

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

TESE DE DOUTORADO

**Síntese de Líquidos Iônicos Quirais Derivados da
L-Cisteína e sua Aplicação em Catálise Assimétrica**

MARIANA FERRARI BACH

Orientador: Professor Dr. Paulo Henrique Schneider

Porto Alegre, dezembro/2017.

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

MARIANA FERRARI BACH

Síntese de Líquidos Iônicos Quirais Derivados da L-Cisteína e sua Aplicação em Catálise Assimétrica

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Porto Alegre, dezembro/2017.

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março/2013 e dezembro/2017, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Diego Alves



Prof. Dra. Simone Schneider Amaral



Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtké



Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
(Orientador)

*"It is our choices, Harry,
that show what we truly are,
far more than our abilities."*

Joanne K. Rowling
(Albus Dumbledore em Harry Potter and the Chamber of Secrets)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Paulo, por tantos anos de orientação e amizade. Obrigada por ser presente, por nos inspirar e por sempre desejar o melhor para os teus alunos. Fica aqui registrada a minha eterna gratidão.

À minha família, por todo apoio e amor. Em especial, à minha mãe, Maira, por compartilhar dos meus sonhos e fazer com que minhas conquistas valham à pena, e à minha irmã e à minha afilhada pelo grande apoio e presença constante em minha vida.

Ao Marcéo, pelo companheirismo nos melhores e nos piores momentos. Teu apoio foi fundamental nessa caminhada! Obrigada por me apoiar sempre, me mostrar caminhos quando pareço perdida e tornar teus os meus problemas!

À Mione, que trouxe luz e alegria à minha vida.

À Cassiana, que foi um anjo que apareceu quando eu mais precisava. Obrigada pela seriedade com que levou o nosso trabalho, pela ajuda sem igual e pela amizade! Muito sucesso na tua carreira e na vida!

À Carol, pela amizade, vizinhança de bancada, discussões de química, ajuda em vários momentos, pelas análises de massas de alta resolução e pelos doces! Incluo meu agradecimento à Kácris no quesito doces!

Ao Rô, que conseguiu alegrar até mesmo os dias mais cinzentos! Tu pode não saber disso, mas me ajudou a seguir em frente!

Aos demais colegas e grandes amigos, Tiago (Baiano), Raoní (meu primeiro “chefe”), Dani, Helena, Ricardo, Laíse, Josi, Andressa, Felipe, Bianca, Eduardo, Maurício, Elton, Pedro e Douglas pelos momentos tão especiais que passamos juntos. Agradeço por tornarem meus dias mais alegres e pela ajuda que recebi sempre que precisei.

À galerinha do outro lado da bancada, pela ajuda no laboratório, pela convivência sempre agradável, pelas muitas risadas, trocas de experiência, churrascos, chopes, caronas, sábados no lab... Andressa Carlão, Duda, Bruna, Jessie, Lucas, Luana, Natalí, Victória e André (Maneco).

Ao meu eterno laboratório K202, onde realizei parte deste trabalho. Aos Professores Aloir e Renato e aos amigos Rafa, Luma, Doug, Aline, Ju, Eric, Jacque, Lili, Luana, Sérgio e Joel, pela convivência sempre maravilhosa, mesmo após a “separação”.

Aos demais colegas e amigos do prédio K e à comunidade do LAMOCA, pelos materiais emprestados, pelo auxílio em análises e reações e pelos momentos de descontração

muito necessários. Um agradecimento especial aos amigos do K106 e afiliados, responsáveis pelos momentos de descontração mais “bizarros”.

Ao Casca, à Ale e à Jana que compartilharam dos mesmos “perrengues” que eu, obrigada pela amizade e conversas!

Aos Professores Diogo e Angélica pela parceria tão acertada entre os grupos, pelos churrascos e pelas contribuições.

Aos Professores que constituíram a banca do Exame de Qualificação, Professores Diego Alves, Diogo Seibert Lüdtke e José Eduardo Damas Martins, pelas valiosas contribuições.

Aos Professores que ministraram as disciplinas que cursei, pelo lindo trabalho e inspiração.

Aos funcionários do Instituto de Química, que auxiliam nosso trabalho diariamente através da realização de análises, organização de secretarias, controle do almoxarifado, limpeza dos espaços, realizando transportes ou dando um bom dia alegre.

Às agências de fomento Capes, CNPq e Fapergs, pelas bolsas e auxílio financeiro às pesquisas.

À UFRGS, que tem sido minha casa há quase 12 anos, sendo cenário das mais diversas lembranças que guardarei para sempre com enorme carinho e saudade.

SUMÁRIO

| | |
|---|--------------|
| LISTA DE FIGURAS | X |
| LISTA DE TABELAS | XII |
| LISTA DE ESQUEMAS | XIII |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | XVI |
| RESUMO | XVII |
| ABSTRACT | XVIII |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 4 |
| 2.1 CATÁLISE ASSIMÉTRICA..... | 4 |
| 2.1.1 Adição Enantiosseletiva de Reagentes Organozinco a Aldeídos | 5 |
| 2.1.1.1 Arilação Enantiosseletiva de Aldeídos | 13 |
| 2.1.2 Reação Aldólica Estereosseletiva Organocatalisada..... | 16 |
| 2.1.3 Aminoácidos e seus Derivados em Catálise Assimétrica | 19 |
| 2.1.3.1 Aminoácidos e seus Derivados como Ligantes em Reações de Adição Enantiosseletiva de Reagentes Organozinco a Aldeídos..... | 21 |
| 2.1.3.2 Aminoácidos e seus Derivados como Organocatalisadores em Reações Aldólicas Estereosseletivas | 28 |
| 2.2 LÍQUIDOS IÔNICOS | 29 |
| 2.2.1 Líquidos Iônicos em Catálise Assimétrica..... | 31 |
| 2.2.1.1 Líquidos Iônicos em Reações de Adição Enantiosseletiva de Reagentes Diorganozinco a Aldeídos..... | 31 |
| 2.2.1.2 Líquidos Iônicos em Reações Aldólicas Estereosseletivas Organocatalisadas | 38 |
| 3 OBJETIVOS..... | 44 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 45 |
| 4.1 SÍNTESE DOS LÍQUIDOS IÔNICOS QUIRAIS | 45 |
| 4.1.1 Síntese das Porções Quirais | 49 |
| 4.1.2 Síntese das Porções Iônicas | 53 |
| 4.1.3 Acoplamento entre as Porções Quirais e Iônicas | 56 |
| 4.2 APLICAÇÃO DOS LÍQUIDOS IÔNICOS QUIRAIS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA | 76 |
| 4.2.1 Adição Enantiosseletiva de Dietilzinco a Aldeídos | 76 |
| 4.2.1.1 Adição Enantiosseletiva de Dietilzinco a Aldeídos: Reciclagem | 83 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.2.2 | Adição Enantiosseletiva de Reagentes Arilzinco a Aldeídos | 86 |
| 4.2.3 | Reação Aldólica Estereosseletiva | 88 |
| 5 | CONCLUSÕES | 92 |
| 6 | PARTE EXPERIMENTAL..... | 94 |
| 6.1 | PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS..... | 94 |
| 6.1.1 | Ácido (4 <i>R</i>)-2-feniltiazolidina-4-carboxílico (119)..... | 94 |
| 6.1.2 | <i>N, N'</i> -dibenzil-(<i>R</i>)-cistinol (16) | 95 |
| 6.1.3 | Dissulfeto de (<i>R, R'</i>)-bis[(3-benziloxazolidin-4-il)metano] (14) | 95 |
| 6.1.4 | (4 <i>R</i>)-3-benzil-tiazolidin-4-il-metanol (118)..... | 96 |
| 6.1.5 | Dissulfeto de (<i>R, R'</i>)-bis[2-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metil-amino)propano-1-ol] (117)..... | 96 |
| 6.1.6 | Dissulfeto de (<i>R, R'</i>)-bis-[2-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilamino)-3-metóxi-propila] (17) | 97 |
| 6.1.7 | Ácido (4 <i>R</i>)-tiazolidina-4-carboxílico (50) | 97 |
| 6.1.8 | Ácido (<i>R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (120)..... | 98 |
| 6.1.9 | Brometo de 1-bromohexil-2,3-dimetilimidazólio (121) | 98 |
| 6.1.10 | Hexafluorofosfato de 1-bromohexil-2,3-dimetilimidazólio (123a) | 99 |
| 6.1.11 | Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de 1-bromohexil-2,3-dimetilimidazólio (123b) | 99 |
| 6.1.12 | Procedimento geral para esterificação | 99 |
| 6.1.12.1 | Dissulfeto de (<i>R, R'</i>)-bis-[2-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilamino)-3-(6-bromohexanoato)-propila] (124) | 100 |
| 6.1.12.2 | 6-bromohexanoato de (4 <i>R</i>)-3-benzil-tiazolidin-4-il-metila (126)..... | 100 |
| 6.1.12.3 | 3-(<i>terc</i> -butil) (4 <i>R</i>)-tiazolidina-3,4-dicarboxilato de 9-bromononila (127a)..... | 100 |
| 6.1.12.4 | 3-(<i>terc</i> -butil) (4 <i>R</i>)-tiazolidina-3,4-dicarboxilato de 3-bromopropila (127b)..... | 101 |
| 6.1.13 | Procedimento geral para a desproteção do grupo amina..... | 101 |
| 6.1.13.1 | (4 <i>R</i>)-tiazolidina-4-carboxilato de 9-bromononila (128a)..... | 101 |
| 6.1.13.2 | (4 <i>R</i>)-tiazolidina-4-carboxilato de 3-bromopropila (128b)..... | 102 |
| 6.1.14 | Procedimento geral para a formação dos pares iônicos contendo o cátion 1,2-dimetilimidazólio | 102 |
| 6.1.14.1 | Brometo de 1-[(<i>R, R'</i>)-bis-[2-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilamino)-3-(hexanoato)-propil]dissulfeto]-2,3-dimetilimidazólio (114a)..... | 102 |
| 6.1.14.2 | Brometo de 1-[(4 <i>R</i>)-3-benzil-tiazolidin-4-il-metilhexanoato]-2,3-dimetilimidazólio (115a) | 103 |
| 6.1.14.3 | Brometo de 1-(nonil (<i>R</i>)-tiazolidina-4-carboxilato)-2,3-dimetilimidazólio (116a) | 103 |
| 6.1.15 | Brometo de {(<i>R, R'</i>)-bis-[2-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilamino)-3-hexanoato-propil]dissulfeto} piridínio (114'a) | 104 |
| 6.1.16 | Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de 1-[(<i>R, R'</i>)-bis-[2-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilamino)-3-(hexanoato)-propil]dissulfeto]-2,3-dimetilimidazólio (114b)..... | 105 |
| 6.1.17 | Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de 1-[(4 <i>R</i>)-3-benzil-tiazolidin-4-il-metilhexanoato]-2,3-dimetilimidazólio (115b) | 105 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 6.1.18 | Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de 1-(nonil (<i>R</i>)-tiazolidina-4-carboxilato)-2,3-dimetilimidazólio (116'a) | 106 |
| 6.1.19 | Brometo de <i>N</i> -butilpiridínio ([BPy][Br])..... | 106 |
| 6.1.20 | Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de <i>N</i> -butilpiridínio ([BPy][N(Tf) ₂])..... | 107 |
| 6.1.21 | Brometo de 1-butil-1-metilpirrolidínio ([BMPy][Br])..... | 107 |
| 6.1.22 | Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de 1-butil-1-metilpirrolidínio ([BMPy] [N(Tf) ₂])..... | 107 |
| 6.1.23 | Brometo de 1-butil-1,2-dimetilimidazólio ([BDMIm][Br])..... | 108 |
| 6.1.24 | Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de 1-butil-1,2-dimetilimidazólio ([BDMIm][N(Tf) ₂])..... | 108 |
| 6.1.25 | Procedimento geral para adição enantiosseletiva de Et ₂ Zn a aldeídos | 109 |
| 6.1.26 | Arlação enantiosseletiva do benzaldeído | 112 |
| 6.1.27 | Adição aldólica enantiosseletiva de cicloexanona a 4-nitrobenzaldeído | 113 |
| 7 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 114 |
| 8 | APÊNDICES | 121 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Estrutura dos dois enantiômeros da Carvona e da Penicilamina. | 1 |
| Figura 2. Valores da diferença de eletronegatividade entre o átomo de carbono e o respectivo metal e relação com a reatividade dos complexos organometálicos formados. | 7 |
| Figura 3. Mudança de reatividade de reagentes organozinco pela adição de um ligante bidentado. | 7 |
| Figura 4. β -aminoálcool derivado do aminoácido L-prolina utilizado por Mukayama e colaboradores. | 8 |
| Figura 5. Sítios ácido e básico de Lewis presentes no catalisador da reação de adição de dialquilzinco a compostos carbonílicos, sendo R = alquila. | 11 |
| Figura 6. Estados de transição propostos por Noyori e colaboradores para reação de adição de dimetilzinco a formaldeído. | 12 |
| Figura 7. Diferentes formas de coordenação do aldeído ao complexo de zinco. | 12 |
| Figura 8. Estados de transição tricíclicos possíveis para a alquilação enantiosseletiva de um aldeído pró-quiral. | 13 |
| Figura 9. Exemplos de classes de compostos derivados da L-prolina aplicados à catálise assimétrica. | 20 |
| Figura 10. Exemplos de organocatalisadores derivados de aminoácidos que foram eficientes em reações aldólicas estereosseletivas. | 29 |
| Figura 11. Principais classes de cátions e ânions que compõem os líquidos iônicos. | 30 |
| Figura 12. Estrutura geral dos líquidos iônicos quirais propostos. | 44 |
| Figura 13. Propostas de estrutura para os líquidos iônicos quirais. | 46 |
| Figura 14. Estrutura das porções quirais escolhidas para a composição dos compostos ionofílicos (a) e indicação dos átomos pelos quais serão acopladas as porções iônicas (b). ... | 47 |
| Figura 15. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) dos compostos 117 (A) e 17 (B). ... | 51 |
| Figura 16. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) dos compostos 14 (A) e 118 (B). ... | 52 |
| Figura 17. Espectros de RMN ^1H dos compostos 50 (A, em $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) e 120 (B, em CDCl_3 , 400 MHz). | 53 |
| Figura 18. Espectros de RMN ^1H dos compostos 121 (A, em $\text{Metanol}-d_4$, 300 MHz) e 122 (B, em $\text{acetona}-d_6$, 300 MHz). | 55 |
| Figura 19. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) da tentativa de síntese do composto 110a | 57 |

