácido, o que é um grande problema na epoxidação do limoneno.¹²

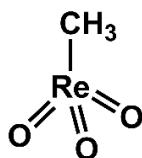


Figura 9: Metiltrioxorrênio, MTO

Outro trabalho muito interessante na área é a utilização de hidrotalcitas (hidróxidos que se organizam em camada dupla com água ou íons compensadores de carga) de magnésio e alumínio, em 2001¹³. Nessa publicação, os pesquisadores conseguiram obter um rendimento de

71% do epóxido interno em 2 h. Esse resultado, apesar de ser inferior ao atingido por Rudler et al. em termos de rendimento e necessitar de utilização de dicianobenzeno em excesso como aditivo, é destacável por causa do uso de catalisador heterogêneo.

Também em 2001, Borocci e colaboradores utilizaram porfirinas de manganês (Figura 10) para sintetizar com rendimento de até 93% o epóxido interno. Para obter esse resultado, foi utilizado um surfactante e a reação foi feita em fase aquosa. Também houve necessidade de utilizar imidazol como aditivo.¹⁴

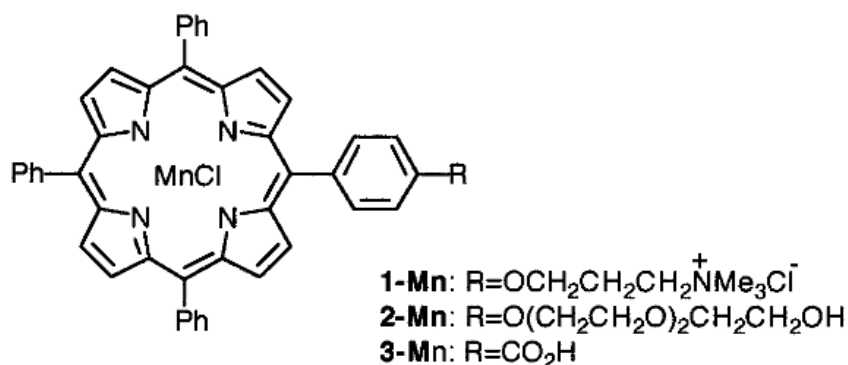


Figura 10: Porfirinas utilizadas para epoxidação de limoneno.

Em 2011, Neves e colaboradores¹⁵ sintetizaram complexos polinucleares de molibdênio com ligantes nitrogenados (Figura 11) e os aplicaram para a reação de epoxidação do limoneno com *tert*-butilhidroperóxido (TBHP), para a qual obtiveram 88% de rendimento, sem necessidade de aditivos.

Bonon et al. em 2014 utilizaram γ -alumina para epoxidar o limoneno a óxido interno com 57% de rendimento utilizando H_2O_2 como oxidante, o que é um resultado muito interessante se tratando de um catalisador com um custo extremamente reduzido.¹⁶

Como exemplo final, destaca-se a utilização em 2015 de complexos de molibdênio heterogeneizados em MCM-41 (Figura 12) por Dias e colaboradores¹⁷, que obtiveram rendimentos quantitativos para óxidos de limoneno *cis* e *trans*. Nesse caso, o catalisador também era heterogêneo, o que traz as vantagens associadas a esses sistemas. Além disso, os complexos ancorados foram, em geral, mais ativos do que os homogêneos, indicando que o suporte tem atividade catalítica simbiótica para a reação, não sendo apenas um espectador inocente.

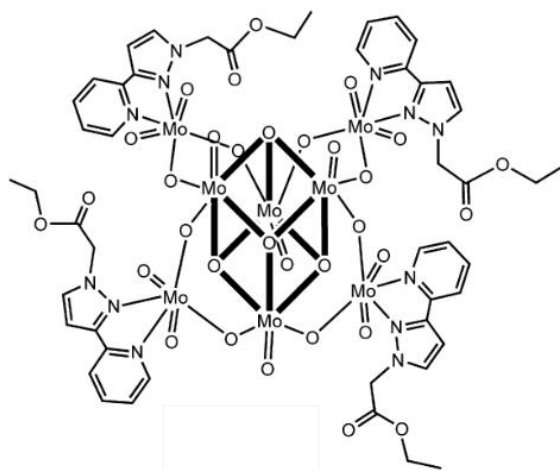


Figura 11: Complexo polinuclear de molibdênio utilizado para epoxidação do limoneno.

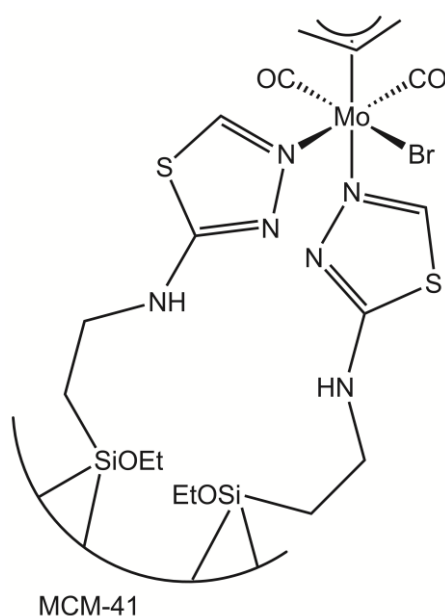


Figura 12: Complexo de molibdênio suportado em MCM-41 utilizados por Dias et al.

Apesar de atingirem uma alta seletividade para os óxidos internos do limoneno, os sistemas catalíticos acima mencionados não apresentam controle da diastereosseletividade da epoxidação, ou seja, não produzem um diastereoisômero (*cis* ou *trans*) em detrimento do outro de forma significativa. Sistemas com essa característica serão tratados mais adiante.

2.1.3. Ligantes quirais baseados no limoneno

Para entender as principais metodologias de síntese de ligantes baseados no limoneno, é necessário primeiro entender a reatividade de seu óxido, dada a sua ampla utilização.

De acordo com Royals e Leffingwell¹⁸ e reforçado por Steiner e colaboradores¹⁹, o óxido

cis reage diferentemente do *trans* em questão de velocidade e posição em que a reação ocorre, o que é algo muito favorável à síntese desses ligantes, uma vez que podemos ter controle dos produtos e inclusive separação cinética dos óxidos (inseparáveis por cromatografia preparativa).

Com a adição de um nucleófilo forte, o óxido *trans* reage muito mais rapidamente e essa reação possui características de um mecanismo tipo S_N2 com ocorrência no carbono menos substituído e produto de adição 1,2-*anti*. Para o óxido *cis* reagir dessa maneira, ele teria que atingir uma conformação cadeira primeiro, o que é muito energético e não ocorre (Figura 13) e dessa maneira o óxido *cis* pode ser separado cineticamente. A reação que realmente ocorre com o óxido *cis* se dá a partir da protonação do oxigênio do anel epóxido (Figura 14). Isso acarreta num mecanismo tipo S_N1 , fazendo com que o nucleófilo se ligue ao carbono mais substituído, gerando o produto 1,2-*anti*. O isômero *trans* não reage dessa maneira por causa do impedimento estérico causado no estado de transição caso o nucleófilo tenha que se adicionar no carbono mais impedido por causa da conformação do anel. Assim, separa-se o isômero *trans* cineticamente¹⁹. De modo geral, reações de abertura de epóxido do limoneno ocorrerão formando moléculas em que os grupos metila e isopropenila fiquem *trans* uns aos outros, tanto para os óxidos do (*R*)- quanto para os do (*S*)-limoneno.

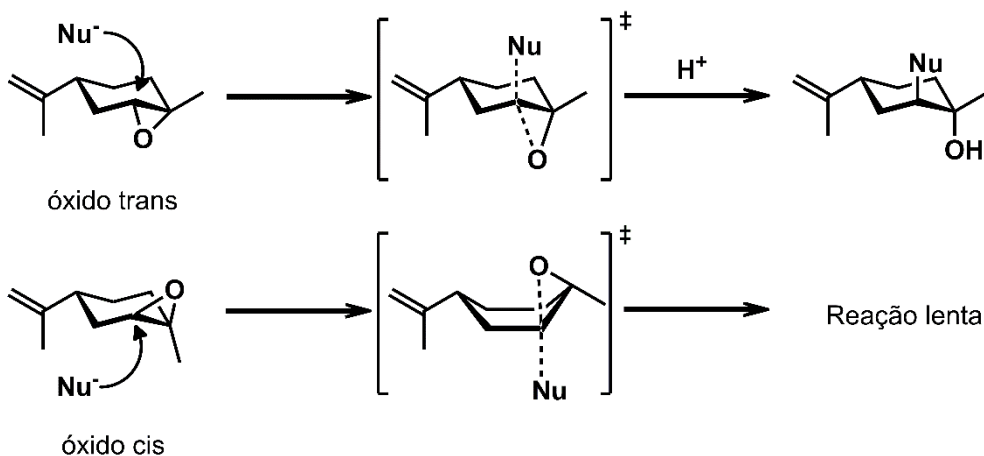


Figura 13: Reação tipo S_N2 do isômero *trans*.

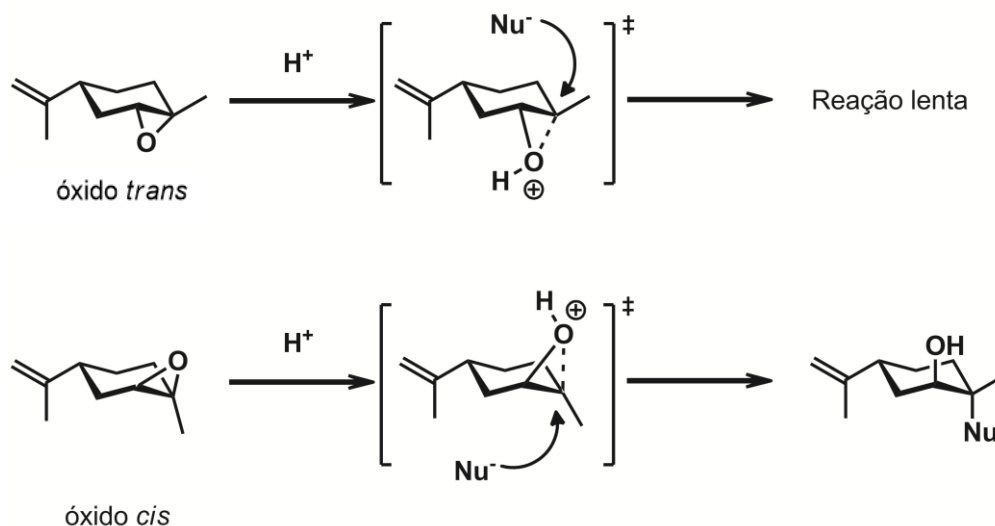


Figura 14: Reação tipo S_N1 do isômero *cis*.

Essa racionalização foi confirmada por diversos trabalhos pelo grupo de Bakthan Singaram, na Universidade da Califórnia Santa Cruz, sobre a síntese de ligantes nitrogenados baseados no limoneno. Os ligantes foram todos sintetizados através abertura de seletiva do epóxido *trans* com aminas, às vezes seguida de reação do *cis* que permaneceu intacto (a Figura 15 mostra as reações realizadas com os óxidos do (*R*)-limoneno, mas em alguns casos também os óxidos do (*S*)-limoneno foram usados como ligantes, com inversão dos excessos enantioméricos, *ees*).

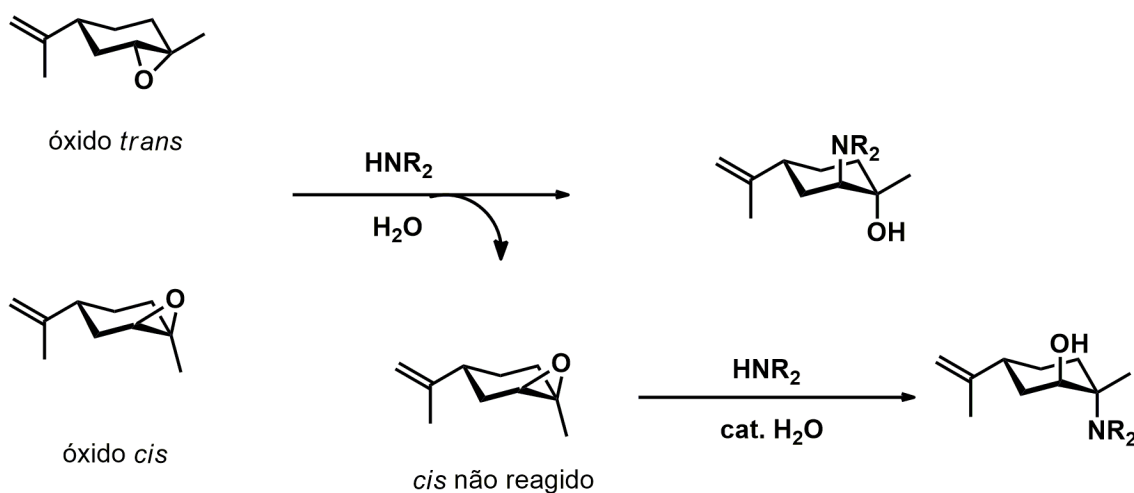


Figura 15: Reações de abertura de epóxidos com aminas realizada pelo grupo de Singaram ao longo dos anos.

A primeira aplicação catalítica estudada pelo grupo foi a adição de dietilzinco (Et_2Zn) a benzaldeído formando álcoois secundários quirais, cujos melhores resultados estão mostrados

na Figura 16²⁰. Como esperado, o enantiômero do ligante formou o produto com a estereoquímica invertida, mantendo o *ee* e deixando o rendimento praticamente inalterado. Outro fator importante é que as aminas terciárias foram os melhores ligantes em comparação com as secundárias e primárias.

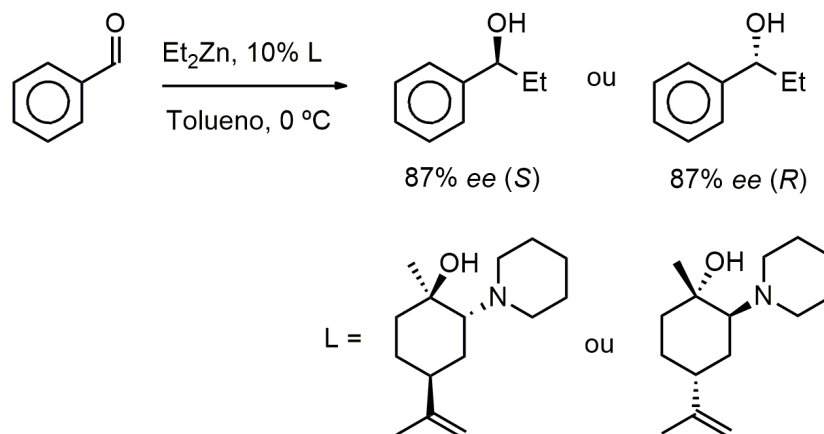


Figura 16: Adição de Et_2Zn realizada por Singaram et al. em 2002.

Em 2005, Singaram e colaboradores, também do grupo de Singaram, aumentaram o escopo de aplicação desses ligantes a reações de alquinição de diversos aldeídos com fenilacetileno²¹ (Figura 17, mostrando o melhor ligante baseado no limoneno, uma amina terciária novamente). Nesse artigo, além de avaliarem diversos ligantes e condições reacionais, os autores também reagiram diversos aldeídos diferentes, e não houve nenhuma correlação clara entre grupos retiradores e doadores de elétrons como substituintes do anel do substrato. O maior *ee* obtido com esse ligante foi de 60% quando o ciclohexanaldeído foi utilizado como substrato.

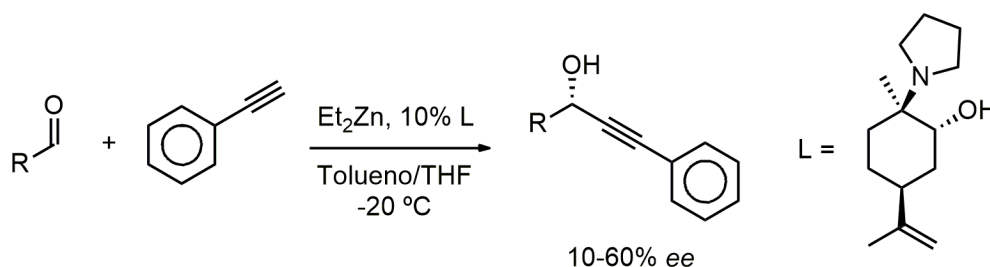


Figura 17: Alquinição de aldeídos com fenilacetileno realizada por Singaram et al.

Outro trabalho do grupo utilizando ligantes baseados no limoneno foi publicado em 2006²² e tratou da redução assimétrica de cetonas por transferência de hidrogênio utilizando o complexo $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$ como precursor metálico, formando o catalisador quiral *in situ*.

Eles utilizaram uma série de aminoálcoois, inclusive obtidos a partir de outros terpenos que não o limoneno, e uma série de cetonas diferentes, e obtiveram *ees* de até 71% (Figura 18). Diferentemente dos outros trabalhos, uma amina secundária implicou no melhor resultado obtido.

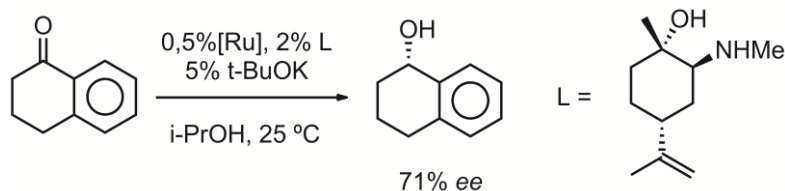


Figura 18: Reação de transferência assimétrica de hidrogênio realizada por Singaram et al. em 2006.

Terminados os trabalhos do grupo de Singaram sobre o limoneno, é necessário voltar um pouco no tempo para analisar cronologicamente os resultados de outros grupos. A primeira síntese de ligantes quirais a partir do limoneno não se deu pela abertura do óxido de limoneno por uma amina, e sim por uma fosfina: mais especificamente, lítiodifenilfosfina (LiPPh_2 , formada *in situ* pela reação da HPPH_2 com BuLi) (Figura 19). A reação foi realizada pelos pesquisadores espanhóis Muller e Sainz em 1995²³ formando fosfinoálcoois sensíveis ao oxigênio. A reação procedeu de forma controlada, assim como as aberturas por amina, mas, devido à maior nucleofilicidade da fosfina de lítio, foi necessário o abaixamento de temperatura até $-78\text{ }^\circ\text{C}$ para os óxidos provenientes do (*R*)- e do (*S*)-limoneno. Para que reagissem os epóxidos *cis* foi necessária uma temperatura maior e reação na ausência do epóxido *trans*, e não mais com a mistura comercial de diastereoisômeros. Mesmo assim, a reação ocorreu com mistura de produtos de adição. A aplicação desses ligantes foi limitada a complexos quirais de ródio(II), que foram utilizados em reações de inserção C-H e ciclopropanações, mas sua seletividade foi comparável à do acetato de ródio(II)²⁴. Apenas mais uma síntese de fosfinas quirais foi descrita em 2001 por Robertson et al.²⁵, usando reações radiculares, mas não houve nenhuma aplicação.

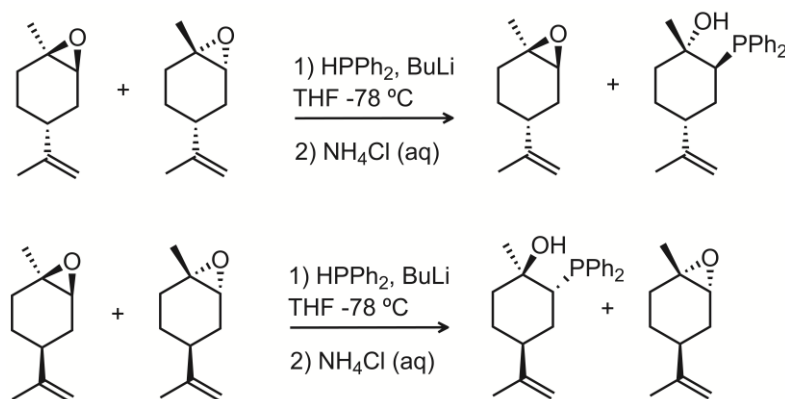


Figura 19: Reação de abertura de epóxido por fosfina realizada por Muller e Sainz em 1995.

Em 2009, Palmieri e colaboradores²⁶ propuseram uma rota alternativa para ligantes quirais baseados no limoneno, a partir de um problema na tentativa de repetir a abertura de epóxido com NH_4OH , que, segundo os autores, levava a uma mistura de três produtos, diferentemente do reportado pelo grupo de Singaram (Figura 20). A rota sintética (ilustrada na Figura 21) das pesquisadoras se baseava na abertura do epóxido do (*S*)-limoneno com azida de sódio (NaN_3), gerando dois azidoálcoois que, mediante redução com hidreto de alumínio e lítio (LiAlH_4), formavam os aminoálcoois desejados. Além disso, os azidoálcoois foram reagidos com trifenilfosfina (PPh_3) para formação de aziridinas, que foram abertas com NaN_3 novamente para formação de azidoaminas. Estas, reduzidas, deram origem à mesma diamina.

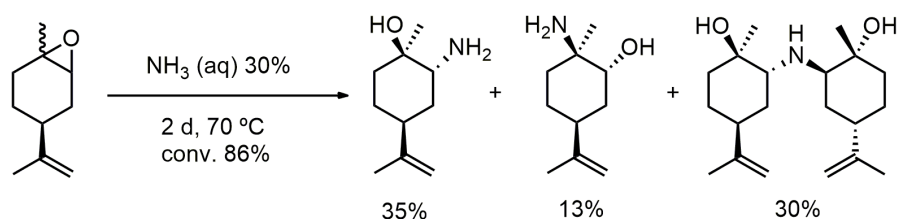


Figura 20: Mistura de produtos encontrada por Palmieri et al.

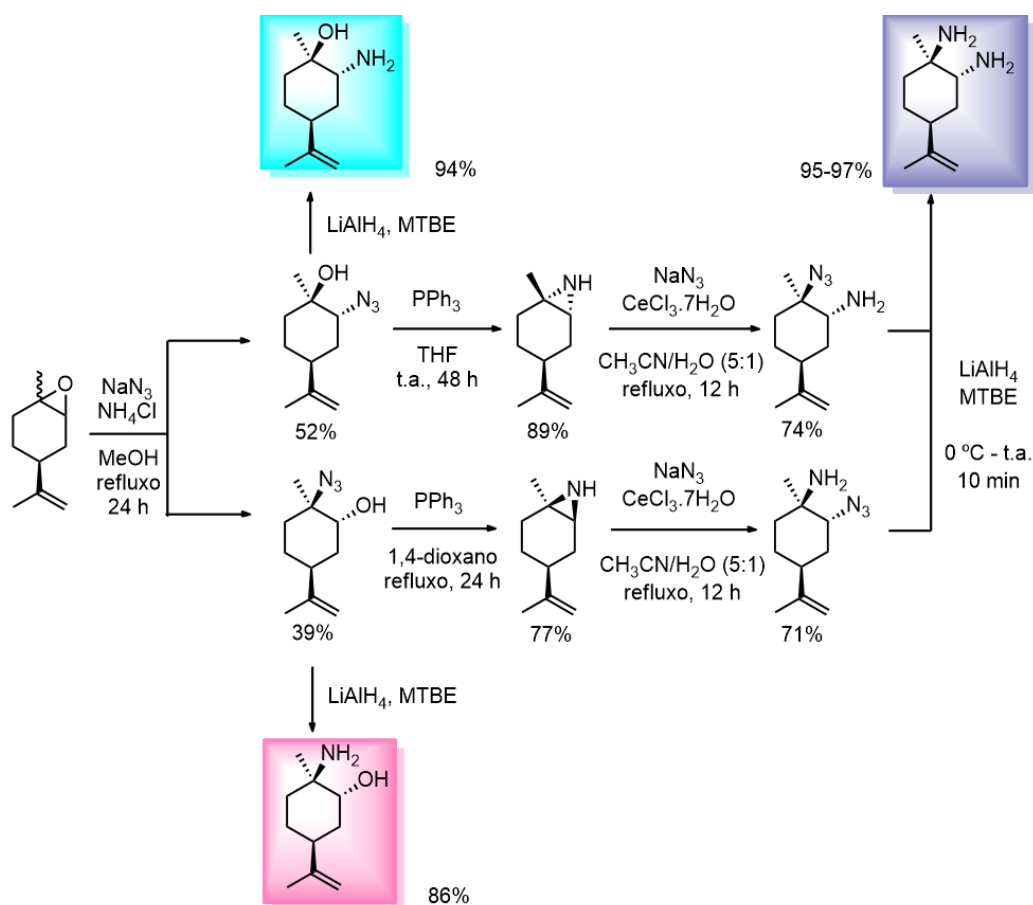


Figura 21: Rota sintética para obtenção de aminoálcoois primários e diaminas

A partir de 2009, começou-se a usar diretamente o limoneno para síntese de ligantes quirais, sem passar pelo óxido de limoneno como intermediário. Com uma metodologia diferente, Kokina e colaboradores sintetizaram diaminas a partir de dois núcleos baseados no limoneno (Figura 22). A mistura dos diastereoisômeros amino-oximas leva a dois diastereoisômeros biséter, dos quais o ligante mostrado em verde pode ser isolado por cromatografia em coluna. Esse ligante foi complexado com cobre, formando complexos binucleares sem aplicação evidenciada.²⁷ Em 2013, o mesmo grupo sintetizou ligante semelhante, mas com um anel aromático ligando os fragmentos de limoneno (Figura 23), também utilizado para formar complexos metálicos sem mencionar aplicações²⁸.

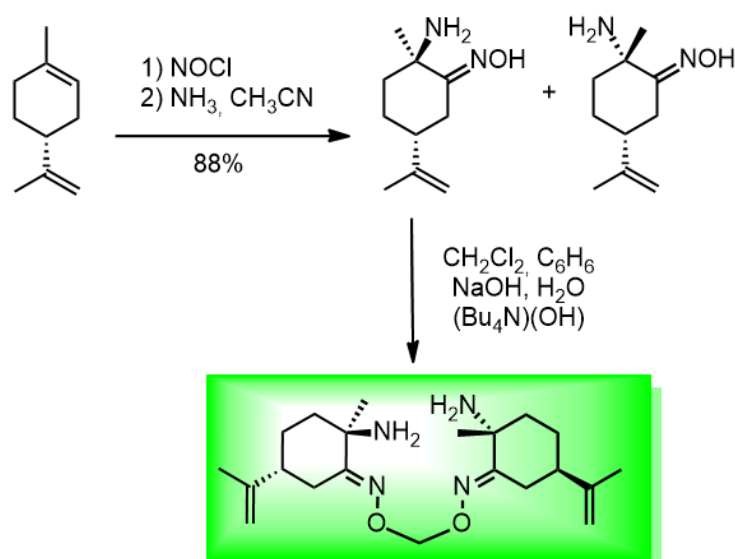


Figura 22: Ligante sintetizado por Kokina et al., em 2009.

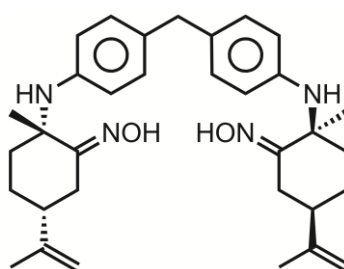


Figura 23: Um dos ligantes sintetizados por Kokina et al. em 2013.

Alami et al., em 2012²⁹, também utilizaram o limoneno para formar diversas amino-oximas, como mostrado na Figura 24. Esses ligantes foram complexados com rutênio e utilizados em reação de transferência de hidrogênio a cetonas, obtendo até 80% de *ee* com 92% de rendimento para a acetofenona como substrato.

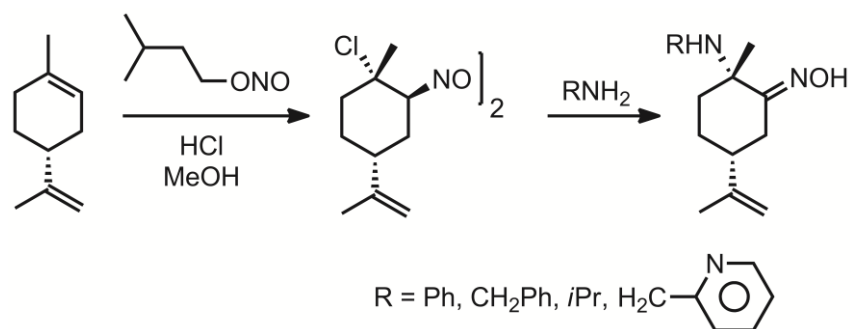


Figura 24: Ligantes sintetizados por Alami et al. em 2012.

Roszkowski e colaboradores³⁰ publicaram em 2013 um trabalho em que usavam a cloramina-T para sintetizar, em apenas uma etapa, duas aziridinas tosiladas do limoneno. Essas aziridinas foram reagidas com NaN₃ para formar azidoaminas, que foram reduzidas através de hidrogenação com Pd/C, PPh₃ ou zinco para gerar uma série de diaminas (Figura 25). Estas foram utilizadas como ligantes para complexos de rutênio que, depois de sintetizados e isolados, foram aplicados em reações de redução assimétrica de cetonas por transferência de hidrogênio, obtendo resultados superiores aos do grupo de Singaram, chegando a 93% de *ee*.

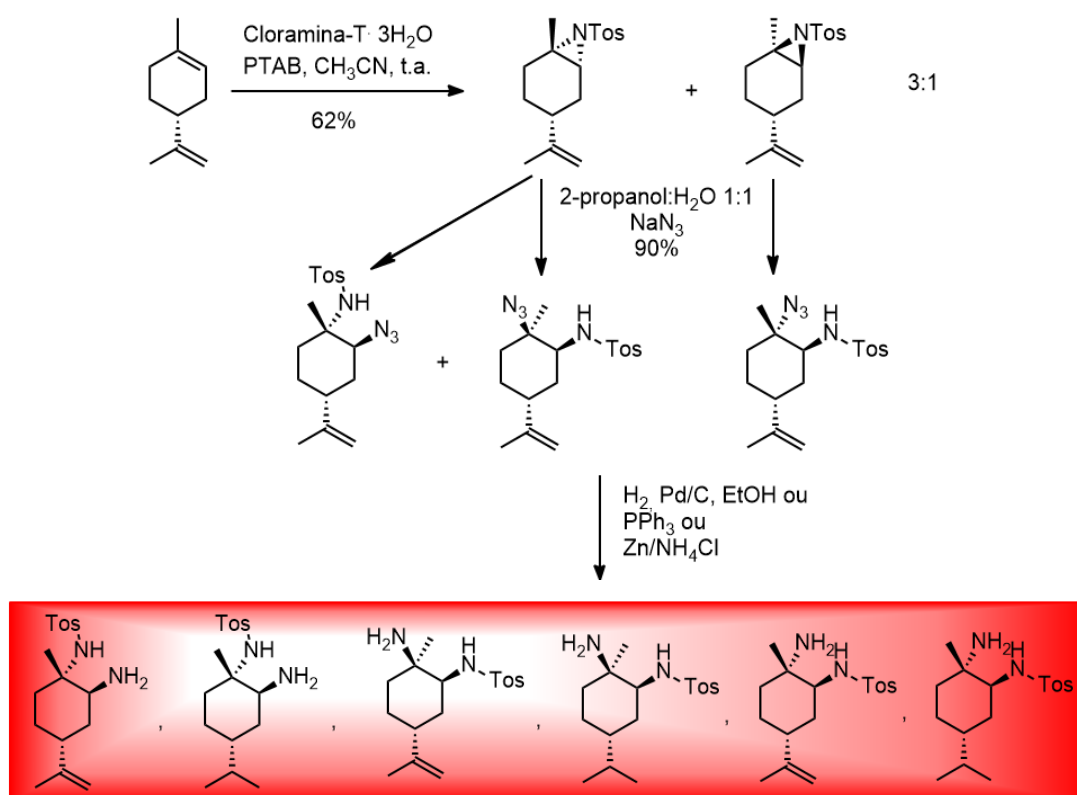


Figura 25: Diaminas sintetizadas por Roszkowski et al. em 2013.

As reações de abertura de epóxido voltaram a serem utilizadas em 2014 no trabalho de Rachwalski, onde ele utilizava aziridinas como nucleófilos, formando aminoálcoois, como mostrado na Figura 26. Esses ligantes foram aplicados em adição de dietil- e feniletilzinco a aldeídos, com *ees* de 86 a 96% para os substratos testados, sendo os melhores ligantes os que continham o grupo isopropila no anel aziridínico.

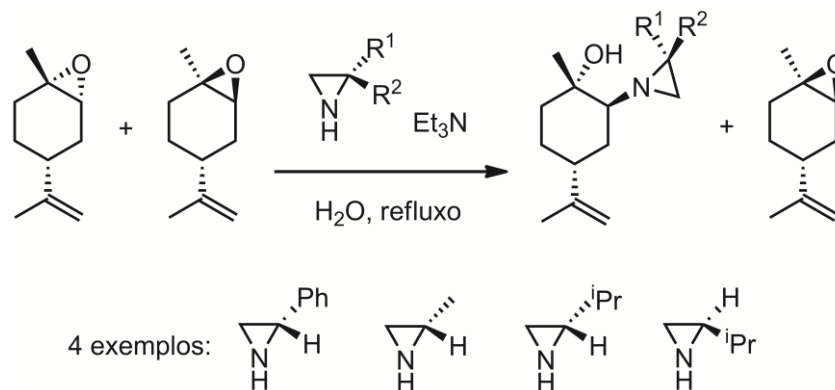


Figura 26: Ligantes sintetizados por Rachwalski em 2014.

As publicações mencionadas acima reúnem essencialmente todos os ligantes quirais baseados do limoneno sintetizados, até onde o autor tem conhecimento. Como se pode ver, eles não foram extensivamente aplicados, limitando-se a reações de adição de reagentes organozinco e reações de redução via transferência assimétrica de hidrogênio. Seu potencial é notável e o autor tenta mostrar, através das próximas seções, outros possíveis campos de aplicação como ligantes quirais dessa classe de compostos.

2.2. EPOXIDAÇÃO ASSIMÉTRICA DE OLEFINAS CATALISADA POR COMPLEXOS DE METAIS DE TRANSIÇÃO

A reação de epoxidação é de extrema importância para a Química, uma vez que esses compostos são extremamente versáteis, após reação com diversos tipos de nucleófilos. Algumas aplicações de epóxidos, seja como intermediários de síntese ou então contendo ainda o heterociclo em seu uso final são ilustradas a seguir.

A aranzosina (Figura 27, esquerda), isolada dos fungos *Pseudoarachniotus roseus* em 1988, que possui ação antibiótica, antifúngica e antineoplástica, foi sintetizada completamente em 1996³¹ e possui dois anéis epóxidos em sua estrutura, adicionados através da reação com H₂O₂, em meio básico. Outros exemplos de aplicação de epóxidos são as reações em cascata

para síntese do glabrescol (Figura 27, centro)³² e epactamicina (Figura 27, direita, agente anti-proliferativo)³³, em que epóxidos são utilizados para iniciar e/ou propagar as reações sequenciais, com alta seletividade. Juntamente com o óxido de limoneno, que já teve sua aplicação como precursor de ligantes quirais detalhada no capítulo anterior, e com diversos outros compostos utilizados em diversos campos, os epóxidos mostram-se como uma classe de compostos importantíssima.

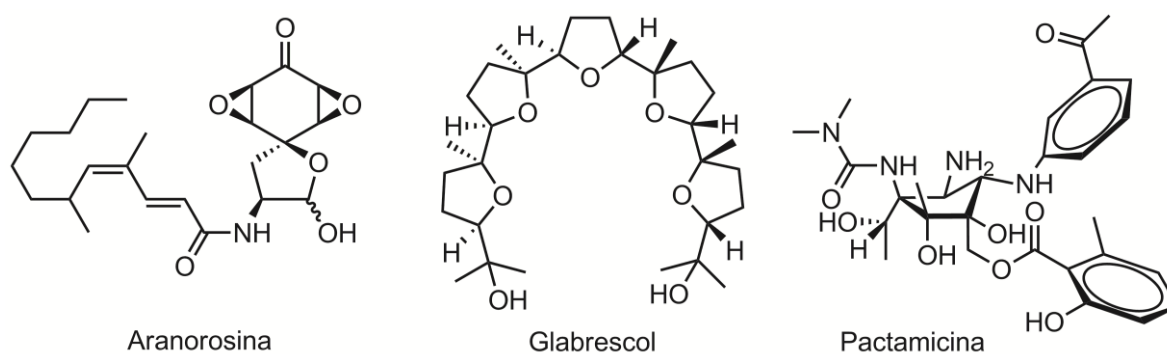


Figura 27: Exemplos de moléculas bioativas sintetizadas a partir de epóxidos

A epoxidação de olefinas pode ser realizada de forma não catalítica utilizando oxidantes como ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*CPBA) ou ácido peroxiacético, mas a utilização de processos catalíticos apresenta muitas vantagens, como maior velocidade de reação e seletividade em epóxidos e também em economia atômica, quando o oxidante terminal é oxigênio ou peróxido de hidrogênio. Um dos processos mais empregados industrialmente para a síntese de óxido de propileno (utilizado na produção de polímeros como polióis e poliuretanas) consiste no processo cloridrina, onde o propileno é reagido com cloro na presença de hidróxido de sódio, gerando 2,01 ton de NaCl e 0,102 ton de dicloropropano como subprodutos por tonelada de óxido de propileno produzido, por exemplo. Considerando problemas como esse, a escolha do oxidante é um fator muito importante na epoxidação catalítica. A Tabela 2 mostra alguns dos oxidantes mais utilizados e o seu conteúdo de oxigênio ativo.³⁴

Os oxidantes mais largamente utilizados são PhIO, peróxidos de alquila ou hipoclorito de sódio, apesar de terem um conteúdo baixo de oxigênio ativo e de sua geração de resíduos. Por esse ponto de vista, o oxigênio molecular seria o oxidante ideal, uma vez que todo o oxigênio seria incorporado na molécula alvo ou então produzindo água como subproduto. Entretanto, a utilização desse oxidante está muito limitada pela i) falta de catalisadores que possam ativar

Tabela 2: Oxidantes utilizados em epoxidação catalisada por metais de transição.

Oxidante	Conteúdo de oxigênio ativo (massa %)	Rejeito
Oxigênio	100	Nenhum ou água
Oxigênio/redutor	50	Água
H ₂ O ₂	47	Água
NaOCl	21,6	NaCl
AcOOH	21,1	AcOH
TBHP	17,8	<i>t</i> -BuOH
KHSO ₅	10,5	KHSO ₄
BTSP ^a	9	Hexametildisililoxano
PhIO	7,3	PhI

^aPeróxido de bistrimetilsilil

o oxigênio molecular e ii) baixa seletividade a epóxidos. Considerando isso, o oxidante de primeira escolha é o peróxido de hidrogênio, que também tem um alto conteúdo de oxigênio ativo e tem como subproduto apenas água. Apesar de melhor do que no caso do oxigênio molecular, a seletividade em epóxidos pode ser um problema nesses sistemas, uma vez que vários epóxidos podem ser abertos em meio aquoso e esse é um dos desafios nesses sistemas.^{34,35}

A epoxidação de olefinas pode ser catalisada por diversos metais como titânio^{36,37}, vanádio^{38,39}, tungstênio^{40,41}, molibdênio^{42,43}, manganês^{44,45}, rênio^{35,46,47}, ferro^{48,49}, rutênio⁵⁰, platina⁵¹ e cobre^{52,53}, em diversos sistemas catalíticos diferentes, incluindo heterogêneos, que possuem as clássicas vantagens como separação do catalisador e possível reuso. Já a epoxidação assimétrica, apesar de ser uma área muito estudada atualmente, tem menos resultados promissores e muitas vezes com atividade controlada pelo substrato^{34,36}, o que faz com que novos estudos sejam necessários para a implementação de novos catalisadores, com protocolos mais genéricos.

O exemplo mais famoso de epoxidação assimétrica veio com Sharpless e Katsuki, comunicado pela primeira vez em 1980³⁶, que se caracterizou pelos altos excessos enantioméricos (geralmente acima de 90%) obtidos na oxidação de álcoois alílicos por TBHP catalisada pelo complexo formado *in situ* entre Ti(O*i*-Pr)₄ e (*R*)- ou (*S*)-dietiltartarato (DET). Essa reação deu a Sharpless o prêmio Nobel de Química de 2001, compartilhado com Noyori e Knowles, que o ganharam por seus trabalhos em hidrogenação assimétrica.

Uma das características mais interessantes dessa reação é que, independente das outras

substituições do alceno, a estereoquímica é controlada apenas pela posição da hidroxila e da estereoquímica do tartarato utilizado (Figura 28). A utilização de peneiras moleculares de 3-4 Å aumentou a atividade do catalisador, se comparado com o CaH_2 (utilizado em trabalhos anteriores), baixando a carga de titânio de estequiométrica a 4,7%, dependendo do substrato utilizado.⁵⁴

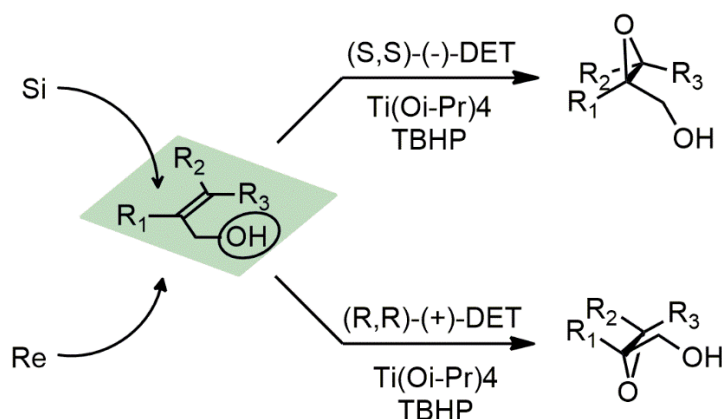


Figura 28: Controle estereoquímico na epoxidação assimétrica de Sharpless-Katsuki.

A estrutura do catalisador foi elucidada em 1991 através de ressonância magnética nuclear (RMN) e espectroscopia de infravermelho (IV) desse complexo e difração de raios-X (DRX) de um complexo análogo.⁵⁵ Nessa publicação, Finn e Sharpless descreveram o complexo de $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ e dietiltartarato como o dímero 1:1 $\text{Ti}:\text{DET}$ mostrado na Figura 29. Algumas formas com mais de dois centros metálicos também são geradas em quantidades crescentes com o aumento da concentração, mas elas são menos ativas quando comparadas ao dímero. Os autores também elucidaram o mecanismo da reação.

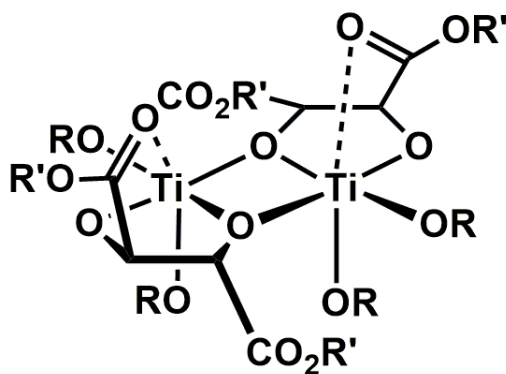


Figura 29: Complexo mais ativo para epoxidação assimétrica de Sharpless-Katsuki.

Alternativamente, ao invés de usar um ligante quirais para o titânio, alguns pesquisadores utilizaram peróxidos quirais, mas todos os sistemas apresentaram resultados inferiores aos com tartaratos ($ee \leq 33,6^{56}, 49^{57}, 44^{58}, 46\%^{59}$). Também, ligantes baseados em açúcares foram utilizados ao invés dos DET, mas novamente houve decréscimo de rendimento (65%) e ee (22%)⁶⁰.

Anteriormente aos complexos de titânio, complexos de vanádio também foram utilizados para a epoxidação assimétrica de álcoois alílicos, geralmente utilizando complexos desse metal com ácidos hidroxiâmicos, mas tendo menor eficiência. Os primeiros a reportar reações de epoxidação assimétrica foram, independentemente, o grupo de Yamada, utilizando complexos de molibdênio com ligantes baseados na efedrina (obtendo até 33% de ee)⁶¹ e o grupo de Sharpless utilizando complexos de vanádio com ligantes ácidos hidroxiâmicos⁶², atingindo até 50% de ee .