| | |
|--|----|
| Figura 20. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) da tentativa de síntese do composto 111b | 58 |
| Figura 21. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do material obtido das reações apresentadas no Esquema 36, referentes à síntese do composto 112b | 60 |
| Figura 22. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) da tentativa de síntese do composto 113c | 62 |
| Figura 23. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) dos compostos 125 (A) e 124 (B).. | 64 |
| Figura 24. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto 114a | 66 |
| Figura 25. Espectro de RMN ^1H em acetona- d_6 (400 MHz) do composto 114b | 66 |
| Figura 26. Ampliação entre 4,7 e 1,0 ppm do espectro de correlação bidimensional homonuclear COSY ^1H - ^1H em acetona- d_6 (400 MHz) do composto 114b | 67 |
| Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C em acetona- d_6 (100 MHz) do composto 114b | 68 |
| Figura 28. Espectro de RMN ^1H em metanol- d_4 (500 MHz) do composto 114'a | 69 |
| Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C em metanol- d_4 (125 MHz) do composto 114'a | 70 |
| Figura 30. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) dos compostos 126 (A), 115a (B) e 115b (C)..... | 71 |
| Figura 31. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) dos composto 127a (A), 128a (B) e 116a (C)..... | 74 |
| Figura 32. Líquidos iônicos quirais obtidos neste trabalho..... | 75 |
| Figura 33. Síntese dos solventes iônicos utilizados nas reações de adição enantiosseletivas de reagentes organozinco a aldeídos. [BPy] = 1-butilpiridínio, [BMPy] = 1-butil-1-meil-pirrolidínio, [BDMIm] = 1-butil-1,2-dimetilimidazólio, [N(Tf) $_2$] = bis-(trifluormetanosulfonil)imidato..... | 77 |
| Figura 34. Sobreposição dos cromatogramas de CLAE do 1-fenilpropan-1-ol: mistura racêmica e produto do teste catalítico (entrada 14 da Tabela 5)..... | 82 |
| Figura 35. Sobreposição dos cromatogramas de CLAE do composto 130 : mistura racêmica (em vermelho) e produto do teste catalítico da entrada 2 da Tabela 8 (em preto)..... | 88 |
| Figura 36. Ampliação entre 5,30 e 4,75 ppm do RMN ^1H do bruto da reação da entrada 6 da Tabela 9, em CDCl_3 (400 MHz)..... | 91 |
| Figura 37. Sobreposição dos cromatogramas de CLAE do composto 131 : padrão racêmico e produto do teste catalítico (entrada 3, Tabela 9)..... | 91 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Ésteres derivados de ácidos tiazolidínicos testados por Braga e colaboradores na reação de transferência enantiosseletiva de grupo fenila a <i>p</i> -tolualdeído. | 26 |
| Tabela 2. Variação das condições reacionais para a alquilação seletiva do dissulfeto 16 | 50 |
| Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese da porção iônica 121 | 54 |
| Tabela 4. Adição enantiosseletivas de dietilzinco a benzaldeído promovida por diferentes LIQs. | 78 |
| Tabela 5. Otimização da reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído promovida pelos LIQs 114a , 114b e 114'a | 80 |
| Tabela 6. Adição enantiosseletiva de Et ₂ Zn a diferentes aldeídos promovida pelo LIQ 114b | 83 |
| Tabela 7. Reciclagem de [BPy][N(Tf) ₂] e do ligante 114b | 84 |
| Tabela 8. Aplicação do composto 116'a na reação de arilação enantiosseletiva de <i>p</i> -tolualdeído. | 87 |
| Tabela 9. Aplicação do composto 116'a na reação aldólica estereosseletiva entre cicloexanona e 4-nitrobenzaldeído. | 90 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|--|----|
| Esquema 1. Adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos. | 6 |
| Esquema 2. Primeira adição enantiosseletiva de reagente organozinco a um aldeído..... | 8 |
| Esquema 3. Primeira adição altamente enantiosseletiva de reagentes dialquilzinco a aldeídos aromáticos. | 9 |
| Esquema 4. Reação modelo utilizada por Noyori e colaboradores para realizar o estudo e a proposta mecanística da reação de adição de diorganozinco a compostos carbonílicos..... | 10 |
| Esquema 5. Proposta de mecanismo para a reação de adição de dimetilzinco a formaldeído promovida pelo ligante 2-aminoetanol..... | 11 |
| Esquema 6. Primeira adição enantiosseletiva de difenilzinco a aldeídos aromáticos..... | 14 |
| Esquema 7. Metodologia de arilação enantiosseletiva de aldeídos desenvolvida por Bolm e colaboradores utilizando ácidos borônicos. | 15 |
| Esquema 8. Mecanismo proposto para a formação do reagente misto aril-zinco-etil..... | 16 |
| Esquema 9. Esquema geral da reação de adição aldólica entre uma cetona e um aldeído. | 16 |
| Esquema 10. Primeira reação aldólica altamente estereosseletiva..... | 17 |
| Esquema 11. Modo de ativação por aminocatálise via A) imínio ou B) enamina. | 18 |
| Esquema 12. Proposta de mecanismo para a reação aldólica. | 19 |
| Esquema 13. Ligantes pirrolidinilmetanóis sintetizados derivados da L-prolina e sua aplicação em reações de adição de reagentes organozinco a aldeídos aromáticos e alifáticos. | 22 |
| Esquema 14. Ligantes derivados de aminoácidos sintetizados por Braga e colaboradores aplicados à adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído. | 23 |
| Esquema 15. Ligantes quirais tiazolidínicos derivados do aminoácido L-Cisteína testados na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído. | 25 |
| Esquema 16. Exemplos de ligantes derivados de aminoácidos eficientes na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído..... | 27 |
| Esquema 17. Organocatalisador tiazolidínico aplicado em reações aldólicas estereosseletivas. | 28 |
| Esquema 18. Líquidos iônicos como solventes para a adição de reagentes organozinco a aldeídos..... | 32 |
| Esquema 19. Líquidos iônicos quirais utilizados como ligantes na adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído em presença de $Ti(OiPr)_4$ | 33 |

| | |
|--|----|
| Esquema 20. Líquido iônico quiral como precursor de ligante carbeno para a adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído..... | 34 |
| Esquema 21. Adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído: A) utilizando o ligante 87 e variando o solvente; B) utilizando o solvente [BMPy][N(Tf) ₂] e variando o ligante. | 35 |
| Esquema 22. Líquidos iônicos quirais derivados do α -pineno e sua aplicação como catalisadores de transferência de fase na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos aromáticos. | 36 |
| Esquema 23. Líquidos iônicos quirais derivados de diferentes aminoálcoois comercialmente disponíveis e sua aplicação na adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído em meio homogêneo (diclorometano) e heterogêneo ([BDMIm][N(Tf) ₂]/hexano). | 37 |
| Esquema 24. Adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído utilizando LIQ como ligante e [BDMIm][N(Tf) ₂] como solvente, em presença de Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ | 38 |
| Esquema 25. Reação aldólica entre propanona e benzaldeído em líquidos iônicos, utilizando o aminoácido L-prolina como organocatalisador. | 39 |
| Esquema 26. Reação aldólica enantiosseletiva realizada em meio orgânico convencional e em meio iônico..... | 40 |
| Esquema 27. Líquido iônico quiral aplicado como organocatalisador na adição aldólica enantiosseletiva entre <i>p</i> -NO ₂ -benzaldeído e cicloexanona. | 41 |
| Esquema 28. Catalisadores quirais iônicos sintetizados por Zlotin e colaboradores e sua aplicação na reação aldólica entre cicloexanona e <i>p</i> -nitrobenzaldeído..... | 42 |
| Esquema 29. Reação aldólica entre cicloexanona e <i>p</i> -NO ₂ -benzaldeído em diferentes solventes, catalisada por um líquido iônico que contém um ânion quiral..... | 43 |
| Esquema 30. Análise retrossintética geral dos líquidos iônicos quirais dos grupos A, B e C (Figura 13)..... | 48 |
| Esquema 31. Rota sintética utilizada para a obtenção das porções quirais 16 , 14 , 117 , 17 e 118 | 49 |
| Esquema 32. Síntese da porção quiral 120 | 52 |
| Esquema 33. Síntese das porções iônicas 121 e 123 | 54 |
| Esquema 34. Acoplamento entre as porções 16 e 123a ou b | 56 |
| Esquema 35. Acoplamento entre as porções 17 e 123a e 123b | 58 |
| Esquema 36. Acoplamento entre as porções 14 e 123b (rota a) e 14 e 121 (rota b)..... | 59 |
| Esquema 37. Acoplamento entre as porções 117 e 123a (Rota a) e 117 e 121 (Rota b). | 61 |
| Esquema 38. Rota sintética para a obtenção dos compostos 114 | 63 |
| Esquema 39. Rota sintética para a obtenção dos composto 115b | 71 |

| | |
|---|----|
| Esquema 40. Rota sintética para a obtenção dos compostos 116 e 116' | 73 |
| Esquema 41. Rota sintética alternativa para a obtenção do composto 116b | 75 |
| Esquema 42. Possíveis estereoisômeros formados na reação aldólica envolvendo cicloexanona e 4-nitrobenzaldeído..... | 89 |

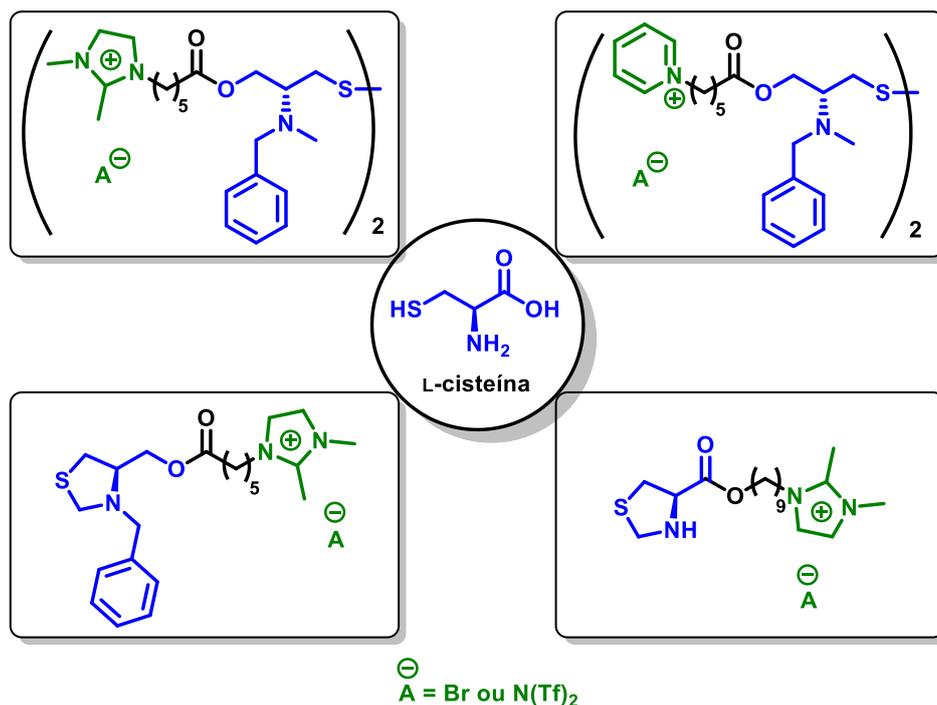
LISTA DE ABREVIATURAS

Boc: *tert*-butoxicarbonil
Boc₂O: di-*tert*-butil-dicarbonato
[BDMIm]: cátion 1-butil-2,3-dimetilimidazólio
[BMIm]: cátion 1-butil-3-metilimidazólio
[BMPy]: cátion 1-butil-1-metilpirrolidínio
[BPy]: cátion 1-butilpiridínio
BSA: *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida
CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência
COSY: espectroscopia de correlação homonuclear
d: duplete
dd: duplo duplete
DCM: diclorometano
DMAP: 4-(*N,N*-dimetilamino)-piridina
DMSO: dimetilsulfóxido
ee: excesso enantiomérico
EDCI: 1-etil-3-(dimetilamonopropil)carbodiimida
EDTA: ácido etilenodiamino tetraacético
ESI: ionização por eletrospray
[HMIm]: cátion 1-heptil-3-metilimidazólio
h: hepteto
HRMS: Espectroscopia de massas de alta resolução
HSQC: correlação heteronuclear de quantum simples
ICP-MS: espectroscopia de massas por plasma acoplado indutivamente
LI: líquido iônico
m: multiplete
[N(Tf)₂]: ânion bis-(trifluormetanosulfonil)imidato
[OMIm]: cátion 1-octil-metilimidazólio
[OTf]: ânion triflato
q: quinteto
RMN: ressonância magnética nuclear
s: simpleto
sl: simpleto largo
t: tripleto
THF: tetraidrofurano

RESUMO

A catálise assimétrica permite a formação de novas ligações de maneira estereosseletiva levando à obtenção de moléculas de grande interesse nas áreas de fármacos, agroquímicos, fragrâncias, dentre outras. A busca pelo aumento da eficiência destas reações, bem como pela utilização de uma química mais limpa, levou à aplicação da química de líquidos iônicos na catálise assimétrica.

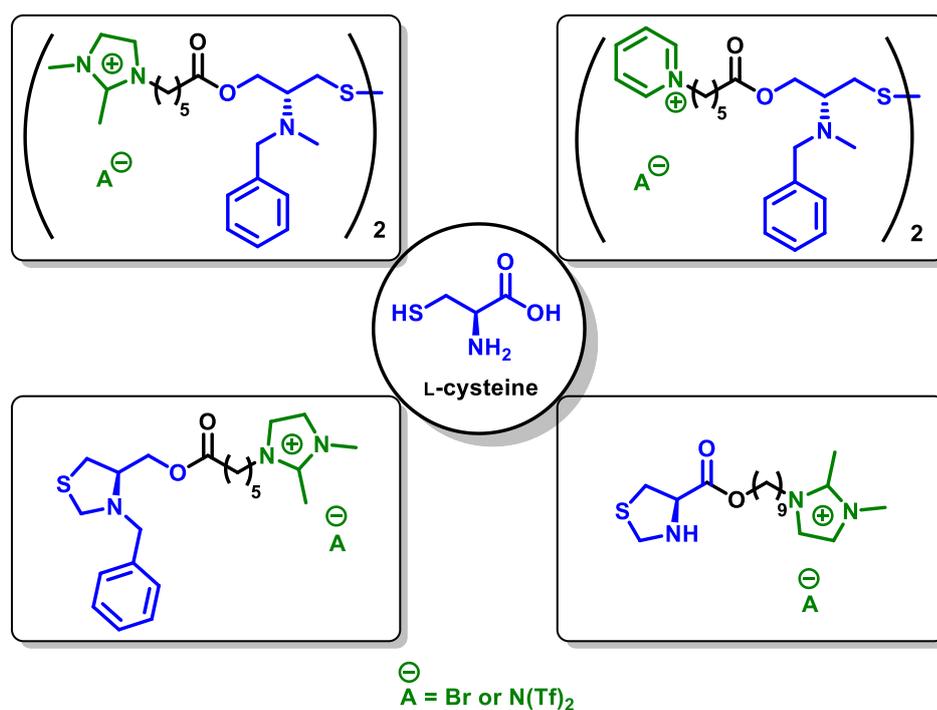
Assim, o presente trabalho reporta a utilização de três diferentes metodologias para a obtenção de líquidos iônicos quirais, sendo que uma rota sintética linear levou à obtenção de compostos eficientes na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos, levando à obtenção do álcool secundário quiral com até 89% de excesso enantiomérico e 78% de rendimento, em solvente iônico ([BPy][N(Tf)₂]). O meio reacional e o par iônico presente na estrutura do ligante apresentaram influência sobre a enantiosseletividade da reação e a utilização de um meio bifásico foi essencial para a indução de assimetria. Adicionalmente, foi desenvolvido um sistema catalítico que permitiu pelo menos três reciclagens do solvente e do ligante iônicos, podendo-se obter o produto sem significativa perda de enantiosseletividade e rendimento por quatro ciclos reacionais consecutivos. Neste trabalho, também foi explorada a utilização de um líquido iônico quiral tiazolidínico nas reações de arilação assimétrica de aldeídos, utilizando ácidos borônicos como fontes de grupamento arila, e de reação aldólica estereosseletiva, porém, não foram obtidos bons resultados nestas reações assimétricas.



ABSTRACT

The asymmetric catalysis allows the formation of new bonds in a stereoselective way leading to the production of molecules of great interest in different areas such as drugs, agrochemicals, fragrances, among others. The search for increase efficiency in these reactions and for the use of cleaner chemistry led to the application of ionic liquids in asymmetric catalysis.

Herein we report the use of three different methodologies to synthesize chiral ionic liquids in which a linear synthetic route led to the production of compounds that proved to be efficient in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes, leading to the chiral secondary alcohol with 89% enantiomeric excess and 78% yield in ionic solvent ([BPy][N(Tf)₂]). The reaction medium and the ionic pair of the ligand had an influence on the enantioselectivity of the reaction, and the use of a biphasic medium was essential. Additionally, a catalytic system was developed and allowed the recycling of the ionic solvent and ligand for at least three cycles. The product could be obtained without significant loss of enantioselectivity and yield for four consecutive reaction cycles. The use of a chiral thiazolidinic ionic liquid in the asymmetric arylation of aldehydes using boronic acids as sources of aryl group and enantioselective aldol addition were also explored, however, poor results were obtained in these asymmetric reactions.