Em 1999, o grupo de Yamamoto utilizou como ligantes ácidos hidroxiâmicos monocoordenantes baseados no binaftol, obtendo até 94% de ee (Figura 30); nesse caso, o melhor peróxido encontrado foi o de tritila (TrOOH), o mais impedido se comparado aos outros utilizados (TBHP ou hidroperóxido de cumeno, CMHP).⁶³ Outra característica desse sistema é que não houve necessidade de utilização de peneiras moleculares. Esse grupo seguiu com diversos outros ligantes desse tipo, especialmente baseados em aminoácidos, obtendo resultados muito bons para álcoois homoalílicos (que possuem um carbono a mais entre a ligação dupla e a hidroxila).⁶⁴

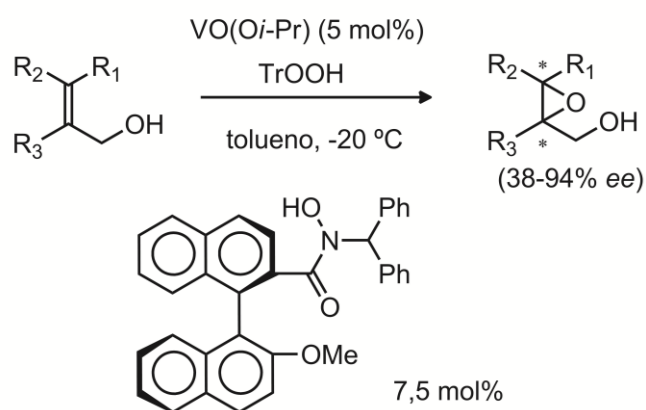


Figura 30: Ligante sintetizado por Yamamoto et al. utilizado em epoxidação assimétrica.

Diversos outros pesquisadores seguiram utilizando ligantes desse tipo tendo resultados de medianos a bons tratando-se de ee na epoxidação de álcoois alílicos. Todos os trabalhos acima descritos concentravam-se na epoxidação de álcoois alílicos, entretanto, a vasta aplicação de epóxidos não substituídos com a função álcool ou até complementemente não funcionalizados faz

com que a epoxidação assimétrica desse tipo de olefina seja de suma importância para o desenvolvimento da Química. Como será mostrado a seguir, um dos tipos de sistemas mais eficiente para esse fim é constituído de catalisadores de manganês(III) com ligantes salen. Essa classe de compostos surge da reação de diaminas e aldeídos (geralmente derivados da etilenodiamina e salicilaldeído, daí o nome) formando iminas, também comumente chamadas de bases de Schiff (Figura 31). A facilidade operacional desse tipo de reação faz com que seja possível a modificação rápida de diversos parâmetros eletrônicos e estéricos do ligante, sendo possível uma otimização fina e mais particular para cada substrato. Outro fator importante é que o centro estereogênico do ligante fica muito próximo ao metal, diferentemente das porfirinas, que também são muito utilizadas para esse tipo de reação.

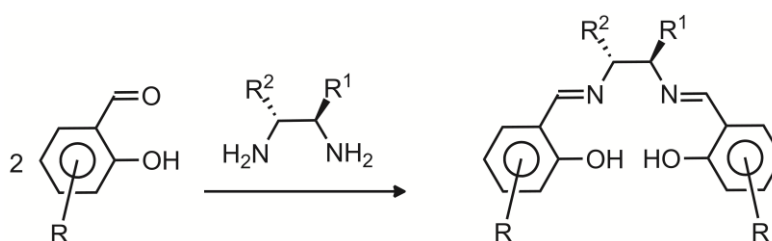


Figura 31: Formação de ligantes tipos salen.

Os pioneiros da aplicação desse tipo de ligantes assimétricos em epoxidação foram os grupos de Jacobsen⁶⁵ e Katsuki⁶⁶ (o mesmo autor da epoxidação de álcoois alílicos com Sharpless). O trabalho inicial do grupo de Jacobsen se concentrou na utilização de (*S,S*)- ou (*R,R*)-1,2-diamino-1,2-difeniletano reagido com derivados de salicilaldeído, gerando três ligantes e, por conseguinte, três complexos diferentes (Figura 32). Os pesquisadores conseguiram epoxidar olefinas não-funcionalizadas com iodossilmesitileno, obtendo *ees* de ruins a ótimos (20-93%) e rendimentos semelhantes (36-93%) dependendo da olefina e catalisador utilizado⁶⁵. Nesse caso, o melhor catalisador foi o mais impedido estericamente, contendo as *terc*-butilas; isso porque um maior impedimento desfavorece de modo mais intenso a produção de um dos epóxidos.

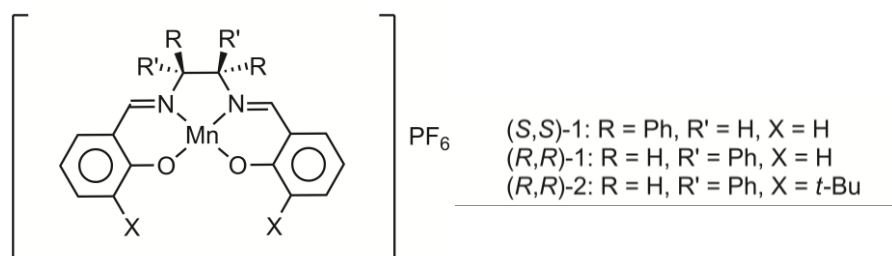


Figura 32: Primeira série de catalisadores utilizada pelo grupo de Jacobsen.

Um dos melhores catalisadores de Jacobsen (Figura 33-a), foi utilizado na epoxidação de derivados do 2,2-dimetilcromeno (DMC). A epoxidação do derivado *b* foi aplicada para síntese em forma enantiomericamente pura da cromacalina (*c*), um agente hipertensivo. Na etapa de epoxidação, os autores conseguiram 97,2% de *ee*, o que foi elevado a 100% com apenas uma recristalização.

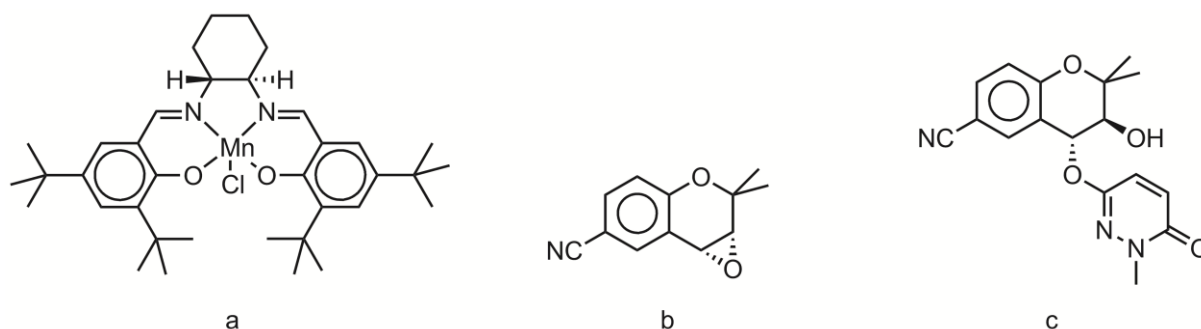


Figura 33: Um dos catalisadores de Jacobsen (a), derivado de 2,2-DMC epoxidado (b) que é material de partida para a síntese da cromacalina (c).

De modo geral, considera-se que a epoxidação de olefinas catalisada por complexos do tipo Mn(III)-salen passa por um intermediário Mn(V)-oxo (Figura 34-a).⁶⁷ Estudos subsequentes realizados pelo grupo de Jacobsen demonstraram que, para olefinas não funcionalizadas, o processo de epoxidação ocorre através de um mecanismo concertado, tipo *c* ou *d* da Figura 34. Já para olefinas aril-substituídas, os casos não-concertados, radiculares, são sugeridos, tipo *b* ou *e* da Figura 34.⁶⁸ O modo como a olefina se aproxima do catalisador também foi estudado por Jacobsen e Katsuki⁶⁷. Existem três modos diferentes, geralmente dependendo do catalisador e olefinas utilizadas (Figura 35). Para o caso de uma olefina não funcionalizada, utilizando catalisador sem substituição *para* em relação ao oxigênio, a aproximação *a* é assumida como predominante. Quando há substituintes volumosos na posição *para*, assume-se a aproximação *side-on b*. Entretanto, Katsuki mostrou que, quando a olefina tem elétrons π no maior substituinte, há uma interação repulsiva entre esses e os elétrons π do anel aromático do fragmento salicilaldeído, gerando a discriminação enantiosseletiva através do caminho *c*.

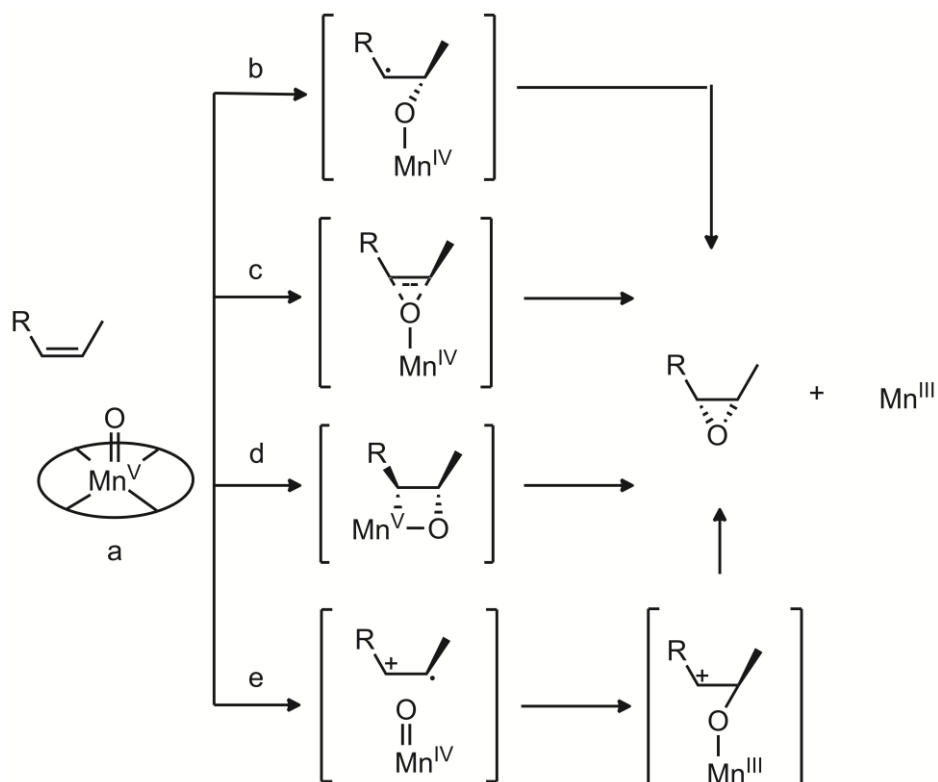


Figura 34: Mecanismos aceitos para epoxidação de olefinas via Mn-salen.

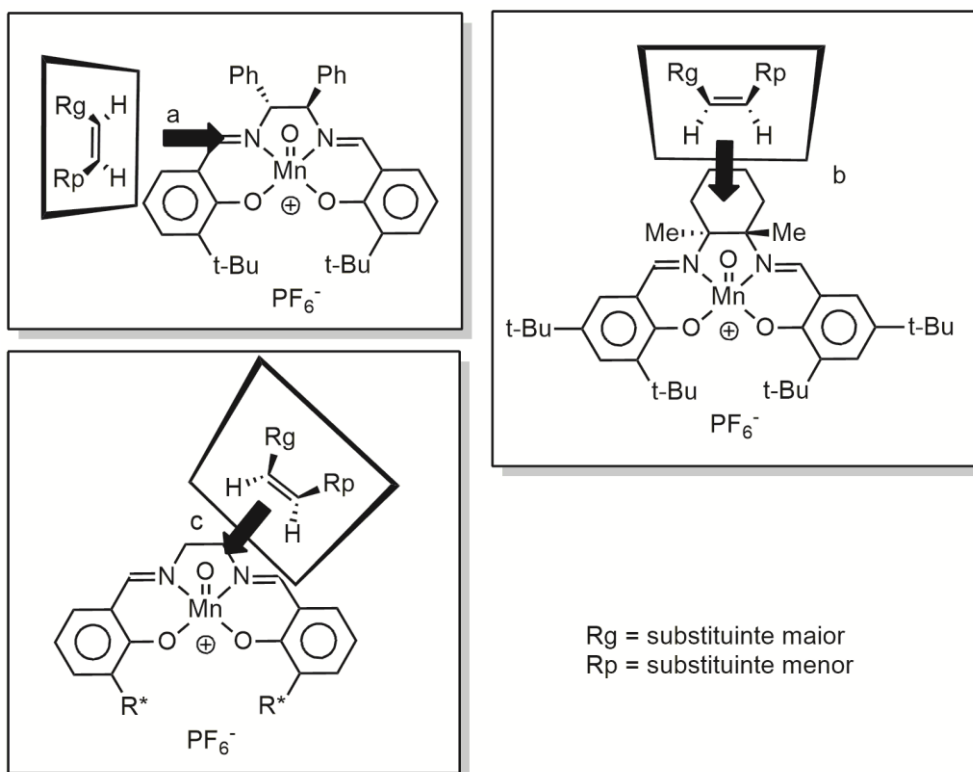


Figura 35: Modos de aproximação da olefina aos diferentes tipos de catalisadores salen

Jacobsen et al. conseguiram relacionar parâmetros eletrônicos dos ligantes com a sua atividade e indução assimétrica.⁶⁹ Os pesquisadores encontraram que, em complexos como os mostrados na Figura 36, quanto mais doador for o substituinte X, maior será o *ee* encontrado. Isso ocorre porque o aumento de densidade eletrônica altera a reatividade dos intermediários metal-oxo, de modo que substituintes retiradores de elétrons aumentam a velocidade da reação de epoxidação, mais precisamente da etapa de transferência de oxigênio. Espera-se que um intermediário metal-oxo mais brando reaja com o alceno via um estado de transição mais parecido com o produto, resultando em interações não ligadas mais intensas e assim uma maior diferenciação diastereoisomérica dos intermediários. Com oxidantes mais reativos (caso de uma reação mais rápida, substituinte mais retirador de elétrons) a reação passa por um estado de transição mais próximo do reagente, assim resultando em uma separação maior entre o complexo e a olefina e diminuindo o *ee* obtido. Nesse caso, o melhor catalisador encontrado foi o substituído com grupos metóxi, epoxidando com até 98% de *ee* olefinas *cis*-dissubstituídas, que geralmente são os melhores substratos para esse tipo de complexo.

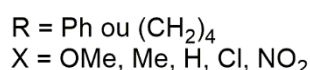
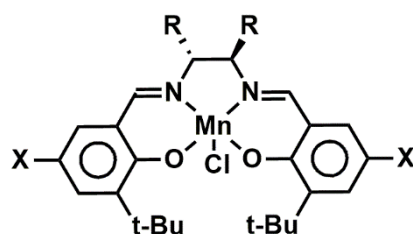


Figura 36: Catalisadores sintetizados por Jacobsen et al. para estudo dos efeitos eletrônicos dos substituintes do anel.

O grupo de Katsuki, por sua vez, concentrou-se em um tipo diferente de complexos salen, utilizando aldeídos quirais.⁶⁷ Um dos melhores resultados obtidos foi com o complexo ilustrado na Figura 37, onde, na epoxidação do dihidronaftaleno, os pesquisadores obtiveram 92% de *ee*. Apesar de ser um resultado muito bom, o uso de catalisadores desse tipo é desvantajoso quando comparado aos catalisadores de Jacobsen, pois os últimos são mais simples em estrutura e geram resultados um pouco melhores.

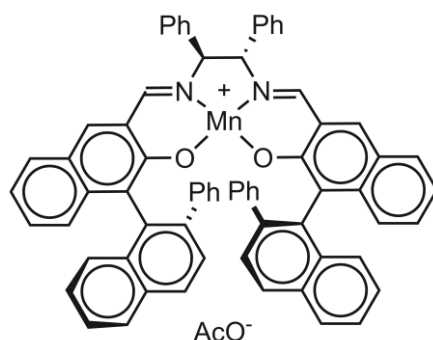


Figura 37: Um dos melhores catalisadores sintetizados por Katsuki et al.

De um modo geral, as reações são feitas na presença de 1-10 mol% de catalisador, com temperaturas variando de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ à temperatura ambiente, em diversos solventes, como, por exemplo, acetonitrila ou solventes halogenados. O oxidante classicamente utilizado é NaOCl, mas também é possível utilizar PhIO, oxigênio molecular e também H_2O_2 quando fazendo uso de uma base nitrogenada como ligante axial. O uso desse tipo de ligante é indispensável para, provavelmente, facilitar a clivagem do intermediário $[\text{HO-O-Mn}^{\text{III}}]$ para geração da espécie cataliticamente ativa $[\text{O=Mn}^{\text{V}}]$.⁶⁷

Bernardo-Gusmão e colaboradores, em 2007, em um trabalho realizado nesta Universidade, aplicaram dois diastereoisômeros de catalisadores de Jacobsen para epoxidação de (*S*)- e (*R*)-limoneno com H_2O_2 em solventes orgânicos e em meio bifásico com a adição do líquido iônico tetrafluorborato de 3-butil-1-metil-imidazólio (BMIBF_4) contendo o complexo metálico⁷⁰. Pela Tabela 3, que ilustra os resultados obtidos, é possível notar que, para o catalisador (*R,R*) e o substrato (*R*)-limoneno, foi possível aumentar a conversão a epóxidos e excesso diastereoisomérico (*de*) utilizando o meio bifásico, ganhando em facilidade de separação e diminuição da geração de resíduos, mas utilizando o dobro da carga catalítica. Já para a combinação catalisador (*S,S*)- e substrato (*S*)-limoneno, tanto o rendimento quando o *de* foram diminuídos. Isso deixa claro que não só a estereoquímica do catalisador importa para a indução assimétrica quando uma olefina quiral é epoxidada, é necessário avaliar o par como um todo.

O uso de moléculas naturais quirais na síntese de complexos do tipo salen já foi descrito na literatura. Em 2004, Borriello et al. desenvolveram uma série de catalisadores derivados de diaminas de carboidratos altamente acessíveis, α -D-glicose e α -D-manose⁷¹, cuja estrutura que obteve melhor resultado para a epoxidação do *cis*- β -metilestireno está ilustrada na Figura 38. Em 2007, Zhao et al. desenvolveram catalisadores com ligantes contendo derivados de carboidrato na porção do aldeído, mas esses sistemas geram resultados inferiores ao catalisador mais

Tabela 3: Resultados obtidos na epoxidação do limoneno por Bernardo-Gusmão et al.

Isômero do catalisador	% Mn	Isômero do limoneno	Solvente	Rendimento (%)	<i>de</i> (%)
<i>R,R</i>	2,4	<i>R</i>	MeOH/DCM 1:1	71	70
<i>S,S</i>	2,5	<i>S</i>	MeOH/DCM 1:1	87	57
<i>R,R</i>	2,5	<i>S</i>	MeOH/DCM 1:1	70	7
<i>S,S</i>	2,5	<i>R</i>	MeOH/DCM 1:1	50	22
<i>R,R</i>	5,0	<i>R</i>	BMIBF ₄	73	74
<i>S,S</i>	2,8	<i>S</i>	BMIBF ₄	24	62
<i>R,R</i>	5,0	<i>S</i>	BMIBF ₄	30	2
<i>S,S</i>	5,0	<i>R</i>	BMIBF ₄	42	17

ativo de Jacobsen para *cis*- β -metilestireno e, apesar de ser baseado em um carboidrato, sua síntese é muito mais complicada. Em 2013, Ruffo e colaboradores desenvolveram novos ligantes com diaminas baseadas em carboidratos, obtendo resultados bons em termos de *ee*⁷². Nesse trabalho, diferentemente de Borriello et al. de 2004, ambos os enantiômeros dos óxidos produzidos puderam ser sintetizados, já que a síntese dos derivados de carboidratos foi modificada para que fosse possível gerar catalisadores com configuração “invertida” (os complexos são moléculas distintas mas a estereoquímica dos substituintes nitrogenados é invertida).

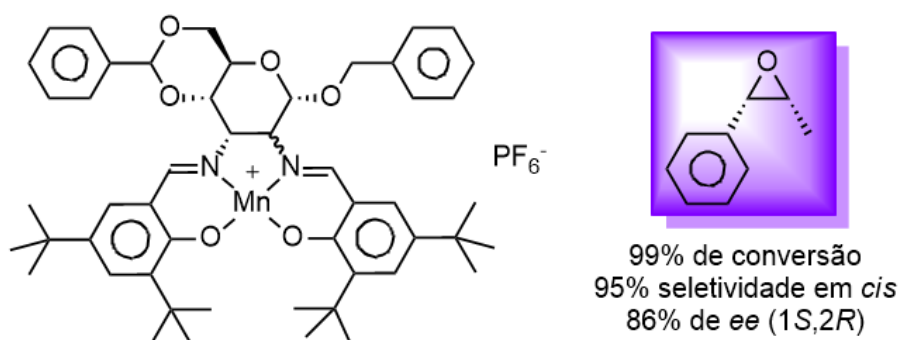


Figura 38: Catalisador baseado em carboidrato utilizado para epoxidação do *cis*- β -metilestireno por Borriello et al. em 2004.

A literatura também mostra o uso de complexos do tipo salen para oxidação assimétrica com metais diferentes de manganês. Por exemplo, Kureshy et al.⁷³, em 1996, sintetizaram complexos de cobalto(II) (Figura 39) que catalisaram a epoxidação aeróbica enantiosseletiva de estireno, *trans*-3-noneno e *trans*-4-octeno, obtendo como melhor resultado 90% de conversão e 55% de *ee*. Nesse caso, é necessário a utilização de um aldeído como redutor para aceitar efetivamente um dos átomos de oxigênio presentes na reação. A utilização de N-óxido de piridina melhorou o sistema tanto em termos de conversão quanto de *ee*.

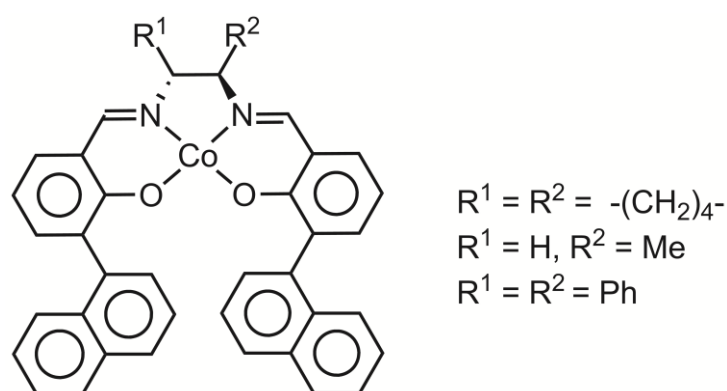


Figura 39: Complexos de cobalto(II) ativos para epoxidação assimétrica aeróbica de olefinas.

O mesmo grupo também sintetizou outro tipo de base de Schiff para atuar como ligantes para níquel(II)⁷⁴. Os complexos (Figura 40) catalisaram a epoxidação aeróbica de diversas olefinas, obtendo até 41% de *ee*, utilizando um aldeído como redutor. Esses pesquisadores também utilizaram catalisadores do mesmo tipo para epoxidação com NaOCl em diclorometano, obtendo até 50% de *ee*.⁷⁵

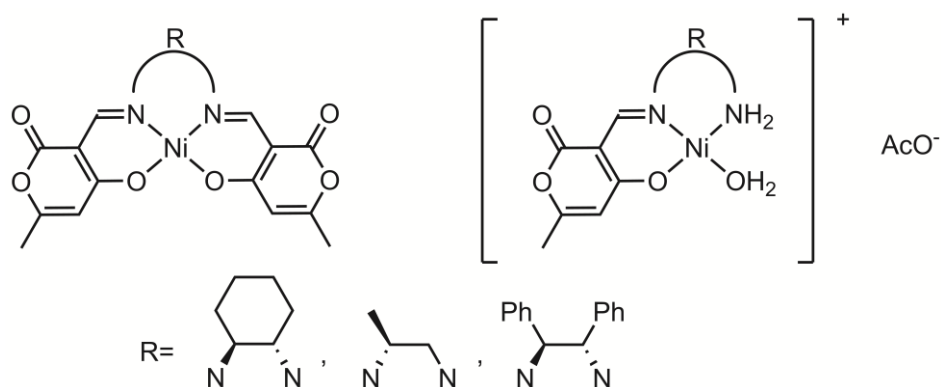


Figura 40: Catalisadores de níquel desenvolvidos por Kureshy et al.

Takeda et al.⁷⁶, do grupo de Katsuki, publicaram um artigo descrevendo o uso de complexos salen-Ru para a epoxidação de olefinas utilizando N-óxido de 2,6-dicloropiridina como oxidante terminal, obtendo ótimos *ee* (77-98%) mas com rendimentos regulares (melhor catalisador mostrado na Figura 41-a. Nessas reações, foi imprescindível o uso de uma fonte de luz durante toda a reação, uma vez que, se realizada no escuro, o rendimento da reação era muito baixo. Essa observação foi explicada como uma transferência eletrônica do rutênio para um dos ligantes, provavelmente NO, gerando uma espécie cataliticamente muito mais ativa. Bases de Schiff de rutênio (Figura 41-b) também foram utilizadas por Kureshy et al. em 1995⁷⁷ para epoxidação de derivados de estireno, chegando a 80% de *ee*.

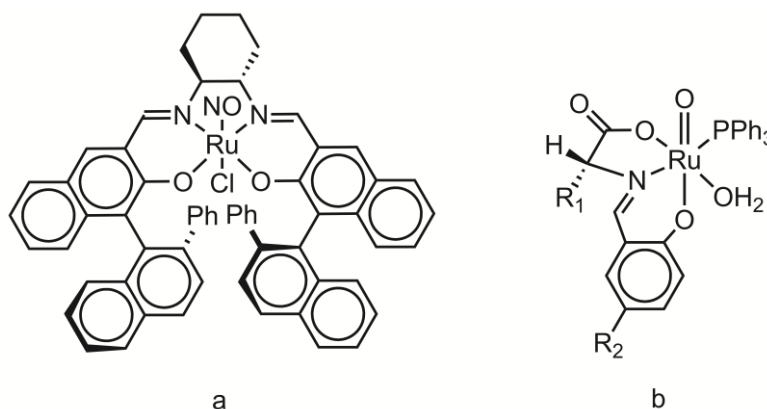


Figura 41: Catalisadores de rutênio sintetizados por Takeda et al. (a) e Kureshy et al. (b).

Complexos salen-Pd, apesar de terem sido descritos em 1963, permanecem inexplorados no campo da epoxidação assimétrica⁷⁸. Em 2000, Zhou e colaboradores mostraram o primeiro exemplo, mas utilizando 20% de carga catalítica e obtendo resultados de 27% de conversão e 71% de *ee*⁷⁹.

Tratando-se de bases de Schiff que não do tipo salen, um trabalho muito interessante foi feito por Chatterjee e colaboradores em 2006⁸⁰. Eles criaram complexos de rutênio, um deles até utilizando um carboidrato como precursor sintético de ligante e seu melhor resultado foi 45% rendimento e 94% *ee* para epoxidação de 4-cloro-estireno, empregando o catalisador da Figura 42). O mesmo grupo também sintetizou complexos semelhantes de cromo⁸¹ e manganês⁸², mas obtendo resultados inferiores.

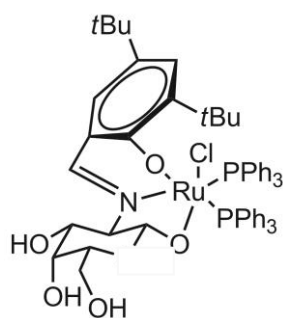


Figura 42: Catalisador de Rutênio derivado de carboidrato sintetizado por Chatterjee et al. em 2006.

Diversos outros tipos de sistemas metálicos que não os de Sharpless ou complexos salen/Schiff-M podem promover a epoxidação assimétrica de olefinas, como por exemplo sistemas com ligantes BINOL ou porfirinas (Figura 43). Além disso, compostos carbonílicos quirais como organocatalisadores e uma gama de versões heterogeneizadas desses sistemas citados até agora podem ser utilizados. O leitor é aconselhado a ler o ótimo artigo de revisão escrito por Xia e colaboradores para uma visão mais geral ainda dos sistemas mais comuns que não estão no escopo desse trabalho⁷⁸.

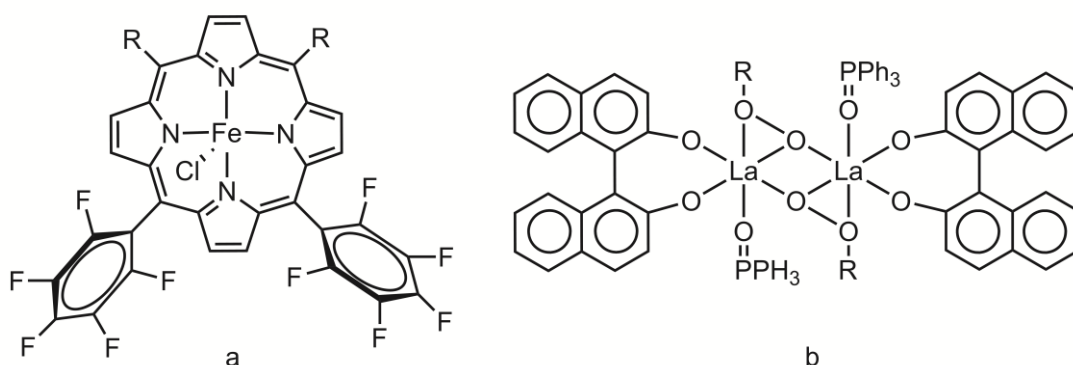


Figura 43: Outros tipos de catalisadores para epoxidação, complexos com porfirinas (a) e com ligantes BINOL (b).

Dos resultados apresentados nesse capítulo, fica evidente que muito ainda há para ser feito: a diferença de resultados ao se variar parâmetros tão diversos quanto metal, ligante, oxidante, temperatura e solvente, por exemplo, fornece uma combinação de efeitos difícil de ser avaliada, mesmo utilizando-se processos de otimização.

2.3. QUÍMICA DE REAGENTES ORGANOZINCO

A química de organometálicos é uma área muito importante na química, rendendo inclusive diversos Prêmios Nobel, como, por exemplo, para Grignard e Sabatier (1912), Ziegler

e Natta (1963), Fischer e Wilkinson (1973), Sharpless e Noyori (2001), Chauvin, Grubbs e Schrock (2005), e Heck, Negishi e Suzuki (2010).⁸³ A química de organometálicos não se limita ao seu uso como catalisadores, diversos compostos desse tipo são utilizados como transferidores de grupos em síntese orgânica através de reações de adição a diversos tipos de moléculas, como, por exemplo, compostos carbonílicos.

A reatividade dos organometálicos está intimamente relacionada à diferença de eletronegatividade entre o metal em questão e o carbono ligado a ele. Quanto maior a diferença de eletronegatividade, maior a reatividade desses compostos, já que a sua ligação tem menor força, tendo um caráter mais iônico^{84,85}, o que é ilustrado pela Figura 44. Organometálicos de potássio, sódio, lítio, magnésio e zinco, por exemplo, são reativos o bastante para serem manipulados sob condições inertes, enquanto que diversos compostos organomercúrio ou organoboro podem ser guardados em contato com a atmosfera. Como esperado, a seletividade da adição desses reagentes tem relação inversa à sua reatividade e a adição de organometálicos de lítio e magnésio a compostos carbonílicos não necessita de catalisador. Já no caso dos reagentes organozinco, geralmente é necessária a adição de um ligante para que a reação ocorra, caracterizando uma reação mais controlada.⁸⁶ Reagentes como organozinco são tolerantes a diversos grupos funcionais e, além disso, o caráter altamente covalente dos compostos da direita leva a presença de orbitais com baixa energia, essenciais para algumas transmetalizações⁸⁵.

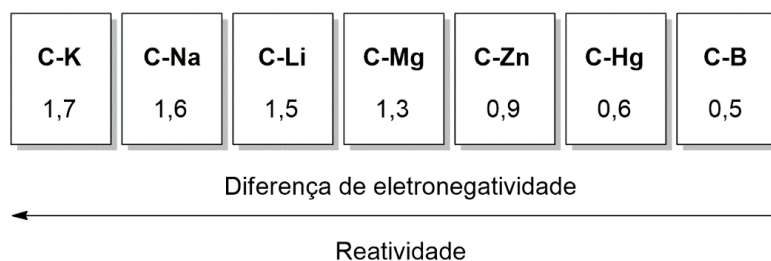


Figura 44: Influência da diferença de eletronegatividade metal-carbono e a reatividade do composto

A adição de reagentes organozinco a compostos carbonílicos vem sendo extensivamente estudada, especialmente as suas versões enantiosseletivas, geralmente adições de alquilzincos e arilzincos. A adição mais branda desses reagentes permite o uso subestequiométrico de ligantes quirais para controlar a reação e formar um estereoisômero em detrimento do outro. Os álcoois quirais sintetizados são núcleos comuns em fármacos e moléculas naturais, portanto essa reação é um modelo comum para testes de novos ligantes.⁸⁷

2.3.1. Alquilação assimétrica de compostos carbonílicos com reagentes organozinco

Os compostos Et_2Zn e Me_2Zn em fase sólida apresentam geometria linear no átomo de zinco, com 1,95 e 1,93 Å de comprimento de ligação Zn-C, respectivamente, o que está de acordo com sua estrutura em fase gasosa. Seus ângulos C-Zn-C são semelhantes, com o Me_2Zn sendo estritamente linear e o Et_2Zn sendo levemente angular (176°).⁸⁸ Entretanto, foi mostrado que, ao ser coordenado a ligantes, em fase sólida, o Me_2Zn (e estende-se aos outros alquilzincos⁸⁷) se torna semelhante a um tetraedro distorcido (ângulo C-Zn-C de 145°) e reduz a ordem de ligação Zn-C (1,98 Å de comprimento⁸⁹, Figura 45). Com um comprimento de ligação M-C maior, o organometálico é considerado mais reativo e isso explica sua capacidade de se adicionar a compostos carbonílicos com maior eficiência do que os compostos de zinco não-coordenados.⁸⁷ Esses números tratam da fase sólida desses compostos e podem não refletir quantitativamente a realidade em solução, mas explicam qualitativamente bem a diferença de reatividade encontrada.

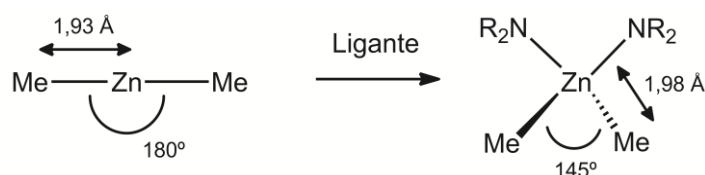


Figura 45: Alteração da geometria do Me_2Zn quando coordenado por ligante.

A maior aplicação desses reagentes é na síntese de álcoois quirais. A adição assimétrica de reagentes organozinco a carbonilas foi primeiramente realizada por Oguni e Omi, em 1984, com a adição de dietilzinc a benzaldeído na presença de quantidades catalíticas de diversos aminoálcoois, sendo que o melhor resultado foi obtido com (*S*)-leucinol, 48% de *ee* na síntese de álcoois secundários quirais (Figura 46). Desde essa primeira descoberta, diversos grupos de pesquisa tentam obter ótimos excessos enantioméricos utilizando uma variedade de ligantes, geralmente amino-álcoois⁸⁷.

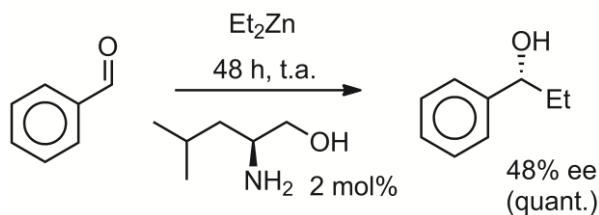


Figura 46: Primeiro exemplo de adição de Et_2Zn organozinco de forma assimétrica.

Ryouji Noyori e colaboradores tiveram grande contribuição para esse tipo de química, sendo inclusive os primeiros a mostrar um exemplo de alquilação com organozinco com altíssimo *ee*. Em 1989, esses pesquisadores demonstraram a adição de Et_2Zn ao benzaldeído com 98% de rendimento e 99% de *ee*, usando o aminoálcool (-)-DAIB como ligante, em apenas 6 h de reação (Figura 47).

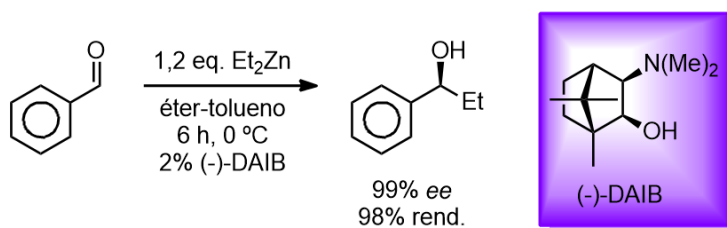


Figura 47: Exemplo de etilação altamente enantiosseletiva realizado por Noyori et. al em 1986.

Em 1996, Yamada e Noyori⁹¹ propuseram um ciclo catalítico para a reação, baseados em achados experimentais e cálculos computacionais, usando como modelos um aminoálcool simples, o formaldeído e o Me_2Zn (Figura 48). Tudo começa com a complexação do aminoálcool no Me_2Zn com liberação de metano e formação do complexo *a*, que está em equilíbrio com seu dímero *b*. O complexo *a* atua como base de Lewis e sofre adição de outra molécula de Me_2Zn , formando o complexo *c*, que atua como ácido de Lewis e é coordenada pelo formaldeído, formando o complexo *e*. Note que o mesmo complexo pode ser gerado a partir da adição primeiro do aldeído e depois do Me_2Zn ($a \rightarrow d \rightarrow e$). É no complexo *e*, então, em que a alquilação ocorre de forma intermolecular, formando *f* (é nessa etapa que ocorre diferenciação enantiomérica que será vista no parágrafo seguinte). Na presença de Me_2Zn ou formaldeído, *f* colapsa para o etóxido de metilzinco *g* e o intermediário *c* ou *d*, fechando o ciclo catalítico. O etóxido de metilzinco, que é estabilizado ao se aglomerar em dímeros e tetrâmeros, ao ser hidrolisado, dá origem ao álcool secundário de interesse.

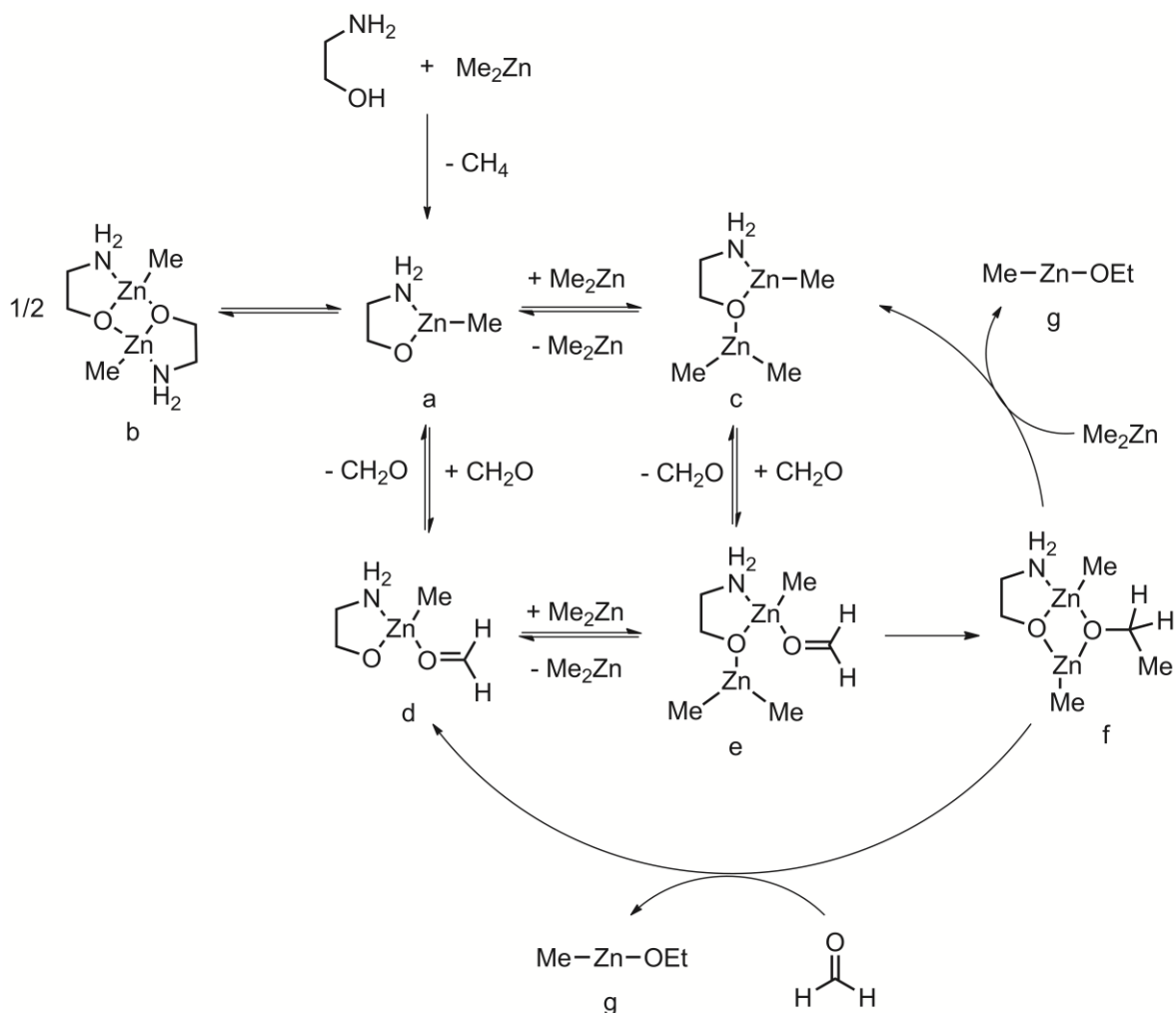


Figura 48: Ciclo catalítico proposto por Yamada e Noyori para adição de alquilzincos a aldeídos.

O ciclo proposto não explica a estereoquímica dos produtos encontrados quando a reação é feita com substratos pró-quirais. Em 1999, Yamada e Noyori⁹² propuseram um mecanismo para explicar a origem da enantiosseletividade na adição de Me₂Zn em benzaldeído usando (-)-DAIB como ligante, novamente aliando experimentos e cálculos e que pode ser estendido para outros ligantes (Figura 49). A reação começa com a complexação do organometálico de zinco no aminoálcool, com liberação de metano, formando o complexo **a**. Este complexa em outra molécula de Me₂Zn formando **b** e, então, mediante complexação da carbonila forma-se **c**, da mesma forma que no caso acima. Entretanto, **c** transfere uma das metilas seletivamente para uma das faces do aldeído, de modo a minimizar a energia do estado de transição **d**, formando precursor **e**, que, hidrolisado, leva ao álcool secundário. No caso do benzaldeído, face *si* pode ser racionalizada como a de menor energia pela menor repulsão entre os grupos metila e hidrogênio (ambos em azul) se comparada à metila e fenila (vermelho), gerando o produto *S*. Esse mecanismo é chamado de *anti-trans*, onde a ligação zinco-oxigênio do aldeído está *trans*

ao grupo que não o hidrogênio do aldeído e o grupo alquil que é transferido está *anti* ao nitrogênio do ligante.

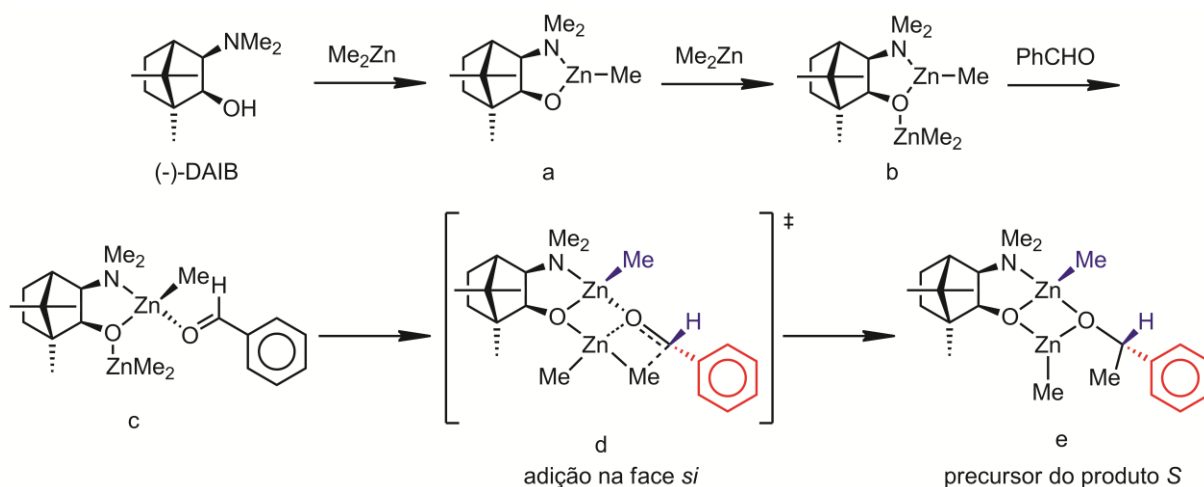


Figura 49: Mecanismo de adição enantiosseletiva de alquilzincos ao benzaldeído proposto por Yamada e Noyori

Geralmente, compostos 1,2-aminoálcoois são utilizados como ligantes para esse tipo de reações. Ligantes muito simples, como os mostrados na Figura 50 e sintetizados por Li et al. em 1992, são capazes de formar catalisadores assimétricos muito eficientes para a reação de adição de Et_2Zn a benzaldeído.⁹³ Como se pode ver, a utilização de aminas secundárias causa um decréscimo de enantiosseletividade.

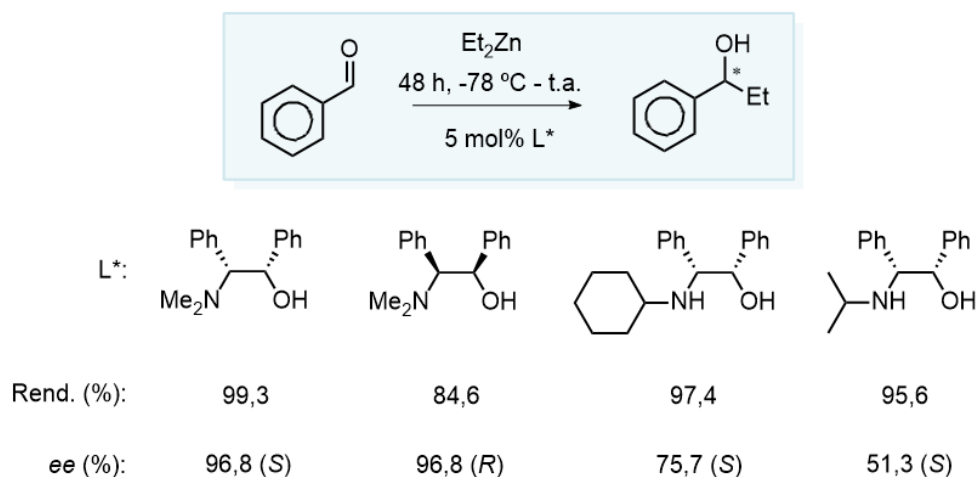


Figura 50: Ligantes aminoálcoois simples aplicados em adição de Et_2Zn a benzaldeído.

Outro exemplo muito interessante para a mesma reação é mostrado na Figura 51. Delair e colaboradores⁹⁴ conseguiram atingir 100% de rendimento e 97% de *ee*. Quando as butilas do ligante eram substituídas por fenilas, havia um decréscimo expressivo do *ee*. Entretanto, o mais notável é que com a substituição das metilas ligadas ao nitrogênio havia decréscimo ainda mais expressivo. Essa tendência é normalmente encontrada nesse tipo de reação.⁸⁷

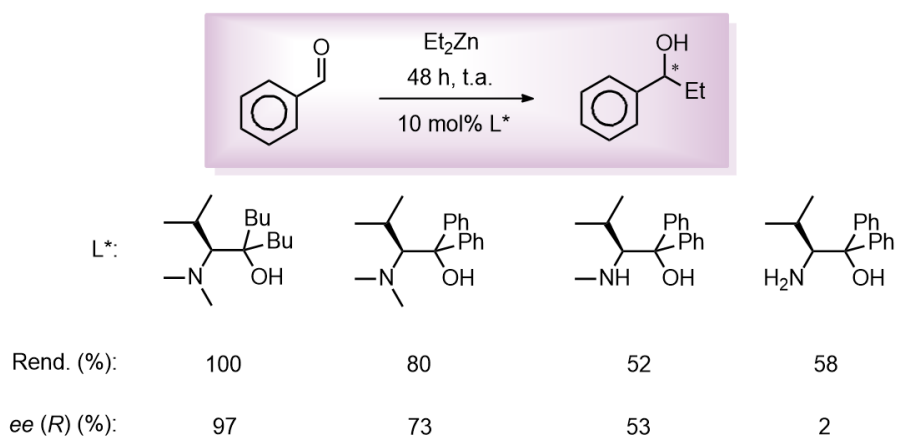


Figura 51: Ligantes sintetizados por Delair et al. aplicados a adição de Et_2Zn a benzaldeído

Como geralmente a trissubstituição no nitrogênio resulta em resultados mais satisfatórios, há vários exemplos de aminas cíclicas como ligantes.⁸⁷ Um desses foi mostrado por Watanabe e Soai em 1994, onde os pesquisadores sintetizaram, dentre outros, um ligante derivado do aminoácido natural prolina.⁹⁵ O sistema foi químico e enantiosseletivo para alquilação de cetoaldeídos, com a reação acontecendo apenas no aldeído (Figura 52) e com altas *ees* (87-96%) e bons a altos rendimentos (48-100%) para diversos alquilzincos. É interessante notar que utilizando butil-lítio para a formação do alcóxido do ligante, houve aumento no *ee*.

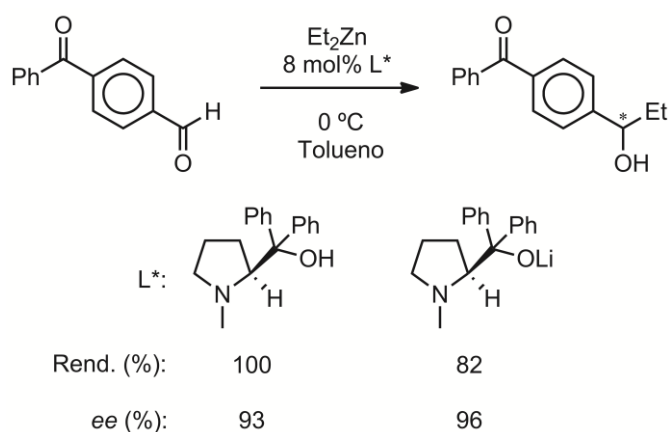


Figura 52: Sistema desenvolvido por Watanabe e Soai em 1994.

Em 1997, Williams e Fromhold desenvolveram os ligantes mostrados na Figura 53 que foram aplicados para a adição de Et_2Zn em diversos aldeídos aromáticos, obtendo 58-90% de rendimento e 65-90% de *ee*. O melhor resultado em termos de enantiosseletividade foi obtido na alquilação do benzaldeído, utilizando o ligante contendo o núcleo piridínico e temperaturas muito baixas (-70 a -50 °C). Surpreendentemente, esses dois ligantes causam enantiosseletividade opostas, sendo o com o anel piridina responsável por enantiômeros *S* e o outro pelos *R*.

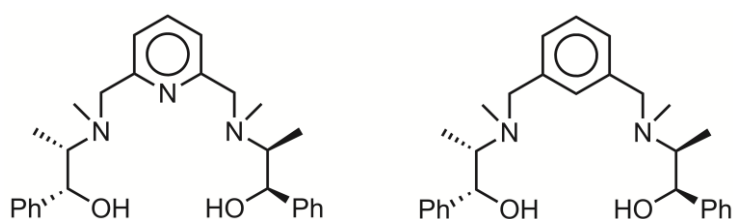


Figura 53: Ligantes sintetizados por Williams e Fromhold em 1997.

Bases de Schiff também foram utilizadas, mas, diferentemente dos outros exemplos, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ foi empregado para complexar com esses ligantes. Em 1998, Yamashita e colaboradores⁹⁶ conseguiram obter de 78 a 85% de *ee* usando 5 mol% da imina *a* (Figura 54), 5 mol% de *n*-BuLi, 1 eq. de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ e 2 eq. de Et_2Zn , com aldeídos aromáticos como substratos. O ligante salen *b* foi utilizado por Cozzi et al. para adição de Et_2Zn a aldeídos com até 77% de *ee*.⁹⁷

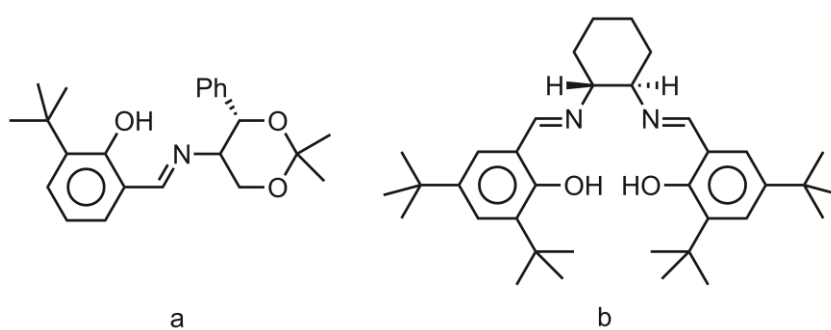


Figura 54: Bases de Schiff utilizadas juntamente com $\text{Ti}(i\text{OPr})_4$ na adição de Et_2Zn a aldeídos.

Em alguns trabalhos, precursores catalíticos de outros metais são utilizados em quantidades subestequiométricas na reação. Um dos primeiros trabalhos desse gênero foi feito por Oguni e colaboradores em 1983⁹⁸. Utilizando 1 mol% de complexos de cobalto e paládio foram obtidos altos rendimentos e enantiosseletividades moderadas (Figura 55). Diferentemente da

maioria das reações, temperaturas próximas à ambiente foram usadas (20 °C para cobalto e 30 °C para paládio). Em 2003, Li et al. sintetizaram complexos de cobre com oxazolinas e aplicaram para adição de Et₂Zn em iminas, obtendo até 82% de *ee*.⁹⁹

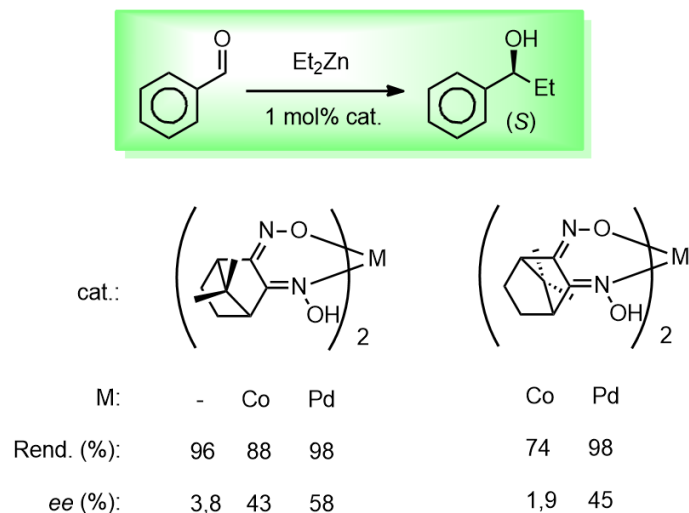


Figura 55: Alguns dos primeiros complexos utilizados para adição de Et₂Zn a aldeídos aromáticos.

Mais recentemente, em 2016, Escorihuela et al. sintetizaram diversos complexos de níquel(II) com ligantes amidoaminas baseados em aminoácidos naturais e aplicaram na adição de Et₂Zn a aldeídos¹⁰⁰. Os resultados obtidos para o substrato benzaldeído estão ilustrados na Figura 56 e, como se pode ver, uma baixa carga catalítica levou a altos *ees*. Os pesquisadores também utilizaram o complexo mais eficiente (substituído com apenas uma fenila) para alquilação de diversos outros substratos, a saber, derivados do naftaldeído (82-84% *ee*), do benzaldeído (67-99% *ee*), ciclohexilcarboxaldeído (80% *ee*) e hexanal (62% *ee*), todos com estereoquímica *S*.

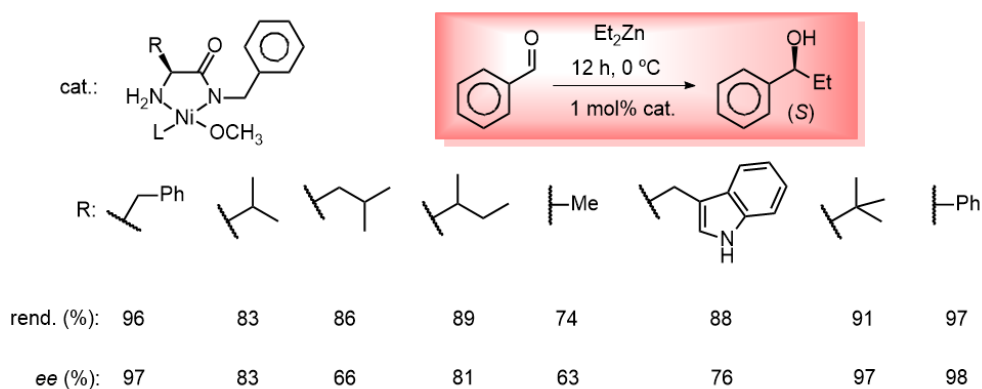


Figura 56: Complexos sintetizados por Escorihuela et al. e sua aplicação.

Catalisadores heterogeneizados também foram utilizados para esse tipo de reação. Por exemplo, em 2016, Huang e colaboradores¹⁰¹ sintetizaram silicatos mesoporosos contendo zircônio e ligantes quirais heterogeneizados (derivados da prolina e carvona) e aplicaram para a reação de adição de Et₂Zn a aldeídos aromáticos, obtendo até 100% de *ee*, com 5 mol% de catalisador. Também no ano passado, o mesmo grupo desenvolveu sílicas helicoidais com complexos quirais de rutênio para a mesma reação, obtendo até 100% de *ee* em três ciclos utilizando um líquido iônico como solvente.¹⁰²

Diversos outros sistemas de ligantes e complexos podem ser utilizados nessa reação, muitos deles encontram-se esquematizados no artigo de revisão feito por Pu e Yu em 2001⁸⁷ e no de Soai e Niwa em 1992¹⁰³.

2.3.2. Adição assimétrica de compostos carbonílicos com reagentes organozinco

A adição de reagentes organozinco não está limitada à transferência de grupos alquílicos, adições de grupos aromáticos também são extensivamente estudados. Inicialmente, os estudos se concentraram na adição de Ph₂Zn e, diferentemente das adições de dialquilzincos, a adição desse composto ocorre rapidamente em ausência de precursores catalíticos, o que leva a uma dificuldade maior de se encontrar sistemas com alta enantiosseletividade.⁸⁷

O primeiro exemplo de adição desse organozinco foi trazido por Fu et al. em 1997¹⁰⁴, segundo os autores, que realizaram a reação desse composto com *p*-clorobenzaldeído, obtendo 99% de rendimento e 57% de *ee*, utilizando 3 mol% de ligante do tipo azaferroceno (Figura 57-a). É importante salientar que, em 1991, Soai et al.¹⁰⁵ realizaram a fenilação enantiosseletiva de aldeídos, mas utilizando reagente de Grignard e ZnCl₂, obtendo até 82% de *ee*. Em 1998, Dosa e Fu¹⁰⁶ reportaram o uso de (+)-DAIB como ligante para a adição de Ph₂Zn a cetonas, obtendo até 91% de *ee*, utilizando MeOH como aditivo. Um ano depois, o mesmo grupo mostrou o primeiro sistema capaz de catalisar a adição enantiosseletiva de Ph₂Zn a aldeídos, obtendo a partir de 83% de *ee* para alguns exemplos de aldeídos aromáticos, alifáticos e arilvinílicos (Figura 57-b).¹⁰⁷ É importante notar que esse aumento de enantiosseletividade era elevado pelo uso de aditivos como Et₂Zn e MeOH, na maior parte dos casos. Em 2000, Huang e Pu¹⁰⁸ sintetizaram novos ligantes derivados do binaftol, mas com grupos retiradores de elétrons, que geravam maior enantiosseletividade em alguns casos (87-95% de *ee*).

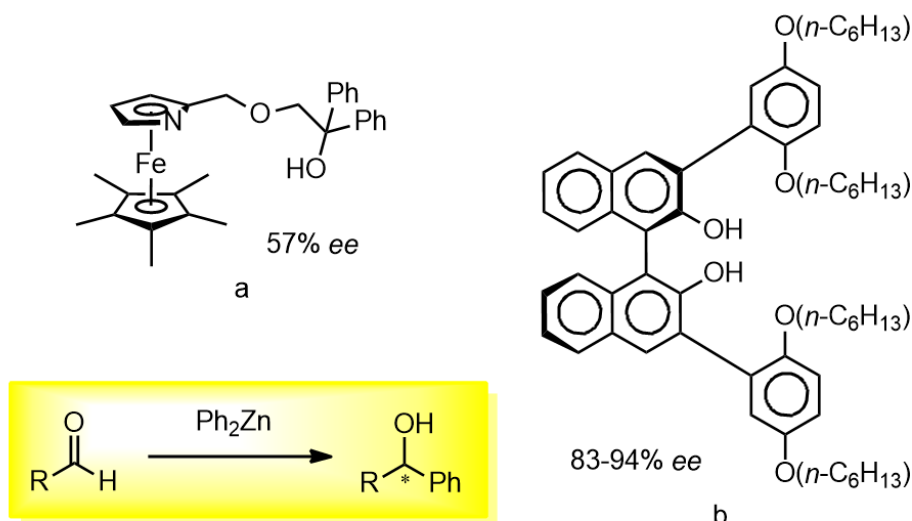


Figura 57: Precursores catalíticos utilizados pelo grupo de Fu para adição assimétrica de Ph_2Zn .

Nas reações acima, e em grande parte dos outros exemplos⁸⁷, foi utilizado um ou mais equivalentes de Ph_2Zn , o que pode ser visto como má economia atômica, já que um dos grupos fenila não era adicionado. Em 2000, Bolm e colaboradores¹⁰⁹ mostraram que com quantidades apenas levemente acima de equivalentes de fenilas para transferência (0,65 eq. de Ph_2Zn) e adição de 1,3 eq. de Et_2Zn , foi possível obter resultados superiores em termos de *ee* (83-98) se compararmos com as utilizando maior excesso de Ph_2Zn (>1 eq.) (Figura 58). Foi a primeira vez que a espécie mista PhZnEt foi mencionada como o reagente que efetivamente é adicionado. Esse composto tem reatividade menor se comparado ao Ph_2Zn e portanto ocorre menor competição entre o caminho catalisado e o não catalisado, aumentando o *ee* encontrado.

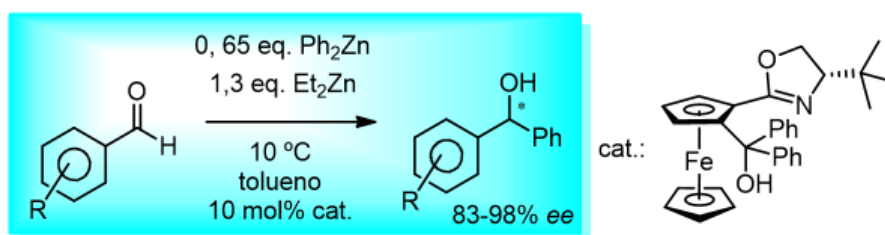


Figura 58: Sistema desenvolvido por Bolm et al. em 2000.

Pericàs et al. utilizaram metodologia semelhante em 2004 para a fenilação de diversos aldeídos, utilizando o aminoálcool mostrado na Figura 59-a, obtendo de 60 a 98% de *ee*, com a maioria dos resultados tendo *ee* > 90%.¹⁰⁹ Bolm e colaboradores, em 2005, realizaram a fenila-

ção de aldeídos aromáticos utilizando como ligante organosilanóis com porção ferroceno (Figura 59-b) obtendo 84-91% de *ee*, dependendo do substrato e do ligante empregados.¹¹⁰ Esse método também foi utilizado por Pericàs e colaboradores¹¹¹ em 2008, utilizando um aminoálcool como ligante (Figura 59-c), obtendo 86% de *ee* com *p*-metilbenzaldeído.

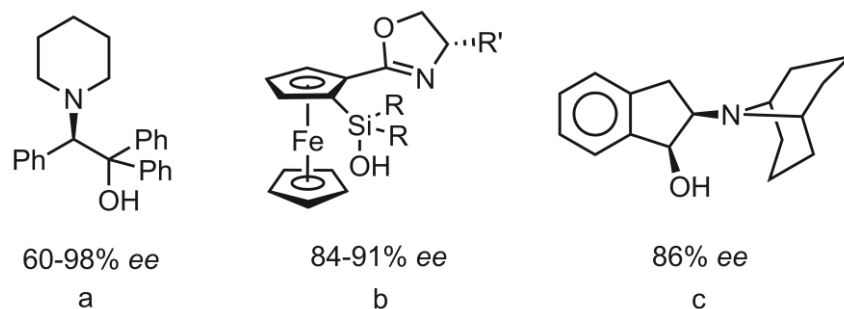


Figura 59: Exemplos de ligantes empregados na adição de Ph_2Zn quase estequiométrica.

Em 2002, Bolm et al.¹¹² publicaram uma nova metodologia que contornava a limitação de somente se transferirem fenilas, uma vez que esse é o reagente que é comercialmente disponível. Os pesquisadores sugeriram o uso de ácidos arilborônicos como fonte de resíduos aromáticos levando a resultados muito bons em termo de *ee* e rendimento. Como ilustrado na Figura 60, o fragmento aromático é transmetalado do ácido arilborônico *a* formando o intermediário *b* que é adicionado a um aldeído aromático, formando o diarilmetanol desejado *c*. Nesses casos, além do ligante quiral, dimetoxi polietileno glicol (DiMPEG) foi utilizado como aditivo, aumentando significativamente os rendimentos e *ee*.

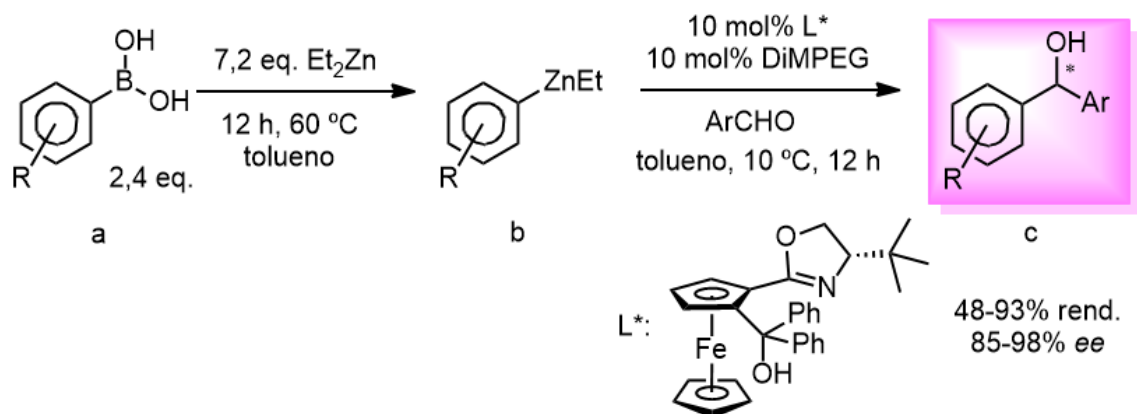


Figura 60: Inovadora metodologia proposta por Bolm et al. em 2002.

Em 2008, Pericàs et al., através de cálculos teóricos e observações experimentais, propuseram um mecanismo para a transmetalção boro-zinco.¹¹³ Através de um sistema simplificado constituído de dimetil(fenil)boroxina e etilmetilzinco, a hipótese de metátese direta foi descartada computacionalmente e, ao invés, foram propostas transmetalções em etapas, primeiro transferindo a etila do zinco para o boro e, em seguida, a fenila do boro para o zinco (Figura 61). É possível estender esse mecanismo aos ácidos arilborônicos, com a diferença de que, inicialmente, duas moléculas de alquilzinco são consumidas em reação ácido-base com os hidrogênios ácidos, formando duas moléculas de etano (Figura 62).

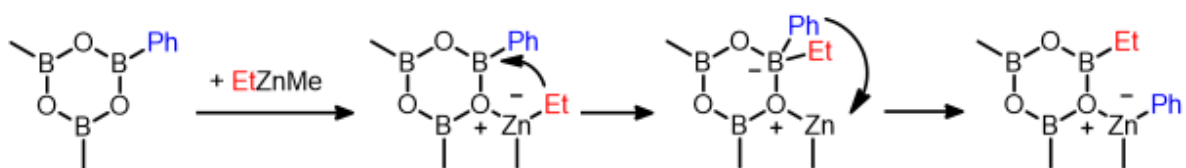


Figura 61: Mecanismo de transmetalção boro-zinco proposto por Pericàs et al.

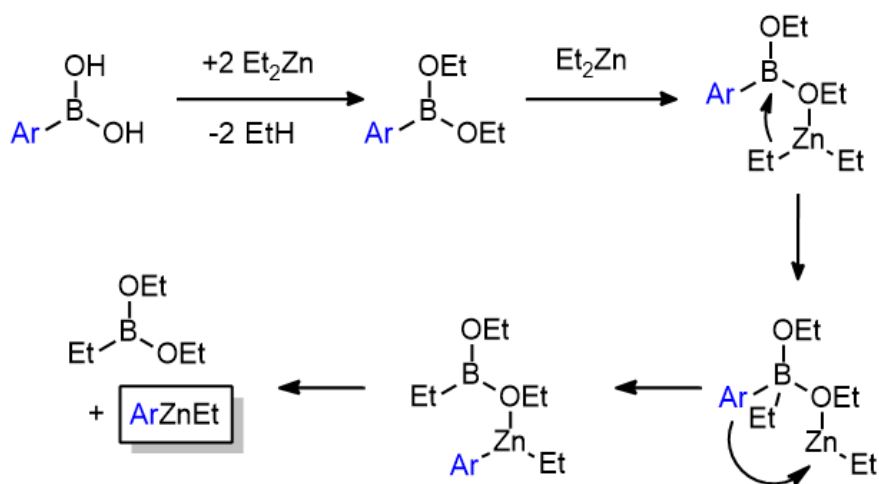


Figura 62: Mecanismo estendido aos ácidos arilborônicos

Experimentalmente, observa-se que sempre a fenila é transferida (mesmo usando 100 eq. de Et_2Zn) e a razão de isso acontecer foi elucidada através do estudo computacional realizado por Norrby et al., em 2003.¹¹⁴ Os autores analisaram diversas combinações de estados de transição, os *anti-trans* (determinados como sendo os responsáveis pelo enantiômero preferencial, como visto acima⁹¹) ilustrados na Figura 63-a, supondo um ligante aminoálcool. As energias calculadas para esses estados de transição são mostradas na Tabela 4. Como se pode ver, no sistema 8 temos o caso do Ph_2Zn e a energia tem o menor valor encontrado, o que explica a

mais alta reatividade desse organometálico e por conseguinte sua menor enantiosseletividade.

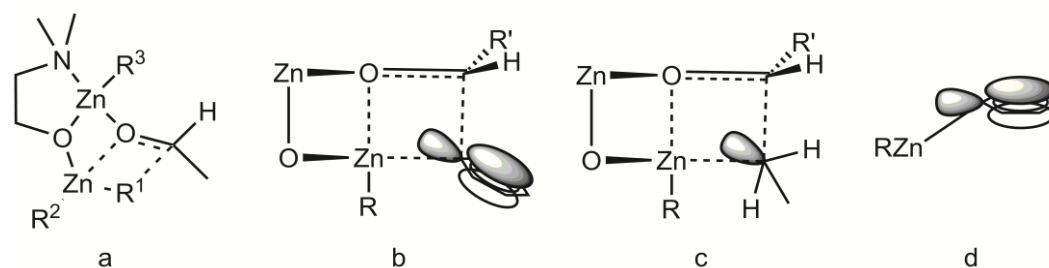


Figura 63: Sistemas *anti-trans* estudados por Norrby et al. (a), interações orbitales para fenila (b) e etila (c) e curvamento facilitado da fenila (d).

Tabela 4: Energias dos estados de transição *anti-trans*

Sistema	R ₁ , R ₂ , R ₃	$\Delta\Delta E^\ddagger$ (kJ/mol)
1	Et, Et, Et	50
2	Et, Et, Ph	41
3	Et, Ph, Et	47
4	Et, Ph, Ph	40
5	Ph, Et, Et	18
6	Ph, Et, Ph	10
7	Ph, Ph, Et	9
8	Ph, Ph, Ph	0

Além disso, a energia para o caso mais favorável de transferência de etila (sistema 4) é 40 kJ/mol maior do que o melhor caso para transmissão de fenila (caso 8). O caso que deve ocorrer efetivamente quando o organometálico PhZnEt é formado (caso 7) tem energia também muito menor que a das transferências de Et, explicando a preferência para adição de fenila, e 9

kJ/mol maior do que se o organometálico fosse Ph_2Zn , explicando a maior seletividade. A análise dos estados de transição dos sistemas 7 e 4 (Figura 63-b e c, respectivamente) mostra que a menor energia para a transferência de fenila vem do fato de que ambos os grupos transferidos se comportam como os ânions livres e que os orbitais π -ligantes desse fragmento são sobrepostos com os orbitais do carbono carbonílico e zinco, gerando uma estabilização maior. Além disso, a fenila facilmente se curva para expor seu lobo aniônico como na Figura 63-d, um processo de alta energia para a etila. Esse estudo (que usa acetaldeído como substrato) foi confirmado para o caso de aldeídos aromáticos, novamente favorecendo a adição *anti-trans* seletiva da fenila em detrimento da etila.¹¹⁵

Além de prevenir que o caminho não-catalisado ocorra, fica óbvio que essa metodologia gera uma diversidade enorme de produtos que podem ser sintetizados, dependendo do ácido arilborônico e aldeído utilizados. Ainda mais, ao inverter o fragmento que está no ácido arilborônico com o que está no aldeído e mantendo o catalisador, é possível obter produtos de estereoquímica invertida (Figura 64). É claro que a possibilidade prática dessas reações serem feitas depende do sistema como um todo (ligante, reatividade de seus componentes). Alguns autores conseguiram pôr em prática essa ideia, como, por exemplo, Chan e colaboradores em 2006¹¹⁶. Utilizando um aminoálcool, foi possível obter pares de enantiômeros de diversos compostos em altos rendimentos e *ee*, alguns deles ilustrados na Figura 65.

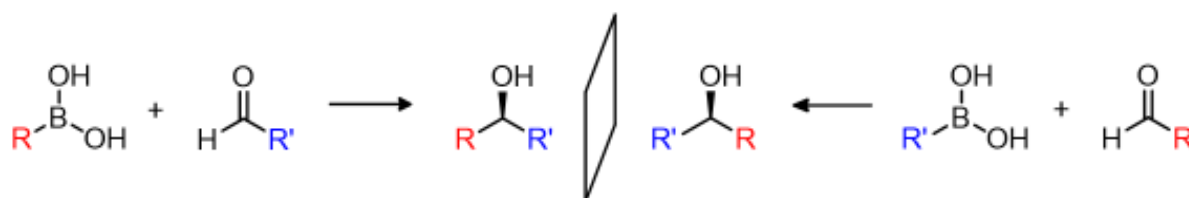


Figura 64: Diversidade possibilitada pela metodologia de Bolm et al.

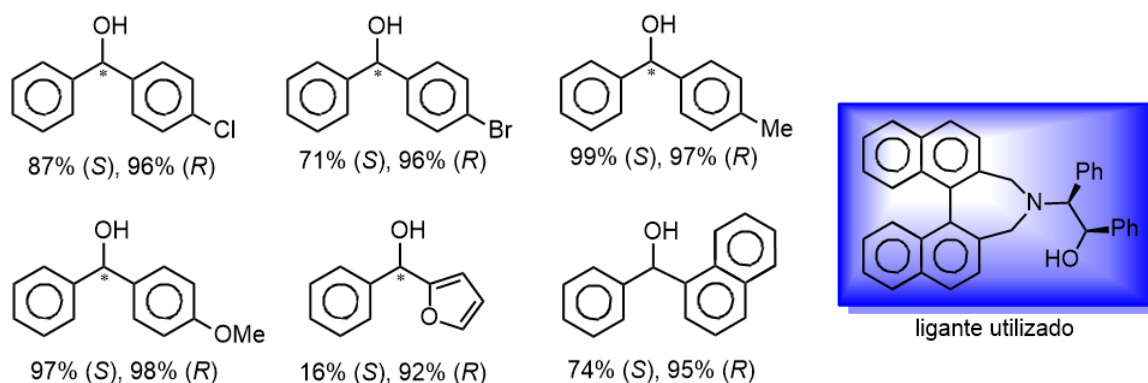


Figura 65: Alguns exemplos de compostos sintetizados por Chan et al.

Braga et al., em 2007, utilizaram um aminoálcool como ligante para arilação de aldeídos aromáticos, em alguns casos também obtendo ambos os enantiômeros dos compostos com altos rendimentos (> 85%) e *ees* (Figura 66)¹¹⁷. Os autores mostraram também uma aplicação de um dos diarilmetanois sintetizados como precursor da (*S*)-orfenadrina, um anticolinérgico e anti-histamínico.

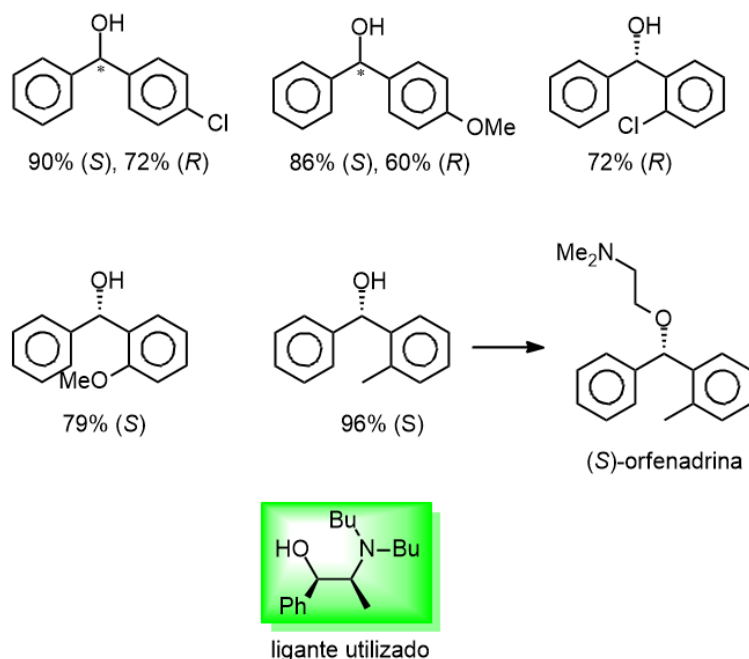


Figura 66: Compostos sintetizados por Paixão e colaboradores, com aplicação de um deles.

Lüdtke e Correia et al., em 2010¹¹⁸, utilizaram ligantes derivados da prolina (10 mol%) para realizar a mesma transformação. É interessante notar que, neste trabalho, não foi necessário o uso do aditivo DiMPEG para atingir altos rendimentos (>71%, a maioria acima de 90%) e *ees* (>74%, maioria acima de 80%) (Figura 67-a). Já em 2016, Huang e colaboradores¹¹⁹ usaram uma tiosforamida como ligante para sintetizar um número ainda maior de pares de enantiômeros, novamente sem a utilização de aditivo, com altos rendimentos (> 81%, maioria acima de 90%) e *ee* (> 51%, maioria acima de 90%, Figura 67-b).

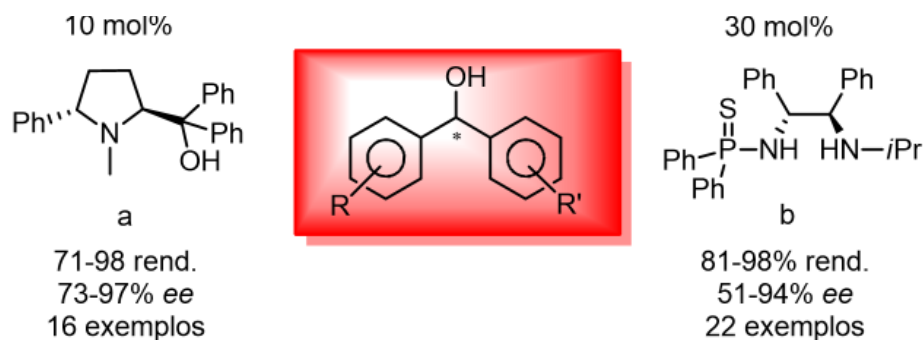


Figura 67: Ligantes e resultados obtidos por Lüdtke/Correia et al. (a) e Huang et al. (b)

A arilação de compostos carbonílicos geralmente tem aldeídos aromáticos como substratos, mas, em 2015, Lüdtkke e colaboradores utilizaram ligantes aminoálcoois para adição de diversos grupos arila em aldeídos alifáticos¹²⁰. Todos os ligantes utilizados geravam *ees* acima de 90% em arilações de aldeídos aromáticos, entretanto, o melhor resultado obtido foi de 73% de *ee* para os aldeídos alifáticos (Figura 68). Os autores atribuíram esse resultado à menor reatividade dos substratos alquílicos para adições nucleofílicas e à maior flexibilidade conformational da cadeia lateral.

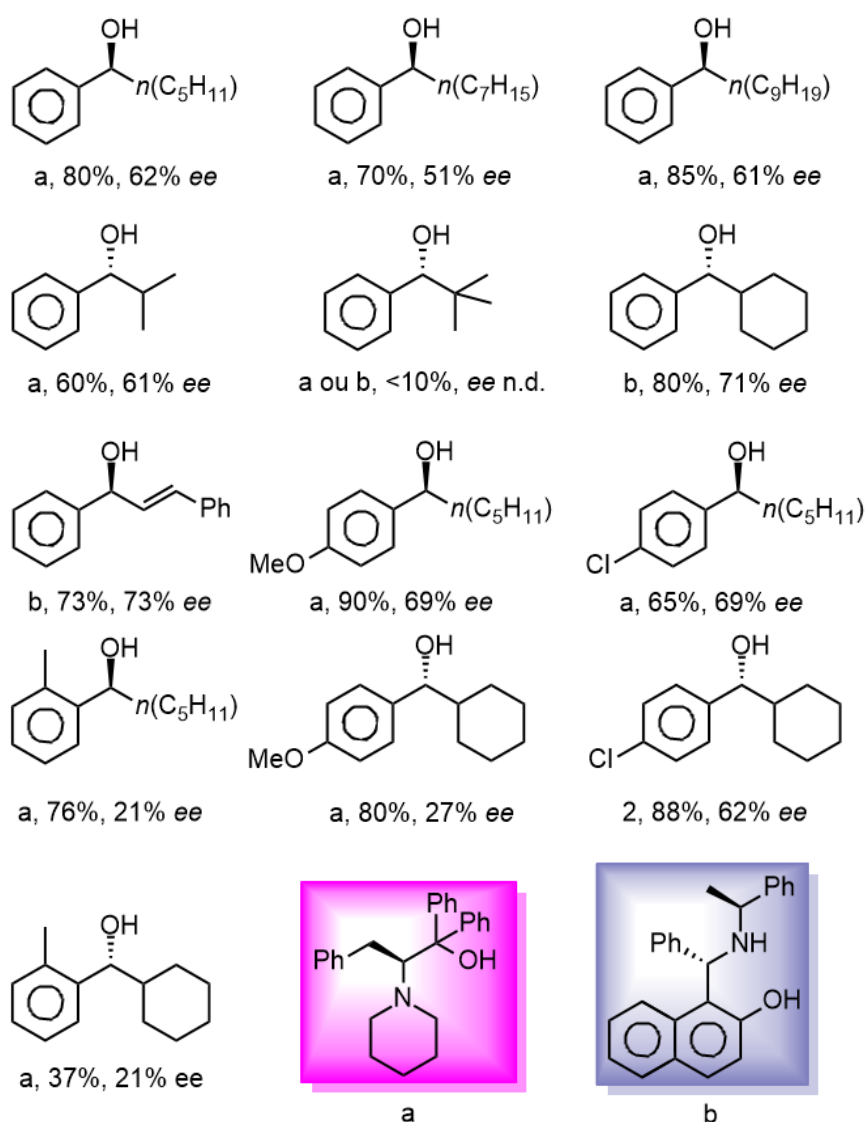


Figura 68: Produtos de arilação de aldeídos alifáticos realizada por Lüdtkke et al. em 2015

Como último exemplo, Lüdtkke et al.¹²¹, em 2013, usaram a arilação diastereosseletiva de aldeídos baseados em açúcares para a síntese de derivados da molécula natural (+)-7-*epi*-

goniofufurona (incluindo a mesma), que apresentam atividade biológica como anti-inflamatórios, antibióticos, contraceptivos, imunossuppressores e antitumorais (Figura 69). Nesse caso, a estereoquímica do produto não foi controlada por um ligante quiral adicionado, mas sim pela estereoquímica do substrato, atingindo razões diastereoisoméricas (*dr*) até acima de 20:1 e bons rendimentos globais.

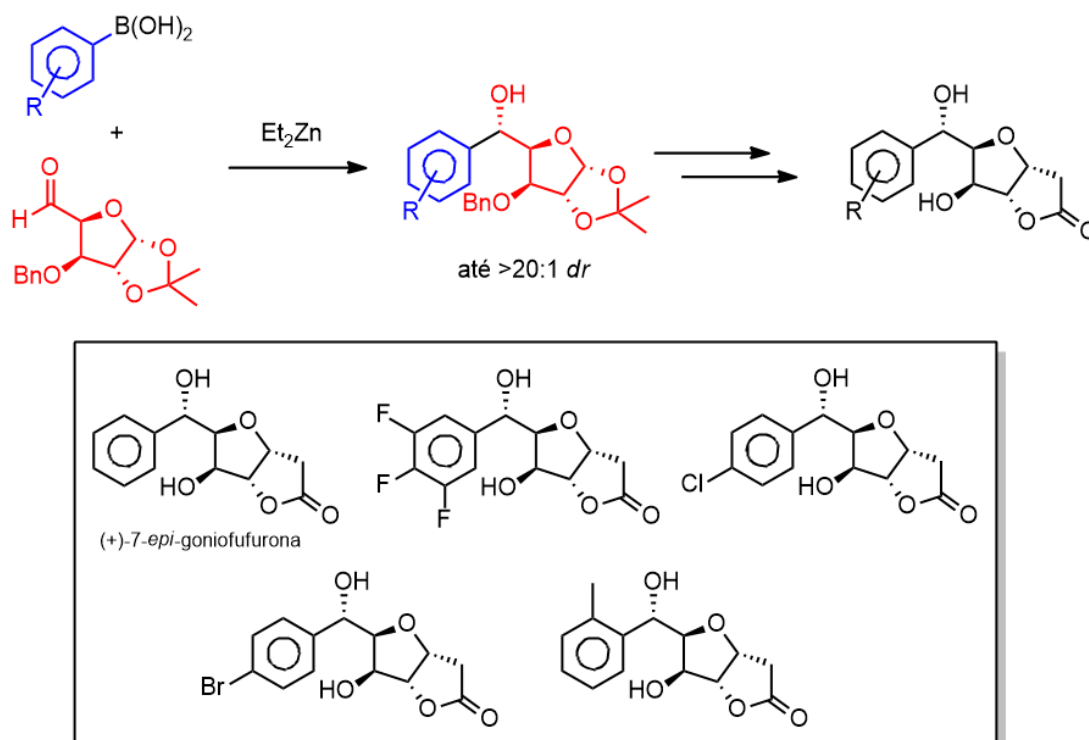


Figura 69: Algumas das reações realizadas por Lüdtké et al.