1 INTRODUÇÃO

A quiralidade é um dos fenômenos mais importantes observados na natureza, estando presente em moléculas e macromoléculas de organismos vivos.¹ Enzimas e outros sítios receptores naturais, responsáveis pelo funcionamento dos organismos vivos, reconhecem substratos com geometrias específicas.²

Sua importância já está consolidada nas indústrias farmacêutica, agropecuária, de perfumaria e de flavorizantes devido às diferentes características de odor, sabor e ação biológica que os diferentes estereoisômeros apresentam.³ Para citar apenas alguns exemplos, os enantiômeros da carvona podem ser distinguidos pelo olfato, pois a (*R*)-carvona é o composto responsável pelo cheiro de hortelã e a (*S*)-carvona pelo cheiro de cominho (Figura 1).⁴ Outro exemplo bastante relevante é a penicilamina, pois o enantiômero (*S*) pode ser utilizado no tratamento de artrites reumáticas, já o enantiômero (*R*) é tóxico.⁵

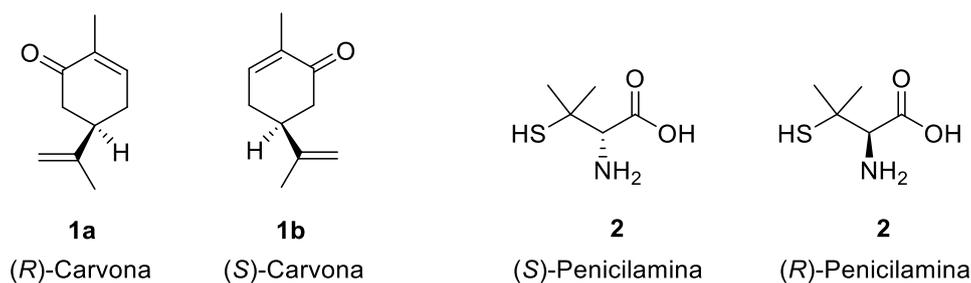


Figura 1. Estrutura dos dois enantiômeros da Carvona e da Penicilamina.

Devido a estas importantes características, buscam-se constantemente métodos para a obtenção preferencial de um dos estereoisômeros de compostos quirais de interesse, emergindo da síntese orgânica uma área de extrema importância, a síntese assimétrica. Esta importante área envolve a formação de novas ligações, com a geração de novos centros estereogênicos induzida por um composto quiral, geralmente derivado de uma fonte natural.⁶ Dentro da síntese assimétrica, destaca-se a catálise assimétrica, onde a indução de assimetria é efetivada por uma substância quiral presente em pequena quantidade no meio reacional, com alta estereoespecificidade.

Diversos ligantes, para catálise metálica assimétrica, e catalisadores, para organocatálise assimétrica, vêm sendo desenvolvidos. Destacam-se os derivados de

aminoácidos devido ao fácil acesso aos materiais de partida e ao bom desempenho que vêm apresentando frente reações assimétricas.⁷

A busca por ligantes e catalisadores eficientes, seletivos, de baixo custo, fácil obtenção e que envolvam uma química mais limpa é constante.⁸ Neste contexto, dentro da catálise assimétrica emerge uma linha de pesquisa que visa sintetizar ligantes e/ou catalisadores recicláveis, podendo o meio ser homogêneo ou heterogêneo.⁹ A finalidade é tanto reutilizar o catalisador quanto separá-lo do produto de uma forma simples, sendo que o meio reacional também pode ser reutilizado em alguns casos.^{9a}

Um grande número de trabalhos reporta a imobilização de catalisadores quirais em suportes sólidos insolúveis no meio reacional, sendo que tais suportes podem ser materiais inorgânicos ou poliméricos.^{9a} O meio heterogêneo facilita a separação e reciclagem do catalisador e também a adaptação da reação para um processo em fluxo contínuo.^{9b} A desvantagem da utilização de um suporte sólido é resultar, em alguns casos, na diminuição da atividade e enantiosseletividade quando comparadas às obtidas com um catalisador semelhante em meio homogêneo.

Para contornar o problema da diminuição de atividade catalítica e da enantiosseletividade, foram desenvolvidos catalisadores imobilizados em suportes solúveis no meio reacional, que podem ser separados ao final da reação por diferença de solubilidade, tratamento térmico, filtração por membrana, cromatografia por exclusão de tamanho, dentre outras técnicas.^{9a} Os principais suportes homogêneos utilizados são polímeros solúveis em solventes orgânicos e líquidos iônicos.

Líquidos iônicos são classificados como sais orgânicos que apresentam temperatura de fusão inferior de 100 °C.¹⁰ Por apresentar pressão de vapor negligenciável e alta estabilidade térmica, líquidos iônicos são considerados solventes ambientalmente amigáveis, sendo amplamente estudada a possibilidade de sua utilização em reações orgânicas. Além disso, outras vantagens são encontradas na utilização destes solventes iônicos, como a facilidade em modular suas características, como ponto de fusão e miscibilidade, através de pequenas variações estruturais e também a possibilidade de reciclagem.

Estes solventes iônicos, polares e não coordenantes apresentam um grau de organização mais elevado do que solventes orgânicos não iônicos, podendo-se esperar que sejam bons solventes para catálise assimétrica, sendo possível o aumento da transferência de quiralidade.¹¹ Em muitos estudos reportados na literatura esta melhoria nas reações assimétricas foi alcançada com sucesso, tendo como vantagem adicional a reciclabilidade do solvente e do catalisador.^{10, 12}

Podem ser aplicadas diferentes estratégias para a utilização de líquidos iônicos em catálise assimétrica: o meio pode ser homogêneo ou heterogêneo, o líquido iônico pode ser utilizado apenas como solvente ou pode ser utilizado para reciclar o meio reacional e o catalisador, sendo que a interação entre o solvente e o catalisador pode se dar de diferentes formas.^{10b} Como os catalisadores geralmente são moléculas polares, são ionofílicos, podendo coordenar-se aos líquidos iônicos, o que torna possível a sua reciclagem. Para aumentar a interação entre o solvente iônico e o catalisador, uma porção iônica passou a ser inserida na estrutura dos catalisadores, sendo desenvolvida a classe dos líquidos iônicos quirais (LIQs). Também existem relatos da síntese de catalisadores iônicos suportados em matrizes sólidas para catálise heterogênea.^{12f}

Assim, a utilização de líquidos iônicos em catálise assimétrica ainda pode ser muito explorada, sendo um campo que fornece diversas possibilidades. Através da escolha da estratégia a ser utilizada, do equilíbrio entre a estrutura do catalisador e a estrutura do líquido iônico utilizado como solvente é possível chegar a sistemas nos quais a conversão, a enantioseleção e a reciclabilidade sejam elevadas.

Desta forma, este trabalho visa contribuir para o desenvolvimento desta área da química orgânica através do desenho e síntese de líquidos iônicos quirais e da sua aplicação em catálise assimétrica, explorando a utilização de solventes iônicos bem como a sua reciclagem.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CATÁLISE ASSIMÉTRICA

Desde o trabalho de Pasteur, em 1848, que separou dois diferentes cristais a partir de amostras de tartarato de sódio e amônio racêmico e observou que se tratavam de imagens especulares e que desviavam a luz polarizada em sentidos opostos, a área da química que estuda a quiralidade das moléculas evoluiu muito.¹³

Em 2001, o reconhecimento às contribuições já consolidadas dos importantes pesquisadores William S. Knowles,¹⁴ K. Barry Sharpless¹⁵ e Ryoji Noyori¹⁶ foi oficializado quando os mesmos foram agraciados com o Prêmio Nobel de Química. Suas contribuições significativas na área de catálise assimétrica tiveram grande impacto nas áreas de fármacos, agroquímicos, fragrâncias, dentre outras.^{1,13}

Dessa forma, a catálise assimétrica caracteriza-se como uma importante ferramenta da síntese assimétrica, na qual a transferência de quiralidade se dá a partir de uma fonte de informação quiral adicionada em pequena quantidade no meio reacional, podendo ser obtidas altas conversões e enantiosseletividades. Assim, podem ser obtidas substâncias enantiomericamente enriquecidas, de grande importância em nível acadêmico e industrial, a partir de substratos pró-quirais através da utilização da metodologia e do catalisador assimétrico adequados. A possibilidade de modular a estrutura desta fonte de informação quiral aumenta o escopo de reações e substratos passíveis de transformação assimétrica, ampliando as possibilidades e a aplicabilidade desta importante área da química orgânica.^{1,17}

A catálise assimétrica divide-se em três áreas: catálise enzimática, catálise metálica e organocatálise. A catálise enzimática geralmente leva a reações com altas taxas de conversão e grande controle estereoquímico e regioquímico, e a maioria das reações podem ser realizadas em água, um solvente ambientalmente amigável.¹⁸ Porém, devido à grande especificidade das enzimas, o escopo de substratos é restrito se comparado à catálise metálica e à organocatálise, apesar de a engenharia genética já possuir metodologias que aumentam o escopo de substratos e a estabilidade enzimática. Outra desvantagem é que, geralmente, apenas um dos enantiômeros do produto pode ser obtido. Já a catálise metálica e a organocatálise apresentam maiores generalidade e flexibilidade, podendo complementar os processos biológicos (enzimáticos) e preencher lacunas.³

Na catálise metálica, as reações ocorrem na esfera de coordenação do metal, que pode ativar ou estabilizar seus ligantes, atuando como um molde para a reação.³ Na catálise metálica assimétrica, tais ligantes são moléculas quirais e, durante as transformações, formam-se estados de transição rígidos nos quais a assimetria do catalisador, fornecida pelos ligantes quirais, induz a assimetria do produto durante a formação da nova ligação. É através da formação de estados de transição diastereoisoméricos e da preferência pela formação de um deles que é determinada a estrutura do produto. O catalisador formado *in situ*, constituído pelo metal e pelo ligante quiral, pode ser modulado de acordo com a reação desejada e seus substratos através da modificação do metal e dos seus ligantes, fazendo da catálise metálica assimétrica uma importante ferramenta para a obtenção das mais diversas substâncias quirais.

O termo organocatálise passou a ser muito discutido e explorado em síntese assimétrica a partir do ano 2000, com os trabalhos desenvolvidos por List, Lerner e Barbas III utilizando o aminoácido L-prolina como organocatalisador,¹⁹ e com os trabalhos desenvolvidos pelo grupo de MacMillan, que cunhou o termo organocatálise,²⁰ apesar de o primeiro exemplo de uma reação organocatalisada enantiosseletiva datar de 1912.²¹ A partir de então, foi observado um crescimento exponencial na produção de trabalhos relacionados à utilização de quantidades sub-estequiométricas de compostos orgânicos para a aceleração de reações e indução de assimetria, sem a utilização de metais.²²

A organocatálise parte da premissa de que os catalisadores sejam moléculas orgânicas estáveis ao ar, passíveis de estocagem, de baixo custo, fácil obtenção e não tóxicas. Um dos objetivos é facilitar o manuseio, sendo que muitas reações organocatalisadas não exigem atmosfera inerte e condições anidras, podendo até mesmo ser realizadas em água.²³ Assim, a organocatálise assimétrica surge para complementar a área de síntese assimétrica, sendo mais uma ferramenta útil na obtenção de novas moléculas.

Para este trabalho, considerou-se importante a revisão sobre um tipo específico de catálise metálica assimétrica, a reação de adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos, que está apresentada no item a seguir, 2.1.1. Também, foi realizada uma breve revisão sobre a reação aldólica enantiosseletiva organocatalisada, apresentada no item 2.1.2.

2.1.1 Adição Enantiosseletiva de Reagentes Organozinco a Aldeídos

A adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos, juntamente com a redução enantiosseletiva de cetonas pró-quirais, é uma importante metodologia para a obtenção de álcoois secundários quirais, que são importante intermediários sintéticos para a

obtenção de moléculas mais complexas, podendo ser convertidos em diferentes grupos funcionais.³ Nesta reação, ocorre a formação de uma nova ligação C-C, umas das operações mais fundamentais da síntese orgânica, entre um composto carbonílico pró-quiral e um reagente organometálico quirar, conforme apresentado no Esquema 1. Quando o composto carbonílico é uma cetona, obtém-se um álcool terciário como produto.



Esquema 1. Adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos.

A importância da escolha do metal para a versão enantiosseletiva da reação de adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos é muito grande, pois, dependendo do metal escolhido, não podem ser obtidas seletividades elevadas. Para que a reação leve ao produto com boa estereosseletividade, é necessário que o reagente organometálico não tenha reatividade muito elevada, sendo necessária sua ativação através da coordenação com o ligante assimétrico, assegurando que a reação ocorra preferencialmente pelo caminho catalisado, minimizando a adição de reagente organometálico que não esteja coordenado ao ligante quirar.²⁴

Como a reatividade de um reagente organometálico aumenta, geralmente, com o aumento da natureza iônica da ligação carbono-metal (C-M), quanto maior a diferença de eletronegatividade entre estes átomos, maior será a reatividade do complexo formado.²⁵ A Figura 2 apresenta metais bastante utilizados na química de organometálicos e, abaixo do símbolo de cada elemento, está apresentado o valor da diferença de eletronegatividade entre o respectivo metal e o átomo de carbono.

Compostos organolítio e organomagnésio apresentam grande caráter iônico na ligação C-M, sendo bastante reativos frente a compostos carbonílicos. Dessa forma, não necessitam que a coordenação com um ligante aumente sua reatividade, sendo limitado o emprego destes reagentes em versões assimétricas de adição à carbonila. Os elementos zinco, estanho e boro formam ligações com o carbono com grande caráter covalente, possuindo menor reatividade e, assim, é possível maior controle reacional além de permitir maior tolerância a diversos grupos funcionais, tornando mais eficiente o emprego de ligantes quirais.²⁴

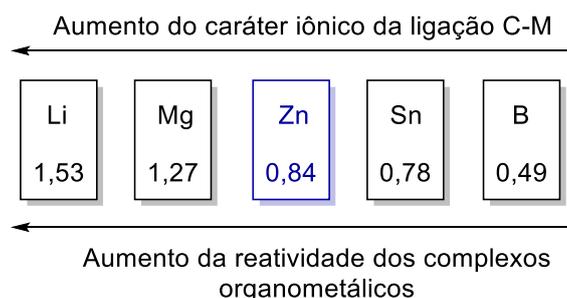


Figura 2. Valores da diferença de eletronegatividade entre o átomo de carbono e o respectivo metal e relação com a reatividade dos complexos organometálicos formados.

O emprego de ligantes quirais para a indução de assimetria é possível porque são utilizadas moléculas quirais que podem coordenar-se ao metal através de átomos doadores de densidade eletrônica. Tal coordenação leva ao aumento da nucleofilicidade dos grupos orgânicos ligados ao metal.²⁶ Tomando dimetilzinco como exemplo, o organometálico possui uma estrutura linear (ângulo de 180° entre as ligações C-Zn-C) com tamanho de ligação C-Zn de 1,95 Å, sendo que esta ligação é pouco polarizada, conforme citado anteriormente, não possuindo boa reatividade frente a compostos carbonílicos. Ao coordenar-se com um ligante quiral que contenha sítios básicos de Lewis, pode ser observada, através de análises de raios-X, a mudança de sua geometria molecular de linear para tetraédrica, passando a ter um ângulo de 145° entre as ligações C-Zn-C.²⁷ Essa mudança leva ao enfraquecimento da ligação C-Zn, que passa a possuir 1,98 Å de comprimento, e consequente aumento da nucleofilicidade do grupo orgânico, possibilitando que a reação de adição à carbonila ocorra com sucesso (Figura 3). Quando o ligante empregado é um composto quiral, pode conduzir à formação preferencial de um estereoisômero do produto.

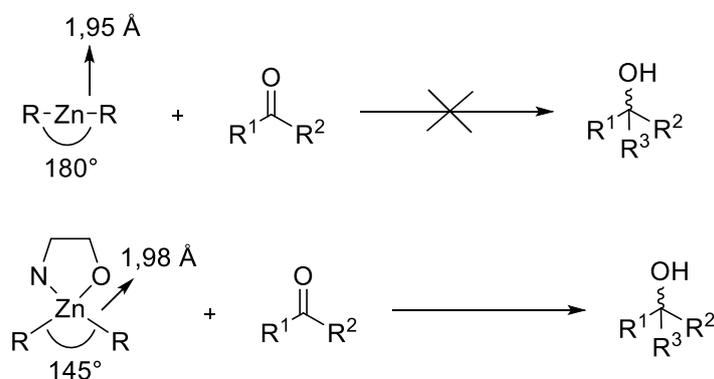


Figura 3. Mudança de reatividade de reagentes organozinco pela adição de um ligante bidentado.

Reagentes organozinco vêm sendo utilizados na química orgânica há muito tempo, sendo que dietilzinco foi um dos primeiros organometálicos sintetizados em laboratório, por Frankland, através do aquecimento de iodeto de etila e zinco metálico.²⁸ Compostos organozinco foram utilizados por muitos anos para a formação de ligações C-C através da adição destes reagentes nucleofílicos a diferentes eletrófilos.²⁴ Posteriormente, os reagentes organomagnésio tomaram seu lugar neste tipo de reação devido à maior reatividade.