Para exemplos adicionais de transmetalção boro-zinco aplicadas em síntese assimétrica, o autor sugere a leitura do artigo de revisão de Paixão, Braga e Lüdtké.¹²²

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. SÍNTESE DOS LIGANTES QUIRAIS E SEUS PRECURSORES

Para iniciar a síntese dos ligantes baseados no (*R*)-limoneno, essa olefina foi epoxidada em seus óxidos *cis*- e *trans*-**1**, utilizando 1 mol% de MTO como catalisador e 1,5 eq. de H₂O₂ ~10% em água como oxidante, como reportado na literatura (Figura 70).³⁵ Os epóxidos foram obtidos em alto rendimento, com purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel flash. Em seguida, esses epóxidos foram abertos usando-se NaN₃ e NH₄Cl em metanol, mas sua purificação não foi realizada como na literatura²⁶. Diferentemente do reportado pelos autores para os enantiômeros provenientes do (*S*)-limoneno, usando como eluente 5% de EtOAc em ciclohexano a mistura dos azidoálcoois **2a** e **2b** não foi separada eficientemente. Uma investigação extensiva de misturas eluentes foi realizada e foi descoberto que era necessária uma eluição gradiente de 8 a 30% de éter etílico em hexanos e uma grande razão SiO₂/produto para que esses compostos fossem separados em alto rendimento. Apesar dessa divergência, confirmou-se a alta seletividade dessa abertura de epóxido, sendo *cis*-**1** aberto através de reação tipo S_N1 formando **2a** e *trans*-**1** através de S_N2 formando **2b**, de modo análogo ao mostrado nas Figuras 13 e 14. Este resultado permite a separação dos dois tipos de ligantes, provenientes dos isômeros *cis*- e *trans*-**1**. A posterior redução de **2a** e **2b** gera os aminoálcoois **3a** e **3b**, sem necessidade de purificação, e estes mesmos foram testados como ligantes em epoxidação e adição de PhZnEt assimétrica, como mostrado nas seções seguintes.

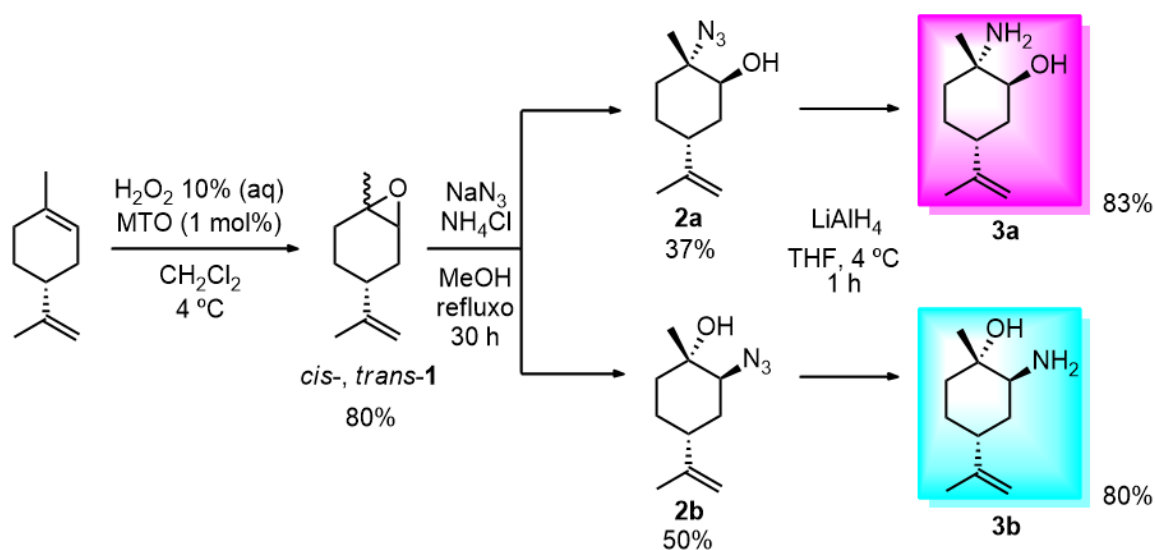


Figura 70: Síntese dos aminoálcoois **3a** e **3b** a partir do (*R*)-limoneno

Para aumentar a diversidade estrutural de ligantes, **3a** e **3b** foram reagidos com três aldeídos aromáticos com fenol em posição *orto* à carbonila para a síntese de 6 diferentes bases de Schiff com três pontos de coordenação. A reação de formação de iminas geralmente procede com catálise ácida e remoção da água formada durante a reação, uma vez que é uma reação em equilíbrio. Entretanto, apenas a acidez do grupo fenol do aldeído foi suficiente para catalisar a reação, sem necessidade de altas temperaturas e secante e com tempo muito reduzido. Essa metodologia então foi estendida à síntese das outras bases de Schiff, obtendo-as com altíssimo rendimento, como ilustrado na Figura 71. Foi possível obter monocristal do ligante **6a** e analisá-lo por DRX, obtendo a estrutura mostrada na Figura 72. Como se pode observar, a configuração *E* da imina é evidenciada. Foi também possível observar ligações de hidrogênio que mostram um hidrogênio em ponte entre o nitrogênio da imina e o oxigênio do fenol, além da ligação de hidrogênio do oxigênio 2 e oxigênio do fenol de outra molécula da rede cristalina.

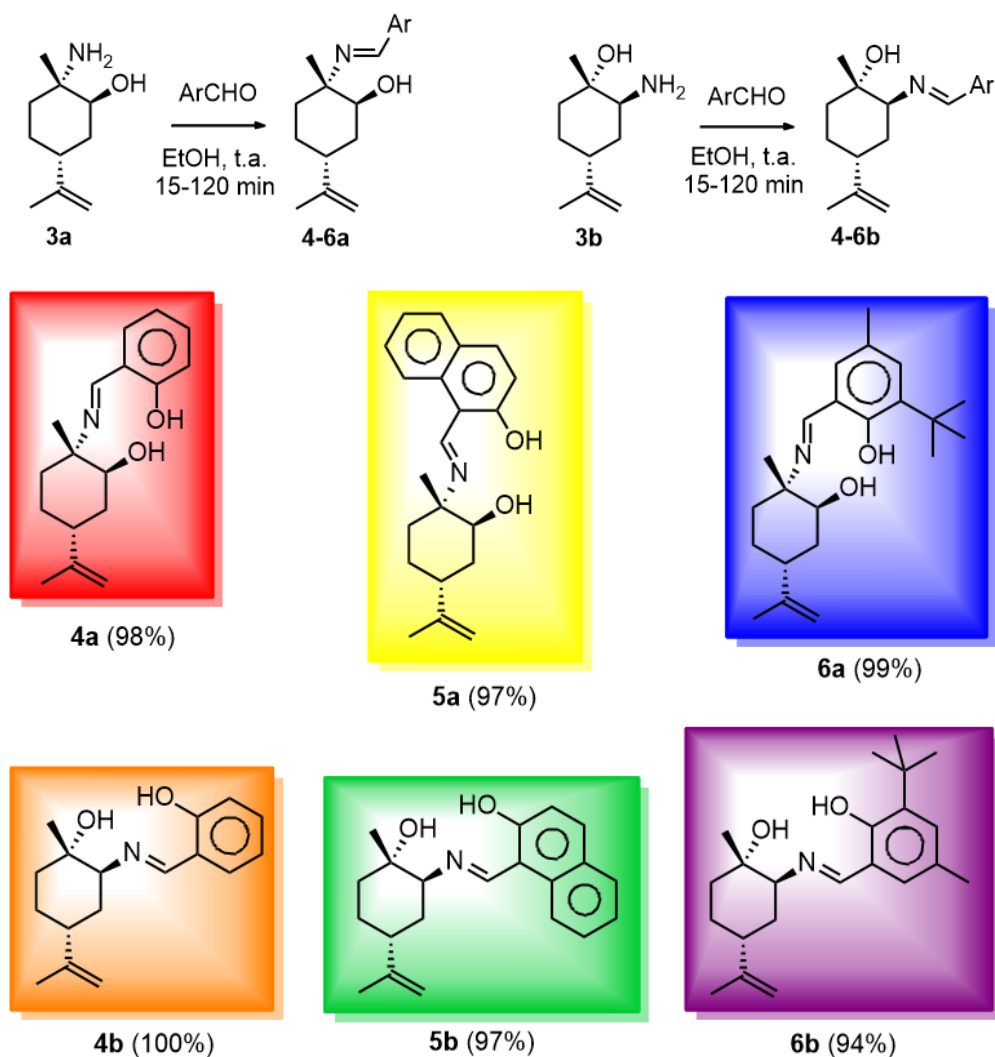


Figura 71: Bases de Schiff sintetizadas.

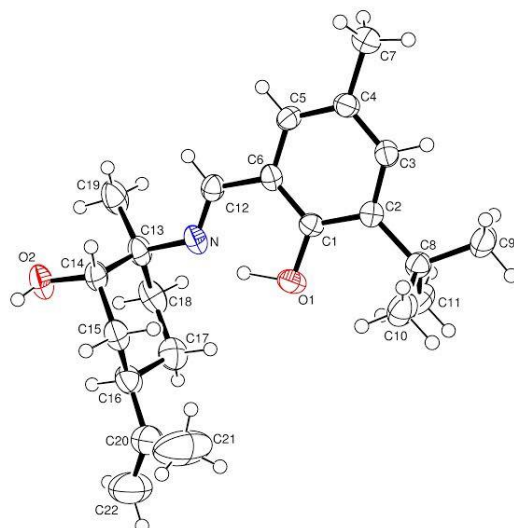


Figura 72: ORTEP de **6a**.

Um fenômeno muito interessante foi notado ao variar a concentração da amostra de RMN de ^1H dos ligantes bases de Schiff. Como mostrado para o composto **4b** na Figura 73, ao variar a concentração, gera-se deslocamentos significativos nos sinais da maioria dos hidrogênios da molécula, em especial (mas não exclusivamente) nos mais desblindados. Isso pode indicar que, em solução, os compostos tendem a se organizar em estruturas supramoleculares, causando uma variação no seu deslocamento químico em RMN com a concentração.

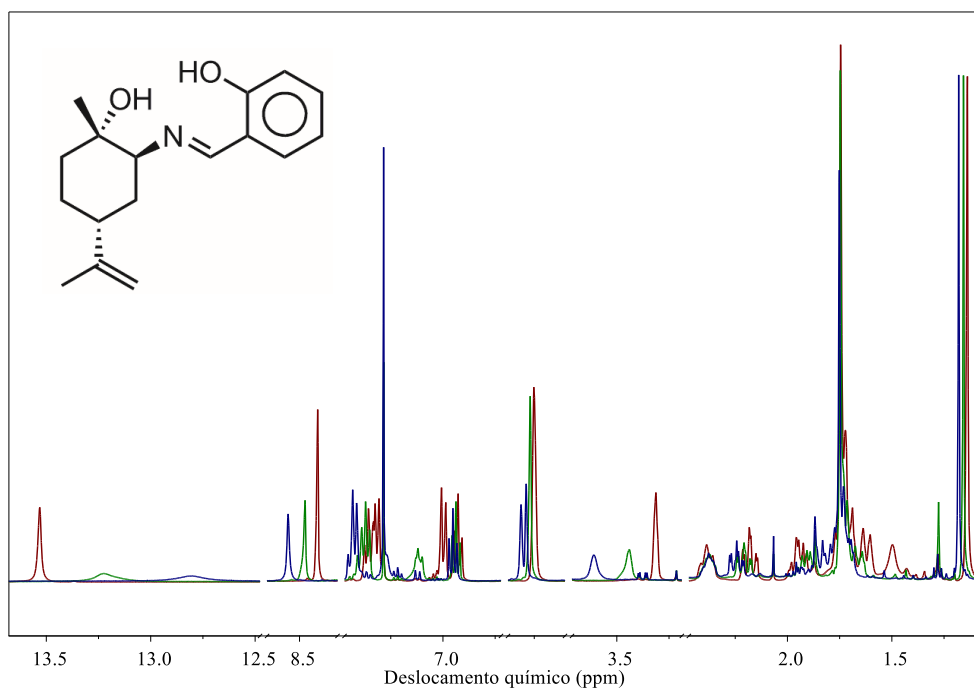


Figura 73: Variação de concentração causando mudanças no ambiente químico dos hidrogênios, vermelho 20 mg, verde 10 mg, azul 5 mg de amostra, 4 cm de CDCl_3 , 400 MHz

Experimentos de RMN 2D (espectroscopia de correlação homonuclear H-H – COESY e espectroscopia de correlação heteronuclear H-C de um quantum - HSQC) foram realizados com o ligante **4b** na tentativa de entender a atribuição de sinais (vide apêndice). As Figura 74 e Figura 75 mostram os espectros de ^1H e ^{13}C , com suas respectivas atribuições feitas através do cruzamento de informações dos acoplamentos H-H e C-H e multiplicidade de sinais no experimento de ^1H . Note que, em alguns casos, nem com os experimentos 2D é possível afirmar com precisão qual a atribuição no espectro de ^1H (caso dos hidrogênios das posições 1, 3, 4 e 10), problema comum em derivados do limoneno, ainda mais com a inclusão de novos centros assimétricos.

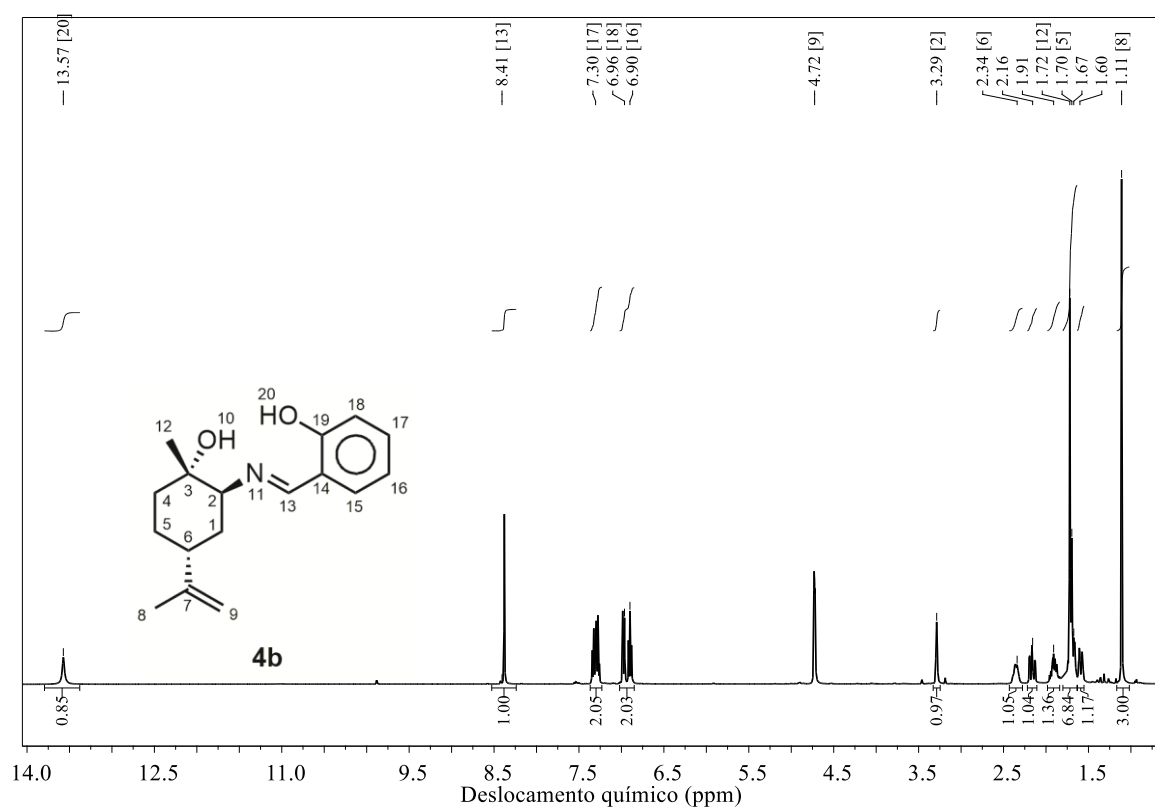


Figura 74: Espectro de RMN de ^1H de **4b** em CDCl_3 com atribuição parcial.

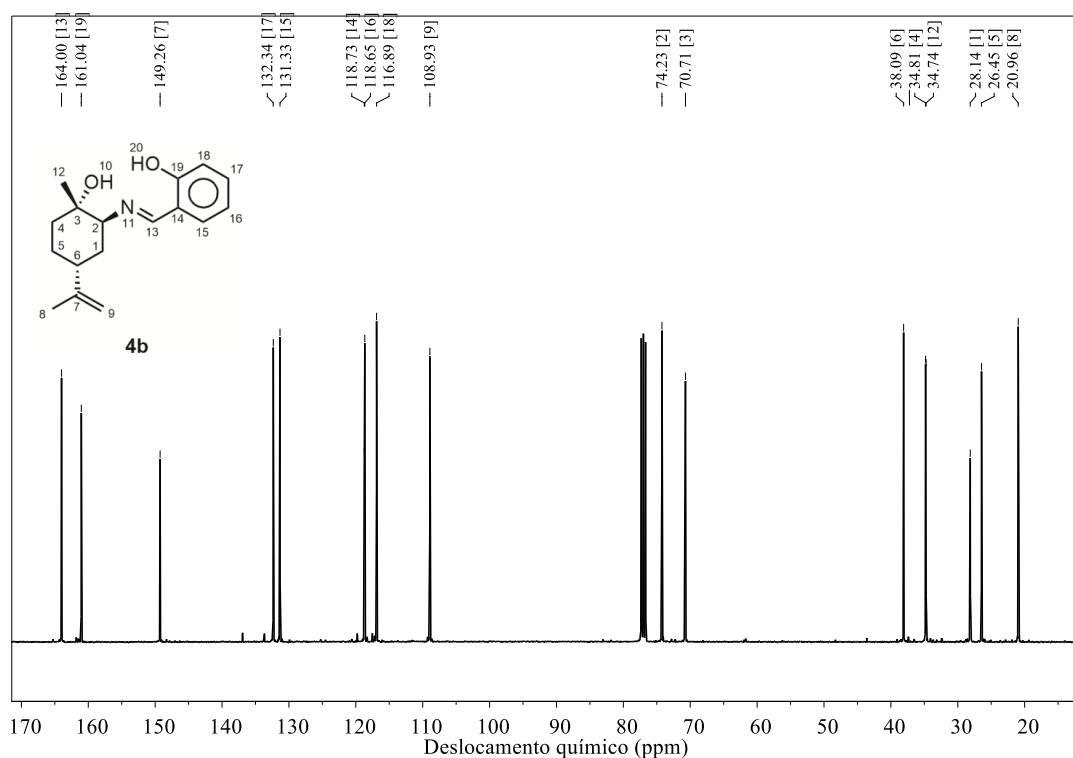


Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C de **4b** com atribuição referente à estrutura da figura anterior.

A fim de estudar outra variedade de ligantes para as reações catalíticas, o composto **6a** foi tomado como modelo para redução do grupo imina, reação que foi bem sucedida e com rendimento de 77% formando a amina **7**. Interessantemente, o RMN de **7** não mostra sinais do hidrogênio do fenol, apesar de seu espectro de massas e integral total de hidrogênios corresponderem a molécula com o próton. Isso possivelmente indica que, em solução, a amina é básica o suficiente para remover o próton fenólico, formando o zwitterion ilustrado na Figura 77. Infelizmente, não foi possível encontrar o sinal desse hidrogênio por ele se encontrar na parte muito complexa do espectro. A redução das outras bases de Schiff está em estágio inicial de realização.

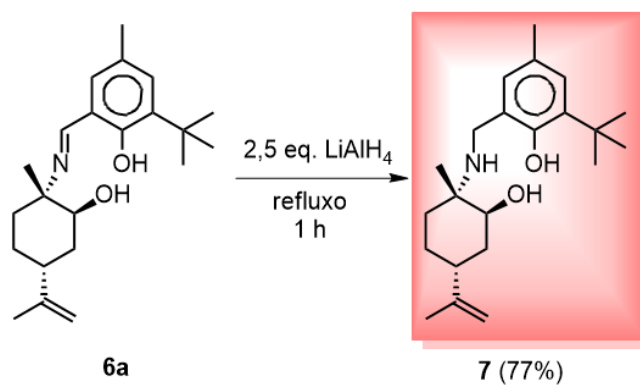


Figura 76: Redução da base de Schiff **6a** para formar a amina **7**.

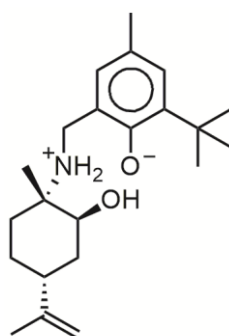


Figura 77: Zwitterion formado em solução de CDCl_3 , identificado por RMN de ^1H

Para sintetizar di-iminas, os aminoálcoois **3a** e **3b** foram reagidos com os compostos dicarbonílicos acetilacetona, glioal, diacetilpiridina e acenaftoquinona. Entretanto, apesar de nossos esforços, modificando catalisador, solvente, secante e temperatura, não foi possível isolar di-iminas (Figura 78). No caso da acetilacetona e diacetilpiridina, foi possível isolar as monoiminas correspondentes. Já no caso do glioal, uma mistura complexa de produtos foi gerada. Para a acenaftoquinona, não foi observada reação.

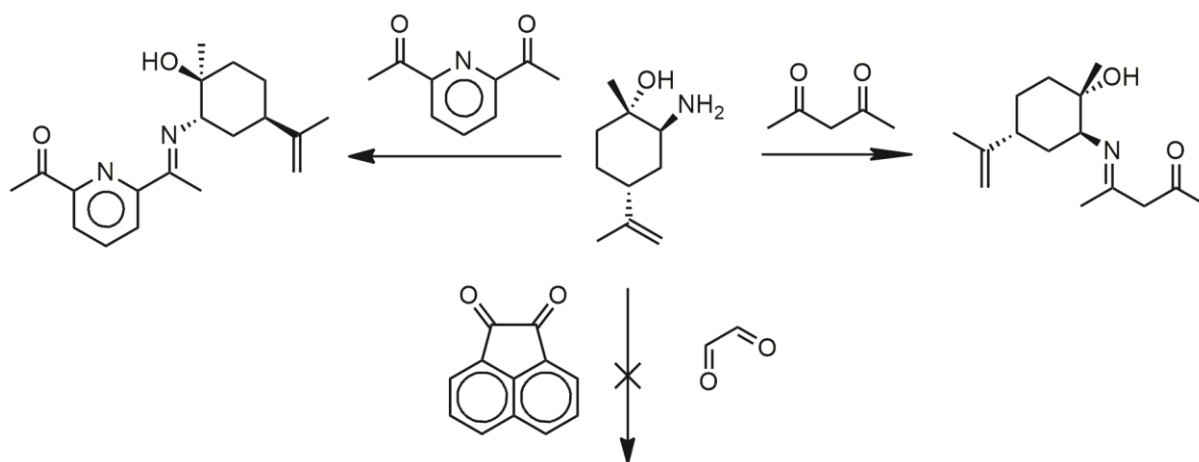


Figura 78: Tentativa de síntese de di-iminas.

Para tentar resolver o problema de reatividade entre os aminoálcoois e compostos carbonílicos, foi sintetizado o aldeído **10**, através da esterificação do ácido dipicolínico a **8**, seguida de redução completa ao diálcool **9** e oxidação de Swern (Figura 79). Algo bem interessante é observado ao analisar o espectro de RMN de ^1H do composto **9** em DMSO-d_6 . É conhecido que, nesse solvente que é extremamente hidrofílico, a taxa de troca entre um dos hidrogênios da água e um dos deutérios do solvente é lenta o suficiente para que apareçam dois picos referentes

à água (3,32 e 3,30 ppm).¹²³ O mesmo acontece com o composto **9**, em que algumas moléculas trocam um de seus hidrogênios por deutério, gerando integrais menores que 2 para os hidrogênios dos álcoois (5,35 ppm), uma vez que os deutérios não aparecem no espectro (Figura 80). Além disso, por consequência, gera-se dois sinais independentes para o CH₂ ligado ao álcool com hidrogênio ou deutério. O CH₂ vizinho ao deutério forma um singlete, já que não acoplam com esse núcleo, e o CH₂ vizinho ao hidrogênio forma um dublete, cujo pico da direita sobrepõe-se ao singlete do outro CH₂. Essa observação é confirmada pelas constantes de acoplamento entre o álcool e CH₂ que são muito próximas (5,84 e 5,95 Hz) e pelo ponto de fusão (P.F.) do produto ser comparável com o da literatura.

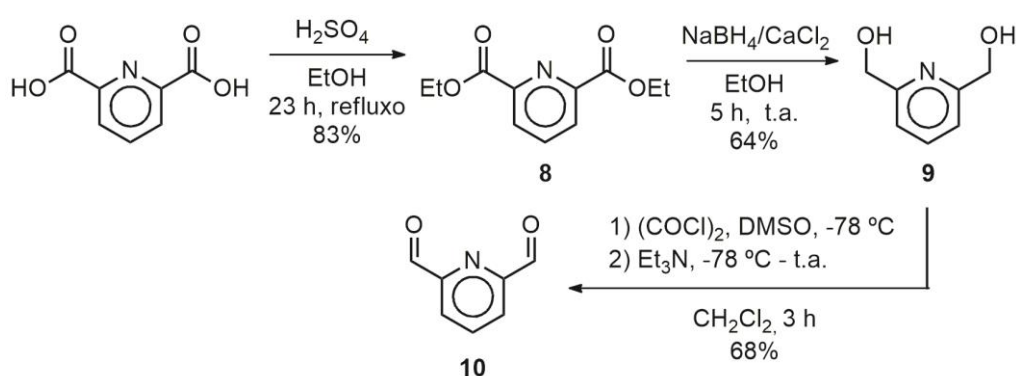


Figura 79: Síntese do aldeído **10**, derivado do ácido dipicolínico.

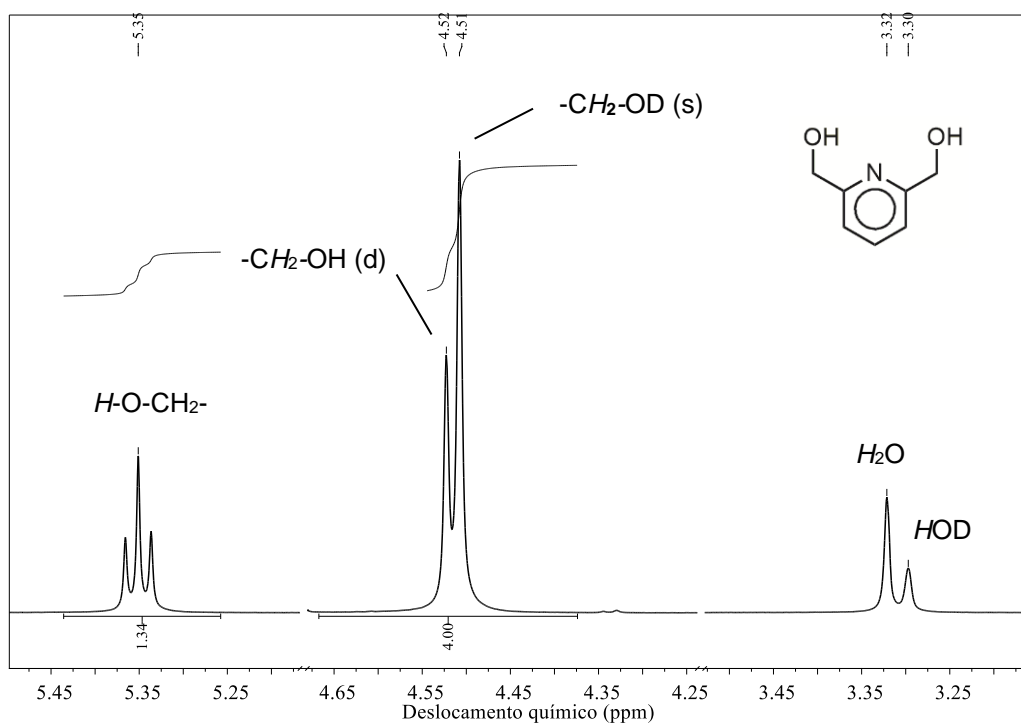


Figura 80: Espectro de RMN ¹H ampliado de **9**, mostrando as consequências das trocas H-D.

O dialdeído **10** foi então reagido com dois equivalentes de **3b** em tolueno utilizando ácido para-toluenossulfônico (PTSA) como catalisador. Houve precipitação de um sólido branco durante a reação, cujo espectro de RMN possuía características de di-imina, porém com integrais não condizentes com esse produto, mesmo depois de recristalização. Através de espectroscopia de massas de alta resolução (EMAR), foi possível ver que o sólido consistia de uma mistura de mono (**11**) e di-imina (**12**) (Figura 81). A tentativa de isolar o produto por cromatografia em coluna *flash* de SiO₂ não obteve êxito, aparentemente pela decomposição das iminas (houve aparecimento de diversas bandas em TLC e formação de produtos amarelados). Como perspectiva, pretende-se realizar a purificação utilizando Et₃N como dopante a fim de tentar evitar a decomposição do produto pela acidez da SiO₂.

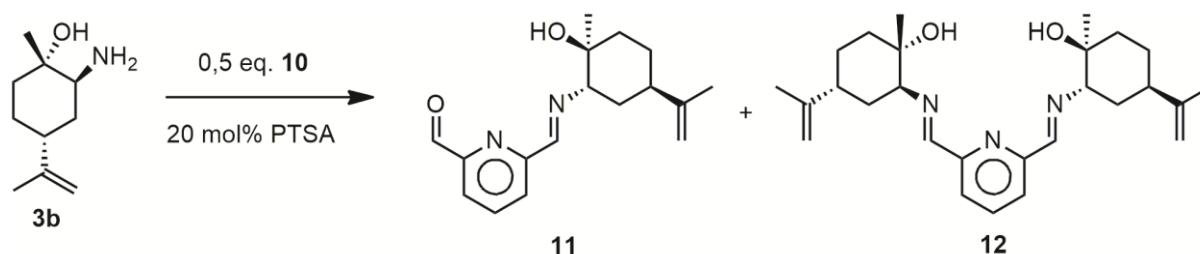


Figura 81: A reação de **10** com **3b** leva a mistura de produtos **11** e **12**.

Para a síntese de diaminas baseadas no (*R*)-limoneno análogos a *trans*-1,2-diaminaciclohexano utilizado para a síntese de ligantes salen (cujos complexos tem notoriamente alta seletividade para epoxidação assimétrica), tentou-se seguir o protocolo disponível na literatura²⁶ e realizar a aziridinação dos azidoálcoois para, em seguida, prosseguir com a abertura com NaN₃ e redução (Figura 82), gerando a diamina **14**. Entretanto, mesmo com o consumo dos substratos sendo observado por TLC na reação de aziridinação, a purificação novamente não funcionou como descrito. Ao fazer lavagem ácido-base, um sólido é formado, ao invés da mistura de aziridinas, reportadas como óleos. O espectro de RMN de ¹H desse sólido mostra sinais referentes à PPh₃ e OPPh₃, redutor e subproduto da reação, respectivamente. Isso sugere que as aziridinas se encontram na fase *aquosa* do tratamento pós-reacional e não *orgânica*, como reportado pelos autores para os enantiômeros dessas moléculas. Tentativas de extrair o produto modificando o pH da fase aquosa não foram bem sucedidas. O espectro de RMN da reação em bruto foi analisado e foi possível observar sinais condizentes com derivados do limoneno, apesar de haver algumas discrepâncias entre o espectro obtido e o da literatura. Prosseguiu-se, então, à tentativa

de purificação via cromatografia em coluna de sílica-gel flash, mas apenas as moléculas fosforadas foram obtidas, devido, provavelmente, à abertura do anel aziridinico na sílica. A utilização de 1% de Et₃N no eluente aparentemente possibilitou a proteção das aziridinas na coluna, mas, ainda assim, PPh₃ recristalizou do óleo purificado. A constante contaminação de produtos com PPh₃ é comum para reações que utilizam esse reagente. Tentativas subsequentes de purificação serão realizadas, bem como a continuação da síntese até os compostos salen **15**.

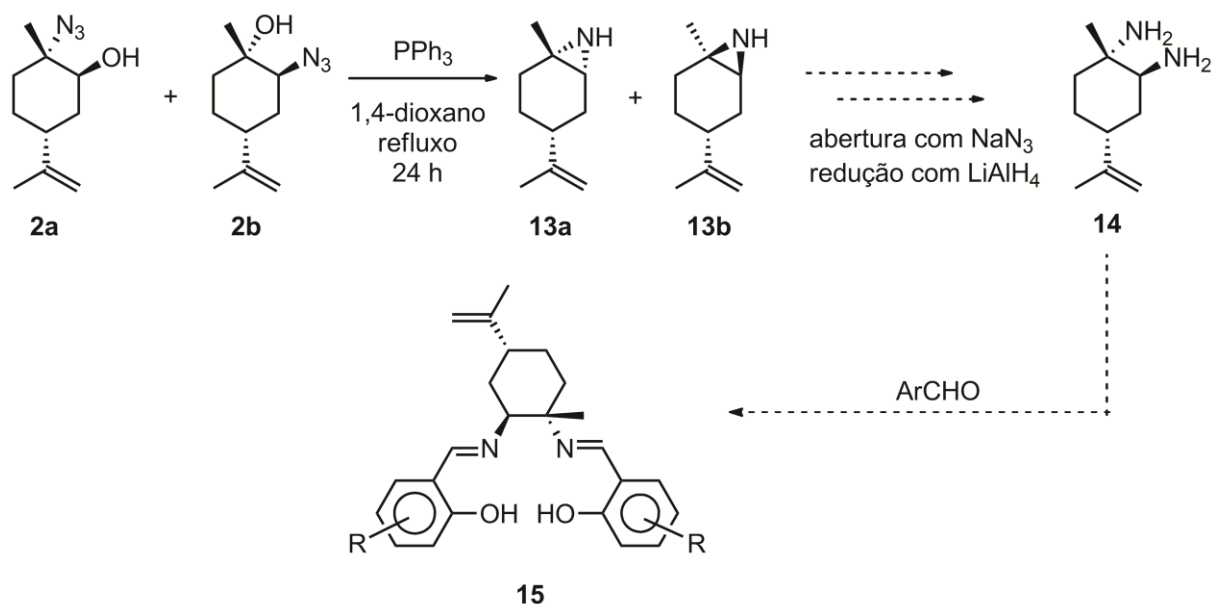


Figura 82: Rota sintética para ligantes do tipo salen **15**.

3.2. EPOXIDAÇÃO ASSIMÉTRICA DE (*R*)-LIMONENO

Para agilizar a otimização da reação, ao invés da síntese e caracterização de todos os precursores catalíticos provenientes das combinações entre os ligantes sintetizados e o precursor metálico Mn(OAc)₂·4H₂O, os primeiros foram preparados *in situ* através da mistura do precursor com o ligante durante 30 min em MeOH, sendo possível notar uma forte mudança de coloração para laranja escuro.

Inicialmente, uma curva de calibração foi feita para determinar os fatores de respostas do (*R*)-limoneno e seus óxidos *cis* e *trans* para análise por GC-FID, uma vez que, no uso desse detector, compostos diferentes geralmente tem diferença na energia liberada em sua ionização em chama. Para isso, preparou-se soluções dos três compostos variando sua concentração, mais *n*-undecano como padrão interno (PI). Os fatores de resposta do *cis* e *trans*-óxido de limoneno

foram considerados iguais e o *de* foi calculado simplesmente através da razão entre integrais dos picos referentes a esses compostos. Para determinar o tempo de retenção individual de cada diastereoisômero, sintetizou-se o *cis*-óxido de limoneno utilizando um procedimento da literatura¹⁹ e, por exclusão, assumiu-se que o pico mais próximo do *cis* seria o do composto *trans* (Figura 83). As curvas de calibração para o limoneno e seus óxidos estão mostradas na Figura 84.

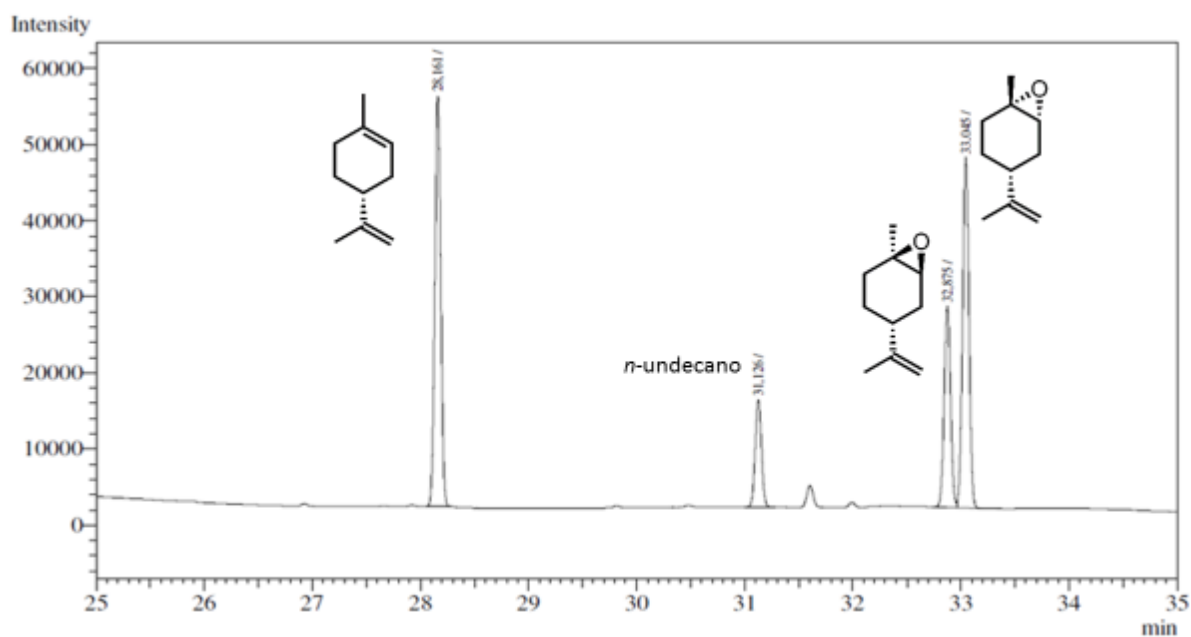


Figura 83: Cromatograma modelo para a análise da reação de epoxidação do (*R*)-limoneno.

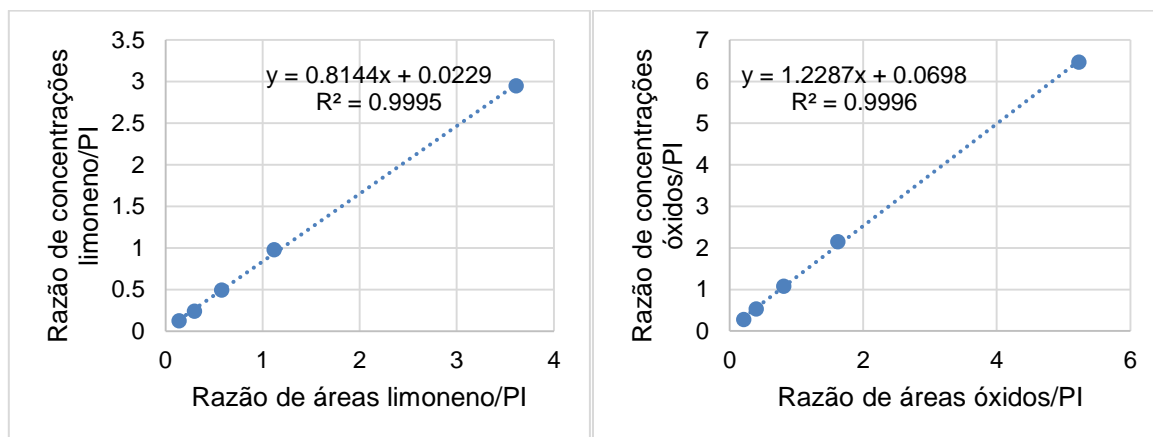


Figura 84: Curvas de calibração para (*R*)-limoneno e seus óxidos.

A fim de escolher o melhor oxidante para otimizações iniciais, foram escolhidos **3a** e **4b** como modelos de ligantes aminoálcoois e bases de Schiff, respectivamente. NaOCl (aq), H₂O₂ (aq) e TBHP em tolueno foram comparados para as duas classes de ligantes. Como mostrado na Tabela 5, apenas o TBHP promoveu conversão de limoneno, mesmo com baixa seletividade e *de*. Os oxidantes aquosos levaram à precipitação de espécies de manganês.

Tabela 5: Otimização inicial do oxidante^a

Reação	Ligante	Oxidante ^b	Tempo ^c (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)	<i>de</i> (%)
1 ^d	3a	NaOCl	18	-	-	-
2 ^d	3a	H ₂ O ₂	3	-	-	-
3	3a	TBHP	1,5	48	5	41 (<i>cis</i>)
4 ^d	4b	NaOCl	18	-	-	-
5 ^d	4b	H ₂ O ₂	3	-	-	-
6	4b	TBHP	0,5	49	9	41 (<i>cis</i>)

^aResultados determinados por GC-FID, t.a., 1,5 eq. oxidante, 6,9 mg de Mn(OAc)₂·4H₂O (5 mol%), 10 mol% de ligante, 1,52 mL de EtOH absoluto como solvente. ^bNaOCl (aq) 0,74 mol/L, H₂O₂ (aq) 2,98 mol/L, TBHP em tolueno 1,72 mol/L. ^cTempo com *de* encontrado ou formação de precipitado. ^dHouve formação de precipitado.

Em seguida, utilizando TBHP como oxidante, os ligantes foram analisados e os resultados estão ilustrados na Tabela 6. Apesar de três ligantes atingirem o maior valor de d.e. de 41%, o ligante **5a** foi escolhido, pois, desses, gerava a maior seletividade (Reação 5). É interessante notar que, em média, os derivados do 2-hidroxi-1-naftaldeído se mostraram mais seletivos em termos de rendimento e *de*, provavelmente devido ao maior impedimento gerado pelo resíduo naftalênico.

Tabela 6: Comparação de ligantes^a

Reação	Ligante	Tempo ^b (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)	<i>de</i> (%)
1	3a	1,5	48	5	41 (<i>cis</i>)
2	3b	2	17	19	23 (<i>cis</i>)
3	4a	2	17	20	34 (<i>cis</i>)
4	4b	0,5	49	9	41 (<i>cis</i>)
5	5a	25,5	75	15	41 (<i>cis</i>)
6	5b	24	52	12	36 (<i>cis</i>)
7	6a	0,5	14	21	28 (<i>cis</i>)
8	6b	2	39	3	0
9	7	0,5	25	12	13 (<i>cis</i>)

^aResultados determinados por GC-FID, t.a., 1,5 eq. oxidante, 6,9 mg de Mn(OAc)₂·4H₂O (5 mol%), 10 mol% de ligante, 1,52 mL de EtOH absoluto como solvente, TBHP em tolueno 1,72 mol/L. ^bTempo com *de* encontrado

Prosseguiu-se, então, para a otimização do solvente, utilizando **5a** como ligante, ilustrada na Tabela 7. Como é possível ver, a utilização de tolueno elevou um pouco o d.e. encontrado. Como era esperado, houve baixa conversão e nenhum rendimento na reação em THF, uma vez que esse éter é facilmente oxidado, mas, como pode ser observado, a espécie gerada não oxida o limoneno aos produtos desejados.

Tabela 7: Otimização do solvente reacional^a

Reação	Solvente	Tempo ^b (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)	<i>de</i> (%)
1	EtOH	25,5	75	15	41 (<i>cis</i>)
2	CH ₂ Cl ₂	24	82	9	41 (<i>cis</i>)
3	CH ₃ Cl	24	86	13	41 (<i>cis</i>)
4	Tolueno	2	34	10	49 (<i>cis</i>)
5	Acetona	24	93	10	35 (<i>cis</i>)
7	THF ^c	24	36	-	-
8	MeOH/EMIBF ₄ ^d	72	60	-	-
9	Acetonitrila	24	97	6	17 (<i>cis</i>)

^aResultados determinados por GC-FID, t.a., 1,5 eq. oxidante, 6,9 mg de Mn(OAc)₂·4H₂O (5 mol%), 10 mol% de ligante **5a**, 1,52 mL de solvente, TBHP em tolueno 1,72 mol/L. ^bTempo com *de* encontrado ^c2 mL de solvente. ^d3 mL, 1:1.

Pelo fato do tolueno formar uma mistura bifásica com os oxidantes H₂O₂ e NaOCl em meio aquoso, diferentemente do EtOH, esses oxidantes foram novamente testados, mas agora com tolueno como solvente, para estudar se o meio bifásico protege as espécies de manganês de sua precipitação. Como é possível notar na Tabela 8, no caso de H₂O₂ como oxidante, houve melhora na reação, se comparado à reação monofásica, mas ainda assim foi menos eficiente do que usando TBHP como oxidante. Já no caso de NaOCl como oxidante, ainda houve formação de precipitado e não houve conversão.

Tabela 8: Comparação de oxidantes na reação em tolueno^a

Reação	Oxidante ^b	Tempo ^c (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)	<i>de</i> (%)
1	H ₂ O ₂	26	23	12	32 (<i>cis</i>)
2 ^d	NaOCl	24	-	-	-
3	Tolueno	2	34	10	49 (<i>cis</i>)

^aResultados determinados por CG-FID, 6,9 mg de Mn(OAc)₂·4H₂O (5 mol%), 1,52 mL de solvente, t.a., 1,5 eq. de oxidante, 10 mol% de ligante **5a**, ^bNaOCl (aq) 0,74 mol/L, H₂O₂ (aq) 2,98 mol/L, TBHP em tolueno 1,72 mol/L ^cTempo com o maior *de* encontrado. ^dOcorreu formação de precipitado

A temperatura reacional foi estudada, tomando como pontos 0 °C, t.a. e 70 °C e os resultados estão ilustrados na tabela. Como esperado, houve uma queda da conversão e aumento de seletividade e *de* com a diminuição da temperatura e o efeito inverso com o aumento. Apesar de apresentar boa seletividade e *de* mediano, na reação 1, como a conversão foi muito baixa, o rendimento não passou de 5%.

Tabela 9: Otimização da temperatura reacional.^a

Reação	Temperatura	Tempo ^b (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)	<i>de</i> (%)
1	0 °C	24	7	70	55 (<i>cis</i>)
2	t.a.	2	34	10	49 (<i>cis</i>)
3	70 °C	1	84	9	44 (<i>cis</i>)

^aResultados determinados por CG-FID, 6,9 mg de Mn(OAc)₂·4H₂O (5 mol%), 10 mol% de ligante **5a**, 1,52 mL de tolueno, 1,5 eq. de TBHP em tolueno 1,72 mol/L. ^bTempo com o maior *de* encontrado.

O efeito de aditivos básicos e ácido também foi estudado. Como se pode ver, apenas o imidazol acarretou num aumento de *de*, A utilização desse aditivo a 0 °C (Reação 6) não gerou melhora na reação.

Tabela 10: Estudo do efeito de aditivos.^a

Reação	Aditivo ^b	Tempo ^c (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)	<i>de</i> (%)
1	Nenhum	2	34	10	49 (<i>cis</i>)
2	Piridina	24	70	12	48 (<i>cis</i>)
3 ^d	Imidazol	1	56	7	58 (<i>cis</i>)
4	Metilimidazol	24	88	15	37 (<i>cis</i>)
5	Ácido acético	2	36	14	41 (<i>cis</i>)
6 ^{d,e}	Imidazol	1	31	11	55 (<i>cis</i>)

^aResultados determinados por CG-FID, 6,9 mg de $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (5 mol%), 10 mol% de ligante **5a**, 1,52 mL de tolueno, t.a., 1,5 eq. de TBHP em tolueno 1,72 mol/L. ^b5 mol%. ^cTempo com o maior *de* encontrado. ^dAdição de 0,43 mL de MeOH. ^eReação realizada a 0 °C.

Apesar de complexos de manganês com ligantes salen estarem entre os melhores precursores catalíticos para a epoxidação de olefinas, os ligantes utilizados, que são análogos monoimínicos dos salen, não foram eficientes nem em termos de seletividade, nem *de*. A baixa seletividade e *de* podem ter sua origem em fatores eletrônicos e também estéricos do catalisador formado: o grupo OH ligado à cadeia residual limoneno apresenta grandes diferenças eletrônicas e é muito menos estericamente impedido se comparado a segunda imina presente nos ligantes salen. Além disso, é possível que o par catalisador-olefina não seja o mais apropriado, como demonstrado por Pinto et al., uma vez que temos uma olefina quiral.⁷⁰

Outros precursores metálicos foram testados em condições semelhantes às da Tabela 5, a saber: MTO, $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$, $Fe(acac)_3$, $VOSO_4 \cdot 3H_2O$, $CoCl_2 \cdot 6H_2O$, $MoO_2(acac)_2$. Infelizmente, nenhum deles gerou resultado melhor do que os obtidos utilizando $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$.

Como perspectiva, deseja-se estudar o efeito da quantidade de aditivo, precursor catalítico ou oxidação, e especialmente o uso de ligantes di-imínicos, que possuem maior semelhança com os ligantes salen.

3.3. FENILAÇÃO ASSIMÉTRICA DE *p*-CLOROBENZALDEÍDO

Os compostos sintetizados foram avaliados como ligantes para a reação de adição de PhZnEt a *p*-clorobenzaldeído (Figura 85). A Tabela 11 reúne todos os resultados obtidos. Infelizmente, os ligantes novamente não ocasionaram em resultados apreciáveis em termos de rendimento ou *ee* na formação do diarilmetanol. As bases de Schiff e os aminoálcoois **3a** e **3b** não promoveram enantiosseletividade. A única reação em que não houve produto racêmico foi a reação 9, gerando apenas 15% de *ee*. Se compararmos **7** e **3a** ou **3b**, vemos que, como já reportado na literatura, aminas secundárias são melhores ligantes do que aminas primárias.^{87,94} Nem a temperatura ou o aldeído aromático foram variáveis estudadas, pois os ligantes não demonstraram ser promissores para essa reação.

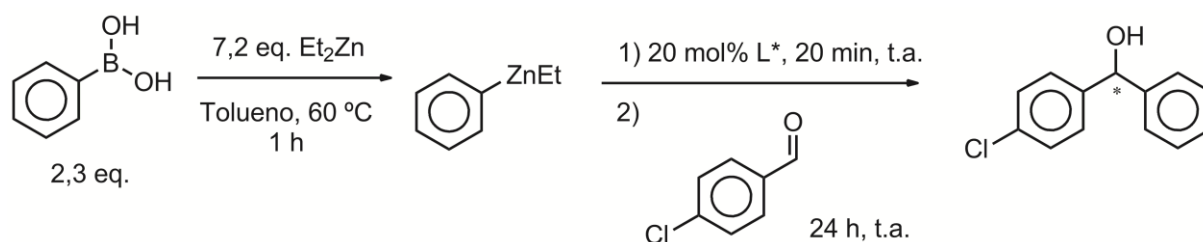


Figura 85: Reação de adição de PhZnEt a *p*-clorobenzaldeído.

Como perspectiva, pretende-se aplicar as bases de Schiff como ligantes para Ti(O*i*Pr)₄ na adição de organozincos a aldeídos aromáticos, uma vez que essa classe de compostos já demonstrou gerar boa enantiosseletividade nesse tipo de sistemas.^{87,94,97}

Tabela 11: Avaliação dos diferentes ligantes para a fenilação de p-clorobenzaldeído.

Reação	Ligante	Rendimento (%)	<i>ee</i> (%)
1	3a	22	rac
2	3b	38	rac
3 ^d	4a	9	rac
4	4b	33	rac
5	5a	30	rac
6	5b	44	Rac
7	6a	45	Rac
8	6b	50	Rac
9	7	62	15 (<i>R</i>)

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

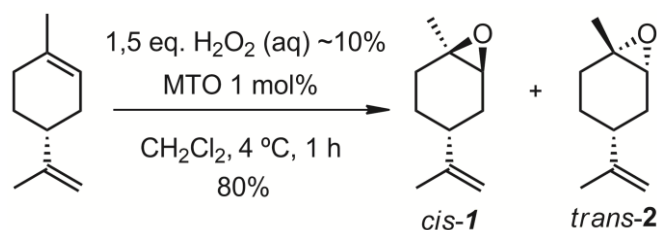
A não ser quando mencionado diferentemente, todos os reagentes e solventes foram adquiridos de fornecedores usuais e utilizados sem purificação. Acetato de etila, hexanos e diclorometano utilizados em colunas e extrações foram de grau industrial. THF e Tolueno foram secos e deaerados através da destilação desses solventes de sódio e benzofenona ou através de colunas industriais de secagem de solvente. O argônio utilizado foi de pureza 5.0 e passado por colunas de peneira molecular e catalisador para remoção de oxigênio. A água utilizada foi deionizada. Todos os resíduos gerados nesse trabalho foram enviados ao Centro de Gestão e Tratamento de Resíduos Químicos do IQ-UFRGS para seu correto rejeito; em especial, as misturas de éter etílico e hexanos e EtOAc e hexanos que foram destiladas para geração de soluções com proporção conhecida entre os solventes para que fosse possível sua reutilização.

4.2. EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

As análises de RMN foram feitas em um Varian de 300 MHz ou 500 MHz ou Bruker de 400 MHz. As análises de IV realizadas em um FTIR/ATR alpha-P da Bruker. As análises de GC foram feitas em um Shimadzu GC-2010. As análises de HPLC foram realizadas em um Shimadzu LC 20 AT, comprimento de onda 254 nm. Os EMARs foram obtidos com ionização por eletrospray (ESI) em um espectrômetro Micromass Q-ToF micro. As análises de polarimetria foram feitas em um Jasco P2000.

4.3. SÍNTESE DOS LIGANTES E SEUS PRECURSORES

4.3.1. (+)-óxido de limoneno, mistura de isômeros *cis*- e *trans*-1



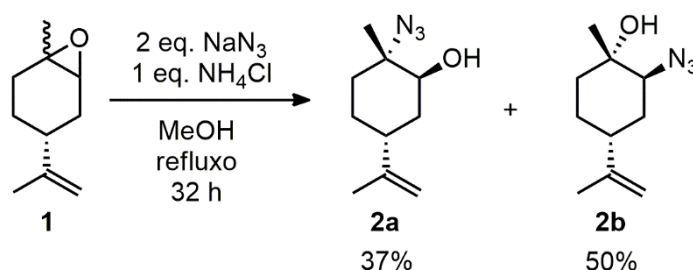
O procedimento foi baseado na literatura.¹² A 15,3 mg de MTO (0,0613 mmol), em banho de gelo, foram adicionados 5 mL de CH₂Cl₂ e 0,99 mL de (*R*)-limoneno (6,13 mmol). Em seguida, foram adicionados, gota a gota, 2,90 mL de H₂O₂ 3,177 mol/L (1,5 eq.). Depois de 1 h de reação em banho de gelo, o excesso de oxidante foi destruído com uma pequena quantidade de MnO₂.

A fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com 1x10 e 2x5 mL de CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos foram combinados e secos com MgSO₄ e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto então foi purificado por cromatografia em coluna flash de SiO₂ usando como eluente 5% EtOAc em éter de petróleo (TLC, rf = 0,5 na mistura eluente). O produto então foi seco no evaporador rotatório a 40 °C usando bomba de membrana (CUIDADO: não se pode evaporar o solvente em bombas de alto vácuo pois o produto é volátil). Rendimento: 746 mg (80%).

(4R)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (*cis*- e *trans*-**1**)

Líquido incolor de odor forte e agradável. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,76 – 4,53 (m, 4H, *cis*+*trans*), 3,01 (t, J = 2,0 Hz, 1H, *cis*), 2,95 (d, J = 5,3 Hz, 1H, *trans*), 2,15 – 1,92 (m, 5H, *cis*+*trans*), 1,89 – 1,76 (m, 4H, *cis*+*trans*), 1,73 – 1,58 (m, 9H, *cis*+*trans*), 1,56 – 1,44 (m, 1H, *cis*+*trans*), 1,39 – 1,30 (m, 2H, *cis*+*trans*), 1,28 (s, 3H, *cis*), 1,27 (s, 3H, *trans*).

4.3.2. Azidoálcoois 2a e 2b



O procedimento foi baseado na literatura.²⁶ 1,52 g de **1** (10 mmol) (comercial ou sintetizado), 1,3 g de NaN₃ (20 mmol) e 0,54 g (10 mmol) foram misturados em 4 mL de metanol. A mistura foi deixada em refluxo até que todo o óxido de limoneno fosse consumido de acordo com a TLC (5% EtOAc em hexanos, rf = 0,5, revelador de KMnO₄), o que levava cerca de 32 h. A mistura foi deixada esfriar e o solvente removido em evaporador rotatório. Então, diclorometano foi adicionado, a mistura foi filtrada por uma coluna de Na₂SO₄, o filtrado foi lavado com mais diclorometano e a solução foi concentrada a vácuo. Os azidoálcoois foram separados por cromatografia flash utilizando 200 g de sílica e eluição gradiente (2,6 L de 10%, 0,5 L de 20% e 0,5 L de 30% de éter etílico em hexanos). TLC: 30% éter etílico em hexanos, **2a** rf = 0,45 e **2b** rf = 0,3, revelador de KMnO₄. Após remoção do solvente a vácuo obteve-se os azidoálcoois. Rendimento: **2a**: 594 mg (37%), **2b**: 822 mg (50%).

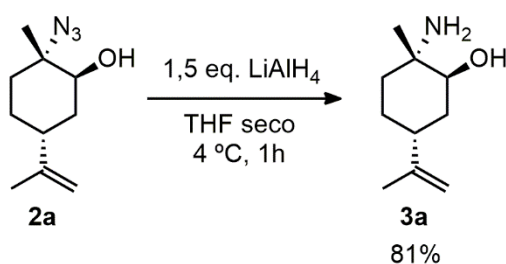
(1S,2S,4R)-2-azido-1-metil-4-(*pro-1-en-2-il*)ciclohexanol (**2a**)

Óleo amarelado. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,76 – 4,68 (m, 2H), 3,64 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,25 (tt, *J* = 10,8, 3,3 Hz, 1H), 1,93 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,70 (m, 3H), 1,70 – 1,43 (m, 5H), 1,6 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 149,0, 109,1, 71,9, 63,1, 37,1, 34,1, 30,8, 26,4, 22,6, 20,8.

(1S,2S,5R)-2-azido-2-metil-5-(*prop-1-en-2-il*)ciclohexanol (**2b**)

Óleo amarelado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,77 (s, 2H), 3,54 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 2,00 (ddd, *J* = 14,9, 11,9, 3,0 Hz, 1H), 1,85 (dt, *J* = 13,9, 3,3 Hz, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,74 – 1,34 (m, 6H), 1,30 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 148,8, 109,3, 71,0, 66,5, 38,0, 34,0, 30,8, 27,7, 26,0, 21,0.

4.3.3. Aminoálcool **3a**

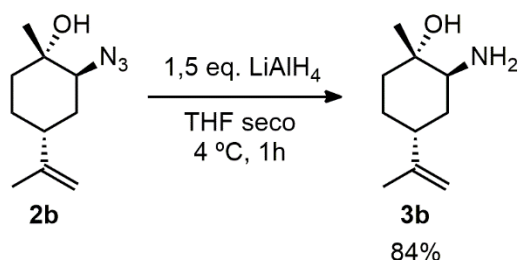


O procedimento foi baseado na literatura.²⁶ Utilizando atmosfera de argônio, 2 mL de THF seco foram adicionados em 199,8 mg de LiAlH₄ (5,26 mmol) sob banho de gelo. Em seguida, uma solução de 699 mg de **2a** (3,58 mmol) em 3 mL de THF seco foi adicionada lentamente, com evolução de gás. A mistura ficou sob agitação durante 1 h à pressão ambiente com fluxo de argônio e banho de gelo. O excesso de redutor foi destruído com uma solução aquosa saturada de Na₂SO₄ até que não houvesse mais liberação de gás e o sólido formado se tornasse branco. Então, adicionou-se 10 mL de CH₂Cl₂, MgSO₄ como secante e a mistura foi filtrada e lavada com 5 x 5 mL de CH₂Cl₂. O filtrado foi seco a vácuo para dar origem a **3a**. Rendimento: 488,0 mg (81%).

(1S,2S,5R)-2-amino-2-metil-5-(*prop-1-en-2-il*)ciclohexanol (**3a**)

Sólido branco cristalino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,76 (s, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 2,31 (qd, *J* = 10,2, 3,7 Hz, 1H), 1,87 (dddd, *J* = 13,7, 10,9, 2,7, 1,3 Hz, 1H), 1,80 – 1,59 (m, 9H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 1,16 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149,0, 109,1, 71,9, 55,5, 37,6, 34,4, 33,7, 26,3, 25,9, 26,1, 21,3.

4.3.4. Aminoálcool 3b

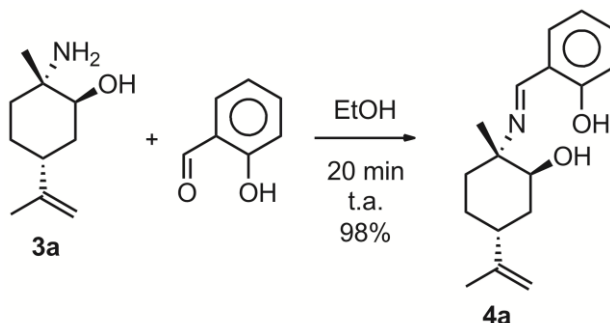


O procedimento foi idêntico à síntese de **3a**, mas utilizando 717 mg de **2b** (3,67 mmol) e 205,3 mg de LiAlH₄ (5,39 mmol). Rendimento: 518,8 mg (84%)

(1*S*,2*S*,4*R*)-2-amino-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohexanol (**3b**)

Sólido amarelado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,76 (s, 2H), 3,57 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,31 (ddd, *J* = 14,1, 10,1, 3,7 Hz, 1H), 1,94 – 1,58 (m, 9H), 1,58 – 1,48 (m, 1H), 1,42 (dt, *J* = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 1,16 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 149,07, 108,97, 74,50, 51,63, 37,58, 34,52, 33,67, 26,38, 26,12, 21,32.

4.3.5. Base de Schiff 4a



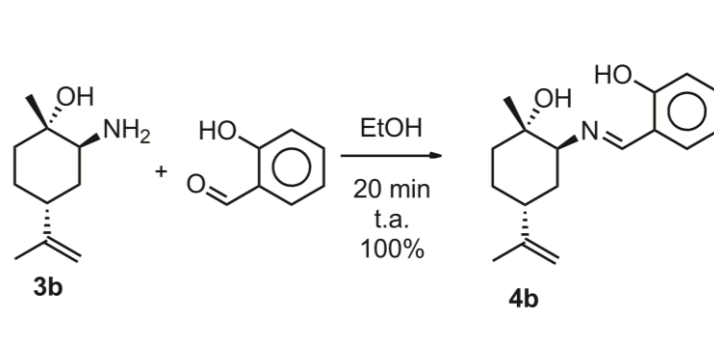
86,3 mg de **3a** (0,51 mmol) e 55 μL de salicinaldeído (0,51 mmol) foram misturados em 2 mL de EtOH à temperatura ambiente até que **3a** fosse completamente consumido (TLC 20% MeOH em CH₂Cl₂, *rf* = 0,5), o que levou 20 min. A mistura reacional foi seca a vácuo e o produto purificado por cromatografia em coluna flash (14 g SiO₂, 50 mL 5%, 100 mL 10%, 100 mL 15%, 100 mL 20% de EtOAc em hexanos, TLC: 15% EtOAc em hexanos, *rf* = 0,35, banda amarela). Rendimento: 136,6 mg (98%).

(2-((*E*)-(((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)imino)metil)fenol (**4a**)

Óleo amarelo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,10 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,82 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H),

2,42 (tt, $J = 11,9, 3,7$ Hz, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,84 – 1,78 (m, 1H), 1,78 – 1,47 (m, 7H), 1,34 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 161,93, 161,62, 149,16, 132,39, 131,59, 118,99, 118,44, 117,23, 109,24, 74,27, 61,74, 37,48, 34,18, 32,47, 26,18, 23,82, 20,88. IV ν (cm^{-1}) 3421, 3075, 2938, 1625, 889, 755. EMAR $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{H}]^+$: 274,1807 (calc.: 274,1807). $[\alpha]_D^{25} = +31,7^\circ$ ($c = 0,427\%$).

4.3.6. Base de Schiff 4b

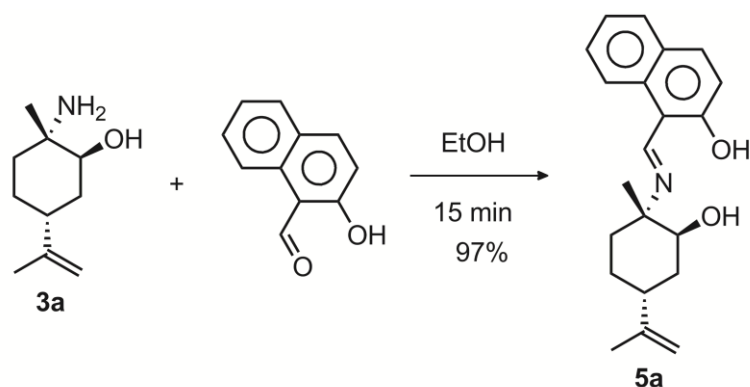


O procedimento foi idêntico à síntese de **4a**, mas usando **3b** no lugar de **3a**. O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash (15 g SiO_2 , 50 mL 5%, 50 mL 10%, 100 mL 15%, 100 mL 20% de EtOAc em hexanos, banda amarela, TLC: 15% EtOAc em hexanos, $r_f = 0,35$). Rendimento: 139,4 mg (100%).

2-((*E*)-(((1*S*,2*S*,5*R*)-2-hidroxi-2-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)imino)metil)fenol (**4b**)

Óleo amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13,56 (s, 1H), 8,41 (s, $J = 19,4$ Hz, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,93 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 4,78 – 4,71 (m, 2H), 3,31 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 1H), 2,18 (ddd, $J = 13,1, 10,5, 3,3$ Hz, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,82 – 1,51 (m, 9H), 1,13 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161,93, 161,62, 149,16, 132,39, 131,59, 118,99, 118,44, 117,23, 109,24, 74,27, 61,74, 37,48, 34,18, 32,47, 26,18, 23,82, 20,88. $[\alpha]_D^{25} = -166,3^\circ$ (0,325%).

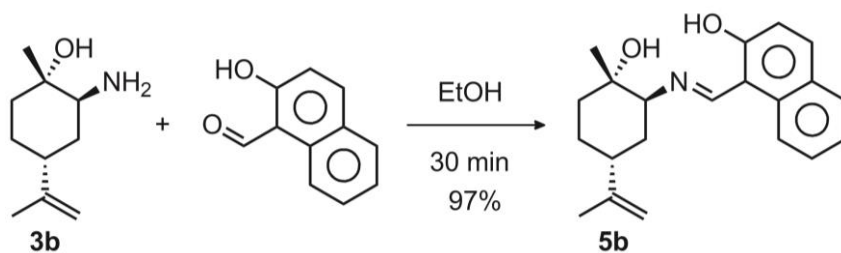
4.3.7. Base de Schiff 5a



130,8 mg de **3a** (0,773 mmol) e 137,1 mg de 2-hidroxi-1-naftaldeído (0,773 mmol) foram misturados em 5 mL de EtOH durante 15 min, até que todo **3a** fosse consumido (TLC). A mistura foi seca a vácuo e o produto purificado por coluna de cromatografia flash (27 g de SiO₂, 100 mL de 20%, 100 mL 30%, 250 mL 40% EtOAc em hexanos, segunda banda amarela). Rendimento: 242 mg (97%).

1-((E)-(((1S,2S,4R)-2-hidroxi-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)imino)metil)naftalen-2-ol (5a)
Sólido cristalino laranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 15,02 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 8,3, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 7,8, 7,0, 0,7 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,37 – 2,95 (m, 1H), 2,46 (ddd, *J* = 14,5, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,13 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,58 (m, 5H), 1,52 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164,82, 158,09, 149,52, 137,13, 130,55, 129,69, 126,68, 118,44, 108,96, 74,62, 71,02, 38,13, 34,92, 34,87, 34,78, 29,38, 28,23, 26,55, 21,08, 20,65. IV v (cm⁻¹) 3258, 2925, 2852, 1616, 1341, 759. EMAR [C₂₁H₂₅NO₂H]⁺: 324,1963 (calc.: 324,1964). P.F.: 135,8-143,6 °C. [α]_D²⁵ = +83,1° (0,596%).

4.3.8. Base de Schiff 5b

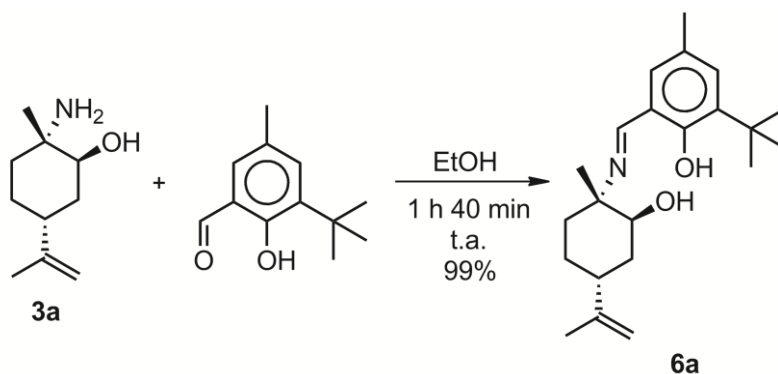


84,7 mg de **3b** (0,50 mmol) e 88,6 mg de 2-hidroxi-1-naftaldeído (0,50 mmol) foram misturados em 2 mL de EtOH durante 30 min, até que todo **3b** fosse consumido (TLC). A mistura foi seca

a vácuo e o produto purificado por coluna de cromatografia flash (20 g de SiO₂, 100 mL de 20-40%, de 5 em 5%, de EtOAc em hexanos, segunda banda amarela). Rendimento: 156,9 mg (97%).

1-((E)-(((1S,2S,5R)-2-hidroxi-2-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)imino)metil)naftalen-2-ol (5b)
 Material vítreo laranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 15,19 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 2,25 (td, *J* = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 2,01 – 1,64 (m, 10H), 1,24 (s, *J* = 13,2 Hz, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173,91, 157,91, 148,57, 136,86, 133,43, 129,30, 127,99, 126,52, 123,72, 122,97, 118,09, 109,52, 107,13, 70,75, 69,72, 38,20, 34,77, 33,66, 27,66, 26,18, 21,16. IV v (cm⁻¹) 3319, 3058, 2950, 1616, 1027, 746. EMAR [C₂₁H₂₅NO₂H]⁺: 324,1964 (calc.: 324,1964). [α]_D²⁵ = +33,0 (0,562%).

4.3.9. Base de Schiff 6a



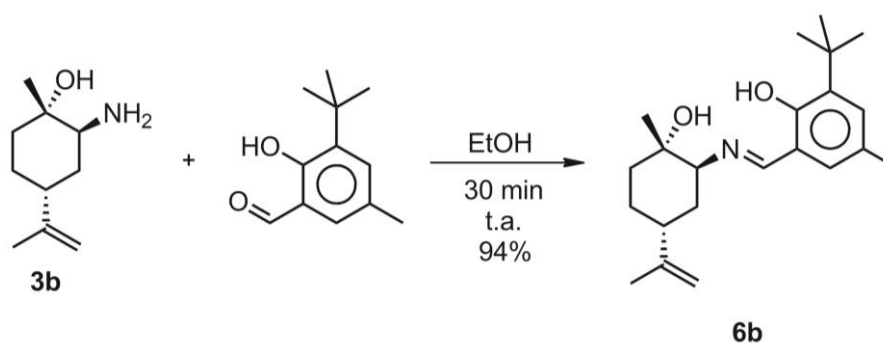
83 mg de **3a** (0,49 mmol) e 96 mg de 3-(terc-butil)-2-hidroxi-5-metilbenzaléido (0,5 mmol) foram misturados em 2 mL de EtOH durante 1 h 30 min, até que todo **3a** fosse consumido (TLC). A mistura foi seca a vácuo e o produto purificado por coluna de cromatografia flash (20 g de SiO₂, 100 mL 0%, 200 mL de 5% e 100 mL de 10% de EtOAc em hexanos, banda amarela). Rendimento: 167,4 mg (99%).

2-(terc-butil)-6-((E)-(((1S,2S,4R)-2-hidroxi-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)imino)metil)-4-metilfenol (6a)

Sólido amarelo cristalino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 14,25 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,80 – 4,70 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 1H), 2,06 – 1,87 (m, 2H), 1,82 – 1,76 (m, 1H), 1,64 – 1,52 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,37 – 1,28 (m,

3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162,51, 158,30, 149,51, 137,27, 130,40, 129,77, 126,40, 118,57, 109,23, 74,40, 61,48, 37,54, 34,77, 34,12, 32,26, 29,37, 26,13, 23,89, 20,67, 20,65. IV ν (cm^{-1}) 3508, 2939, 2858, 1620, 1440, 876. EMAR $[\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{H}]^+$: 344,2586 (calc.: 344,2589). P.F.: 111,0–116,6 °C. $[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$ (0,456%).

4.3.10. Base de Schiff **6b**

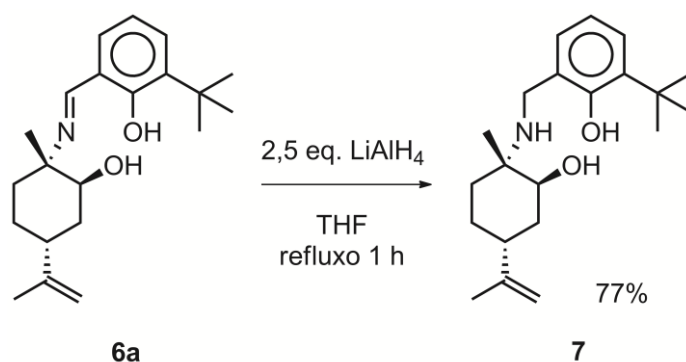


O procedimento foi idêntico à síntese de **6a**, mas utilizando **3b**. O produto foi purificado por coluna de cromatografia flash (20 g de SiO_2 , 100 mL de 10%, 100 mL de 20%, 50 mL de 30% de EtOAc em hexanos, banda amarela). O solvente foi então removido a vácuo. Rendimento: 158 mg (94%).

2-(terc-butil)-6-((E)-(((1S,2S,5R)-2-hidroxi-2-metil-5-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)imino)metil)-4-metilfenol (6b)

Material viscoso amarelo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13,50 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,76 – 4,69 (m, 2H), 3,25 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (ddd, $J = 13,2, 12,2, 3,3$ Hz, 1H), 1,81 – 1,51 (m, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,12 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164,82, 158,09, 149,52, 137,13, 130,55, 129,69, 126,68, 118,44, 108,96, 74,62, 71,02, 38,13, 34,92, 34,87, 34,78, 29,38, 28,23, 26,55, 21,08, 20,65. IV ν (cm^{-1}) 3428, 2947, 1620, 1432, 888, 753. EMAR $[\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{H}]^+$: 344,2589 (calc.: 344,2589), $[\alpha]_D^{25} = -24,82$ (0,584%).

4.3.11. Aminoálcool 7

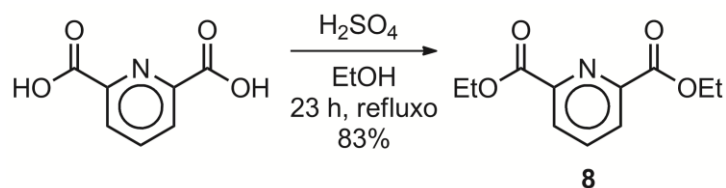


Sob atmosfera de argônio, 16 mg de LiAlH_4 (0,42 mmol) foram suspensos em 1 mL de THF seco e a essa mistura foram adicionados 58,1 mg de **6a** (0,17 mmol). A reação foi agitada durante 1 h à temperatura de refluxo. Então, foi destruído o excesso de redutor e o produto purificado de modo idêntico ao utilizado na síntese de **3a**.

2-(terc-butil)-6-(((1S,2S,4R)-2-hidroxi-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)amino)metil)-4-metilfenol (7)

Sólido amarelo claro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6,99 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,43 – 2,29 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,72 – 1,45 (m, 10H), 1,40 (s, 9H), 1,26 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154,70, 148,91, 136,80, 127,18, 126,92, 126,65, 123,49, 109,48, 72,32, 55,38, 45,17, 37,57, 34,65, 33,83, 30,22, 29,59, 25,79, 22,10, 20,91, 20,77. IV v (cm^{-1}) 3508, 2938, 1425, 1075, 1017, 859. EMAR $[\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{H}]^+$: 346,2745 (calc.: 346,2746). P.F.: 104,0-106,4 °C. $[\alpha]_D^{25} = +15,3^\circ$ (0,180%).

4.3.12. Dipicolinato de etila 8

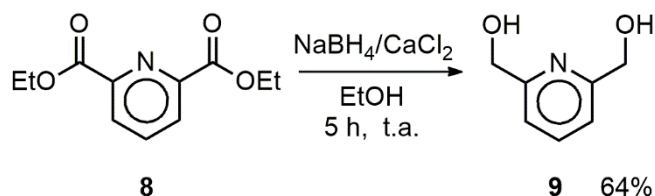


11,7 g de ácido dipicolínico (70 mmol) foram misturados a 300 mL de EtOH absoluto. Então, adicionou-se 2,5 mL de H_2SO_4 concentrado. A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo por 23 h. A mistura foi deixada esfriar à temperatura ambiente, o produto foi concentrado a cerca de 50 mL e 100 mL de NaHCO_3 (aq) saturado e 100 mL de EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com 3 x 50 mL de EtOAc, seco com 100 mL de NaCl (aq) saturado e Na_2SO_4 sólido. O solvente então foi removido a vácuo. Rendimento: 12,993 g (83%).

Piridina-2,6-dicarboxilato de dietila (**8**)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 8,01 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,50 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 1,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

4.3.13. Álcool dipicolínico **9**

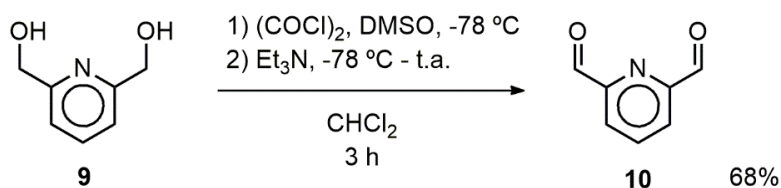


O procedimento foi baseado na literatura.¹²⁴ A uma solução de 4,46 g de **8** (20 mmol) em 100 mL de EtOH absoluto foram adicionados 0,887 g de NaBH₄ (23 mmol) e 2,67 g (24 mmol) de CaCl₂ (ambos em pequenas porções por vez). A mistura ficou sob agitação durante 5 h à temperatura ambiente. Adicionou-se 25 mL de uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e agitou-se até que o sólido ficasse solto (cerca de 20 min). O resíduo foi seco a vácuo e o produto extraído via Soxhlett por 25 h com CHCl₃. O solvente então foi removido a vácuo. Rendimento: 1,776 g (64%).

Piridina-2,6-dimetanol (**9**)

Sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d) δ 7,77 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5,35 (t, *J* = 5.8 Hz, 1,4H), 4,52 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H). P.F.: 112-114 °C.

4.3.14. Aldeído dipicolínico **10**



O procedimento foi baseado na literatura.¹²⁵ A uma solução de 1,77 mL de (COCl)₂ (20,6 mmol) em 30 mL de CH₂Cl₂ seco, a -78 °C, foi adicionado, lentamente, uma solução de 4 mL de DMSO seco (56,3 mmol) em 6 mL de CH₂Cl₂ seco. A temperatura foi mantida até depois da adição de Et₃N. A mistura foi agitada por 5 min e uma solução de 1 g de **9** (7,20 mmol) em 5 mL de DMSO seco e 6 mL de CH₂Cl₂ seco foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada durante 20 min e houve formação de precipitado branco. Então 10 mL de Et₃N foi adicionada lentamente e a temperatura foi deixada subir à temperatura ambiente naturalmente, agitando durante 2,5 h. A seguir, 50 mL de água foram adicionados. A fase orgânica foi separada e a

aquosa extraída com 3 x 35 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com 3 x 35 mL de NaCl (aq) saturado, secas com MgSO₄ e filtradas. O solvente então foi removido a vácuo e o produto purificado por coluna de cromatografia (50 g SiO₂, 20% EtOAc em hexanos). Rendimento: 0,661 g (68%).

Piridina-2,6-dicarbaldeído (10)

Sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d) δ 10,07 (s, 2H), 8,33 – 8,24 (m, 1H), 8,24 – 8,13 (m, 2H). P.F.: 121,5-123,5 °C.

4.4. TESTES CATALÍTICOS

4.4.1. Epoxidação assimétrica do (R)-limoneno

Em uma reação típica, a 6,9 mg de Mn(OAc)₂·4H₂O é adicionada uma solução de 2 eq. de ligante em 2 mL metanol e a mistura é deixada agitando por 30 min em temperatura ambiente. Então, o solvente é removido, adicionado 1,52 mL do novo solvente e a reação é colocada na temperatura desejada. O aditivo é adicionado, caso seja usado, *n*-undecano como padrão interno é adicionado (proporção 1:5 em relação à olefina, em massa), 20 eq. (R)-limoneno e finalmente 30 eq. de oxidante, gota a gota. Alíquotas da reação são diluídas em diclorometano, o oxidante é destruído com NaHSO₃ e é feita a análise por GC-FID, utilizando coluna Petrocol DH, N₂ de arraste (202 kPa), 50-100 °C (20 °C/min), 100-200 °C (3 °C/min), 200 °C (15 min), injeção splitless, tempo de sampling 0,01 min (importante para a não decomposição da amostra).

4.4.2. Fenilação de *p*-clorobenzaldeído

Em uma reação típica, sob atmosfera de argônio, 2,4 mL de Et₂Zn (1,5 mol/L em tolueno, 3,6 mmol) são adicionados a uma mistura de 146 mg de ácido fenilborônico (1,175 mmol) e 1 mL de tolueno seco, sob banho de gelo. Então a temperatura é elevada a 60 °C por 1 h. A mistura é deixada esfriar à temperatura ambiente e então 0,1 mmol de ligante quirál é adicionado com mais 1 mL de tolueno seco, seguido de agitação por mais 20 min. Em seguida, uma solução de 70,3 mg de *p*-clorobenzaldeído (0,5 mmol) em 1 mL de tolueno seco é adicionada. A reação é deixada sob agitação por 24 h. Depois do término da reação, 10 mL de NH₄Cl (aq) saturado são adicionados, seguidos de 10 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica é separada e a aquosa é extraída com 3x10 mL de CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos são combinados, secos com Na₂SO₄ e o solvente removido a vácuo. O produto então é analisado por HPLC, utilizando coluna Chiralpak AD-H; hexano/*i*PrOH, 90:10; 1.0 mL/min): t_R = 8.3 (R), 9.0 (S) min.

5. CONCLUSÕES

Ligantes aminoálcoois primários foram obtidos através da epoxidação do (*R*)-limoneno com MTO/H₂O₂, seguida de reações de abertura de epóxido com azida de sódio e redução com LiAlH₄. A partir desses, bases de Schiff foram formadas mediante reação com três aldeídos aromáticos, com excelentes rendimentos. Um exemplo de base de Schiff foi reduzido para formação de um aminoálcool secundário. Os compostos foram extensivamente caracterizados por RMN, IV, EMAR, polarimetria e foi possível resolver a estrutura cristalina de um deles através de DRX de monocristal.

Estes compostos foram aplicados como ligantes para adição de PhZnEt ao *p*-clorobenzaldeído, entretanto não foram promissores, com apenas um caso gerando *ee* e mesmo assim de apenas 15% e baixos rendimentos.

Os ligantes também foram aplicados em reações de epoxidação do (*R*)-limoneno catalisada por complexo de metal de transição. Se tratando de Mn(OAc)₂ como precursor metálico, único precursor com resultados apreciáveis, obteve-se até 58% *ee*, mas com cerca de 3% de rendimento apenas. Mais investigações a respeito da reação são necessárias para tentar elevar a seletividade, como, por exemplo, sintetizar o complexo previamente, alterar a quantidade de oxidante, carga catalítica ou diluição. É possível também que o par catalisador-substrato quiral, seja inapropriado, gerando baixa seletividade ou que os ligantes não tenham robustez estérica e aspectos eletrônicos funcionais para esse tipo de reação, como é o caso dos ligantes salen.

Não foi possível sintetizar ligantes di-imínicos seletivamente. No único caso em que uma di-imina foi observada (**12**), não foi possível separar ela do produto monoimínico **11**. Estudos com respeito a purificação desse produto estão sendo realizados.

Também não foi possível sintetizar os ligantes do tipo salen, visto que, mesmo com nossos melhores esforços, não foi possível reproduzir os resultados da literatura com respeito à síntese das aziridinas **13a** e **13b**, ponto de partida para a síntese da diamina **14**. Investigações no sentido de separar as aziridinas do produto e reagente fosforados da reação estão em andamento.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Goldstein, J. L.; Brown, M. S. Regulation of the Mevalonate Pathway. *Nature* **1990**, *343*, 425–430.
- (2) Rohmer, M. The Discovery of a Mevalonate-Independent Pathway for Isoprenoid Biosynthesis in Bacteria, Algae and Higher Plants. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16* (5), 565–574.
- (3) Eisenreich, W.; Bacher, a; Arigoni, D.; Rohdich, F. Biosynthesis of Isoprenoids via the Non-Mevalonate Pathway. *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61* (12), 1401–1426.
- (4) Kumari, S.; Pundhir, S.; Priya, P.; Jeena, G.; Punetha, A.; Chawla, A.; Firdos Jafaree, Z.; Mondal, S.; Yadav, G. EssOilDB: a database of essential oils reflecting terpene composition and variability in the plant kingdom. <http://nipgr.res.in/Essoildb/> (accessed Dec 23, 2015).
- (5) Furia, T. E.; Bellanca, N. *Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, Vol. 2*; The Chemical Rubber Co.: Cleveland, 1975.
- (6) Fellermeier, M.; Zenk, M. H. Prenylation of Olivetolate by a Hemp Transferase Yields Cannabigerolic Acid, the Precursor of Tetrahydrocannabinol. *FEBS Lett* **1998**, *427* (2), 283–285.
- (7) Lin, X.; Hezari, M.; Koepp, A. E.; Floss, H. G.; Croteau, R. Mechanism of Taxadiene Synthase, a Diterpene Cyclase That Catalyzes the First Step of Taxol Biosynthesis in Pacific Yew. *Biochemistry* **1996**, *35* (9), 2968–2977.
- (8) Cooper, B. R. D. G.; Davis, J. B.; Leftwick, A. P.; Price, C.; Weedon, B. C. L. Carotenoids and Related Compounds. Part XXXII. Synthesis of Astaxanthin, Phoenicoxanthin, Hydroxyechinenone, and the Corresponding Diosphenols. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, No. 21, 2195–2204.
- (9) Reg, D. C. A. S. D-LIMONENE. *IARC Monographs*; International Agency for Research on Cancer, 1990.
- (10) Sigma-Aldrich www.sigmaaldrich.com (accessed Dec 23, 2015).
- (11) United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service. Citrus: World Markets and the Trade <http://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/citrus.pdf> (accessed Feb 2, 2016).
- (12) Rudler, H.; Gregorio, J. R.; Denise, B.; Brégeault, J. M.; Deloffre, A. Assessment of MTO as a Catalyst for the Synthesis of Acid Sensitive Epoxides. Use of the Biphase System H₂O₂/CH₂Cl₂ with and without Bipyridine and Influence of the Substituents on the Double Bonds. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1998**, *133* (3), 255–265.