A possibilidade de realizar a adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos de maneira enantiosseletiva despertou novamente o interesse nos reagentes organozinco. A primeira adição eficiente de dietilzinco a benzaldeído foi realizada por Mukaiyama e colaboradores, em 1979, realizada em presença de um β -aminoálcool derivado do aminoácido L-prolina, o composto **3** (Figura 4).²⁹ O produto foi obtido em um bom rendimento (76%), mas não foi observada indução de assimetria.

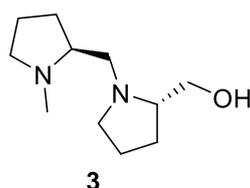
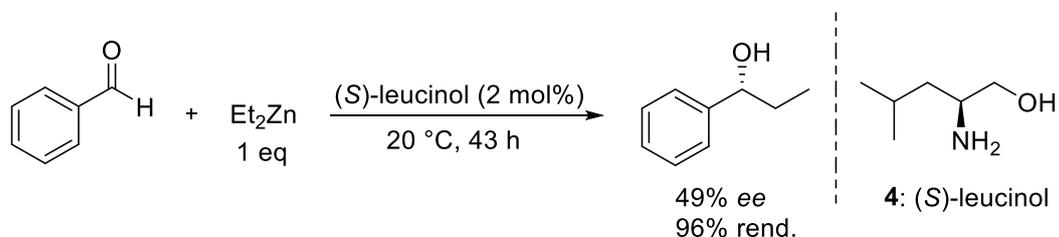


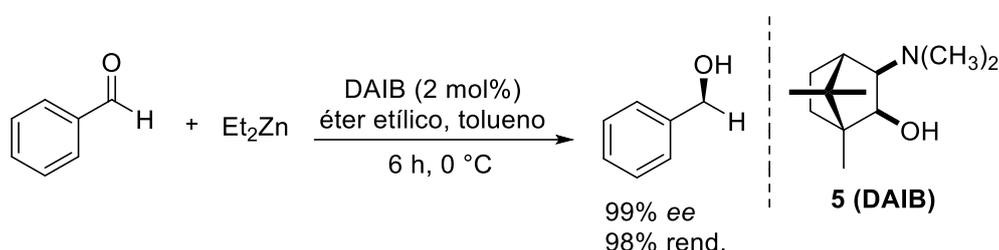
Figura 4. β -aminoálcool derivado do aminoácido L-prolina utilizado por Mukaiyama e colaboradores.²⁹

Em 1984, Oguni e Omi publicaram a primeira reação de adição enantiosseletiva de um organozinco a um aldeído.³⁰ Foram testados diferentes ligantes quirais, sendo que o ligante que promoveu a adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído com melhor enantiosseletividade foi o β -aminoálcool (*S*)-leucinol (**4**), que forneceu o produto (*R*)-1-fenilpropan-1-ol com 49% de excesso enantiomérico e 96% de rendimento (Esquema 2).



Esquema 2. Primeira adição enantiosseletiva de reagente organozinco a um aldeído.³⁰

Em 1986, Noyori e colaboradores publicaram a primeira adição altamente enantiosseletiva de reagentes dialquilzinco a aldeídos aromáticos.³¹ O aminoálcool **5** (Esquema 3) derivado da cânfora, (2*S*)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol (DAIB), foi um ligante quiral eficiente na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído, levando à obtenção do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com 99% de excesso enantiomérico e 98% de rendimento estando presente em apenas 2 mol% no meio reacional. DAIB também foi eficiente na adição do reagente de zinco a outros aldeídos aromáticos e levou a uma enantiosseletividade moderada (61%) na adição de dietilzinco a um aldeído alifático, o heptanal. Estes excelentes resultados impulsionaram as pesquisas nessa área.



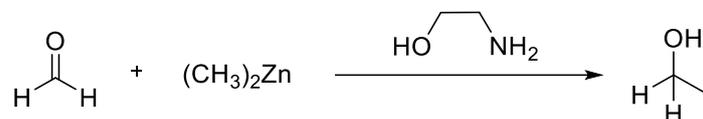
Esquema 3. Primeira adição altamente enantiosseletiva de reagentes dialquilzinco a aldeídos aromáticos.³¹

Em 1989, Noyori e colaboradores relatam seus estudos com relação ao mecanismo da referida reação catalítica, fazendo uma proposta mecanística, que foi modificada mais tarde, propondo estados de transição que podem explicar a indução de assimetria e o efeito não linear observado entre a pureza óptica do ligante utilizado e a pureza óptica do produto obtido, levando ao fenômeno da amplificação de quiralidade, que não será tema desta revisão.³²

Os autores observaram que a estequiometria do aldeído, do alquilzinco (dietilzinco) e do ligante quiral (DAIB) tem grande influência na reatividade da reação.^{32,33} Sem a presença de DAIB, não foi observada a formação do produto. Também não ocorreu reação quando foi utilizada estequiometria de 1:1 de DAIB em relação ao organozinco, sendo que a alquilação ocorreu somente quando se utilizou maior quantidade do organozinco em relação ao DAIB (2:1). Estes resultados mostram que um complexo formado a partir de quantidade equimolar de dialquilzinco e DAIB não pode realizar a alquilação de benzaldeído. Os autores concluíram que dois átomos de zinco por aldeído são responsáveis pela alquilação. Após estas observações e após a realização de diversos estudos de intermediários de reação, como estudos cinéticos, análises de RMN ¹H e ¹³C, raios-X de monocristais e determinação de

massa molar, os autores propuseram estados de transição que podem levar ao produto de configuração absoluta (*S*) e um mecanismo de reação, que foi posteriormente aprimorado. O mecanismo mais aceito até hoje para a reação catalisada de adição de reagentes organozinco a compostos carbonílicos foi publicado em 1995, por Noyori e colaboradores, e está apresentado no Esquema 5.³⁴

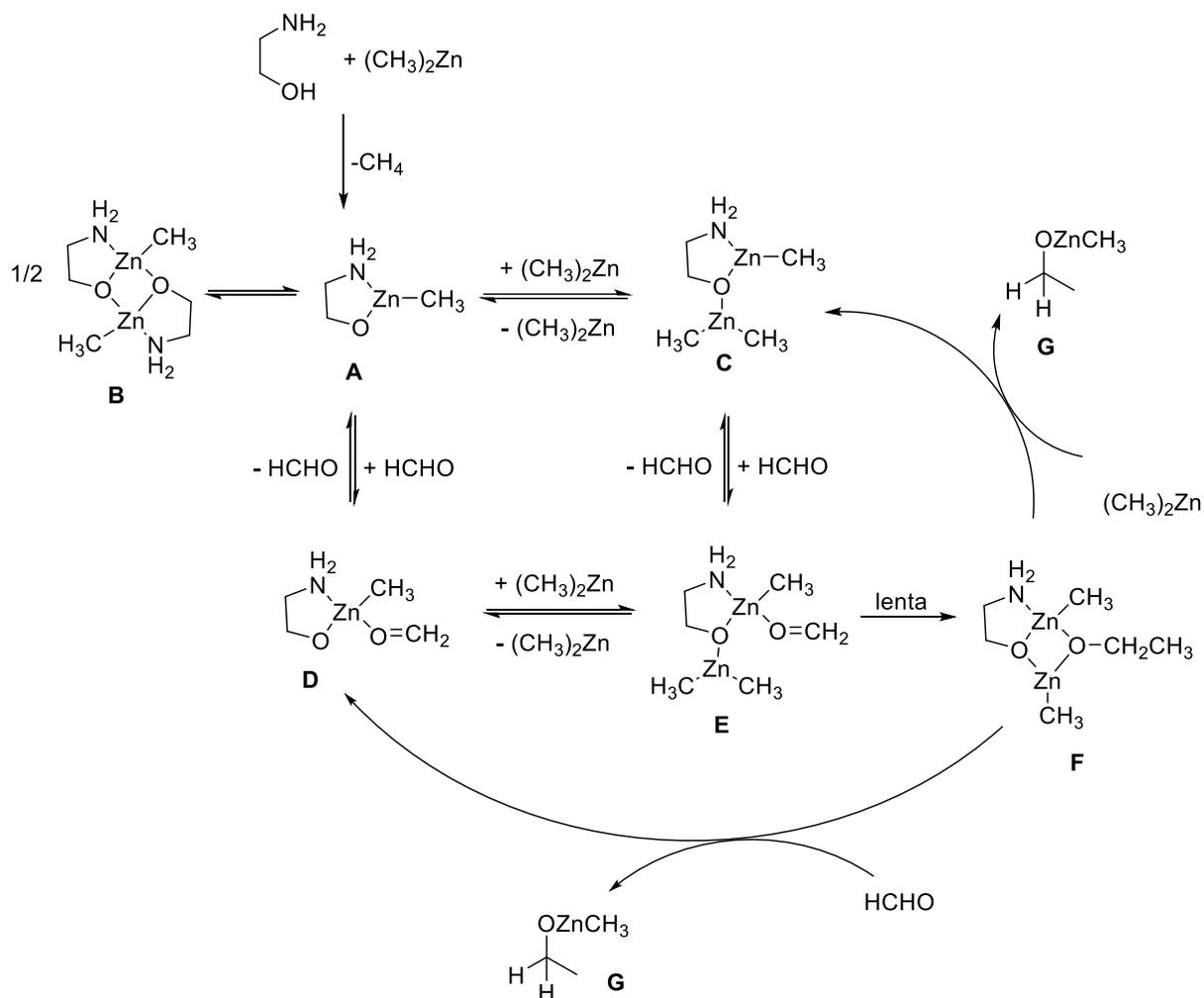
Para realizar o estudo teórico que fundamenta a proposta mecanística, os autores utilizaram como reação modelo a reação de adição de dimetilzinco a formaldeído promovida pelo ligante 2-aminoetanol (Esquema 4). Este mecanismo (Esquema 5) pode ser generalizado para diferentes reagentes dialquilzinco e diferentes aldeídos, até mesmo para a versão assimétrica através da utilização de um ligante quiral e um composto carbonílico pró-quiral.



Esquema 4. Reação modelo utilizada por Noyori e colaboradores para realizar o estudo e a proposta mecanística da reação de adição de diorganozinco a compostos carbonílicos.³⁴

O mecanismo reacional inicia pela reação do 2-aminoetanol com dimetilzinco, liberando um alcano (metano) e formando o amino alcóxido **A**, que age como o catalisador da reação, tendo um equilíbrio com o dímero **B**. O complexo **A** pode agir como ácido (átomo de zinco) ou uma base (átomo de oxigênio) de Lewis (ver Figura 5). Ao atuar como uma base de Lewis, **A** reage com dimetilzinco formando o complexo dinuclear **C**, o qual se coordena a uma molécula do aldeído para formar o complexo **E**. **E** também é obtido quando **A** age como ácido de Lewis, coordenando-se a uma molécula do aldeído para formar o complexo **D**, que se combina com uma molécula de dimetilzinco. Dessa forma, ocorre a ativação da carbonila ao coordenar-se com o átomo de zinco pelo aumento da eletrofilicidade do carbono, e ocorre a ativação do nucleófilo da reação, o grupo alquila ligado ao segundo átomo de zinco, através da coordenação da segunda molécula de dimetilzinco com o oxigênio do ligante.

A partir do complexo **E**, contendo nucleófilo e eletrófilo ativados, ocorre a reação de transferência intramolecular do grupo alquila, levando à formação do complexo **F**. Na presença de dimetilzinco ou formaldeído, **F** leva à liberação do alcóxido de zinco **G** e regenera o complexo **C** ou o complexo **D**, que retornam para o ciclo catalítico. O produto pode ser obtido através da adição de uma fonte prótica.



Esquema 5. Proposta de mecanismo para a reação de adição de dimetilzinco a formaldeído promovida pelo ligante 2-aminoetanol.³⁴

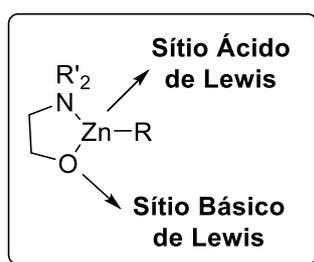


Figura 5. Sítios ácido e básico de Lewis presentes no catalisador da reação de adição de dialquilzinco a compostos carbonílicos, sendo R = alquila.

Na versão assimétrica desta reação, a etapa em que ocorre a transferência de quiralidade do ligante quiral para o produto é a etapa de transferência do grupo alquila, de **E** para **F**, sendo que esta é a etapa lenta, determinando a velocidade e a estereosseletividade da reação.

Neste mesmo trabalho, os autores propõem três estados de transição possíveis para a etapa de transferência de grupo alquila, conforme está ilustrado na Figura 6.³⁴ Dois estados de transição são tricíclicos 5/4/4, possuindo orientação *anti* ou *syn* com relação aos seus anéis terminais, e um estado de transição bicíclico 5/6. Cálculos teóricos mostraram que o estado de transição tricíclico *anti* é o mais favorável, sendo 12-13 kJ.mol⁻¹ mais estável que o estado de transição *syn* e 29 kJ.mol⁻¹ mais estável que o bicíclico.^{34,35}

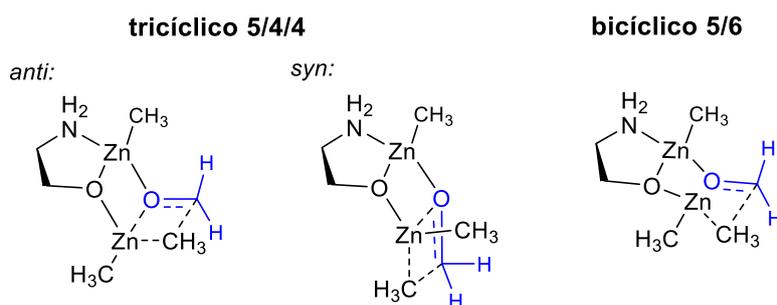


Figura 6. Estados de transição propostos por Noyori e colaboradores para reação de adição de dimetilzinco a formaldeído.

Quando se utiliza um substrato carbonílico pró-quiral, como o aldeído representado na Figura 7, ele se coordena ao zinco através do átomo de oxigênio para formar a estrutura **E** (Esquema 5). Para isso, o átomo de oxigênio pode utilizar qualquer um dos seus dois pares de elétrons livres, podendo ser o par de elétrons *trans* ao grupo R³ ou *cis* a ele e, além disso, a aproximação do aldeído pode ocorrer pelas duas faces do complexo de zinco, gerando quatro possibilidades de coordenação (Figura 7).³⁶

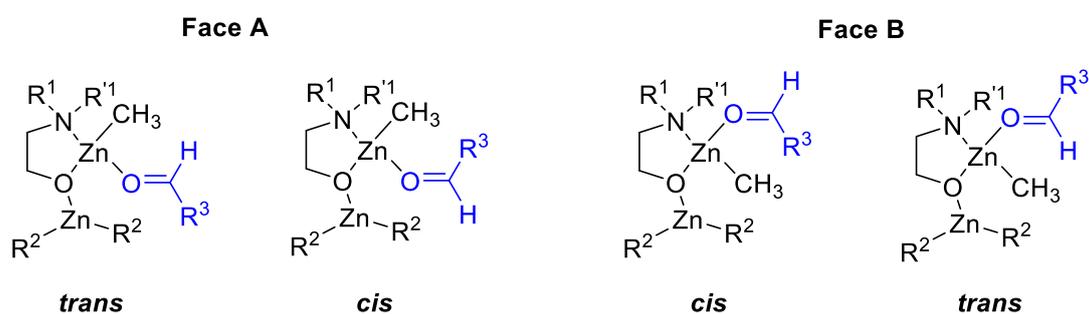


Figura 7. Diferentes formas de coordenação do aldeído ao complexo de zinco.

A adição de um ligante quiral irá gerar um bloqueio espacial em uma das faces do átomo de zinco quelado, orientando, dessa forma, a coordenação do aldeído preferencialmente para uma das faces do complexo de zinco.^{35,36} Considerando que a coordenação do aldeído

ocorra pela face A apresentada na Figura 7 e que existem dois estados de transição tricíclicos possíveis para a transferência do grupo alquila (Figura 6), podem ser formados quatro diferentes estados de transição tricíclicos, conforme está apresentado na Figura 8. Estes estados de transição podem ter seus anéis terminais com orientação *anti* ou *syn* entre si e podem ter a coordenação do aldeído com orientação *trans* ou *cis* com relação ao par de elétrons do oxigênio do aldeído, coordenado ao átomo de zinco, e o grupo R³.