- (13) Aramendía, M. A.; Borau, V.; Jiménez, C.; Luque, J. M.; Marinas, J. M.; Ruiz, J. R.; Urbano, F. J. Epoxidation of Limonene over Hydrotalcite-like Compounds with Hydrogen Peroxide in the Presence of Nitriles. *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, *216*, 257–265.
- (14) Borocci, S.; Marotti, F.; Mancini, G.; Monti, D.; Pastorini, A. Selectivity in the Oxidation of Limonene by Amphiphilized Metalloporphyrins in Micellar Media. *Langmuir* **2001**, *17* (23), 7198–7203.
- (15) Neves, P.; Amarante, T. R.; Gomes, A. C.; Coelho, A. C.; Gago, S.; Pillinger, M.; Gonç, I. S.; Silva, C. M.; Valente, A. A. Heterogeneous Oxidation Catalysts Formed in Situ from Molybdenum Tetracarbonyl Complexes and Tert-Butyl Hydroperoxide. *Applied Catal. A, Gen.* **2011**, *395*, 71–77.
- (16) Bonon, A. J.; Kozlov, Y. N.; Bahú, J. O.; Maciel Filho, R.; Mandelli, D.; Shul'pin, G. B. Limonene Epoxidation with H₂O₂ Promoted by Al₂O₃: Kinetic Study, Experimental Design. *J. Catal.* **2014**, *319*, 71–86.
- (17) Dias, M. V.; Saraiva, M. S.; Ferreira, P.; Calhorda, M. J. Catalytic Activity of Molybdenum(II) Complexes in Homogeneous and Heterogeneous Conditions. *Organometallics* **2015**, *34*, 1465–1478.
- (18) Royals, E. E.; Leffingwell, J. C. Reactions of the Limonene 1,2-Oxides. I. The Stereospecific Reactions of the (+)-Cis- and (+)-Trans-Limonene 1,2-Oxides. *J. Org. Chem.* **1966**, *159* (June), 1937–1944.
- (19) Steiner, D.; Ivison, L.; Goralski, C. T.; Appell, R. B.; Gojkovic, J. R.; Singaram, B. A Facile and Efficient Method for the Kinetic Separation of Commercially Available Cis-and Trans-Limonene Epoxide. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2359–2363.
- (20) Steiner, D.; Sethofer, S. G.; Goralski, C. T.; Singaram, B. Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by B-Amino Alcohols Derived from Limonene Oxide. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1477–1483.
- (21) Watts, C. C.; Thoniyot, P.; Hirayama, L. C.; Romano, T.; Singaram, B. Enantioselective Alkynylations of Aromatic and Aliphatic Aldehydes Catalyzed by Terpene Derived Chiral Amino Alcohols. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (10), 1829–1835.
- (22) Watts, C. C.; Thoniyot, P.; Cappuccio, F.; Verhagen, J.; Gallagher, B.; Singaram, B. Catalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones Using Terpene-Based Chiral B-Amino Alcohols. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 1301–1307.
- (23) Muller, G.; Sainz, D. Synthesis of Monohydroxy -Methyl- and -Ethyl-Phosphines PPh₂CHROH. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *495* (1–2), 103–111.
- (24) Lahuerta, P.; Moreno, E.; Monge, A.; Muller, G.; Sanau, M.; Pe, J. Diastereospecific Control in the Synthesis of Enantiomerically Pure Bis-Equatorial Rhodium (II) Catalysts by Chiral Phosphanes. **2000**, *2* (ii), 2481–

2485.

- (25) Robertson, A.; Bradaric, C.; Frampton, C. S.; McNulty, J.; Capretta, A. Novel Chiral Phosphines Derived from Limonene: The Synthesis and Structure of 4,8-Dimethyl-2-phosphabicyclo[3.3.1]nonane. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2609–2612.
- (26) Cimarelli, C.; Fratoni, D.; Palmieri, G. A Convenient Synthesis of New Diamine, Amino Alcohol and Aminophosphines Chiral Auxiliaries Based on Limonene Oxide. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (19), 2234–2239.
- (27) Kokina, T. E.; Glinskaya, L. A.; Klevtsova, R. F.; Boguslavskii, E. G.; Sheludyakova, L. A.; Bizyaev, S. N.; Tkachev, A. V.; Larionov, S. V. Synthesis and Properties of the Cu(II) Complexes with Chiral Bis{(E)-[(1S,4R)- Δ 7,8-1-Amino-2-Para-Menthaldene]aminohydroxy}methane. *Russ. J. Coord. Chem.* **2009**, *35* (3), 200–209.
- (28) Kokina, T. E.; Tkachev, A. V.; Myachina, L. I.; Bizyaev, S. N.; Sheludyakova, L. A.; Glinskaya, L. A.; Korol'kov, I. V.; Boguslavskii, E. G.; Larionov, S. V. Synthesis and Structure of Palladium(II) and Copper(II) Complexes with Chiral Bis- α -Aminooximes Containing (+)-3-Carene or (+)-Limonene Fragments of the Complex [Cu(i-PrOH)Cl₂(μ -H₂L₃)CuCl₂·H₂O]. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83* (2), 336–347.
- (29) Ibn El Alami, M. S.; El Amrani, M. A.; Dahdouh, A.; Roussel, P.; Suisse, I.; Mortreux, A. α -Amino-Oximes Based on Optically Pure Limonene: A New Ligands Family for Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Chirality* **2012**, *24* (8), 675–682.
- (30) Roszkowski, P.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z. Synthesis of New Mono-N-Tosylated Diamine Ligands Based on (R)-(+)-Limonene and Their Application in Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones and Imines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24* (11), 643–650.
- (31) McKillop, A.; McLaren, L.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. J. The Total Synthesis of the Diepoxycyclohexanone Antibiotic Aranorosin and Novel Synthetic Analogues. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, No. 12, 1385–1393.
- (32) Xiong, Z.; Corey, E. J.; Har, V.; Uni, V. Simple Enantioselective Total Synthesis of Glabrescol, a Chiral C₂-Symmetric Pentacyclic Oxasqualenoid Glabrescol, the First Pentacyclic Member of the Oxasqualenoid Family Which Includes Diverse and Structurally Novel Members Glabrescol Did Not Posses. **2000**, No. 12, 9328–9329.
- (33) Haussener, T. J.; Looper, R. E. Access to the Pactamycin Core via an Epoxide Opening Cascade. *Org. Lett.* **2012**, *14* (14), 3632–3635.
- (34) Adolfsson, H. Transition Metal-Catalyzed Epoxidation of Alkenes. In *Modern Oxidation Methods*; Bäckvall, J. E., Ed.; Wiley-VCH, 2010; pp 37–84.

- (35) Rudler, H.; Gregorio, J. R.; Denise, B.; Bregeault, J.-M.; Deloffre, L. Assessment of MTO as a Catalyst for the Synthesis of Acid Sensitive Epoxides. Use of the Biphasic System $\text{H}_2\text{O} / \text{rCH}_2\text{Cl}_2$ with and without Bipyridine and Influence of the Substituents on the Double Bonds. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1998**, *133*, 255–265.
- (36) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (18), 5974–5976.
- (37) Notari, B. Titanium Silicalites. *Catal. Today* **1993**, *18* (2), 163–172.
- (38) Barlan, A. U.; Basak, A.; Yamamoto, H. Enantioselective Oxidation of Olefins Catalyzed by a Chiral Bishydroxamic Acid Complex of Molybdenum. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45* (35), 5849–5852.
- (39) Gerbase, a. E.; Gregório, J. R.; Martinelli, M.; von Holleben, M. L. a.; Jacobi, M. a. M.; Freitas, L. d. L.; Calcagno, C. I. W.; Mendes, a. N. F.; Pires, M. L. Polymers Oxidation with $\text{VO}(\text{acac})_2$ Complex. *Catal. Today* **2000**, *57* (3–4), 241–245.
- (40) Sato, K.; Aoki, M.; Ogawa, M.; Hashimoto, T.; Noyori, R. A Practical Method for Epoxidation of Terminal Olefins with 30% Hydrogen Peroxide under Halide-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (23), 8310–8311.
- (41) Venturello, C.; D'Aloisio, R. Quaternary Ammonium tetrakis(diperoxotungsto)phosphates(3-) as a New Class of Catalysts for Efficient Alkene Epoxidation with Hydrogen Peroxide. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (7), 1553–1557.
- (42) Chahboun, G.; Brito, J. A.; Royo, B.; El Amrani, M. A.; Gómez-Bengoia, E.; Mosquera, M. E. G.; Cuenca, T.; Royo, E. Olefin Epoxidation Catalyzed by Cis-dioxdomolybdenum(VI) Complexes Containing Chiral Alkoxo-Imino Ligands Derived from (+)- α -Pinene. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2* (17), 2940–2949.
- (43) Maiti, S. K.; Dinda, S.; Bhattacharyya, R. Unmatched Efficiency and Selectivity in the Epoxidation of Olefins with Oxo-diperoxomolybdenum(VI) Complexes as Catalysts and Hydrogen Peroxide as Terminal Oxidant. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (43), 6205–6208.
- (44) Battioni, P.; Reunaud, J. P.; Bartoli, J. F.; Reina-Artiles, M.; Fort, M.; Mansuy, D. Monooxygenase-like Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8462–8470.
- (45) Garcia-Bosch, I.; Ribas, X.; Costas, M. A Broad Substrate-Scope Method for Fast, Efficient and Selective Hydrogen Peroxide-Epoxidation. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (3), 348–352.
- (46) Gerbase, A. E.; Gregório, J. R.; Martinelli, M.; Brasil, M. C.; Mendes, A. N. F. Epoxidation of Soybean Oil by the Methyltrioxorhenium- $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ Catalytic Biphasic System. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2002**, *79*, 179–181.
- (47) Herrmann, W. a.; Fischer, R. W.; Marz, D. W. Methyltrioxorhenium as Catalyst

- for Olefin Oxidation. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1991**, *30* (12), 1638–1641.
- (48) White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. A Synthetically Useful, Self-Assembling MMO Mimic System for Catalytic Alkene Epoxidation with Aqueous H₂O₂ [18]. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (29), 7194–7195.
- (49) Traylor, T. G.; Tsuchiya, S.; Byun, Y. S.; Kim, C. High-Yield Epoxidations with Hydrogen Peroxide and Tert-Butyl Hydroperoxide Catalyzed by iron(III) Porphyrins: Heterolytic Cleavage of Hydroperoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (7), 2775–2781.
- (50) Barf, G. A.; Sheldon, R. A. Ruthenium Catalyzed Epoxidations: Mechanistic and Synthetic Aspects. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1995**, *102* (1), 23–39.
- (51) Pizzo, E.; Sgarbossa, P.; Scarso, A.; Michelin, R. A.; Strukul, G. Second-Generation Electron-Poor platinum(II) Complexes as Efficient Epoxidation Catalysts for Terminal Alkenes with Hydrogen Peroxide. *Organometallics* **2006**, *25* (12), 3056–3062.
- (52) Heshmatpour, F.; Rayati, S.; Afghan Hajiabbas, M.; Abdolalian, P.; Neumüller, B. Copper(II) Schiff Base Complexes Derived from 2,2'-Dimethyl-Propandiamine: Synthesis, Characterization and Catalytic Performance in the Oxidation of Styrene and Cyclooctene. *Polyhedron* **2012**, *31* (1), 443–450.
- (53) Shen, X.-H.; Zhang, Z.-W.; Shao, L.-J.; Lian, Q.; Liu, C. Synthesis, Crystal Structure, and Catalytic Property of a Copper(II) Complex Derived From 2-Hydroxy-5-Methoxybenzaldehyde Oxime. *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.* **2016**, *46* (3), 343–346.
- (54) Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. Catalytic Asymmetric Epoxidation and Kinetic Resolution: Modified Procedures Including in Situ Derivatization. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (19), 5765–5780.
- (55) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Mechanism of Asymmetric Epoxidation .2. Catalyst Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (1), 113–126.
- (56) Hamann, H. J.; Hoeft, E.; Chmielewski, M.; Maciejewski, S. Enantioselective Epoxidation by an Optically Active Hydroperoxide. **1993**, *5* (5), 338–340.
- (57) Adam, W.; Korb, M. N. The Titanium-Catalyzed, Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols with Optically Active Hydroperoxides in the Presence of Achiral Diol Ligands. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8* (7), 1131–1142.
- (58) Hamann, H. J.; Höft, E.; Mostowicz, D.; Mishnev, A.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. New Optically Pure Sugar Hydroperoxides. Synthesis and Use for Enantioselective Oxygen Transfer. *Tetrahedron* **1997**, *53* (1), 185–192.
- (59) Lattanzi, A.; Iannece, P.; Vicinanza, A.; Scettri, A. Renewable Camphor-Derived Hydroperoxide: Synthesis and Use in the Asymmetric Epoxidation of Allylic

- Alcohols. *Chem. Commun. (Camb)*. **2003**, 39 (12), 1440–1441.
- (60) Pérez, Y.; del Hierro, I.; Fajardo, M.; Otero, A. Synthesis and Structure of Titanium Alkoxide Complexes with Bulky Ligands Derived from Natural Products: Asymmetric Epoxidation of Cinnamyl Alcohol. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 679 (2), 220–228.
- (61) Yamada, S.; Mashiko, T.; Terashima, S. (Acetylacetonato)[(-)-N-Alkylephedrinato]dioxomolybdenum, a New Class of Chiral Chelate Complexes Which Catalyze Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohol. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99 (3), 1988–1990.
- (62) Michaelson, R. C.; Palermo, R. E.; Sharpless, K. B. Chiral Hydroxamic Acids as Ligands in the Vanadium Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols by Tert-Butyl Hydroperoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 3897 (1967), 1990–1992.
- (63) Murase, N.; Hoshino, Y.; Oishi, M.; Yamamoto, H. Chiral Vanadium-Based Catalysts for Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (2), 338–339.
- (64) Makita, N.; Hoshino, Y.; Yamamoto, H. Asymmetric Epoxidation of Homoallylic Alcohols and Application in a Concise Total Synthesis of (-)-Alpha-Bisabolol and (-)-8-Epi-Alpha-Bisabolol. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, 42 (8), 941–943.
- (65) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (7), 2801–2803.
- (66) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (50), 7345–7348.
- (67) Katsuki, T. Catalytic Asymmetric Oxidations Using Optically Active (salen)manganese(III) Complexes as Catalysts. *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 140 (C), 189–214.
- (68) Fu, H.; Look, G. C.; Zhang, W.; Jacobsen, E. N.; Wong, C. H. Mechanistic Study of a Synthetically Useful Monooxygenase Model Using the Hypersensitive Probe Trans-2-Phenyl-1-Vinylcyclopropane. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (23), 6497–6500.
- (69) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Guler, M. L. Electronic Tuning of Asymmetric Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (17), 6703–6704.
- (70) Pinto, L. D.; Dupont, J.; De Souza, R. F.; Bernardo-Gusmão, K. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Limonene Using Manganese Schiff-Base Complexes Immobilized in Ionic Liquids. *Catal. Commun.* **2007**, 9, 135–139.
- (71) Borriello, C.; Del Litto, R.; Panunzi, A.; Ruffo, F. Mn(III) Complexes of Chiral “Salen” Type Ligands Derived from Carbohydrates in the Asymmetric Epoxidation of Styrenes. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, 15 (4), 681–686.

- (72) Ruffo, F.; Bismuto, A.; Carpentieri, A.; Cucciolito, M. E.; Lega, M.; Tuzi, A. The elpaN-Salen Series: Multifunctional Ligands Based on D-Glucose for the Mn(III)-Catalyzed Enantioselective Epoxidation of Styrenes. *Inorganica Chim. Acta* **2013**, *405*, 288–294.
- (73) Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bhatt, A. K.; Iyer, P. Synthesis , Physicochemical Studies and Aerobic Enantioselective Epoxidation of Non Functionalized Olefins Catalyzed by New Co(II) / Chiral Salen Complexes. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1997**, 25–31.
- (74) Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Iyer, P.; Bhatt, A. K. Aerobic, Enantioselective Epoxidation of Non-Functionalized Olefins Catalyzed by Ni(III) Chiral Schiff Base Complexes. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1998**, *130* (1–2), 41–50.
- (75) Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Patel, S. T.; Iyer, P.; Suresh, E.; Dastidar, P. Chiral Ni(II) Schiff Base Complex-Catalysed Enantioselective Epoxidation of Prochiral Non-Functionalised Alkenes. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2000**, *160* (2), 217–227.
- (76) Takeda, T.; Irie, R.; Shinoda, Y.; Katsuki, T. Ru-Salen Catalyzed Asymmetric Epoxidation: Photoactivation of Catalytic Activity. *Synlett* **1999**, No. 7, 1157–1159.
- (77) Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R. Enantioselective Catalytic Epoxidation of Styrenes by Iodosylbenzene Using Chiral ruthenium(II) Schiff Base Complexes. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1995**, *96* (2), 117–122.
- (78) Xia, Q. H.; Ge, H. Q.; Ye, C. P.; Liu, Z. M.; Su, K. X. Advances in Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Asymmetric Epoxidation. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (5), 1603–1662.
- (79) Zhou, X.-G.; Huang, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhou, Z.-Y.; Che, C.-M. Binaphthyl Schiff Base Complexes of palladium(II). Structures and Reactivities toward Alkene Epoxidation. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans* **2000**, 1075–1080.
- (80) Chatterjee, D.; Basak, S.; Riahi, A.; Muzart, J. Highly Efficient Asymmetric Epoxidation of Alkenes with a Novel Chiral Complex of ruthenium(III) Containing a Sugar Based Ligand and Triphenylphosphines. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *255* (1–2), 283–289.
- (81) Chatterjee, D.; Basak, S.; Muzart, J. Asymmetric Epoxidation of Alkenes with Aqueous T-BuOOH Catalyzed by Novel Chiral Complexes of chromium(III) Containing Tridentate Schiff-Base Ligands. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *271* (1–2), 270–276.
- (82) Chatterjee, D.; Basak, S.; Riahi, A.; Muzart, J. Asymmetric Epoxidation of Alkenes with Tert-Butyl Hydroperoxide Catalyzed by a Novel Chiral Complex of manganese(III) Containing a Sugar Based Tridentate Schiff-Base Ligand. *Catal. Commun.* **2007**, *8* (9), 1345–1348.

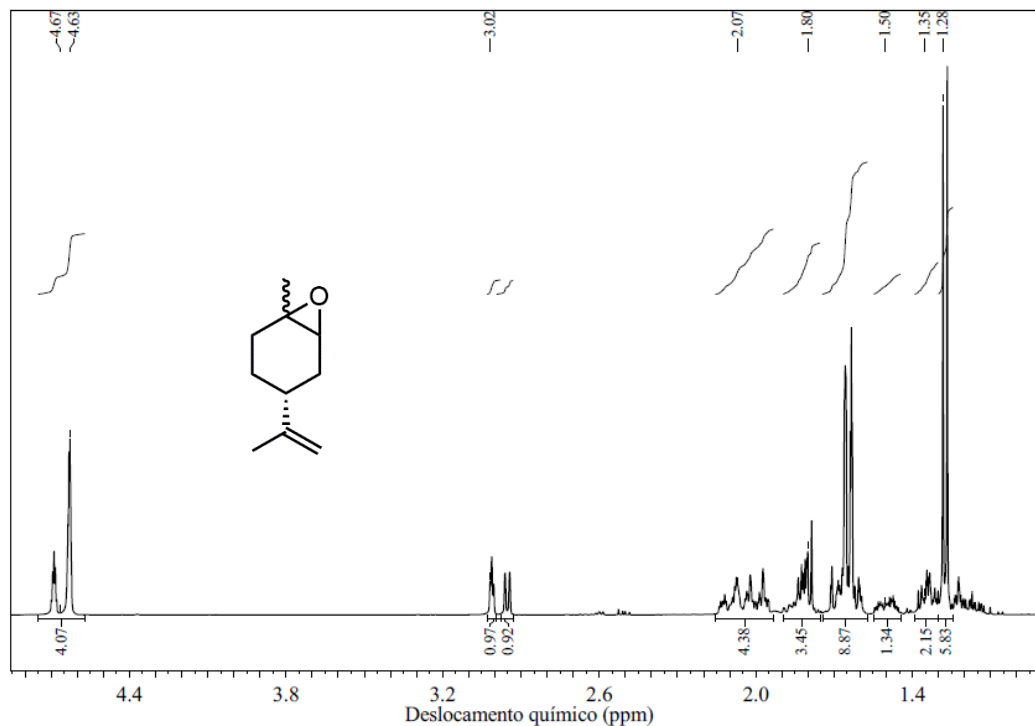
- (83) Nobel Foundation. Lista de premiados com o Nobel de Química https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/ (accessed Aug 17, 2016).
- (84) Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas E Derivados*; Bookman: Porto Alegre, 2003.
- (85) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. New Applications of Polyfunctional Organometallic Compounds in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (24), 4414–4435.
- (86) Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis*; Wiley: Nova York, 1980.
- (87) Pu, L.; Yu, H. Bin. Catalytic Asymmetric Organozinc Additions to Carbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (3), 757–824.
- (88) Bacsá, J.; Hanke, F.; Hindley, S.; Odedra, R.; Darling, G. R.; Jones, A. C.; Steiner, A. The Solid-State Structures of Dimethylzinc and Diethylzinc. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (49), 11685–11687.
- (89) Hursthouse, M. B.; Motevalli, M.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Jones, A. C.; Coates, G. E.; Green, S. I. E.; Thiele, K. H.; Thiele, K. H.; Wright, P. J.; Cockayne, B.; Jones, A. C.; Wright, P. J.; Cockayne, B.; Williams, A. J.; Jones, A. C.; Orrell, E. D.; Wright, P. J.; Cockayne, B.; Armstrong, A. J.; Jones, A. C.; Orrell, E. D.; Wright, P. J.; Cockayne, B.; Jones, A. C.; Orrell, E. D.; O'Brien, P.; Khan, O. F. Z.; Jones, A. C.; Rushworth, S. A.; Wright, P. J.; Cockayne, B.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Khan, O. F. Z.; O'Brien, P.; Hamilton, P. A.; Walsh, J. R.; Jones, A. C.; Wright, P. J.; Cockayne, B.; Parbrook, P. J.; Jones, A. C.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Jacobs, P. R.; Orrell, E. D.; Mullin, J. B.; Cole-Hamilton, D. J.; Almenningen, A.; Helgaker, T. U.; Haaland, A.; Samdal, S.; Bell, N. A.; Moseley, P. T.; Pajerski, A. D.; Bergstresser, G. L.; Parvez, M.; Richey, H. G.; Gorrell, I. B.; Looney, A.; Parkin, G.; Hursthouse, M. B.; Malik, M. A.; Motevalli, M.; O'Brien, P.; McCall, M. J.; Taylor, M. R.; Gramaccoli, C. M. X-Ray Crystal Structure of a Triazine Adduct of Dimethylzinc: An Important Precursor for the Deposition of II/VI Materials. *J. Mater. Chem.* **1991**, *1* (1), 139.
- (90) Oguni, N.; Omi, T. Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde Catalyzed by a Small Amount of Chiral 2-Amino-1-Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (26), 2823–2824.
- (91) Yamakawa, M.; Noyori, R. An Ab Initio Molecular Orbital Study on the Amino Alcohol-Promoted Reaction of Dialkylzincs and Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (3), 6327–6335.
- (92) Yamakawa, M.; Noyori, R. Asymmetric Addition of Dimethylzinc to Benzaldehyde Catalyzed by (2*S*)-3-*E*-*Xo*-(Dimethylamino)isobornenol. A Theoretical Study on the Origin of Enantioselection. *Organometallics* **1999**, *18* (5), 128–133.

- (93) Li, S.; Jiang, Y.; Mi, A. Li ShengJian, Jiang Yaozhong. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3 (11), 1467–1474.
- (94) Delair, P.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. New 13-Amino Alcohols Derived from L-Valine as Chiral Inductors for Enantioselective Reductions of , and Nucleophilic Additions to Carbonyl Compounds . **1995**, 51 (1), 165–172.
- (95) Watanabe, M.; Soai, K. Catalytic Asymmetric Synthesis of γ -Hydroxy Ketones and Aromatic Hydroxy Ketones by the Chemo- and Enantio-Selective Alkylation of Keto Aldehydes with Dialkylzincs. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, No. 21, 3125–3128.
- (96) Mino, T.; Oishi, K.; Yamashita, M. Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aryl Aldehydes Catalyzed by ADPD Imine Catalysts. *Synlett* **1998**, 4 (9), 965–966.
- (97) Cozzi, P. G.; Papa, A.; Umani-Ronchi, A. Enantioselective Addition of Et₂Zn to Aldehydes Promoted by a Chiral Schiff Base Metal Complex. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (26), 4613–4616.
- (98) Oguni, N.; Omi, T.; Yamamoto, Y.; Nakamura, A. Enantioselective Addition of Diethylzinc to Arylaldehydes Catalyzed by Chiral cobalt(II) and palladium(II) Complexes. *Chem. Lett.* **1983**, No. 6, 841–842.
- (99) Li, X.; Cun, L. F.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z. The Enantioselective Diethylzinc Addition to Imines Catalyzed by Chiral Cu(II)-Oxazoline Complexes. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14 (24), 3819–3821.
- (100) Escorihuela, J.; Burguete, M. I.; Ujaque, G.; Lledós, A.; Luis, S. V. Mechanistic Implications of the Enantioselective Addition of Alkylzinc Reagents to Aldehydes Catalyzed by Nickel Complexes with α -Amino Amide Ligands. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 11125–11136.
- (101) Huang, B.; Wang, J.; Yang, T.; Li, Y.; Zhang, D.; Zheng, A.; Sun, Y. Synthesis of Mesoporous Zirconium-Containing Silicates and Their Application for Catalytic Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aldehydes. *J. Porous Mater.* **2016**, No. 28.
- (102) Li, L.; Guan, F.; Li, X.; Fan, C.; Zheng, A.; Huang, B.; Zhang, J.; Sun, Y. Helical Silica Immobilizing Ruthenium Complexes for Highly Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aldehydes. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2016**, 414, 167–176.
- (103) Soai, K.; Niwa, S. Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833–856.
- (104) Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. Planar–Chiral Heterocycles as Ligands in Metal-Catalyzed Processes: Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (3), 444–445.
- (105) Soai, K.; Kawase, Y.; Oshio, A. Enantioselective Phenylation of Prochiral

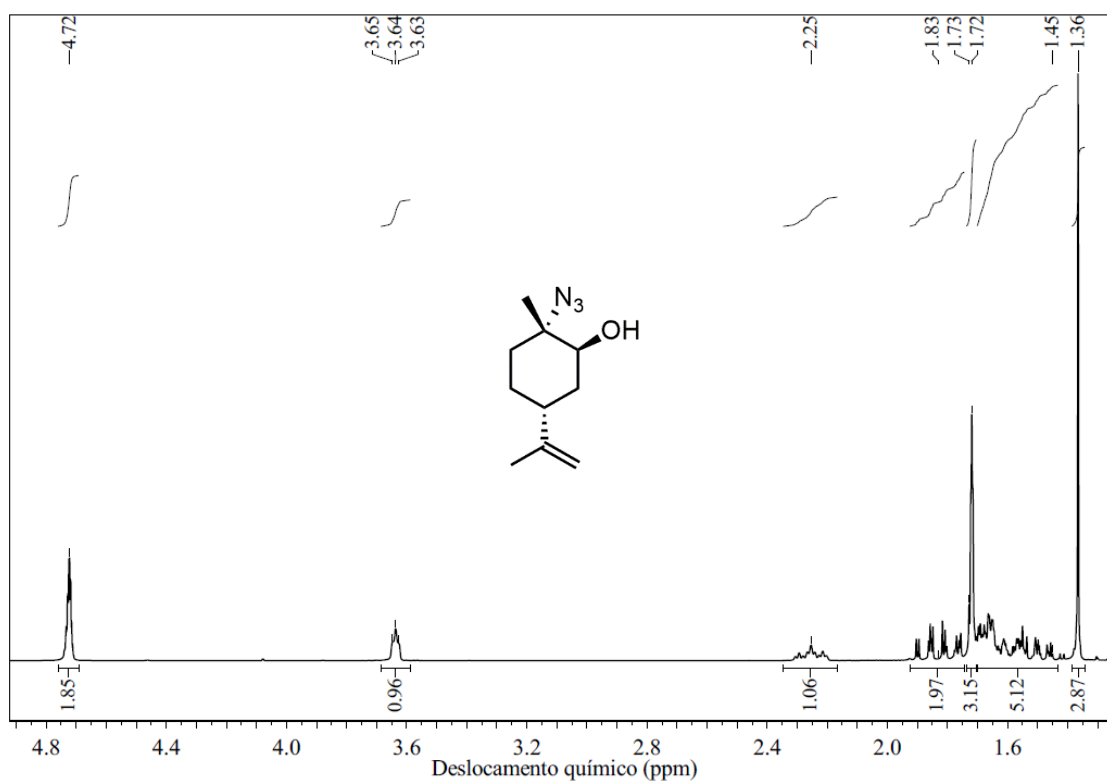
- Aldehydes Using a Kinetically Formed Chiral Complex between Grignard?zinc Halide Reagent and N,N-Dibutylnorephedrine. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, No. 6, 1613.
- (106) Dosa, P. I.; Fu, G. C. Catalytic Asymmetric Addition of ZnPh₂ to Ketones: Enantioselective Formation of Quaternary Stereocenters. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (2), 445–446.
- (107) Huang, W. S.; Hu, Q. S.; Pu, L. From Highly Enantioselective Monomeric Catalysts to Highly Enantioselective Polymeric Catalysts: Application of Rigid and Sterically Regular Chiral Binaphthyl Polymers to the Asymmetric Synthesis of Chiral Secondary Alcohols. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (21), 7940–7956.
- (108) Huang, W.-S.; Pu, L. New and Improved Ligands for Highly Enantioselective Catalytic Diphenylzinc Additions to Aryl Aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (2), 145–149.
- (109) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. Asymmetric, Catalytic Phenyl Transfer to Aldehydes: Enantioselective Synthesis of Diarylmethanols. *Angew. Chemie* **2000**, *39* (19), 3465–3467.
- (110) Özçubukçu, S.; Schmidt, F.; Bolm, C. Organosilanols as Catalysts in Asymmetric Aryl Transfer Reactions. *Org. Lett.* **2005**, *7* (7), 1407–1409.
- (111) Rodríguez-Esrich, S.; Solà, L.; Jimeno, C.; Rodríguez-Esrich, C.; Pericàs, M. A. Exploring Structural Diversity in Ligand Design: The Aminoindanol Case. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (14–15), 2250–2260.
- (112) Bolm, C.; Rudolph, J. Catalyzed Asymmetric Aryl Transfer Reactions to Aldehydes with Boronic Acids as Aryl Source. **2002**, 14850–14851.
- (113) Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. Practical Implications of Boron-to-Zinc Transmetalation for the Catalytic Asymmetric Arylation of Aldehydes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (6), 1098–1101.
- (114) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. Phenyl versus Ethyl Transfer in the Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes: A Theoretical Study. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2003**, *42* (26), 3002–3005.
- (115) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. New Insights into the Stereoselectivity of the Aryl Zinc Addition to Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (5), 1548–1552.
- (116) Lu, G.; Kwong, Y.; Ruan, J.; Li, Y.; Chan, A. S. C. Highly Enantioselective Addition of In Situ Prepared Arylzinc to Aldehydes Catalyzed by a Series of Atropisomeric Binaphthyl-Derived Amino Alcohols. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, 4115–4120.
- (117) Paixão, M. W.; de Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. a.; L??dtke, D. S.; Braga, A. L. The Application of Chiral, Non-Racemic N-

- Alkylephedrine and N,N-Dialkylnorephedrine as Ligands for the Enantioselective Aryl Transfer Reaction to Aldehydes. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *261* (1), 120–124.
- (118) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. Chiral Triphenylprolinol Ligands for the Efficient Catalytic Asymmetric Arylation of Aldehydes. *European J. Org. Chem.* **2010**, *2010* (19), 3696–3703.
- (119) Wang, Y.; Zong, H.; Huang, H.; Song, L. Tetrahedron: Asymmetry Chiral Thiophosphoramidate Catalyzed Asymmetric Aryl Transfer Reactions for the Synthesis of Functional Diarylmethanols. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**.
- (120) Carlos, A. M. M.; Contreira, M. E.; Martins, B. S.; Immich, M. F.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. Catalytic Asymmetric Arylation of Aliphatic Aldehydes Using a B/Zn Exchange Reaction. *Tetrahedron* **2015**, *71* (8), 1202–1206.
- (121) Wouters, A.; Bessa, A.; Sachini, M.; Wessjohann, L.; Lüdtke, D. Boron-Zinc Exchange in The Diastereoselective Arylation of Sugar-Based Aldehydes: Stereoselective Synthesis of (+)-7-Epi-Goniofufurone and Analogues. *Synthesis (Stuttg.)* **2013**, *45* (16), 2222–2233.
- (122) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. Catalytic Enantioselective Arylations: Boron to Zinc Exchange as a Powerful Tool for the Generation of Transferable Aryl Groups. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19* (5), 813–830.
- (123) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics* **2010**, *29* (9), 2176–2179.
- (124) Xinyan, W.; Yongbin, H.; Chengtai, W. New Method for Reducing Diethyl Ester to. *Wuhan Univ. J. Nat. Sci.* **1996**, *1* (1), 105–106.
- (125) Hicks, R. G.; Koivisto, B. D.; Lemaire, M. T. Synthesis of Multitopic Verdazyl Radical Ligands. Paramagnetic Supramolecular Synthons. *Org. Lett.* **2004**, *6* (12), 1887–1890.

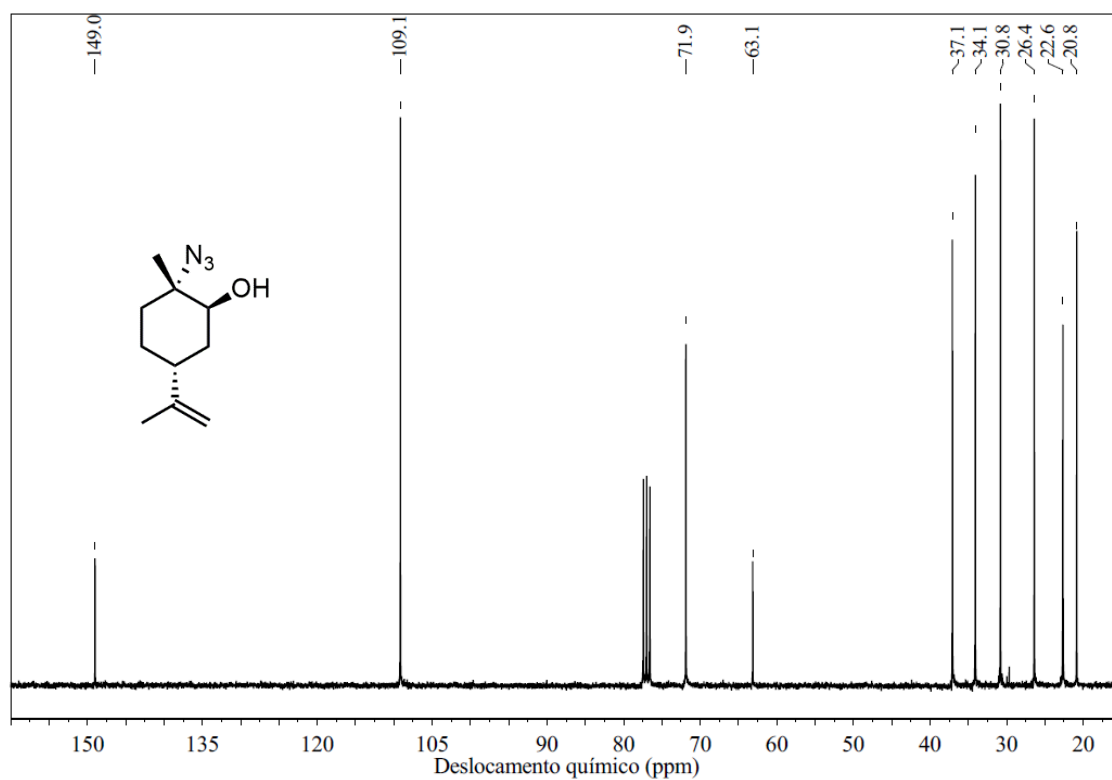
APÊNDICE



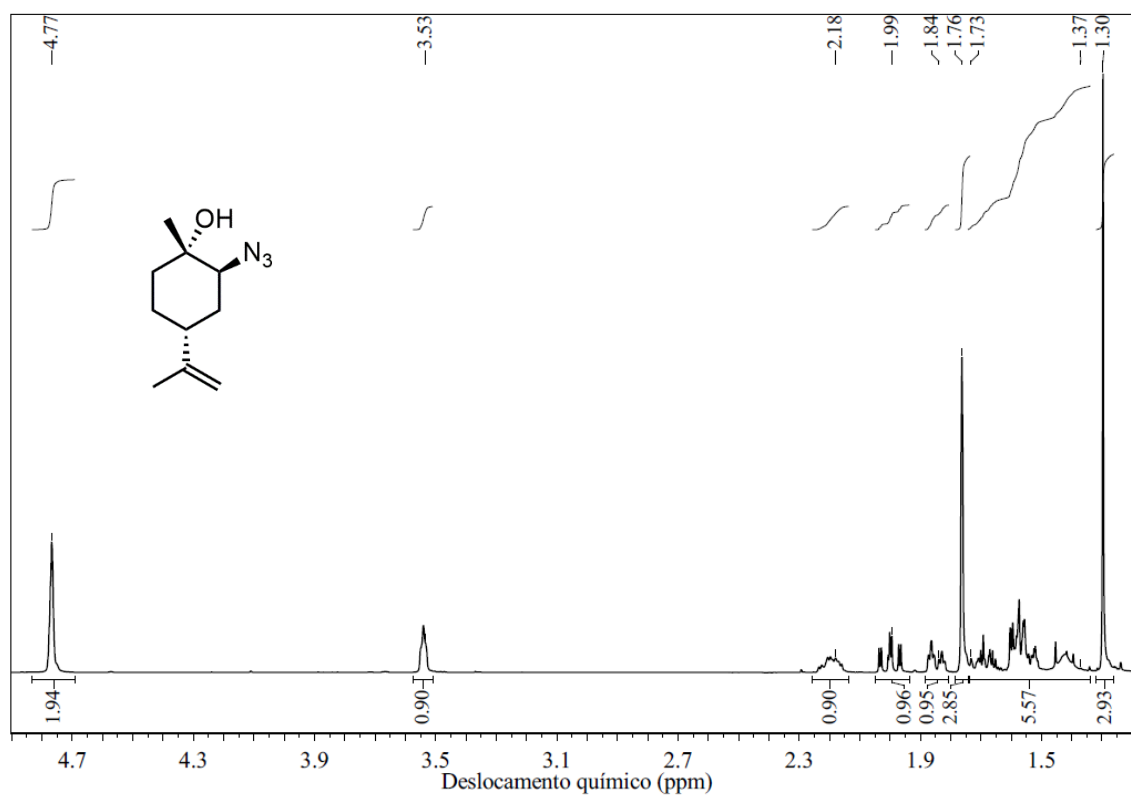
A 1: Espectro de RMN de ¹H de *cis*- e *trans*-1 a 300 MHz, em CDCl₃.



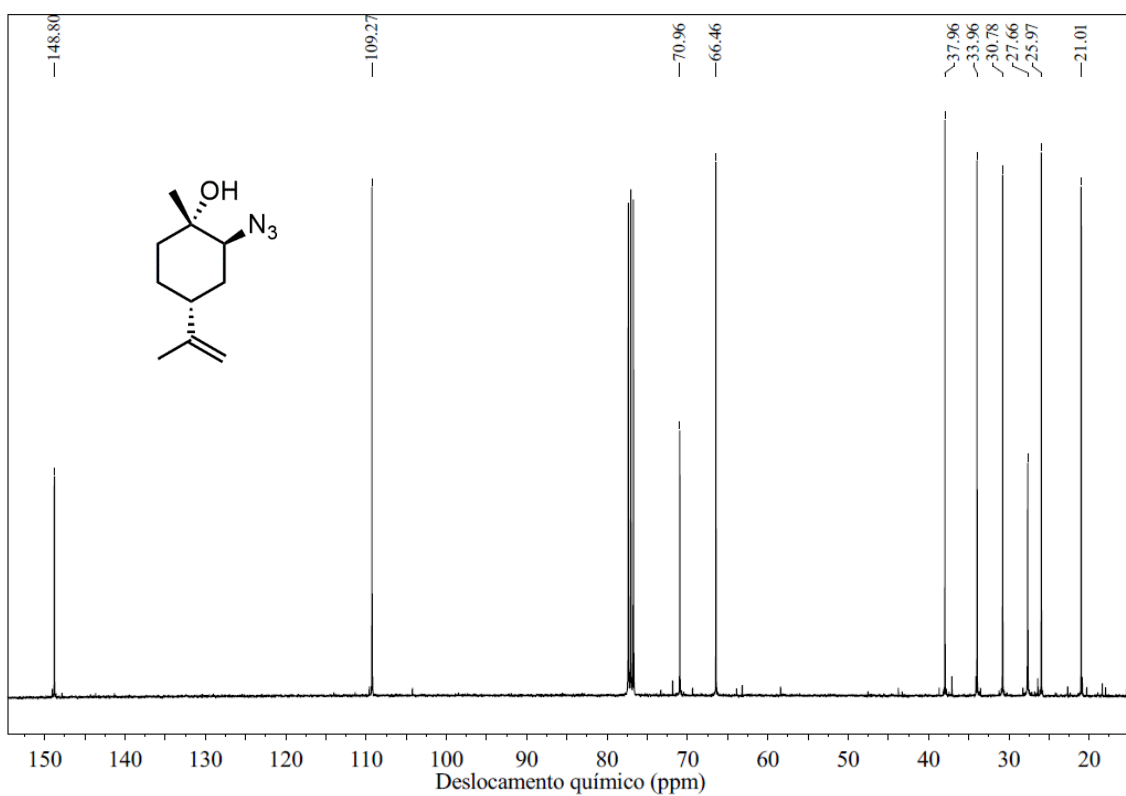
A 2: Espectro de RMN ¹H de 2a 300 MHz, em CDCl₃.