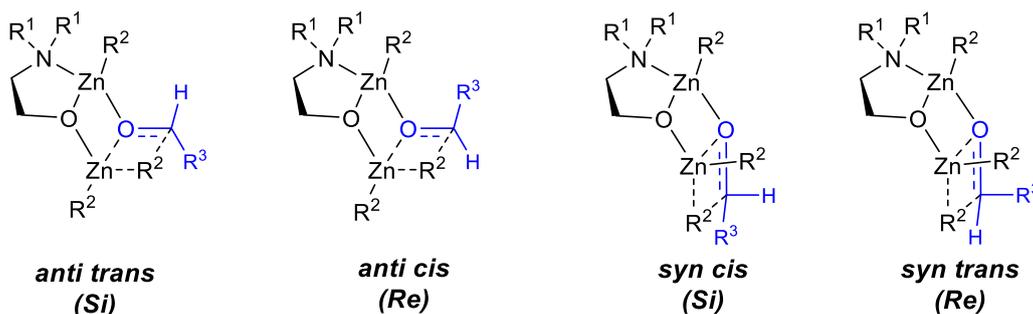


Figura 8. Estados de transição tricíclicos possíveis para a alquilação enantiosseletiva de um aldeído pró-quiral.

Dependendo da forma que o aldeído se coordena ao zinco, a transferência do grupo alquila pode ocorrer preferencialmente pela face *Si* ou pela face *Re* do substrato pró-quiral, sendo esta transferência preferencial para uma das faces do aldeído o que determina a configuração absoluta do produto majoritário da reação (Figura 8). Assim, a configuração absoluta do produto majoritário depende das energias relativas dos estados de transição possíveis, e essas energias dependem das propriedades eletrônicas e de impedimento espacial do ligante quiral utilizado.

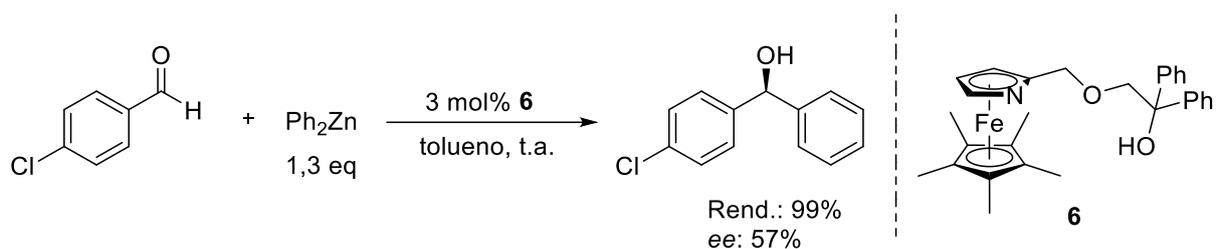
Compostos organozinco também são muito interessantes devido à presença de orbitais p vazios de baixa energia presentes no átomo de zinco, que fazem com que transmetalizações ocorram com facilidade, permitindo a conversão de reagentes organozinco em uma variedade de novos reagentes organometálicos.

2.1.1.1 Arilação Enantiosseletiva de Aldeídos

Uma forma de acessar diarilmetanóis quirais, uma importante classe de álcoois secundários quirais utilizados como blocos de construção para a síntese de produtos naturais e

compostos farmacologicamente relevantes,³⁷ é através da arilação enantiosseletiva de aldeídos, sendo uma reação muito estudada e que passou por muitos aprimoramentos.³⁸

A primeira metodologia empregada para a arilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos foi utilizando o reagente difenilzinco como fonte de grupamento arila. O primeiro exemplo foi publicado em 1997, por Fu e colaboradores, conforme o Esquema 6, obtendo o diarilmetanol com rendimento quantitativo e 57% de *ee* ao utilizar o azaferroceno **6** como ligante quiral.³⁹



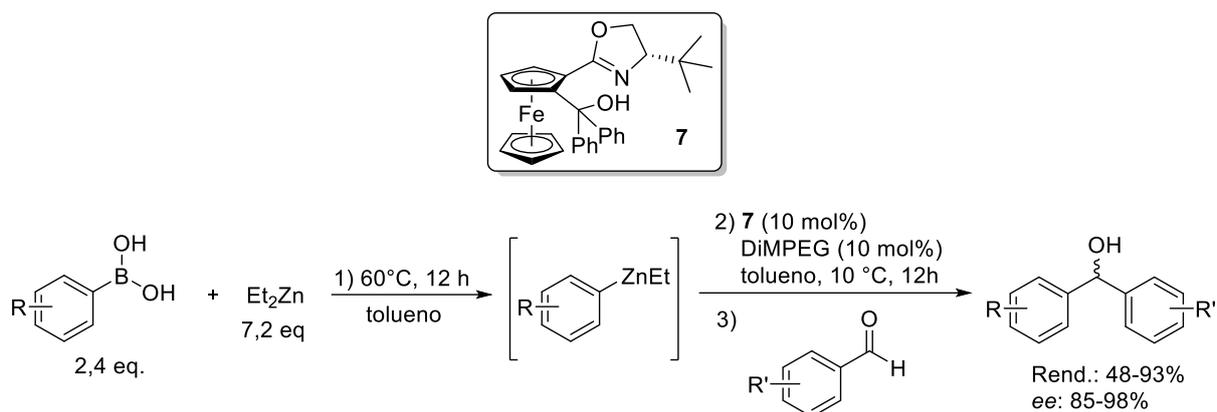
Esquema 6. Primeira adição enantiosseletiva de difenilzinco a aldeídos aromáticos.³⁹

O trabalho de Fu e colaboradores impulsionou as pesquisas nessa área, sendo que outros trabalhos tiveram ainda mais sucesso na indução de assimetria, levando aos diarilmetanóis com altas enantiosseletividades.⁴⁰ Porém, essa metodologia tem alguns inconvenientes, como a utilização de quantidades estequiométricas ou excesso de difenilzinco, um reagente de alto custo e difícil manuseio, com reatividade superior à do dietilzinco. A alta reatividade também dificulta a obtenção de altas enantiosseletividades, apesar de terem sido alcançados bons resultados em alguns trabalhos.⁴⁰

Outra metodologia que foi desenvolvida para a obtenção dos diarilmetanóis quirais foi a adição de dietilzinco às reações de adição de difenilzinco a aldeídos, com o objetivo de formar um reagente misto fenil-zinco-etil *in situ*, de menor reatividade que o difenilzinco. Através da utilização desta metodologia, Bolm e colaboradores obtiveram maiores enantiosseletividades em diarilmetanóis *orto* e *para* substituídos em comparação aos resultados obtidos ao utilizar apenas difenilzinco, o que indica a formação do reagente misto de zinco, de menor reatividade, possibilitando o aumento de enantiosseletividade.⁴¹

Esta metodologia reafirmou o grande potencial das arilações enantiosseletivas de aldeídos. Porém, foi sentida a necessidade de ampliar o escopo dessas reações para a obtenção de maior diversidade de diarilmetanóis, uma vez que a disponibilidade comercial de reagentes arilzinco é limitada.

Bolm e colaboradores exploraram, então, a utilização de ácidos arilborônicos como fontes de grupamentos arila diversificados através da realização de uma troca boro-zinco para a formação, *in situ*, do reagente misto de zinco aril-zinco-etil, a partir do dietilzinco.⁴² Utilizando o composto **7** (Esquema 7) como ligante, em presença do poliéter DiMPEG (dimetil poli(etileno glicol), $M = 2000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), foi possível a obtenção de diferentes diarilmetanóis em rendimentos e enantiosseletividades de bons a moderados, sendo comprovada a eficiência dessa versátil metodologia.

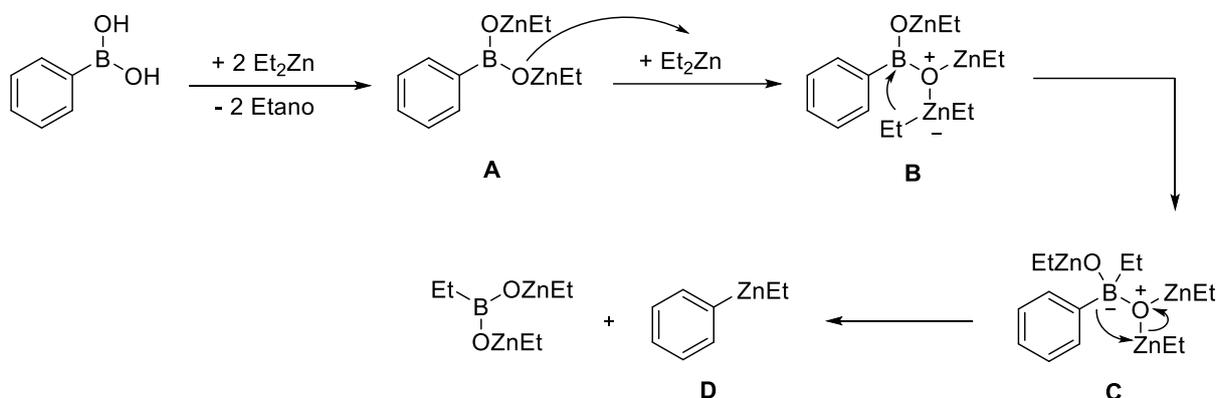


Esquema 7. Metodologia de arilação enantiosseletiva de aldeídos desenvolvida por Bolm e colaboradores utilizando ácidos borônicos.⁴²

A partir de então, grupos de pesquisa trabalharam no desenvolvimento de ligantes eficientes para as arilações enantiosseletivas de aldeídos bem como no seu aprimoramento.⁴³ A metodologia permite a obtenção de uma gama de novos diarilmetanóis, sendo que Bolm e colaboradores provaram ser eficiente na síntese enantiosseletiva de diarilmetanóis contendo diferentes grupos substituintes em cada porção arílica.⁴⁴ A versatilidade desta metodologia está no fácil acesso a diferentes ácidos borônicos, seja comercialmente ou através da sua síntese a partir dos correspondentes haletos. Além disso, esta metodologia permite a preparação de ambos enantiômeros dos diarilmetanóis sem a necessidade de utilizar outro ligante, bastando a combinação adequada dos substratos ácido borônico e aldeído.

Em 2008, Maseras e Pericás relataram seus estudos experimentais e teóricos e propuseram um mecanismo para a formação do reagente misto aril-zinco-etil, que está apresentado no Esquema 8.⁴⁵ Primeiramente, ocorre a formação do intermediário **A** e a liberação de duas moléculas de etano pela abstração de dois hidrogênios do ácido. Uma terceira molécula de dietilzinco reage com **A**, formando o intermediário **B** a partir do qual ocorre uma troca Zn-B, na qual o grupo etila é transferido do átomo de zinco para o átomo de

boro, levando ao intermediário **C**. Ocorre, então, uma troca B-Zn, onde o grupo arila é transferido do átomo de boro para o átomo de zinco, formando o reagente misto **D**.

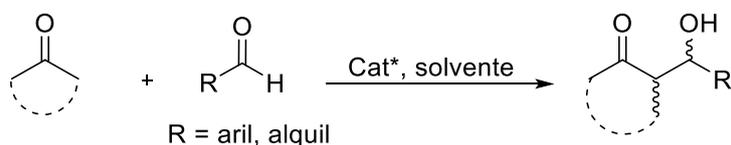


Esquema 8. Mecanismo proposto para a formação do reagente misto aril-zinco-etil.⁴⁵

Na reação de arilação de aldeídos, a transferência do grupo arila é favorecida em relação à transferência do grupo etila devido ao sistema π do grupo arila, que permite uma sobreposição simultânea do átomo de zinco, deficiente de elétrons, e do carbono carbonílico eletrofílico, reduzindo a energia do estado de transição.⁴⁶

2.1.2 Reação Aldólica Estereosseletiva Organocatalisada

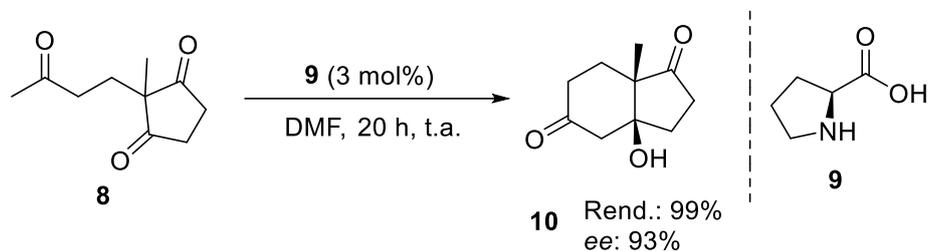
A reação aldólica assimétrica é mais uma importante e eficiente ferramenta para formação de ligações C-C de maneira estereosseletiva.⁴⁷ Nesta reação, dois compostos carbonílicos são unidos para formar β -hidroxicetonas quirais (Esquema 9), que são importantes blocos de construção para a síntese de moléculas estruturalmente mais complexas.



Esquema 9. Esquema geral da reação de adição aldólica entre uma cetona e um aldeído.

A primeira reação aldólica altamente estereosseletiva foi publicada em 1974, sendo que o aminoácido L-prolina **9** foi empregado como organocatalisador na reação aldólica intramolecular da cetona **8**, levando à obtenção do composto **10** com 99% de rendimento e

93% de *ee*, estando presente no meio reacional em apenas 3 mol% (Esquema 10).⁴⁸ Porém, conforme citado anteriormente, somente foi dada a devida atenção à organocatálise após os trabalhos de List, Lerner, Barbar III e MacMillan, em 2000.¹⁹

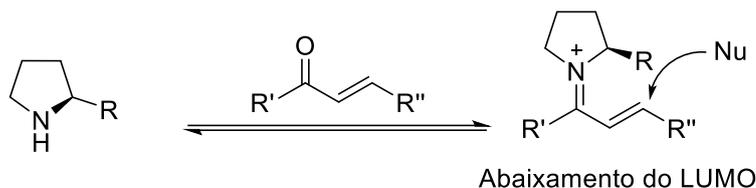


Esquema 10. Primeira reação aldólica altamente estereosseletiva.⁴⁸

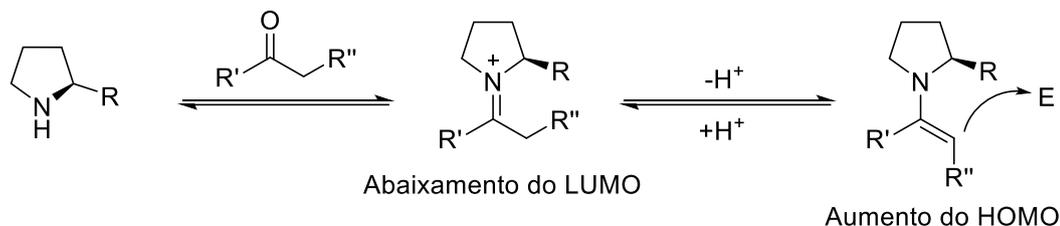
O princípio da catálise da reação aldólica estereosseletiva é a aminocatálise, e esta pode ser via imínio ou via enamina, sendo que assemelha-se ao mecanismo de ativação por ácidos de Lewis.^{22,47a,49,50} O Esquema 11 traz uma representação dos modos de ativação por aminocatálise via imínio ou via enamina. Quando uma amina secundária entra em contato com um composto carbonílico, ocorre a adição reversível da amina à carbonila, formando um intermediário carregado positivamente, o íon imínio. Ao formar o íon imínio, a energia do orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) é diminuída. Quando o composto carbonílico tem um sistema π conjugado, como a cetona α,β -insaturada apresentada no Esquema 11A, ocorre uma ativação da posição β -carbonílica devido à redistribuição eletrônica decorrente da formação do íon imínio, facilitando um ataque nucleofílico nesta posição. Porém, quando a cetona é um sistema π isolado, como apresentado no Esquema 11B, a redistribuição eletrônica aumenta a acidez dos hidrogênios α -carbonílicos, ocorrendo uma desprotonação para gerar uma enamina, que é um composto nucleofílico semelhante a um enolato. A formação da enamina leva ao aumento da energia do orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO), permitindo que o composto aja como um nucleófilo frente a eletrófilos.

Assim, através da catálise via imínio é possível a introdução de diferentes nucleófilos na posição β -carbonílica em compostos carbonílicos α,β -insaturados, e a catálise via enamina permite a introdução de diversos eletrófilos na posição α -carbonílica de aldeídos e cetonas. Quando este eletrófilo é um composto carbonílico, trata-se de uma reação aldólica.

A) Ativação via imínio



B) Ativação via enamina

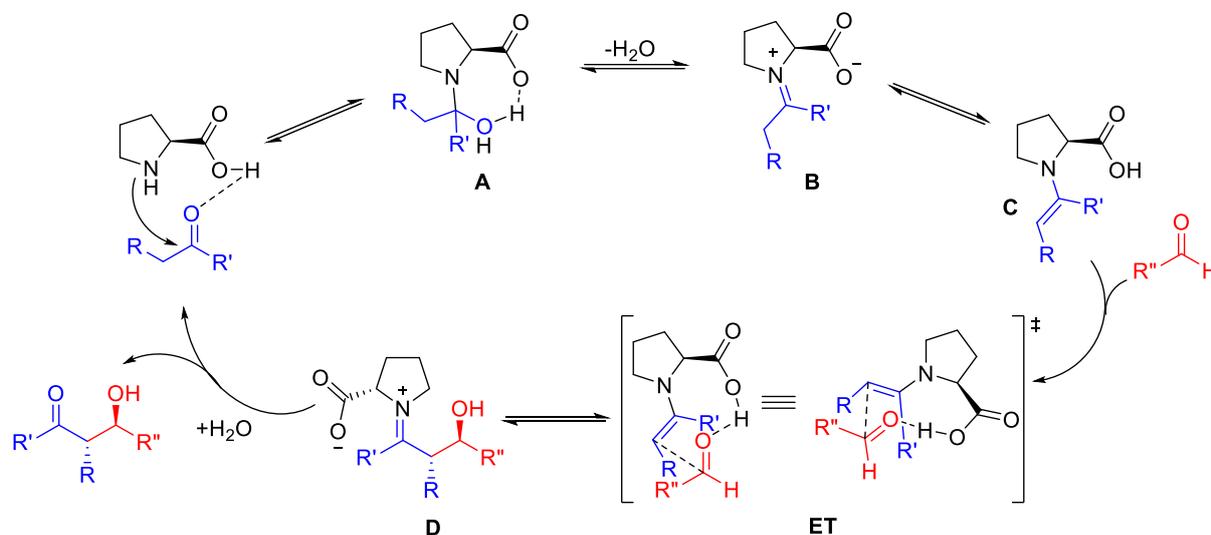


Esquema 11. Modo de ativação por aminocatálise via A) imínio ou B) enamina.

Em alguns casos, o ligante é bifuncional, ativando tanto o nucleófilo quanto o eletrófilo da reação.⁵¹ É o caso do aminoácido L-prolina, que ativa o nucleófilo via enamina, com sua porção amina, e ativa e orienta o eletrófilo via ligação de hidrogênio, com sua hidroxila. List e Barbas III propuseram um mecanismo para a reação aldólica intramolecular apresentada no Esquema 10, e, posteriormente, este mecanismo foi estendido para as reações aldólicas intermoleculares. A proposta de mecanismo está apresentada no Esquema 12, onde a cetona e o aldeído estão representados de maneira genérica.⁵²

O ciclo catalítico inicia pela ativação da carbonila da cetona pelo grupo ácido do catalisador através de ligação de hidrogênio. Então, a porção amina do catalisador realiza um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico, gerando o intermediário **A**, que colapsa no íon imínio **B**. Conforme citado anteriormente, ocorre um aumento de acidez dos hidrogênios α -carbonílicos, ocorrendo uma desprotonação de **B** para gerar a enamina **C**. Ocorre, então, a aproximação do aldeído direcionada pelo grupo ácido da enamina, proveniente do catalisador, através de uma ligação de hidrogênio, levando à formação de um estado de transição (**ET**) bastante organizado. Ao mesmo tempo em que forma-se a ligação C-C entre a enamina e o aldeído eletrofílico, ocorre também a transferência do hidrogênio do grupo ácido para o oxigênio do aldeído, sendo que esta transferência ocorre de forma *anti* à ligação dupla da *E*-enamina (que é formada preferencialmente à *Z*-enamina). Além de a ligação de hidrogênio da porção ácida do catalisador direcionar a face da enamina pela qual o aldeído irá se aproximar, o aldeído aproxima-se de maneira a diminuir as interações entre seu substituinte R'' e os

demais grupos presentes no **ET**. No caso da reação apresentada, a formação da ligação C-C ocorreu pela face *Re* do aldeído.



Esquema 12. Proposta de mecanismo para a reação aldólica.

2.1.3 Aminoácidos e seus Derivados em Catálise Assimétrica

Neste item, será realizado um breve apanhado sobre a aplicação de aminoácidos e seus derivados em catálise assimétrica, dando maior atenção às reações assimétricas utilizadas neste trabalho e aos ligantes e catalisadores que inspiraram a estrutura dos líquidos iônicos quirais sintetizados.

Aminoácidos e seus derivados vêm sendo amplamente utilizados como ligantes e catalisadores para catálise assimétrica por constituírem uma fonte de quiralidade de baixo custo e fácil obtenção devido à grande disponibilidade na natureza no que se refere aos L-aminoácidos.⁵³ Além disso, existe uma variedade de aminoácidos com diferentes cadeias laterais, fornecendo moléculas com diferentes propriedades através da escolha do aminoácido a ser utilizado.⁵⁴

Outra característica que torna esta classe de blocos de construção interessante é a grande possibilidade de modificações estruturais através de reações com suas funções amina, ácido carboxílico ou sulfeto (no caso do aminoácido L-cisteína), sem perda da quiralidade. Assim, aminoácidos fornecem uma grande gama de possibilidades para a síntese de ligantes e catalisadores que podem tanto coordenar-se a metais quanto catalisar reações utilizando

diferentes formas de ativação, sendo extensivamente utilizados em catálise metálica assimétrica e organocatálise.^{49b,54}

Dentre os diversos aminoácidos existentes, a L-prolina foi o mais estudado e aplicado em catálise assimétrica, sendo que as principais classes de derivados deste aminoácido utilizadas são prolinamidas, prolinaminas, prolina-tetrazóis, prolinamina-sulfonamidas, prolinamina-tiouréias e diarilprolinóis (Figura 9).⁵⁵ Os derivados da L-prolina foram capazes de catalisar e induzir assimetria em uma série de reações assimétricas, como reações aldólicas, adições de Michael, Diels-Alder, reação de Mannich, epoxidações, redução de cetonas, adição de reagentes organozinco a aldeídos e cetonas, substituição alílica catalisada por paládio, sendo estes apenas alguns exemplos.^{54,55,56}

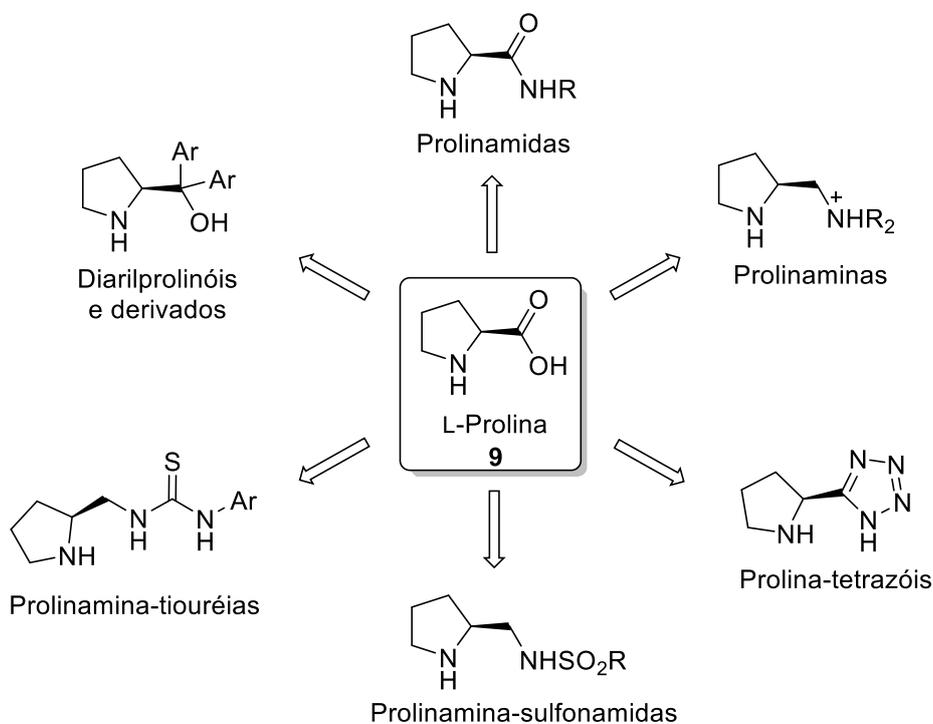


Figura 9. Exemplos de classes de compostos derivados da L-prolina aplicados à catálise assimétrica.

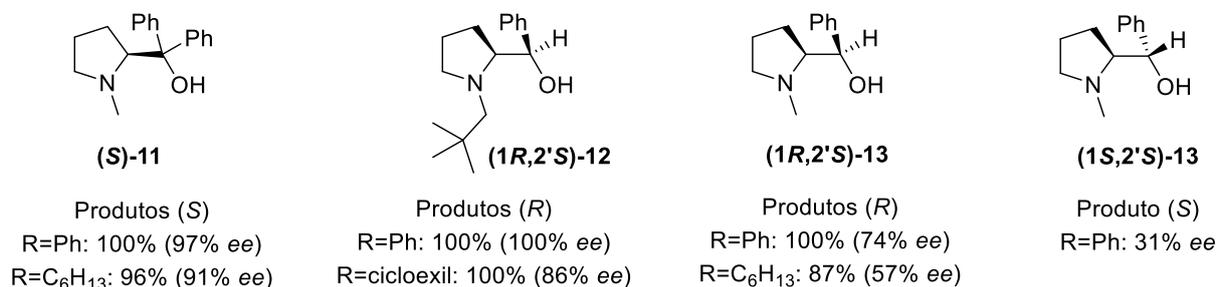
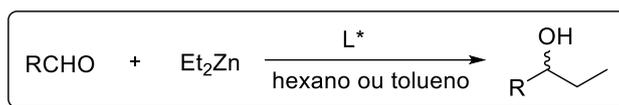
Outros aminoácidos também foram e ainda são alvos de estudos relacionados à catálise assimétrica. A seguir, são apresentados exemplos da utilização de aminoácidos e seus derivados na reação de adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a compostos carbonílicos e na reação aldólica estereosseletiva organocatalisada, que foram as reações utilizadas neste trabalho.

2.1.3.1 Aminoácidos e seus Derivados como Ligantes em Reações de Adição Enantiosseletiva de Reagentes Organozinco a Aldeídos

Conforme citado anteriormente, a primeira adição de dietilzinco a benzaldeído que levou ao produto com bom rendimento (76%) em um tempo reacional curto (3 h) foi reportada em 1979, sendo que o ligante utilizado foi um β -aminoálcool derivado do aminoácido L-prolina.²⁹ Apesar de não ser observada enantiosseleção, esta pesquisa impulsionou a química dos reagentes organozinco, que evoluiu muito com as pesquisas de Noyori e colaboradores. Diversas fontes de quiralidade são utilizadas para a síntese de ligantes cada vez mais eficientes, sendo que os aminoácidos constituem uma importante matéria-prima.

Kenso Soai é outro importante nome na catálise assimétrica e trabalhou, juntamente com seu grupo de pesquisa, com reações de adição de reagentes diorganozinco a aldeídos e também lançou mão dos aminoácidos para a síntese de alguns dos ligantes que sintetizou. Em 1987, Soai e colaboradores publicaram a síntese de pirrolidinilmetanóis derivados da L-prolina e sua aplicação em reações de adição de reagentes organozinco a aldeídos aromáticos e alifáticos.^{57,58}

Os ligantes (*S*)-**11** e (*1R,2'S*)-**12** (Esquema 13) foram extremamente eficientes na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído, levando ao (*S*) ou (*R*)-1-fenilpropan-1-ol, respectivamente, em excelentes enantiosseletividades e rendimentos. Ambos também foram eficientes na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos alifáticos. O ligante (*1R,2'S*)-**13** forneceu o (*R*)-1-fenilpropan-1-ol em um excelente rendimento e boa enantiosseletividade e levou a resultados moderados na adição de dietilzinco a um aldeído alifático (heptanal). Já o (*1S,2'S*)-**13** forneceu o (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com apenas 31% de excesso enantiomérico. A comparação entre as configurações absolutas dos ligantes e dos produtos que forneceram levaram à conclusão de que, quando dois centros assimétricos estão presentes, é a configuração absoluta do C1 que determina a configuração preferencial do produto.



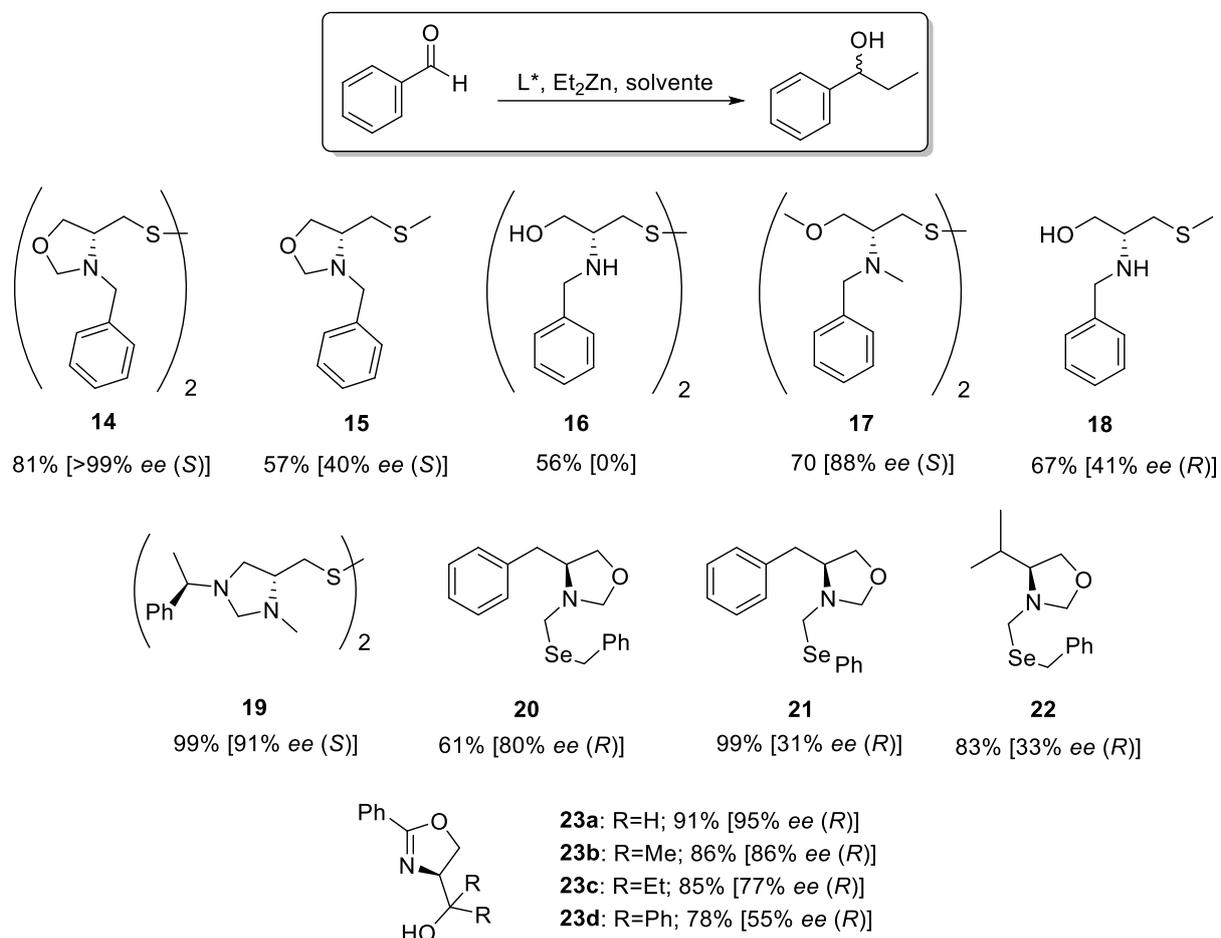
Esquema 13. Ligantes pirrolidinilmetanóis sintetizados derivados da L-prolina e sua aplicação em reações de adição de reagentes organozinco a aldeídos aromáticos e alifáticos.^{57,58}

Braga e colaboradores sintetizaram uma gama de ligantes quirais derivados de aminoácidos que foram eficientes na reação de adição de reagentes organozinco a aldeídos. O Esquema 14 apresenta alguns exemplos de derivados de aminoácidos sintetizados pelo grupo de pesquisa. Os ligantes **14-19** foram sintetizados a partir do aminoácido L-cisteína.⁵⁹ O ligante **14** é um dissulfeto oxazolidínico e levou ao (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com 81% de rendimento e excesso enantiomérico superior a 99%, estando presente no meio em apenas 2 mol%.^{59a,59b} Já o análogo sulfeto **15** levou ao produto com rendimento (57%) e enantiosseletividade (40%) inferiores.