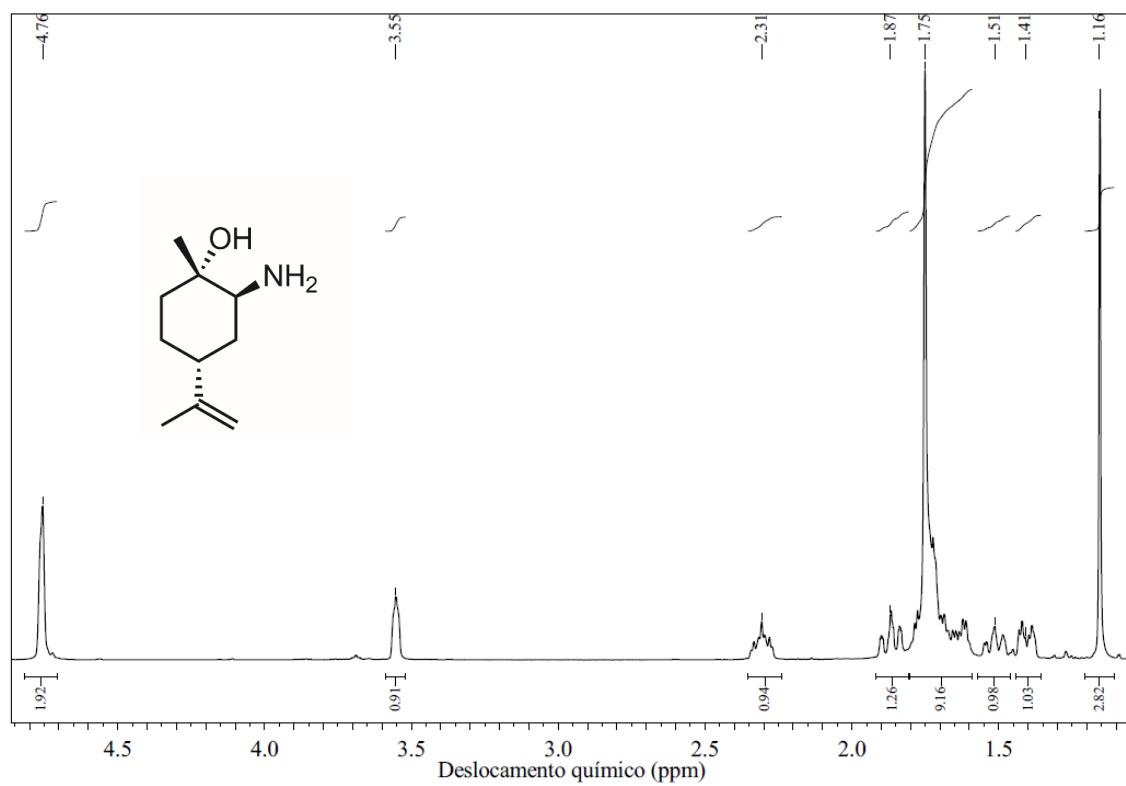
A 3: Espectro de RMN de ^{13}C de **2a** 75 MHz, em CDCl_3



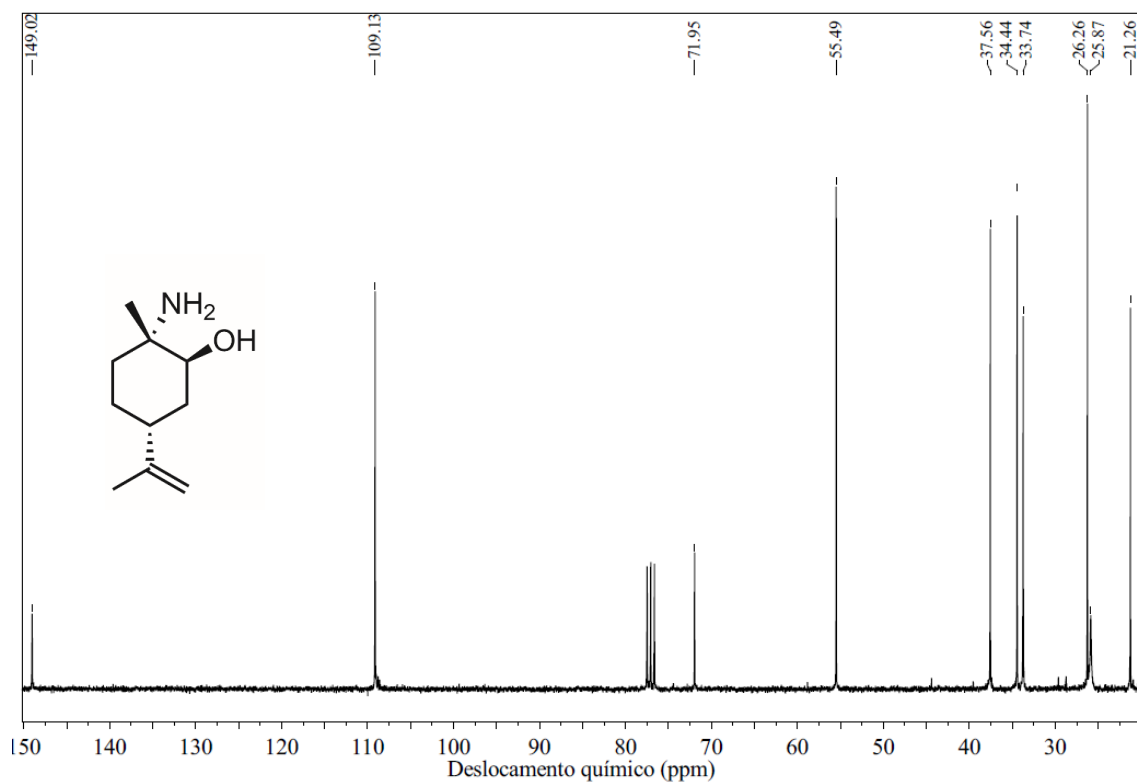
A 4: espectro de RMN de ^1H de **2b** 400 MHz, em CDCl_3



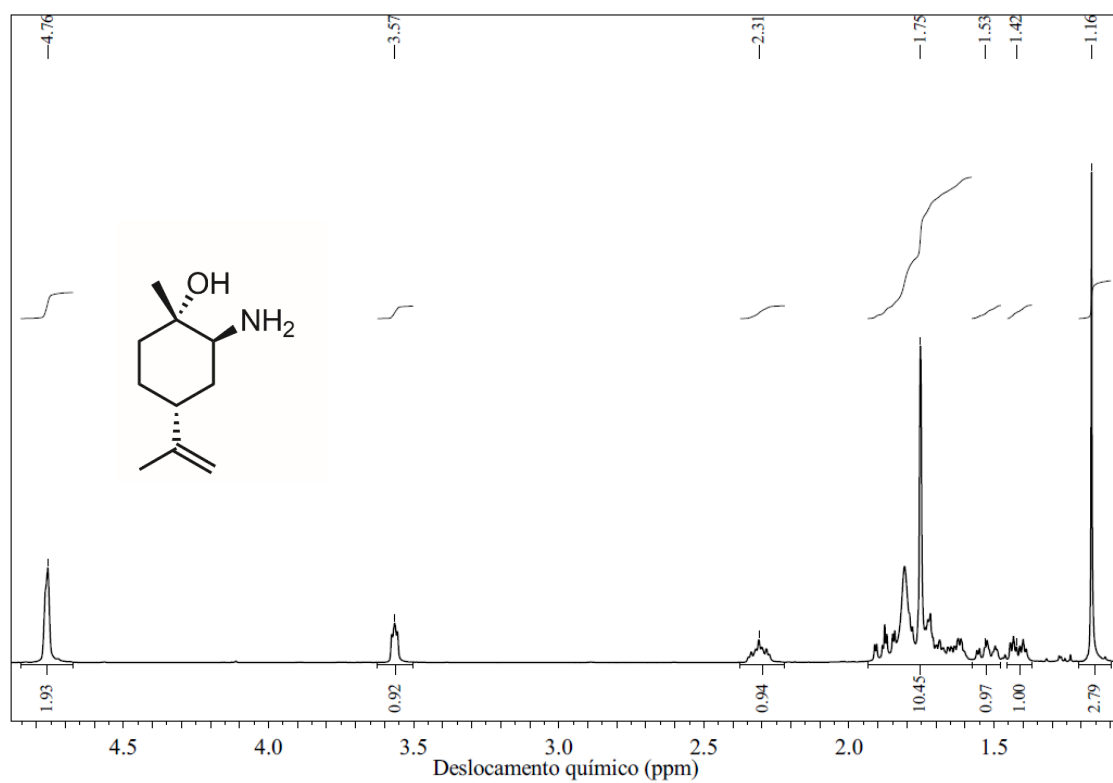
A 5: Espectro de RMN de ^{13}C de **2b** 101 MHz, em CDCl_3 .



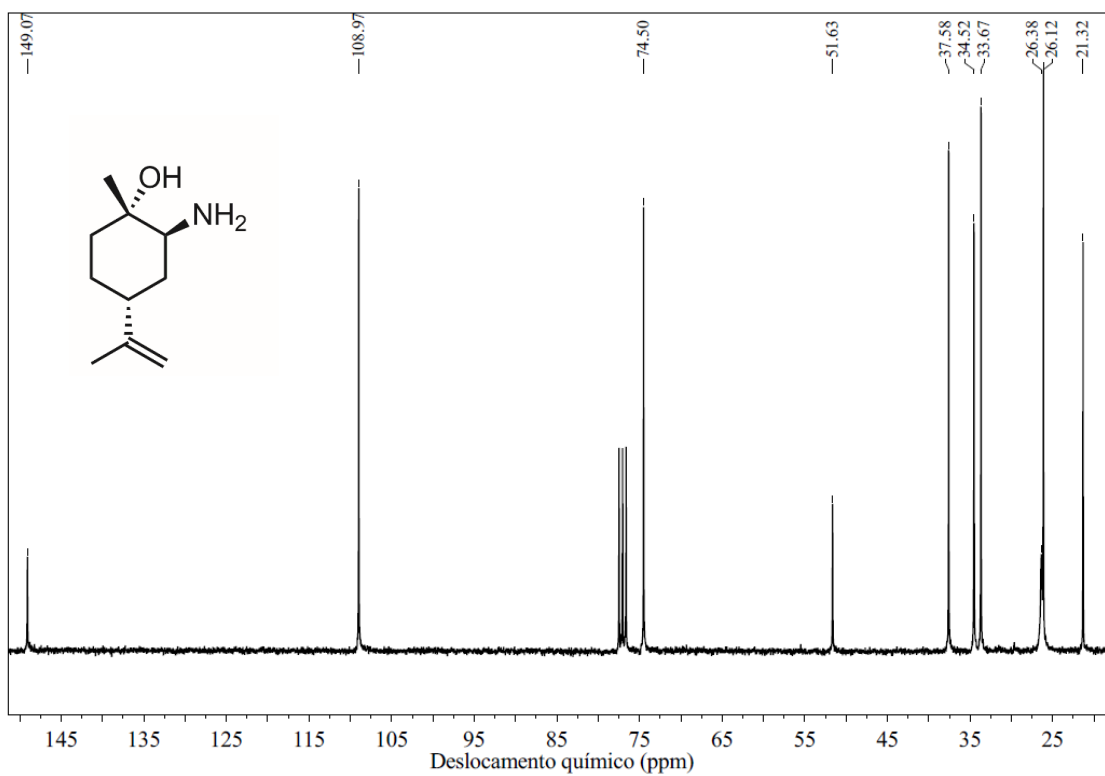
A 6: Espectro de RMN de ^1H de **3a** a 400 MHz, em CDCl_3 .



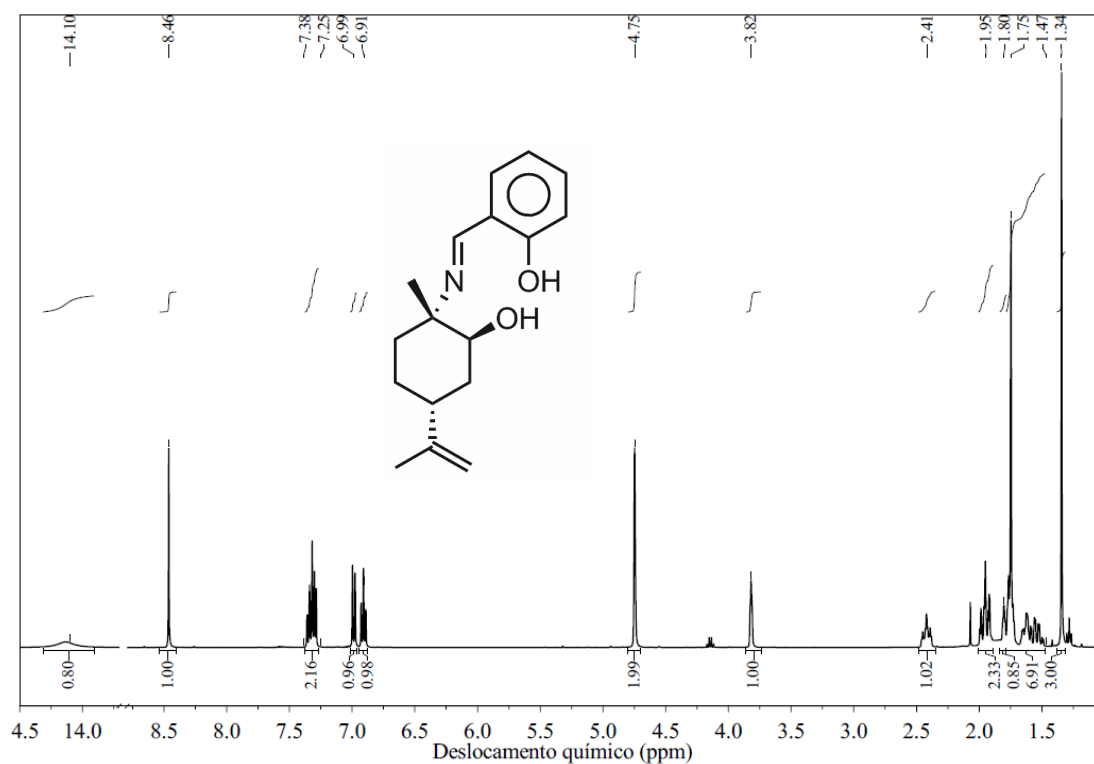
A 7: Espectro de RMN de ^{13}C de **3a** a 75 MHz, em CDCl_3 .



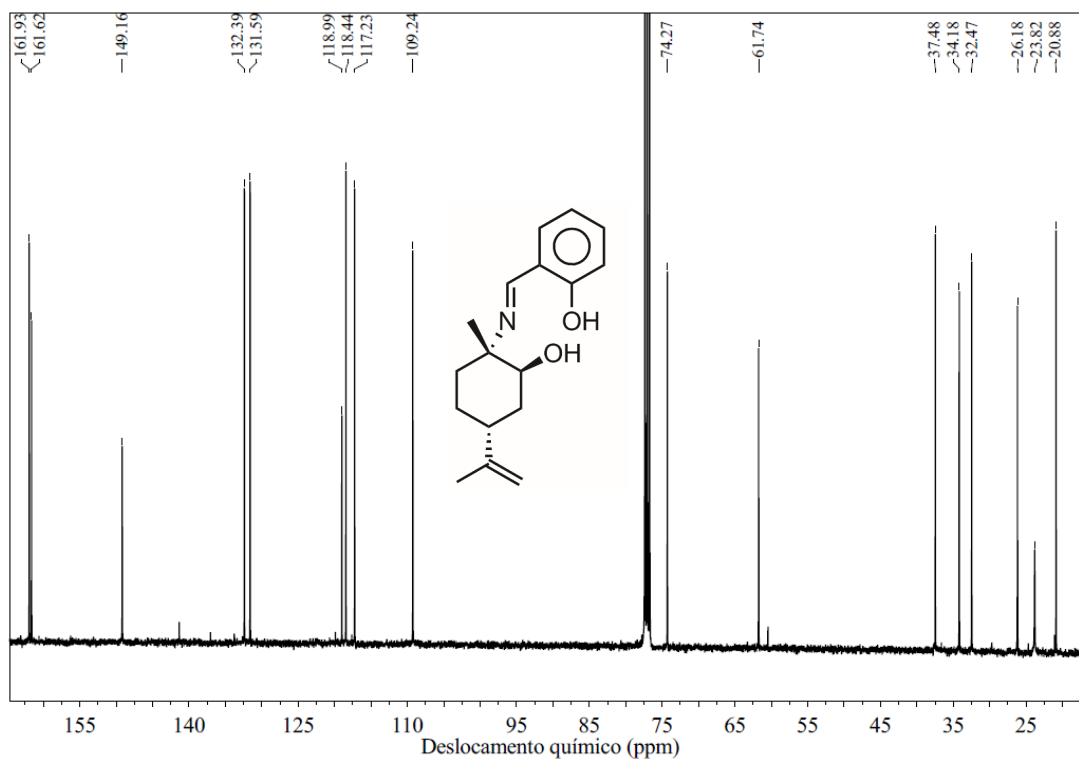
A 8: Espectro de RMN de ^1H de **3b** a 400 MHz, em CDCl_3 .



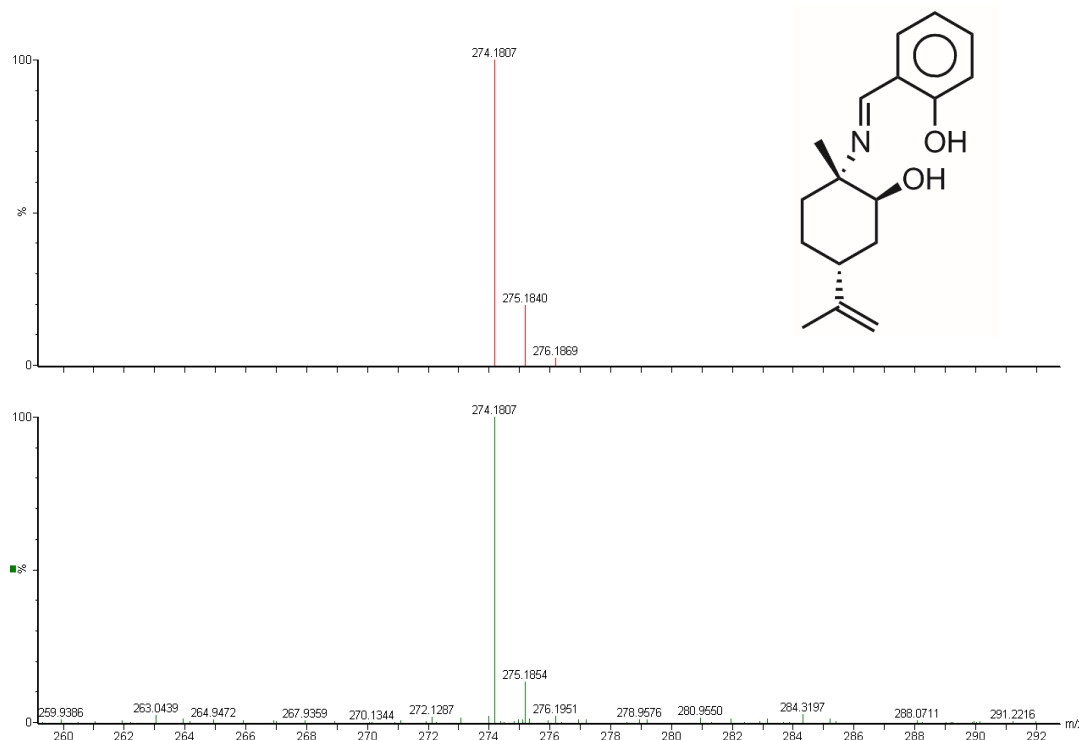
A 9: Espectro de RMN de ^{13}C de **3b** a 75 MHz, em CDCl_3 .



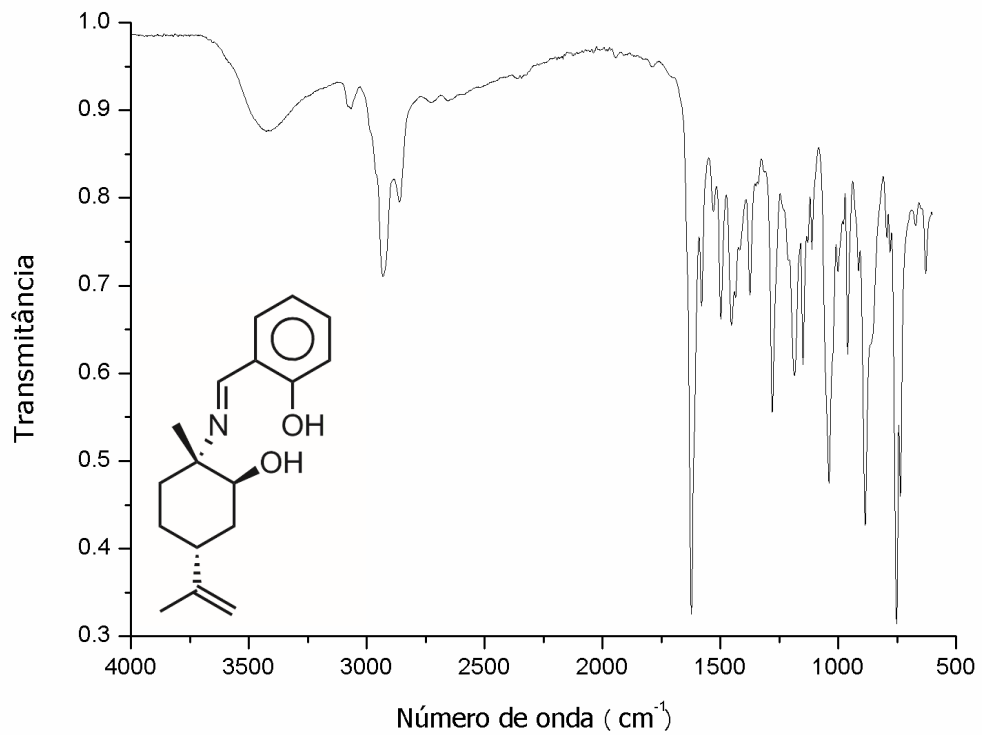
A 10: Espectro de RMN de ^1H de **4a** a 400 MHz, em CDCl_3 .



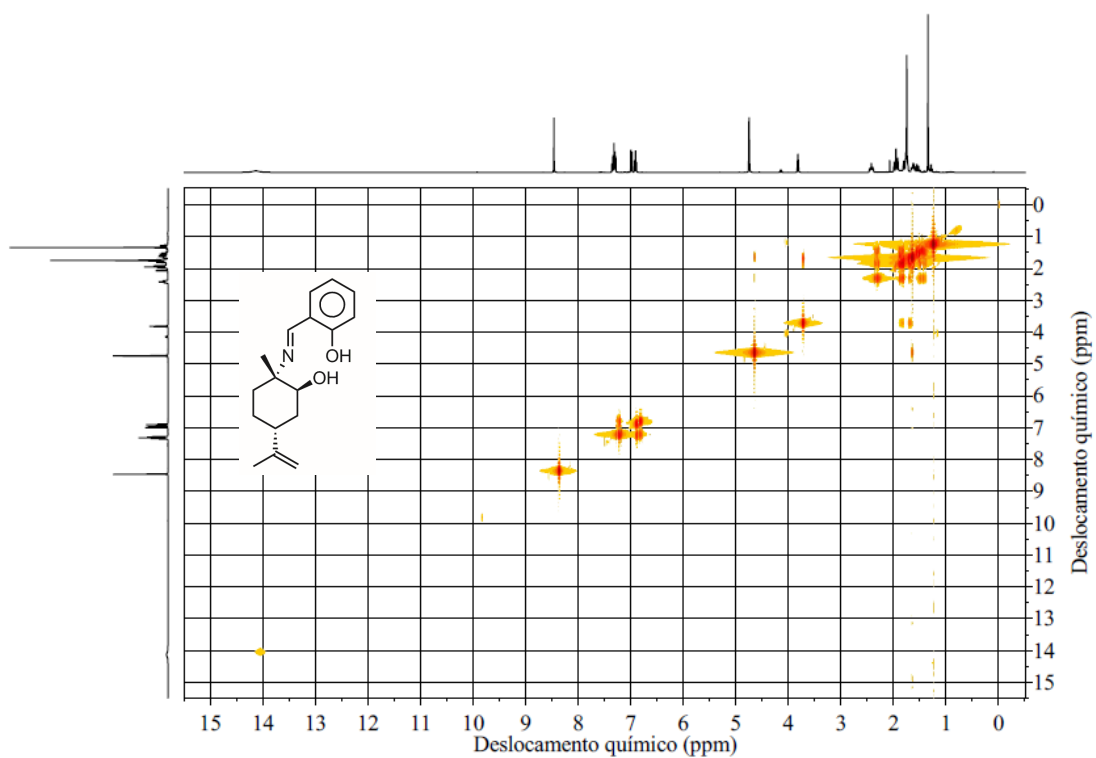
A 11: Espectro de RMN de ^{13}C de **4a** a 101 MHz, em CDCl_3



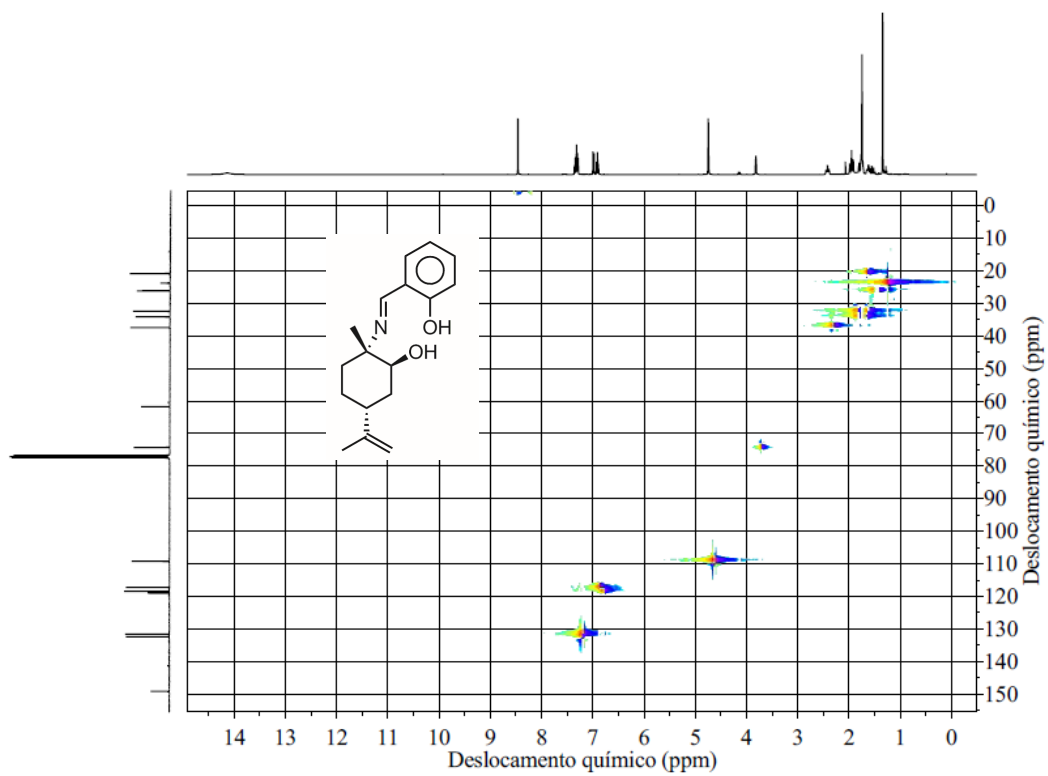
A 12: Espectro de massas de **4a** (teórico acima, encontrado abaixo)



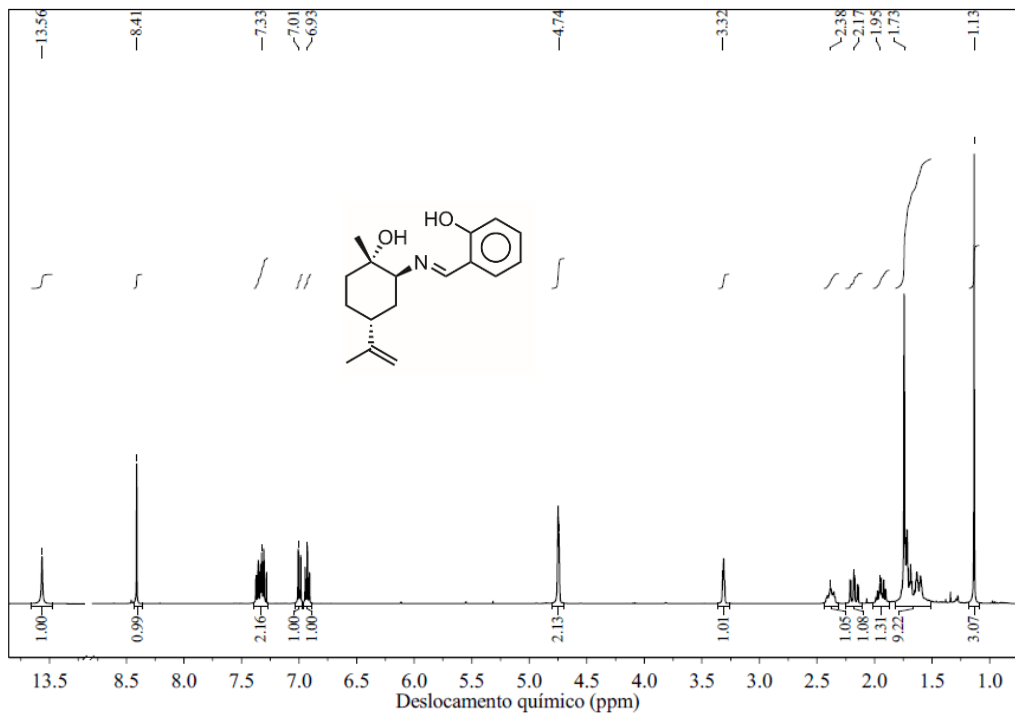
A 13: Espectro de IV de **4a**.



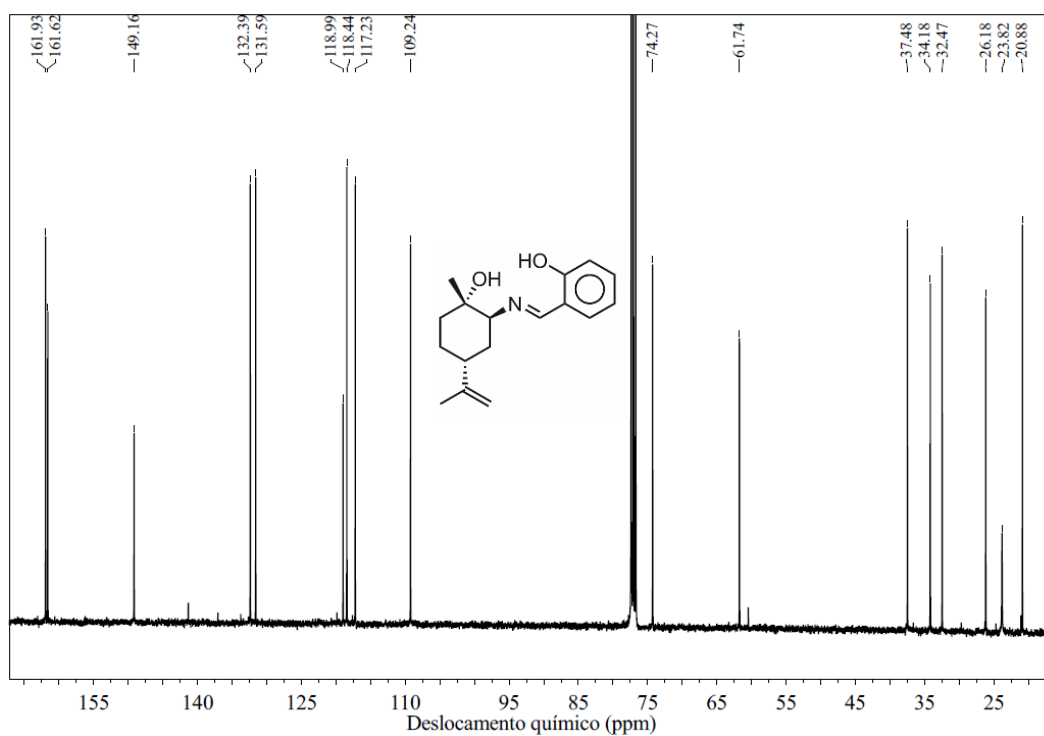
A 14: RMN COSY ^1H - ^1H de **4a**.



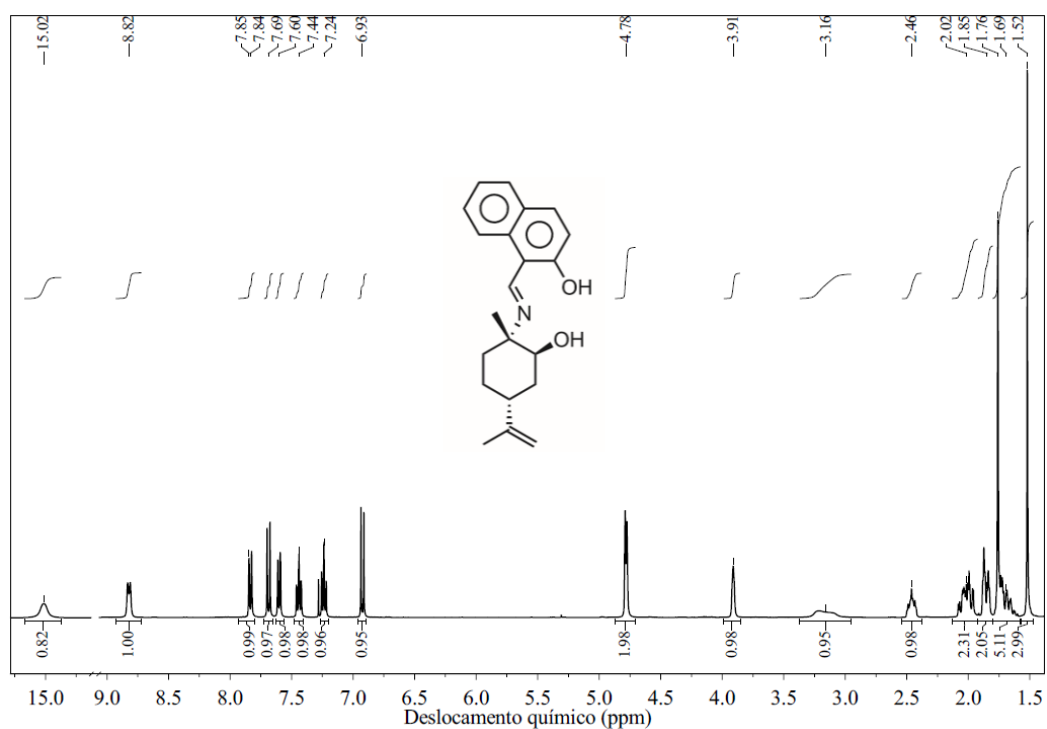
A 15: RMN HSQC ^{13}C - ^1H de **4a**.



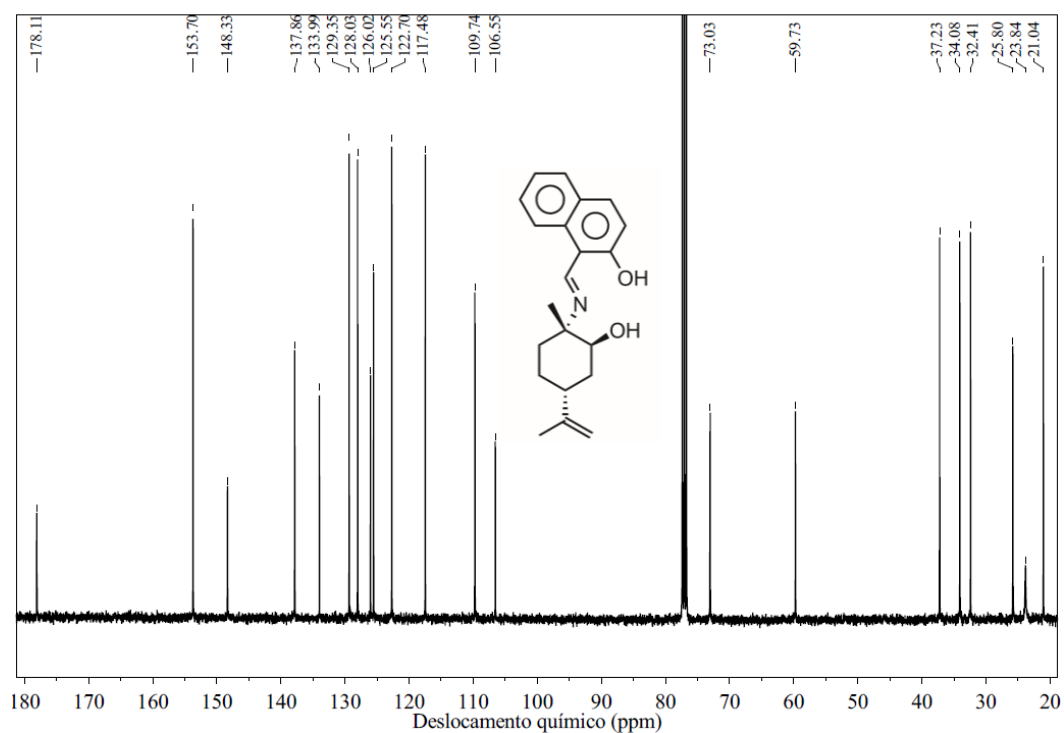
A 16: Espectro de RMN de ^1H de **4b** a 400 MHz, em CDCl_3



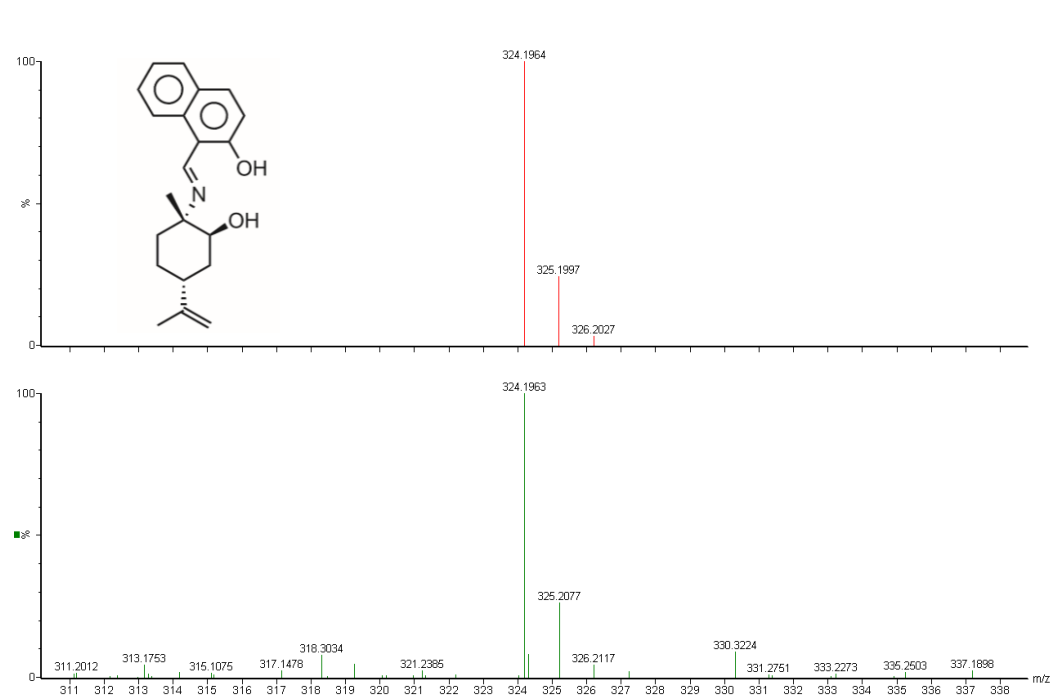
A 17: Espectro de RMN de ^{13}C de **4b** a 101 MHz, em CDCl_3



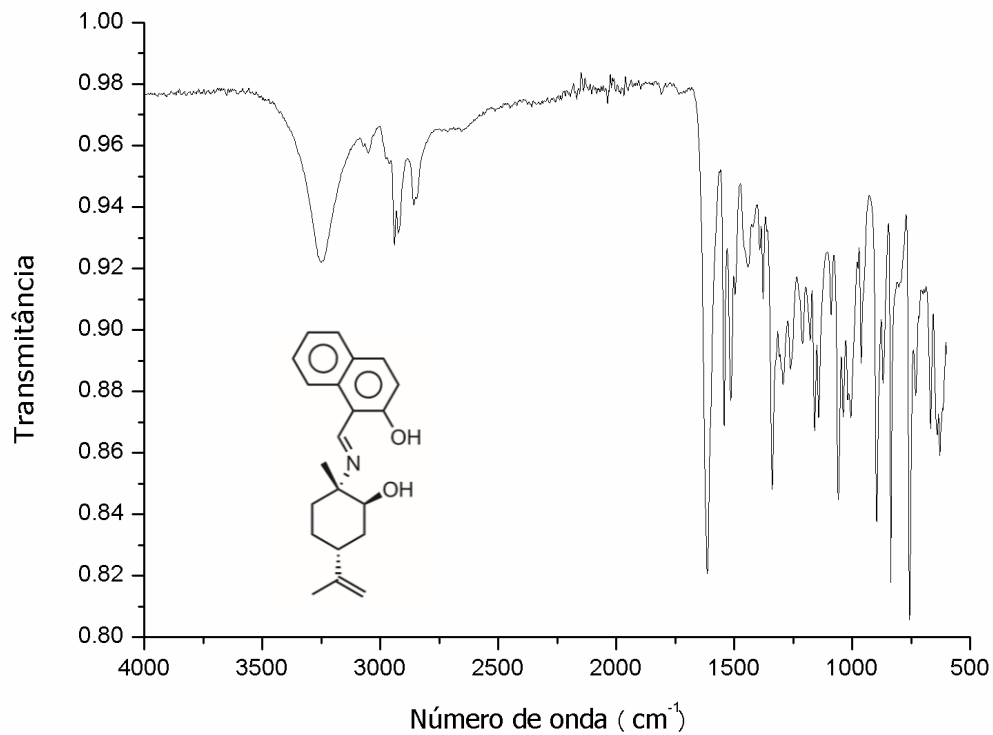
A 18: Espectro de RMN de ^1H de **5a** a 400 MHz, em CDCl_3



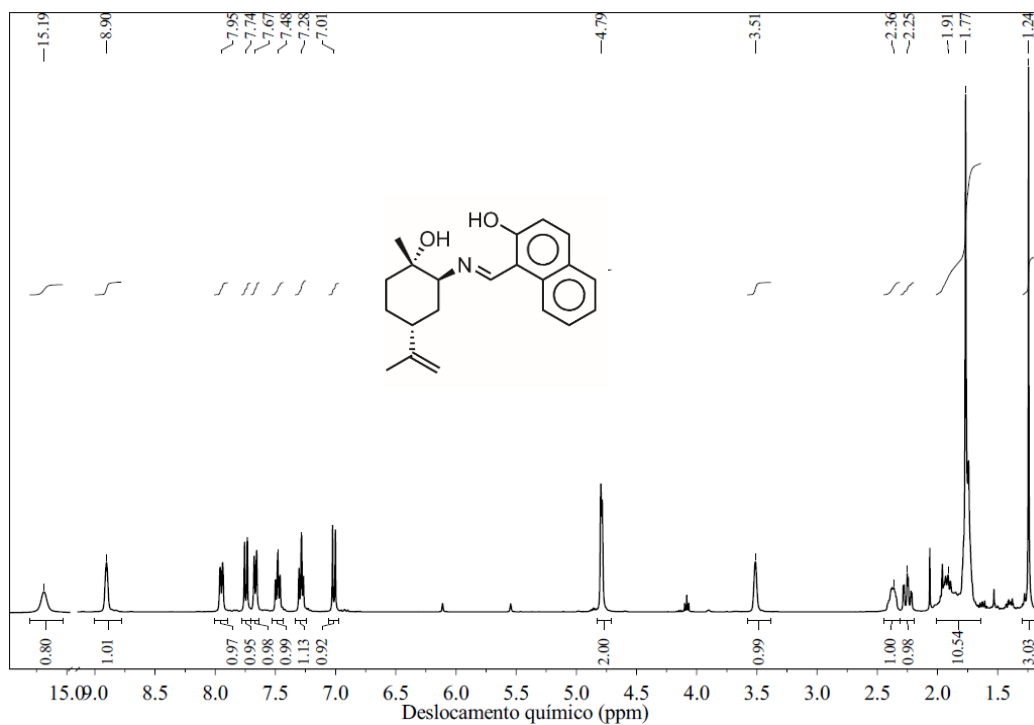
A 19: Espectro de RMN de ^{13}C de **5a** a 101 MHz, em CDCl_3



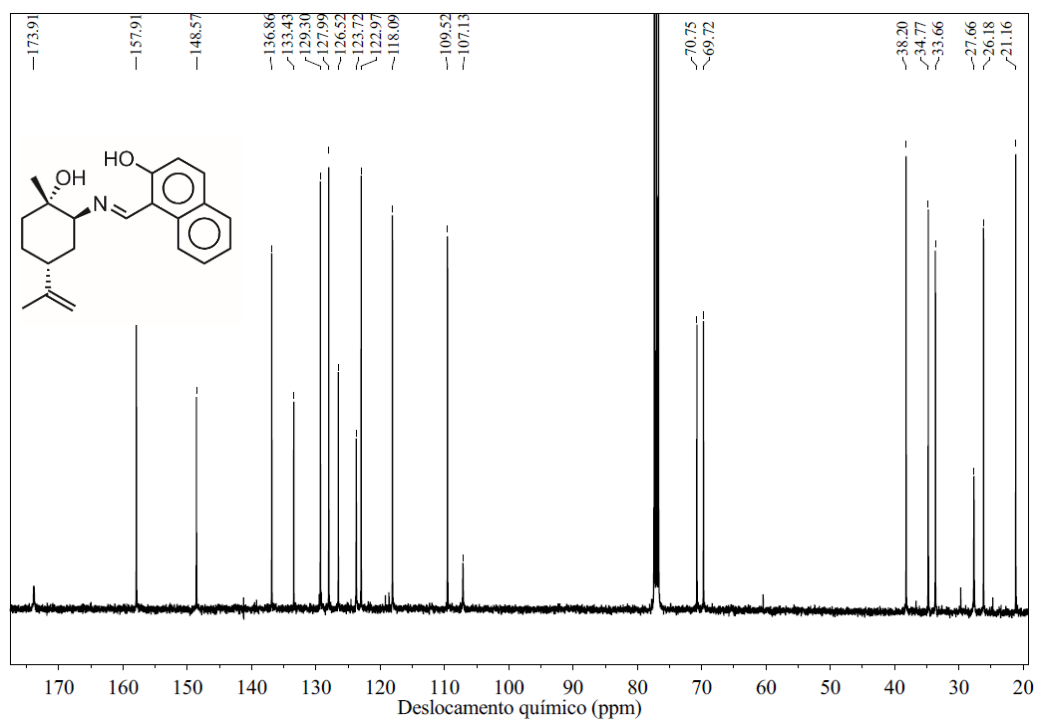
A 20: Espectro de massas de alta resolução de **5a** (teórico acima, encontrado abaixo)



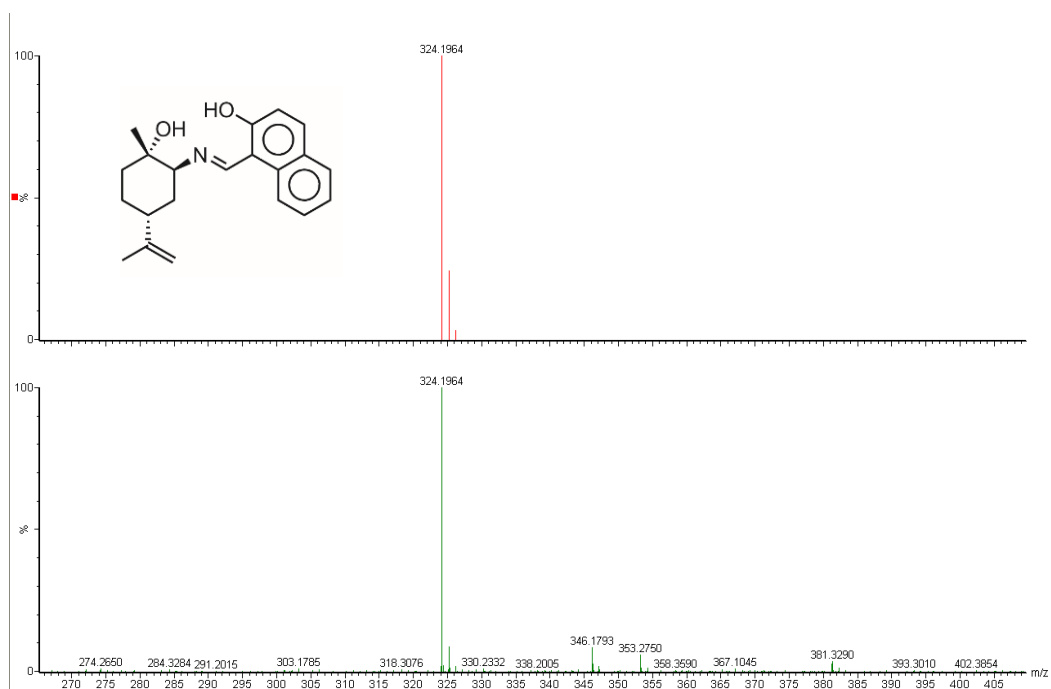
A 21: Espectro de IV de **5a**.



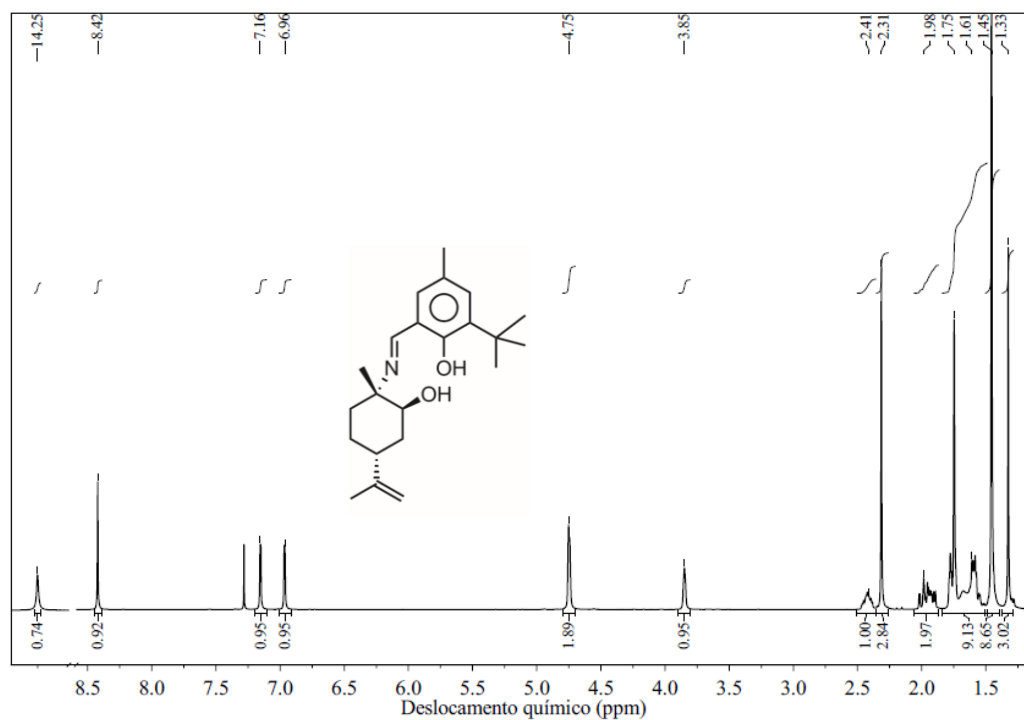
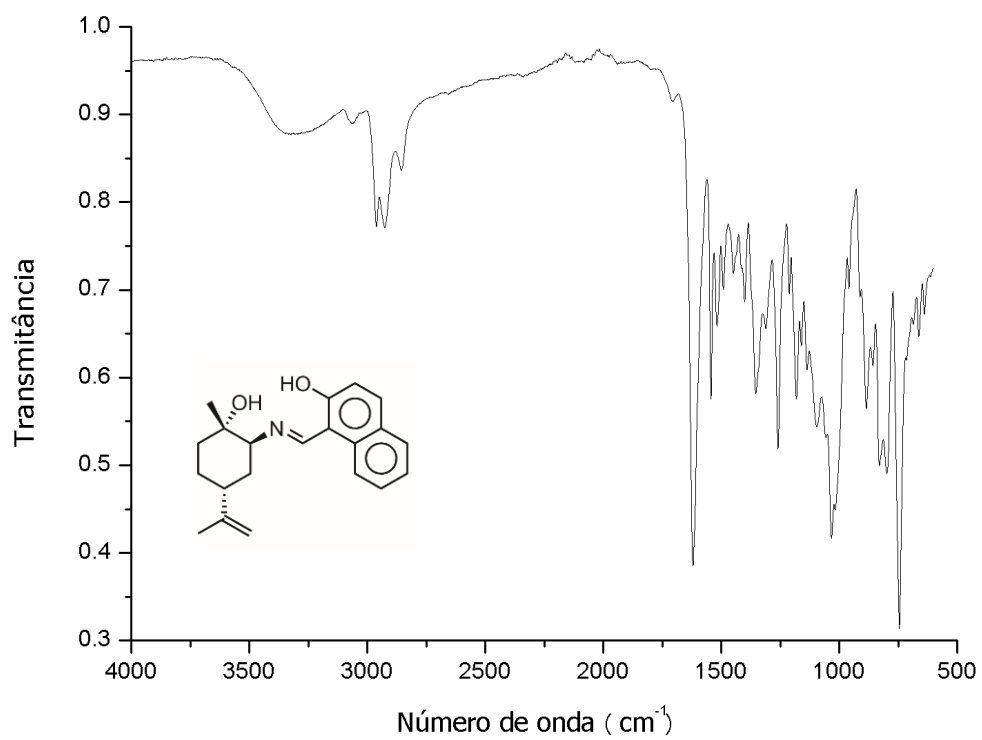
A 22: Espectro de RMN de ^1H de **5b** a 400 MHz, em CDCl_3

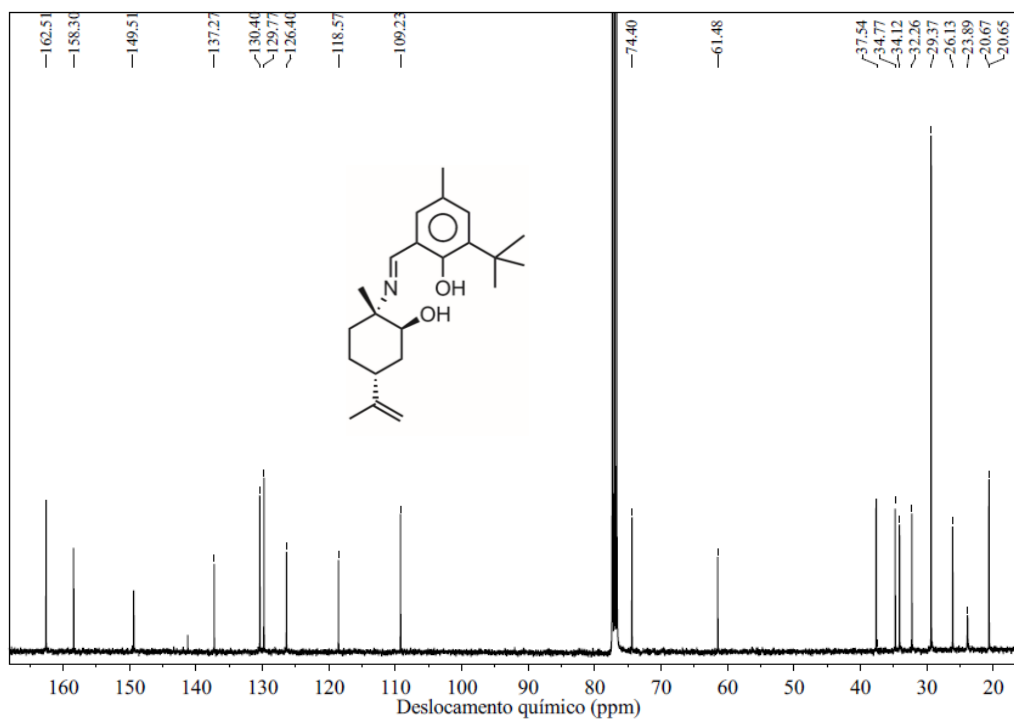


A 23: Espectro de RMN de ^{13}C de **5b** a 101 MHz, em CDCl_3

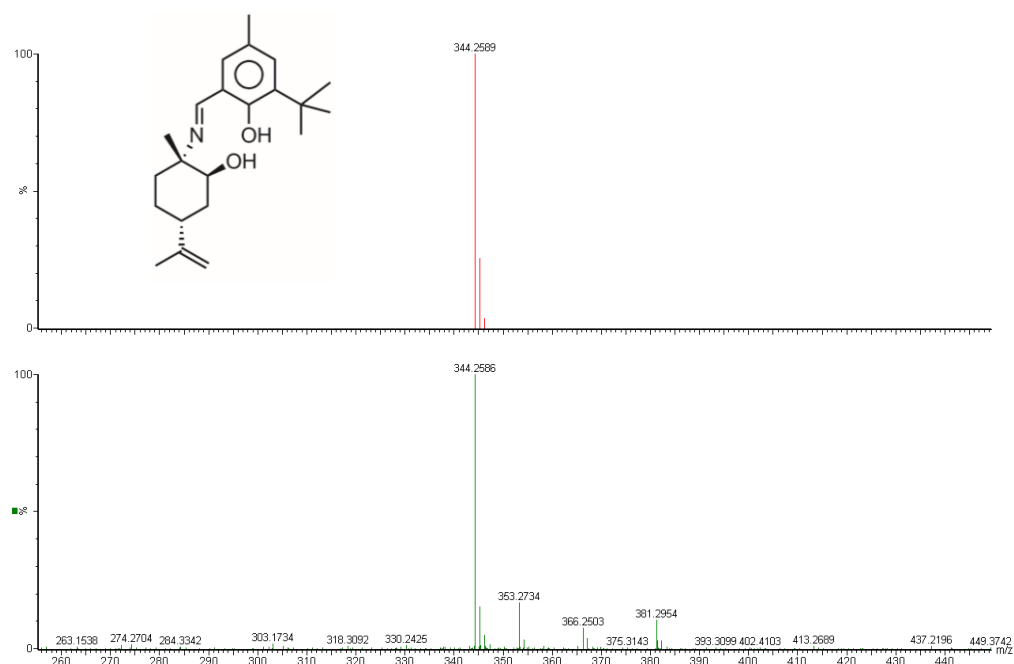


A 24: Espectro de massas de alta resolução de **5b** (teórico acima, encontrado abaixo)

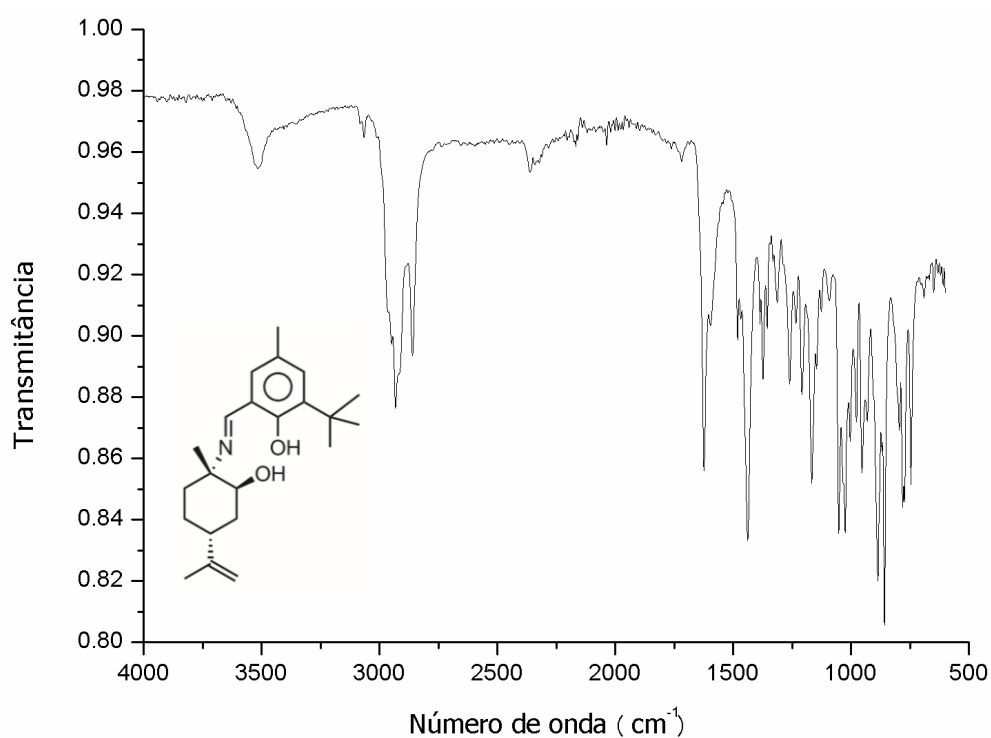




A 27: Espectro de RMN de ^{13}C de **6a** a 101 MHz, em CDCl_3



A 28: Espectro de massas de alta resolução de **6a** (teórico acima, encontrado abaixo).



A 29: Espectro de RMN de **6a**.

A 30: Dados cristalográficos de **6a**.

Dados cristalográficos e de refinamento de estrutura

Identification code	shelx	
Empirical formula	C ₂₂ H ₃₃ N O ₂	
Formula weight	343.49	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21	
Unit cell dimensions	a = 9.3772(3) Å	α = 90°.
	b = 10.4752(4) Å	β = 103.807(2)°.
	c = 10.7791(4) Å	γ = 90°.
Volume	1028.22(6) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.109 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.541 mm ⁻¹	

F(000)	376
Crystal size	0.474 x 0.239 x 0.172 mm ³
Theta range for data collection	4.223 to 74.426°.
Index ranges	-11<=h<=11, -13<=k<=11, -13<=l<=13
Reflections collected	32585
Independent reflections	4134 [R(int) = 0.1629]
Completeness to theta = 67.679°	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7538 and 0.5728
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4134 / 1 / 234
Goodness-of-fit on F ²	1.009
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0593, wR2 = 0.1425
R indices (all data)	R1 = 0.0899, wR2 = 0.1575
Absolute structure parameter	0.1(2)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.250 and -0.327 e.Å ⁻³

Comprimentos de ligações em Å

C(1)-O(1)	1.354(4)
C(1)-C(6)	1.406(5)
C(1)-C(2)	1.408(4)
C(2)-C(3)	1.401(4)
C(2)-C(8)	1.529(5)
C(3)-C(4)	1.390(5)
C(4)-C(5)	1.379(5)
C(4)-C(7)	1.515(5)
C(5)-C(6)	1.405(5)
C(6)-C(12)	1.453(5)
C(8)-C(9)	1.526(5)
C(8)-C(11)	1.537(5)
C(8)-C(10)	1.546(5)
C(12)-N	1.280(5)
C(13)-N	1.482(4)
C(13)-C(18)	1.526(6)
C(13)-C(19)	1.531(5)
C(13)-C(14)	1.538(5)
C(14)-O(2)	1.436(4)
C(14)-C(15)	1.521(5)
C(15)-C(16)	1.531(5)
C(16)-C(20)	1.505(6)
C(16)-C(17)	1.537(6)
C(17)-C(18)	1.524(6)
C(20)-C(22)	1.385(7)
C(20)-C(21)	1.401(7)

Ângulos em °

O(1)-C(1)-C(6)	118.7(3)
O(1)-C(1)-C(2)	120.2(3)
C(6)-C(1)-C(2)	121.1(3)
C(3)-C(2)-C(1)	115.9(3)
C(3)-C(2)-C(8)	121.9(3)

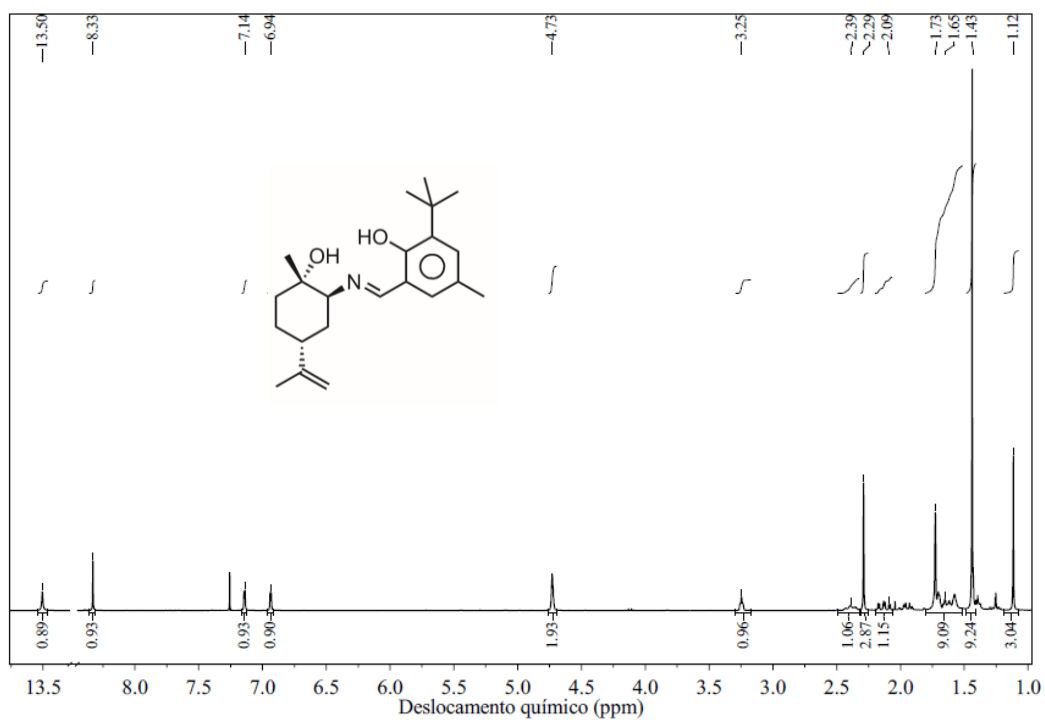
Ângulos em ° (cont.)

C(1)-C(2)-C(8)	122.2(3)
C(4)-C(3)-C(2)	124.5(3)
C(5)-C(4)-C(3)	117.9(3)
C(5)-C(4)-C(7)	121.3(3)
C(3)-C(4)-C(7)	120.8(3)
C(4)-C(5)-C(6)	120.8(3)
C(5)-C(6)-C(1)	119.6(3)
C(5)-C(6)-C(12)	119.0(3)
C(1)-C(6)-C(12)	121.4(3)
C(9)-C(8)-C(2)	112.6(3)
C(9)-C(8)-C(11)	106.9(3)
C(2)-C(8)-C(11)	110.7(3)
C(9)-C(8)-C(10)	107.0(3)
C(2)-C(8)-C(10)	109.4(3)
C(11)-C(8)-C(10)	110.2(3)
N-C(12)-C(6)	121.6(3)
N-C(13)-C(18)	106.3(3)
N-C(13)-C(19)	113.0(3)
C(18)-C(13)-C(19)	110.6(3)
N-C(13)-C(14)	106.5(3)
C(18)-C(13)-C(14)	109.4(3)
C(19)-C(13)-C(14)	110.8(3)
O(2)-C(14)-C(15)	111.8(3)
O(2)-C(14)-C(13)	106.0(3)
C(15)-C(14)-C(13)	112.9(3)
C(14)-C(15)-C(16)	111.8(3)
C(20)-C(16)-C(15)	114.0(4)
C(20)-C(16)-C(17)	111.6(4)
C(15)-C(16)-C(17)	109.4(3)
C(18)-C(17)-C(16)	111.3(3)
C(17)-C(18)-C(13)	113.8(3)
C(22)-C(20)-C(21)	120.1(5)
C(22)-C(20)-C(16)	119.0(5)
C(21)-C(20)-C(16)	120.8(4)
C(12)-N-C(13)	123.3(3)

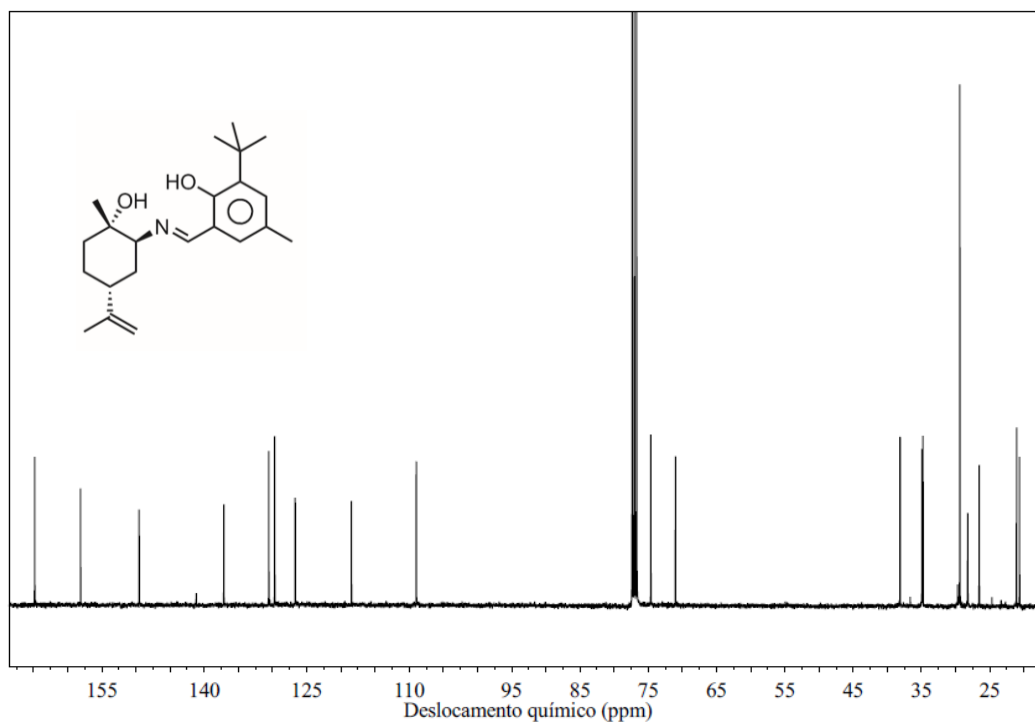
Ligações de hidrogênio

D-H...A	d(D-H) [Å]	d(H...A) [Å]	d(D...A) [Å]	<(DHA) (°)
O(2)-H(2)...O(1)	0.89(6)	2.14(6)	2.975(4)	157(5)
O(1)-H(1)...N	1.18(7)	1.41(7)	2.537(4)	157(6)

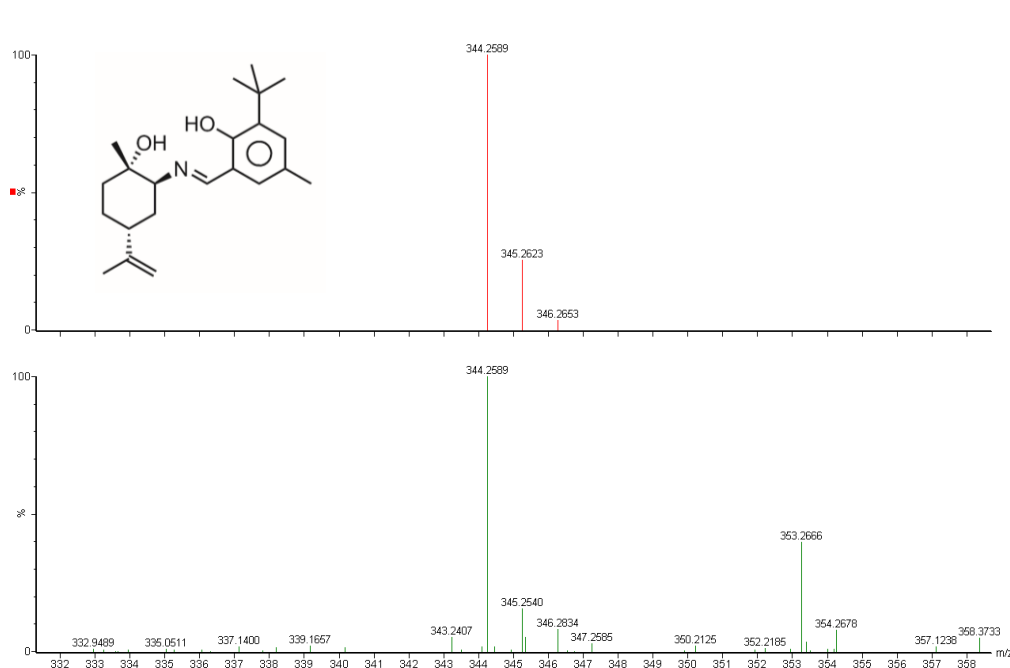
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 -x+1,y+1/2,-z+1



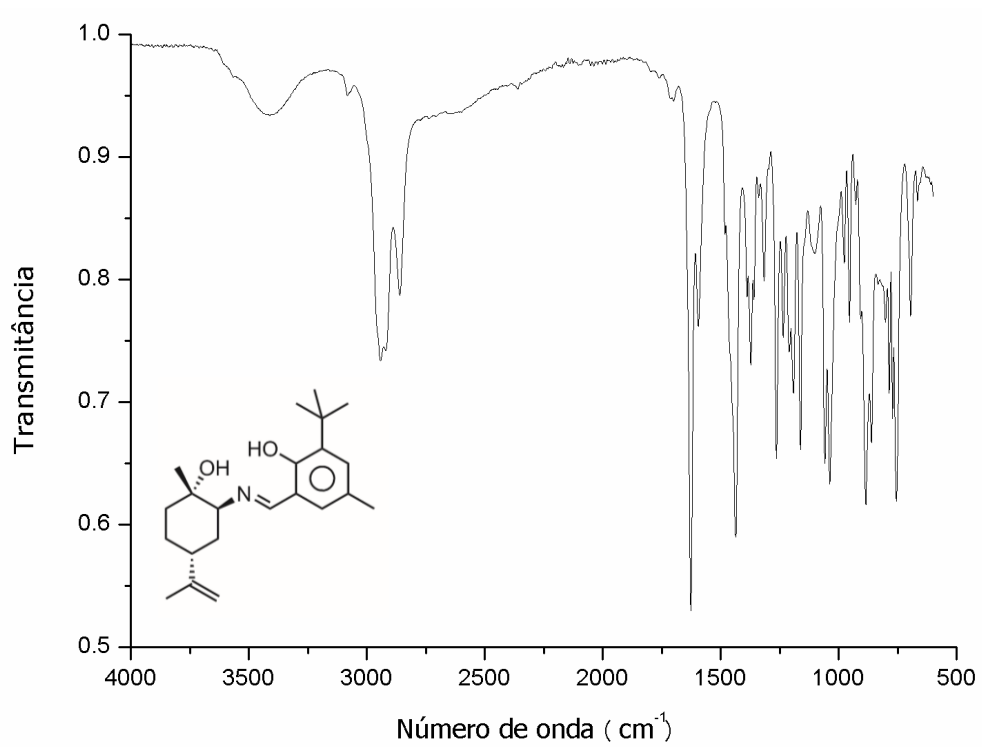
A 31: Espectro de RMN de ¹H de **6b** a 300 MHz, em CDCl₃.



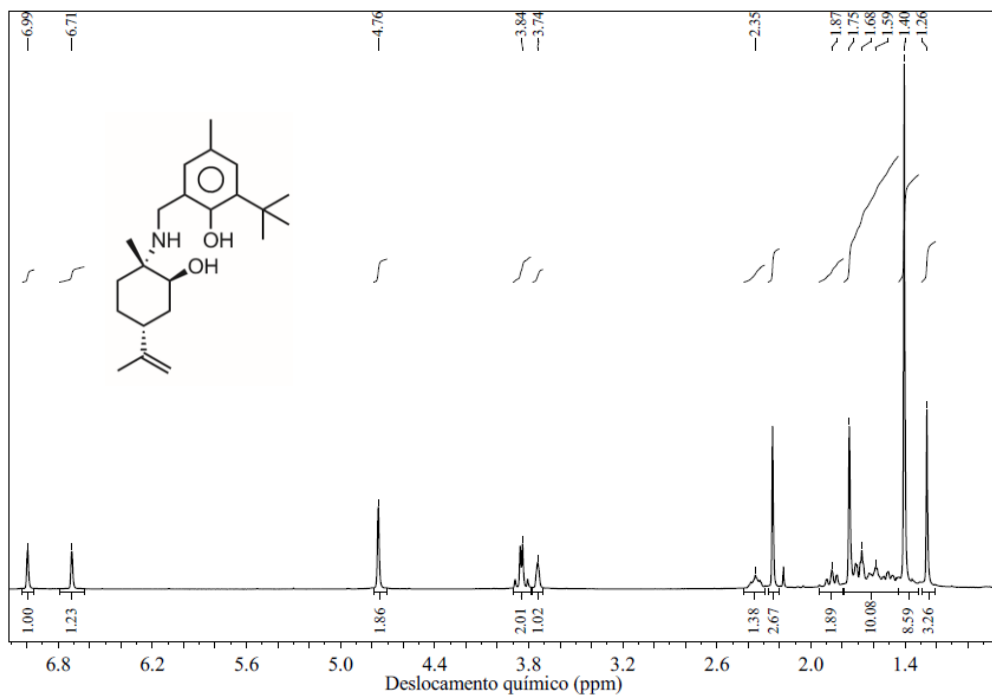
A 32: Espectro de RMN de ^{13}C de **6b** a 101 MHz, em CDCl_3 .



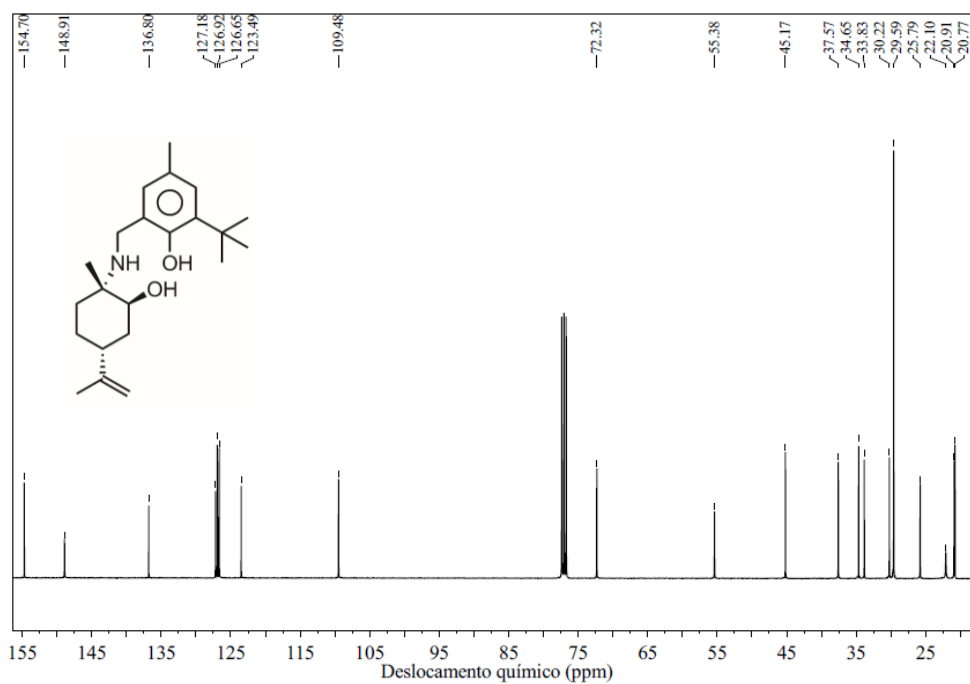
A 33: Espectro de massas de alta resolução de **6b** (teórico acima, encontrado abaixo)



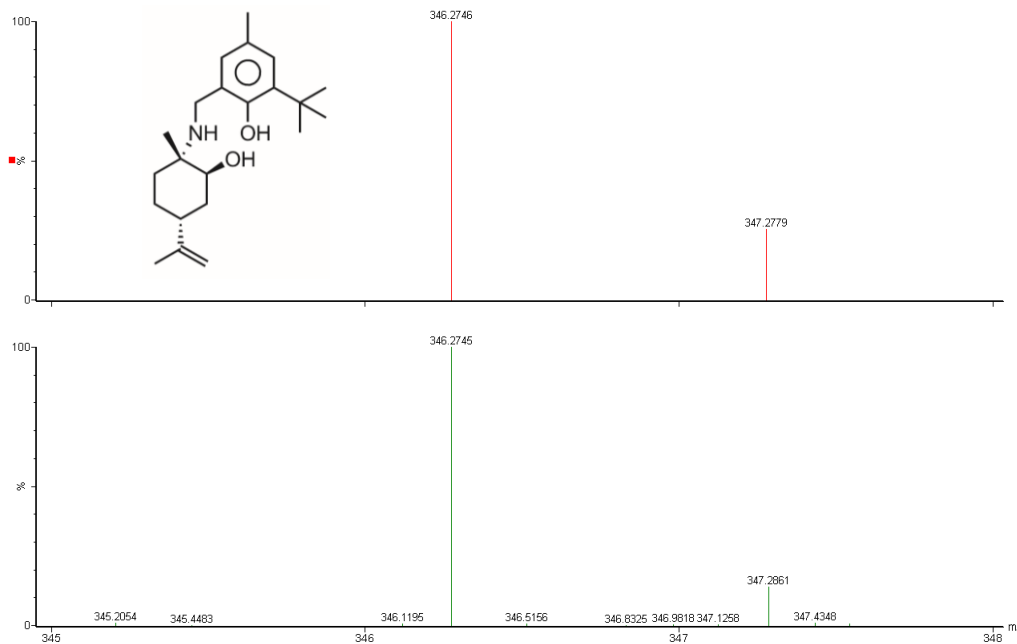
A 34: Espectro de IV de **6b**.



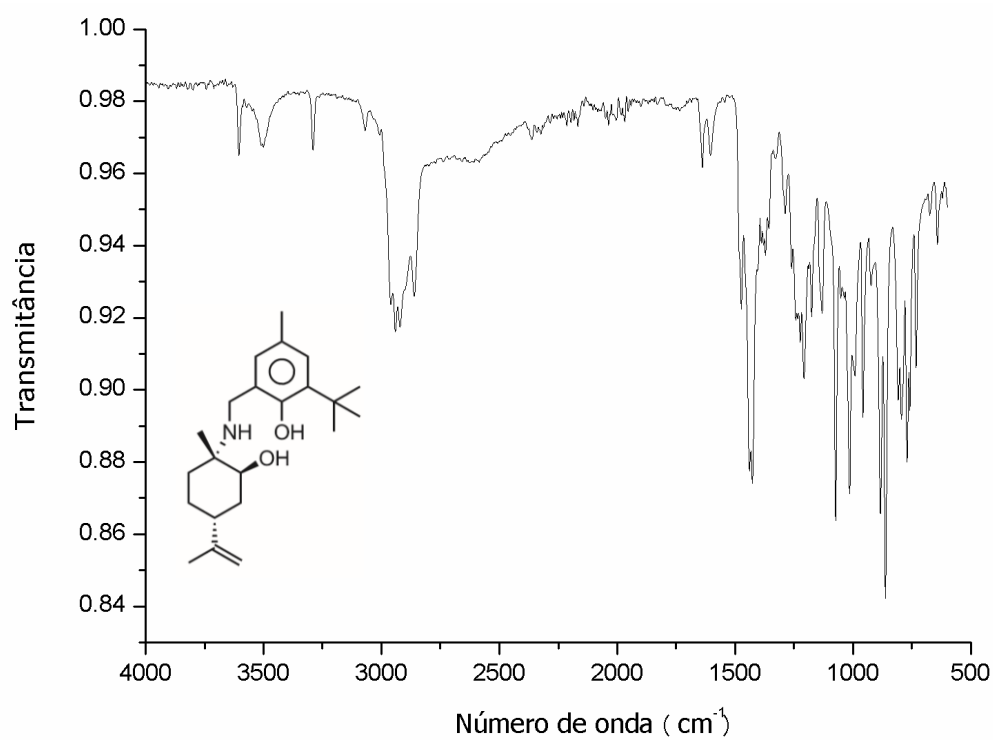
A 35: Espectro de RMN de ^1H de **7** a 400 MHz, em CDCl_3 .



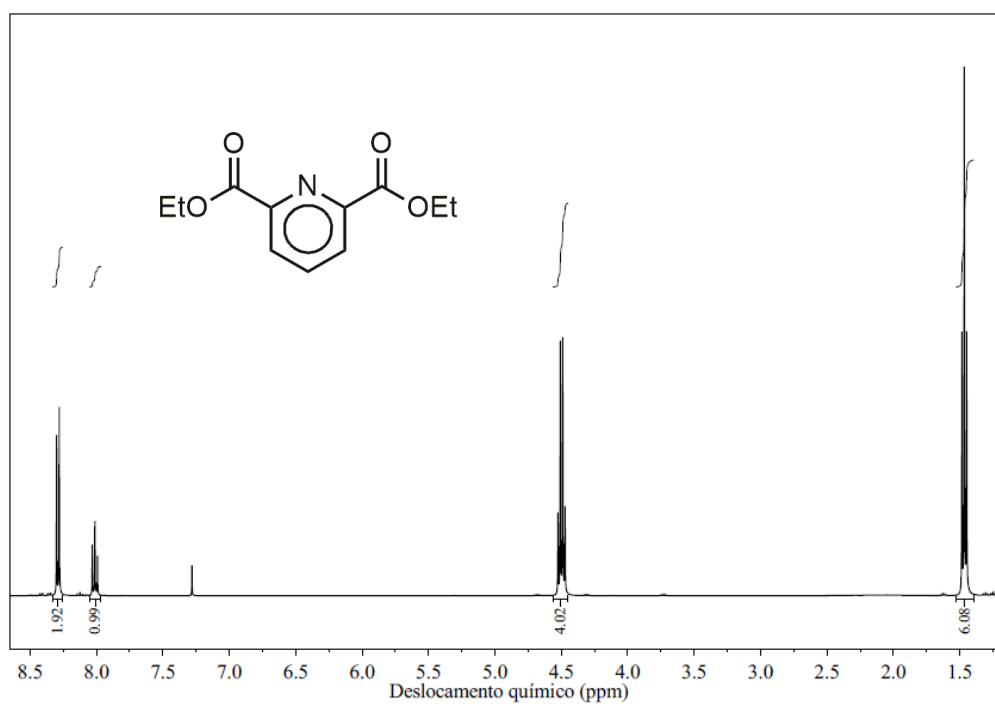
A 36: Espectro de RMN de ^{13}C de **7** a 101 MHz, em CDCl_3 .



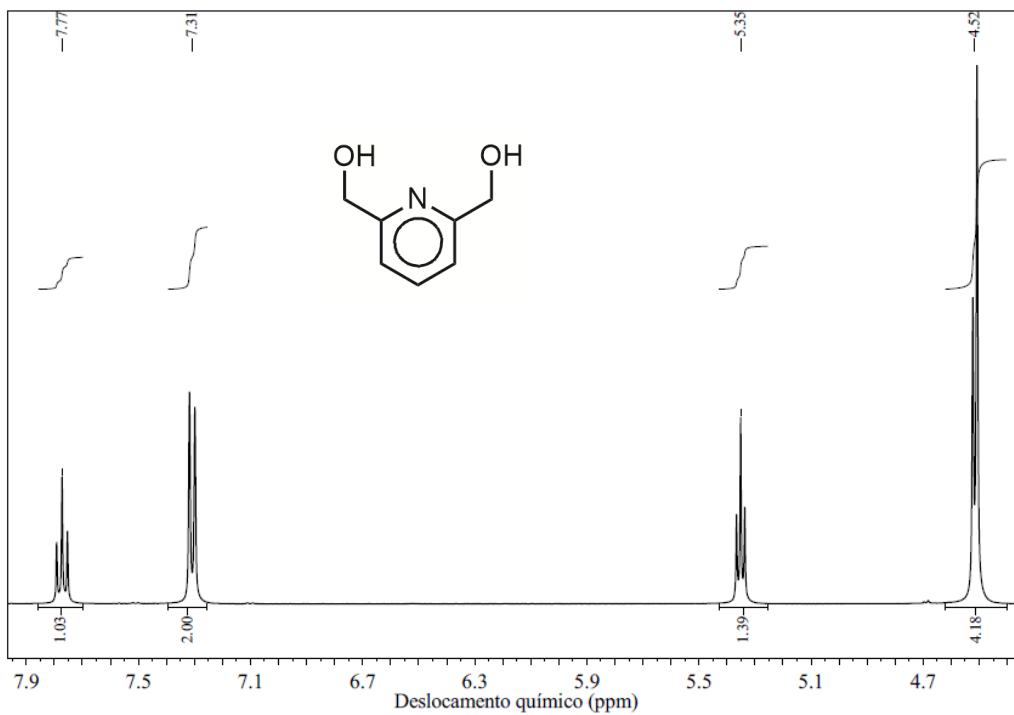
A 37: Espectro de massas de alta resolução de **7** (teórico acima, encontrado abaixo)



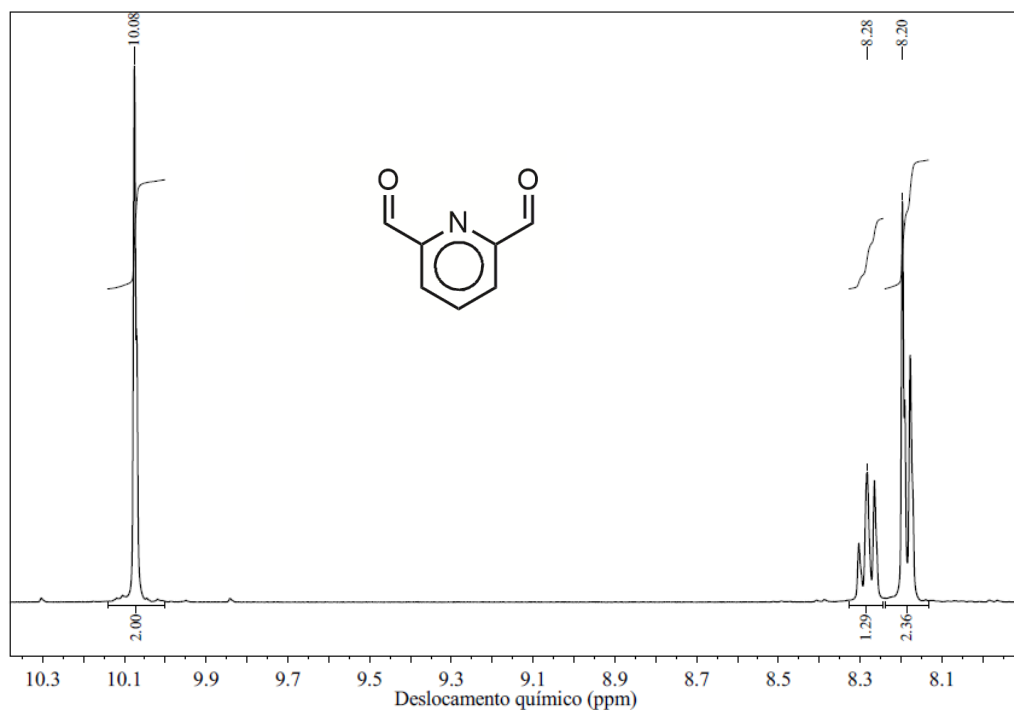
A 38: Espectro de IV de 7.



A 39: Espectro de RMN de ^1H de **8** a 400 MHz, em CDCl_3 .



A 40: Espectro de RMN de ^1H de **9** a 400 MHz, em DMSO-d.



A 41: Espectro de RMN de ^1H de **10** a 400 MHz, em DMSO-d.