Estes resultados estão de acordo com as observações feitas por Kellogg e colaboradores, que também estudaram a aplicação de ligantes sulfeto e dissulfeto nesta reação assimétrica.⁶⁰ O grupo sintetizou ligantes deste tipo a partir da efedrina e observou a formação de produtos com maiores excessos enantioméricos do que quando foram utilizados ligantes aminoálcoois análogos. Além disso, os ligantes dissulfeto mostraram-se mais eficientes na indução de assimetria do que os sulfetos. Este fato provavelmente é decorrente da forte ligação S-Zn formada ao ocorrer uma clivagem da ligação dissulfeto do ligante, conforme sugerem os resultados obtidos pelo grupo.

O dissulfeto **16**, substrato para a síntese dos compostos **14**, **17** e **18**, forneceu o produto em um rendimento moderado de 56%, mas não foi capaz de induzir assimetria, o que se deve à existência de três sítios de coordenação, sendo que dois ficam em lados opostos da molécula (OH e S-). Dessa forma, existe uma competição pela coordenação do átomo de zinco, levando ao produto racêmico.^{59c} O dissulfeto **17**, que possui os átomos de nitrogênio e oxigênio metilados, levou ao (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com 70% de rendimento e 88% de *ee*. Por possuir

o oxigênio metilado, a coordenação ocorre preferencialmente na porção dissulfeto, elevando a enantiosseletividade.



Esquema 14. Ligantes derivados de aminoácidos sintetizados por Braga e colaboradores aplicados à adição enantiosseletiva de dietilzinc a benzaldeído.

O sulfeto **18** levou ao outro enantiômero, o (*R*)-1-fenilpropan-1-ol, com 67% de rendimento e *ee* inferior, de 41%. Neste caso, houve preferência de coordenação do átomo de zinco ao oxigênio, tendo orientação espacial oposta no estado de transição, levando ao enantiômero (*R*). O excesso enantiomérico, porém, foi baixo, indicando que a fixação do ligante não foi tão eficiente quanto no caso do ligante **17**. Não foi observada indução de assimetria quando foram testados ligantes sulfetos, análogos ao composto **18**, com o nitrogênio ou o oxigênio metilados, mostrando que é necessária a presença de nitrogênio e oxigênio livres para que ocorra algum grau de enantiosseleção quando o enxofre encontra-se metilado.

Outro dissulfeto derivado da L-cisteína que foi eficiente na adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído é o composto **19**, que levou ao (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com 99% de rendimento e 91% de *ee*.^{59d} O ligante também levou a bons resultados na adição de dietilzinco a aldeídos alifáticos, sendo obtido 76% de *ee* ao utilizar o hexanal.

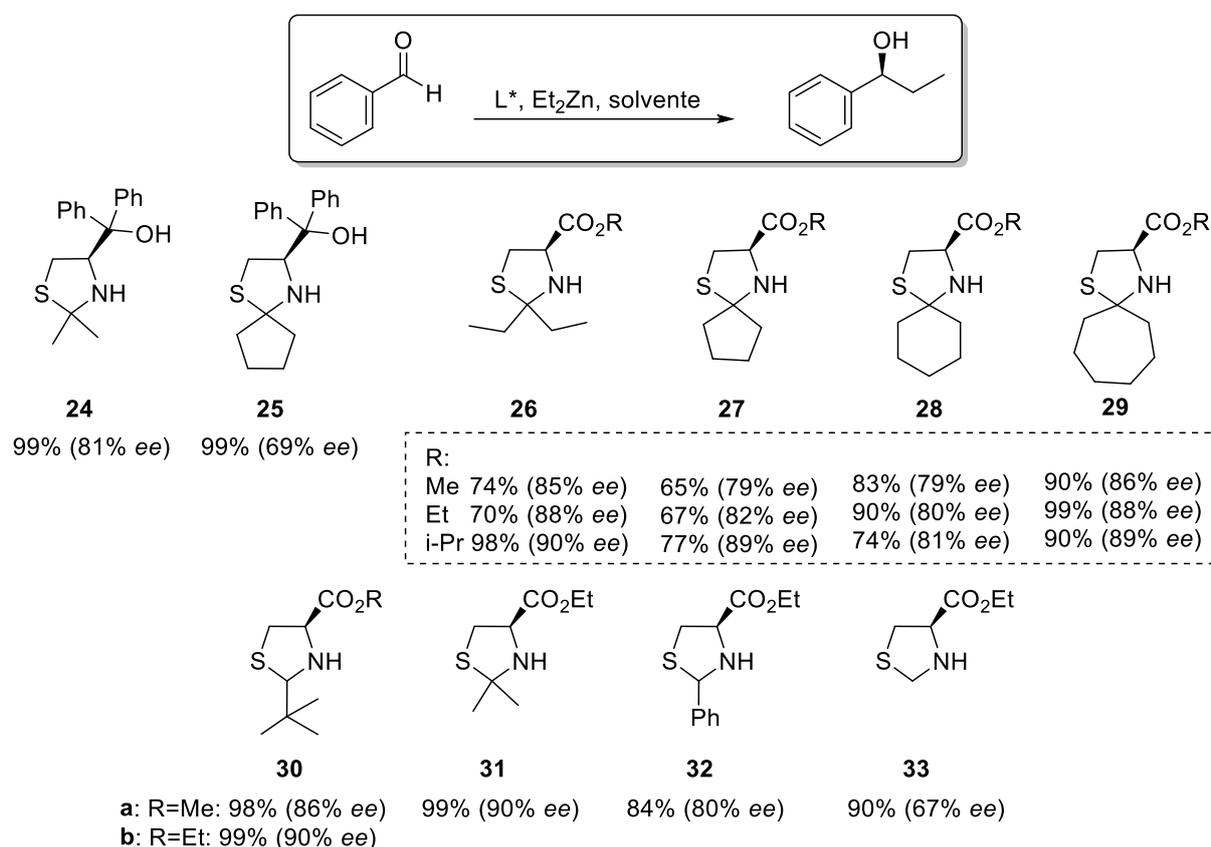
Os ligantes **20** e **21** são derivados do aminoácido L-fenilalanina e o ligante **22** do aminoácido L-valina, e possuem o núcleo oxazolidina e uma porção seleneto.^{59e} O ligante **20** levou ao (*R*)-1-fenilpropan-1-ol com 61% de rendimento e 80% de *ee*, mas pequenas modificações na estrutura do ligante levaram a uma grande diminuição na enantiosseletividade (ligantes **21** e **22**). Os autores propuseram um estado de transição contendo duas espécies de zinco, seguindo a linha de pesquisa de Noyori, onde os três heteroátomos presentes atuam como coordenantes.

Por fim, os ligantes oxazolínicos **23a-d** são derivados do aminoácido L-serina.^{59f} Foi avaliada a influência dos substituintes R na adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído. O melhor resultado foi obtido com o ligante **23a**, onde o enantiômero (*R*) foi obtido com 91% de rendimento e 95% de *ee*. A inserção de grupos com maior impedimento espacial levou ao decréscimo tanto do rendimento quanto da enantiosseletividade. No estado de transição proposto pelos autores, novamente estão presentes duas moléculas de dietilzinco que se coordenam aos átomos de nitrogênio do anel oxazolínico e ao oxigênio da hidroxila.

O Esquema 15 apresenta mais uma série de ligantes quirais derivados do aminoácido L-cisteína (**24-33**) que foram testados na reação de adição de dietilzinco a benzaldeído, levando ao álcool secundário quiral de configuração absoluta (*S*) em excessos enantioméricos e rendimentos de moderados a excelentes.⁶¹ Estes ligantes são derivados de ácidos tiazolidínicos, incluindo uma série de ésteres destes ácidos. Liu e colaboradores realizaram uma proposta de estado de transição envolvendo os ligantes aminoálcoois **24** e **25**, na qual os átomos coordenantes são o nitrogênio e o oxigênio.^{61a}

Em relação à série de ésteres de ácidos tiazolidínicos **26-29**, os autores observaram que, quanto maior o volume do grupo R (Me → Et → i-Pr), maior é o *ee* obtido.^{61b} Este fato indica que o grupo carbonila do éster participa da coordenação do dietilzinco no estado de transição, pois o volume do grupo próximo a ele afeta a enantiosseletividade. Também foi possível observar que os ligantes **26** e **29** forneceram produtos com *ee* superiores. Os autores explicam que, provavelmente, os substituintes dos anéis tiazolidínicos destes ligantes (duas etilas ou a cicloptila) possuem maior liberdade de movimentos do que os substituintes dos ligantes **27** (cicloptila) e **28** (cicloexila), tendo, assim, maior volume e causando maior impedimento espacial.

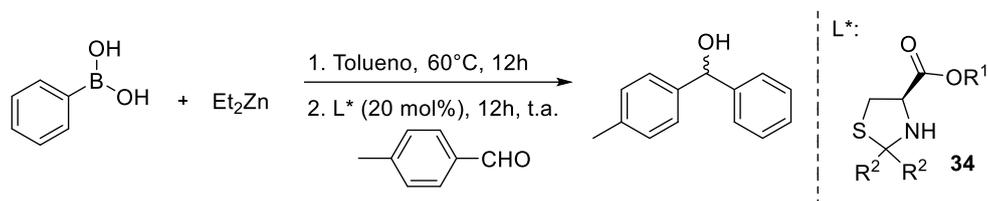
A influência do volume dos substituintes também foi observada na série de ésteres tiazolidínicos **30-33**.^{61c} Utilizando o ligante **30a**, o éster metílico, a enantiosseletividade foi inferior à quando foi utilizado o ligante **30b**, o éster etílico. Também, a enantiosseletividade decaiu para 67% quando se utiliza o ligante **33**, contendo hidrogênios como substituintes do anel tiazolidínico.



Esquema 15. Ligantes quirais tiazolidínicos derivados do aminoácido L-Cisteína testados na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído.⁶¹

Ésteres derivados de ácidos tiazolidínicos, sintetizados a partir do aminoácido L-cisteína, também já foram testados na reação de arilação enantiosseletiva de aldeídos. Braga e colaboradores descreveram a síntese deste tipo de ligante e sua aplicação na reação de transferência de fenila a *p*-tolualdeído utilizando a metodologia que emprega ácidos borônicos.^{43d} Na Tabela 1 estão apresentadas as variações na estrutura do ligante **34**, bem como os rendimentos e excessos enantioméricos obtidos para o produto diarilmetanol quiral, que chegaram a 97 e 81%, respectivamente. A variação dos grupos R¹ e R² influenciou fortemente na enantiosseletividade e o melhor resultado foi obtido ao utilizar o ligante **34h**, com os substituintes mais volumosos.

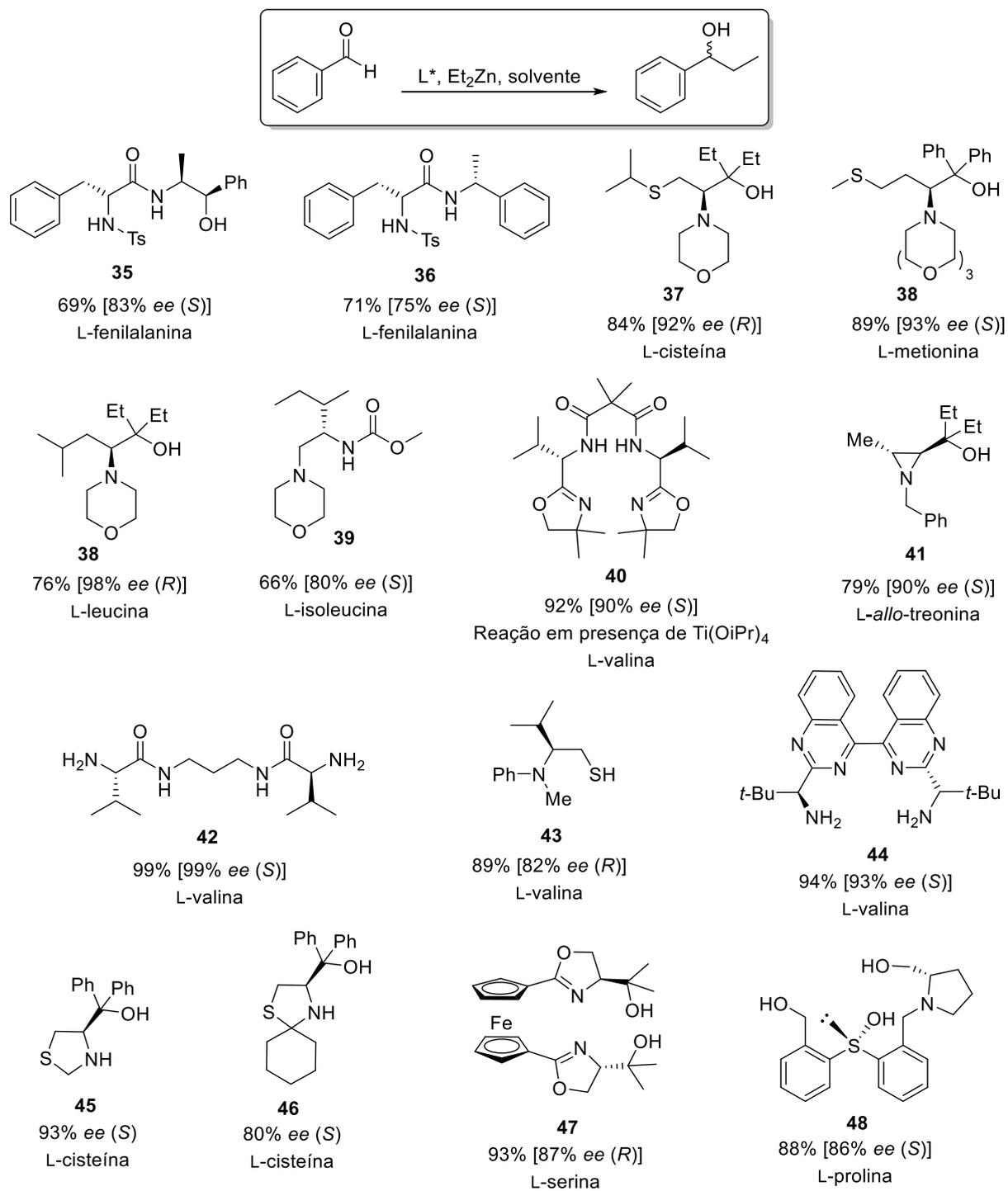
Tabela 1. Ésteres derivados de ácidos tiazolidínicos testados por Braga e colaboradores na reação de transferência enantiosseletiva de grupo fenila a *p*-tolualdeído.



| Ligante | R ¹ | R ² | Redimento (%) ^a | <i>ee</i> (%) ^b |
|-----------------|----------------|--|----------------------------|----------------------------|
| 34 ^a | Me | H | 88 | 15 |
| 34b | Me | Me | 93 | 0 |
| 34c | Me | Et | 94 | 56 |
| 34d | Me | -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ - | 91 | 21 |
| 34e | Et | <i>n</i> -Bu | 91 | 65 |
| 34f | <i>i</i> -Pr | Et | 95 | 51 |
| 34g | <i>i</i> -Pr | Et | 93 | 75 |
| 34h | <i>i</i> -Pr | <i>n</i> -Bu | 97 | 81 |

^aRendimento isolado. ^bDeterminado por CLAE.

O Esquema 16 apresenta mais alguns exemplos de ligantes derivados de aminoácidos que foram eficientes na reação de adição enantiosseletiva de reagentes diorganozinco a aldeídos.⁶² Abaixo da estrutura de cada ligante estão apresentados o rendimento, o excesso enantiomérico e a configuração absoluta obtidos para o produto da reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído, bem como o nome do aminoácido do qual o ligante é derivado.

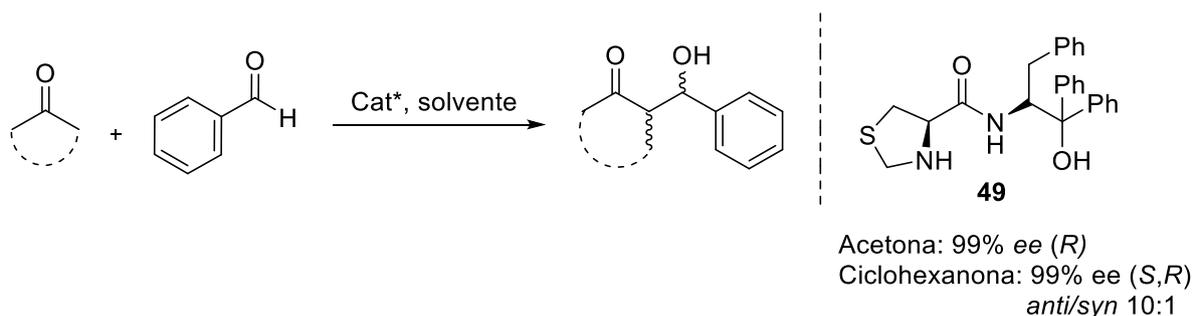


Esquema 16. Exemplos de ligantes derivados de aminoácidos eficientes na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído.

2.1.3.2 Aminoácidos e seus Derivados como Organocatalisadores em Reações Aldólicas Estereosseletivas

Conforme citado anteriormente, a primeira reação aldólica altamente estereosseletiva foi catalisada pelo aminoácido L-prolina (Esquema 10). Desde então, este aminoácido passou a ser extensamente estudado como organocatalisador em reações aldólicas e em diversas outras, como, por exemplo, reação de Michael, Mannich, Diels-Alder e funcionalizações de compostos carbonílicos.⁶³ Modificações foram realizadas na estrutura da L-prolina objetivando o aumento da sua eficiência, e também outros aminoácidos passaram a ser utilizados como substratos para a síntese de organocatalisadores, ampliando ainda mais as possibilidades deste ramo da química orgânica.^{47a,64} A Figura 10 apresenta exemplos de organocatalisadores derivados de aminoácidos, da L-prolina em sua maioria, que foram eficientes em reações aldólicas estereosseletivas.^{7, 47, 56, 63, 64, 65}

Cabe destacar o organocatalisador **49**, que foi desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa. É um derivado do aminoácido L-cisteína e foi eficiente na catálise e indução de assimetria na reação aldólica entre cetonas e aldeídos aromáticos, sendo que alguns exemplos estão apresentados no Esquema 17.⁶⁶ Ao utilizar acetona como substrato, o produto de configuração absoluta (*R*) foi obtido com 99% de excesso enantiomérico. Ao utilizar ciclohexanona, o produto (*S,R*) foi obtido também com 99% de *ee*, em uma razão diastereomérica de 10:1, sendo *anti* o produto majoritário.



Esquema 17. Organocatalisador tiazolidínico aplicado em reações aldólicas estereosseletivas.⁶⁶

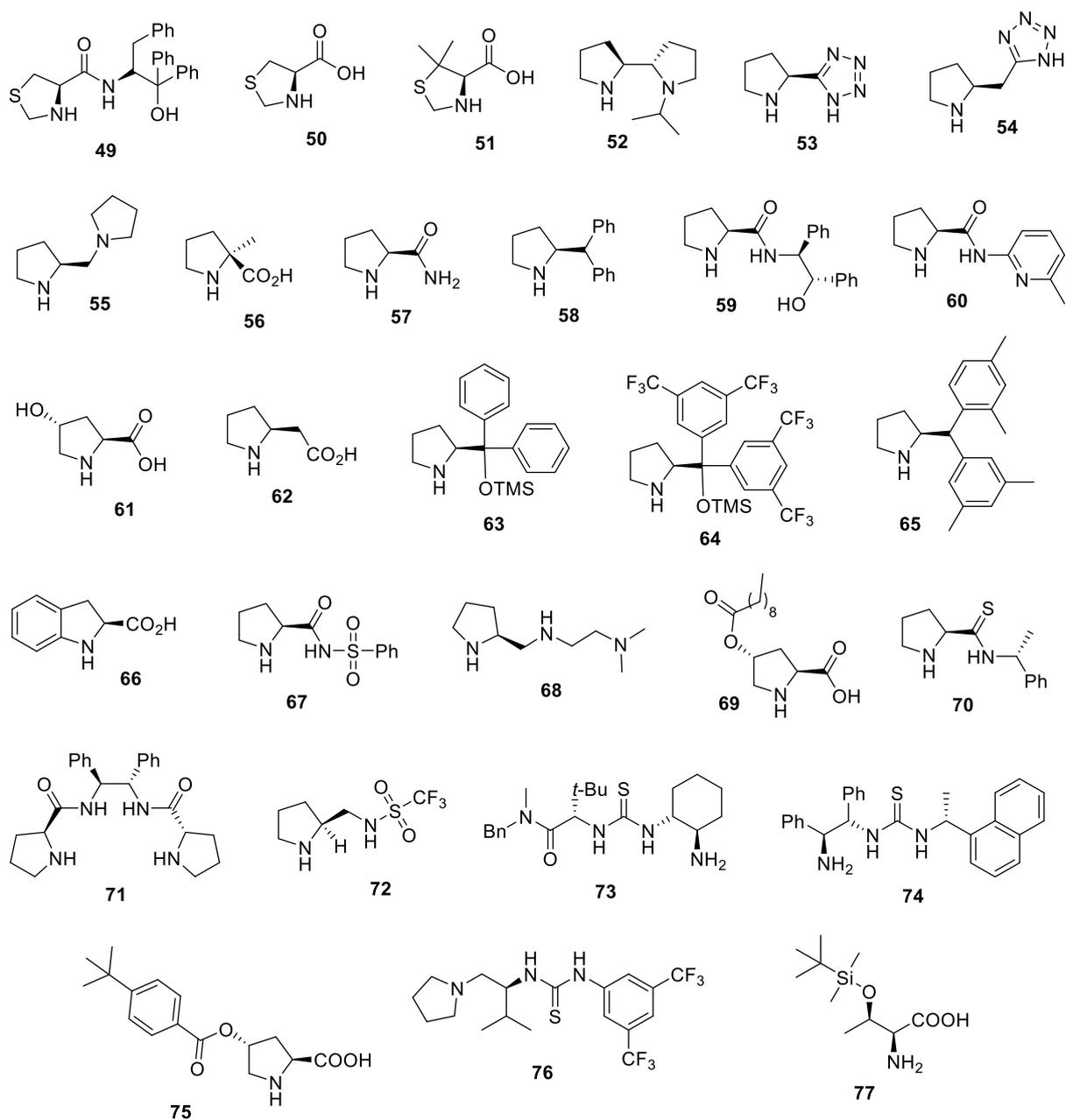


Figura 10. Exemplos de organocatalisadores derivados de aminoácidos que foram eficientes em reações aldólicas estereosseletivas.

2.2 LÍQUIDOS IÔNICOS

Líquidos iônicos são atualmente definidos como sais orgânicos que apresentam temperatura de fusão inferior a 100 °C, possuindo uma estrutura iônico-molecular.^{10,67} Em 1914 foi reportada pela primeira vez a obtenção de um líquido iônico que encontra-se no estado líquido à temperatura ambiente, o nitrato de etilamônio ([EtNH₃][NO₃]), preparado

através da reação de etilamina com ácido nítrico concentrado, apresentando temperatura de fusão de 12-14°C.⁶⁸

Estes compostos tendem a apresentar pressão de vapor não mensurável, podendo ser negligenciada, e alta estabilidade térmica, sendo considerados solventes ambientalmente amigáveis se comparados aos solventes orgânicos convencionais, que apresentam altas pressões de vapor, sendo amplamente estudada a utilização destes compostos como solventes para diversas reações.^{10,68,69}

Outra vantagem que torna os líquidos iônicos atrativos para serem utilizados como meios reacionais é que dissolvem uma grande quantidade de compostos orgânicos e inorgânicos, incluindo complexos organometálicos, e são miscíveis com determinados solventes orgânicos e imiscíveis com outros, podendo ser utilizado um sistema homogêneo ou heterogêneo. Adicionalmente, existe a possibilidade de modular características como ponto de fusão, viscosidade e lipo/hidrofobicidade através de pequenas modificações estruturais. Além de os líquidos iônicos propiciarem o desenho de um solvente específico para cada reação,⁷⁰ existe a possibilidade de reciclá-los justamente devido à sua característica de miscibilidade ajustável.^{10,12}

A Figura 11 apresenta as estruturas das principais classes de cátions e ânions utilizados para a composição de líquidos iônicos.⁷¹ Os grupos R podem ser uma infinita variedade de moléculas orgânicas, dependendo da finalidade do líquido iônico a ser sintetizado.

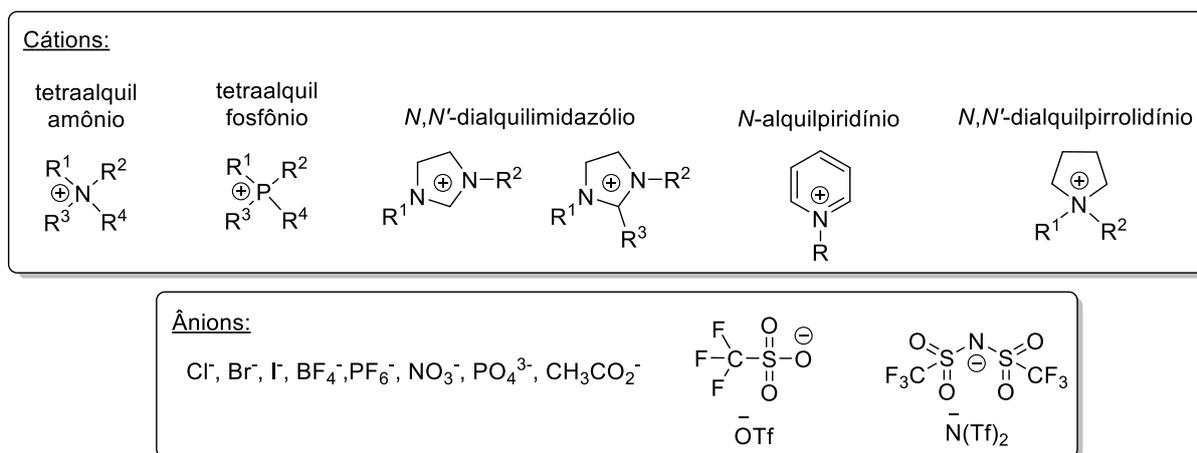


Figura 11. Principais classes de cátions e ânions que compõem os líquidos iônicos.

A grande variedade de líquidos iônicos possíveis de serem sintetizados levou ao desenvolvimento de líquidos iônicos com funções específicas, como os líquidos iônicos

quirais, utilizados como ligantes e catalisadores em síntese assimétrica, sendo este o tema principal desta revisão bibliográfica (item 2.2.1).^{10b-c,11a,12,72} O termo *task specific ionic liquids* (TSIL) foi introduzido pela primeira vez por Davis Jr. e Forrester, e refere-se a líquidos iônicos nos quais foram incorporados grupos funcionais ao cátion, ao ânion ou a ambos com uma finalidade, para interagir de uma determinada forma com os substratos das reações.⁷³ Estes líquidos iônicos com funções específicas também são denominados como líquidos iônicos funcionalizados.

2.2.1 Líquidos Iônicos em Catálise Assimétrica

O principal objetivo de sintetizar ligantes e catalisadores quirais iônicos é possibilitar a reciclagem dos mesmos. Pode ser utilizado um solvente iônico para atuar como um suporte solúvel ou heterogêneo (no caso de sistemas reacionais bifásicos), ou pode-se valer das características do composto iônico quiral para separá-lo do meio reacional por diferença de solubilidade.¹⁰

Os líquidos iônicos possuem um grau de organização mais elevado do que os líquidos convencionais, chegando a possuir comportamento próximo ao de polímeros no caso dos líquidos iônicos que possuem o cátion 1-metilimidazólio, devido às ligações de hidrogênio presentes, que induzem direcionalidade estrutural, somadas às forças eletrostáticas e de van der Waals.^{11b,c} Assim, estes compostos podem formar canais organizados com ânions e cátions em diferentes distribuições, dependendo da estrutura do líquido iônico, formando agregados supramoleculares. A maior parte dos líquidos iônicos possui um grau de organização que fica entre o dos líquidos clássicos e o dos cristais líquidos, e este elevado grau de organização levou os químicos orgânicos sintéticos a pensarem na utilização destes solventes em síntese assimétrica.

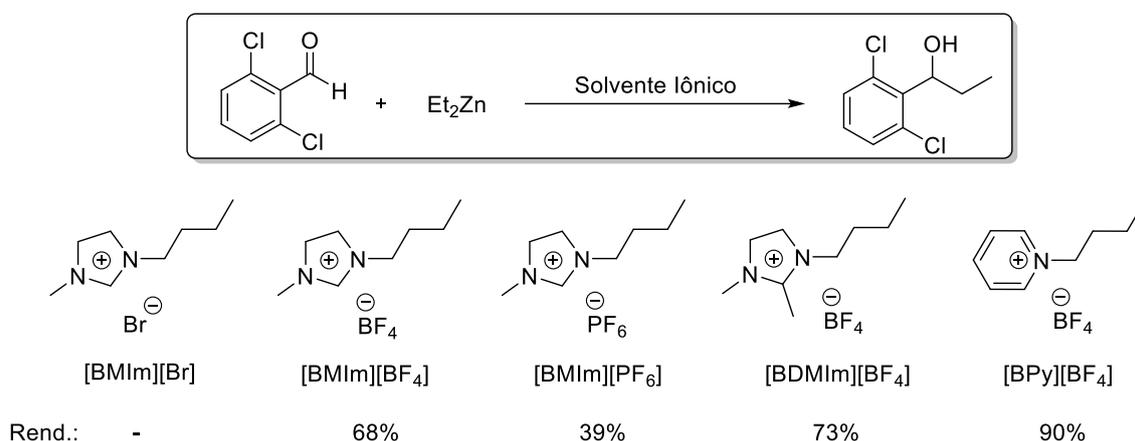
Nos itens a seguir, serão abordados alguns exemplos de reações assimétricas catalisadas por compostos iônicos e/ou realizadas em meio iônico. O enfoque será dado às reações assimétricas de interesse para este trabalho.

2.2.1.1 Líquidos Iônicos em Reações de Adição Enantiosseletiva de Reagentes Diorganozinco a Aldeídos

Em 2004, foi reportada pela primeira vez a utilização da química de líquidos iônicos na alquilação de aldeídos com dietilzinco.⁷⁴ Diferentes líquidos iônicos foram testados como

solventes para as reações de alquilação: [BMIm][Br], [BMIm][BF₄], [BMIm][PF₆], [BDMIIm][BF₄] e [BPy][BF₄] (ver Esquema 18). [BMIm][Br] não pôde ser utilizado como solvente da reação devido à formação de carbeno ao entrar em contato com Et₂Zn. A formação de carbeno não foi observada ao utilizar [BMIm][BF₄] cuidadosamente purificado, que pôde ser utilizado como solvente para a reação de alquilação. Dentre os solventes, o [BPy][BF₄] foi o que levou aos maiores rendimentos, sendo de 90% para a adição de dietilzinco a 2,6-diclorobenzaldeído.

O solvente [BPy][BF₄] pôde ser reciclado pelo menos quatro vezes na reação de adição de dietilzinco a benzaldeído com uma pequena perda de rendimento, sendo que o produto foi extraído com éter etílico a partir da fase iônica e os sais inorgânicos de zinco formados foram removidos por filtração após a adição de diclorometano ao solvente iônico, que foi seco sob vácuo a 100 °C antes de cada novo ciclo reacional.



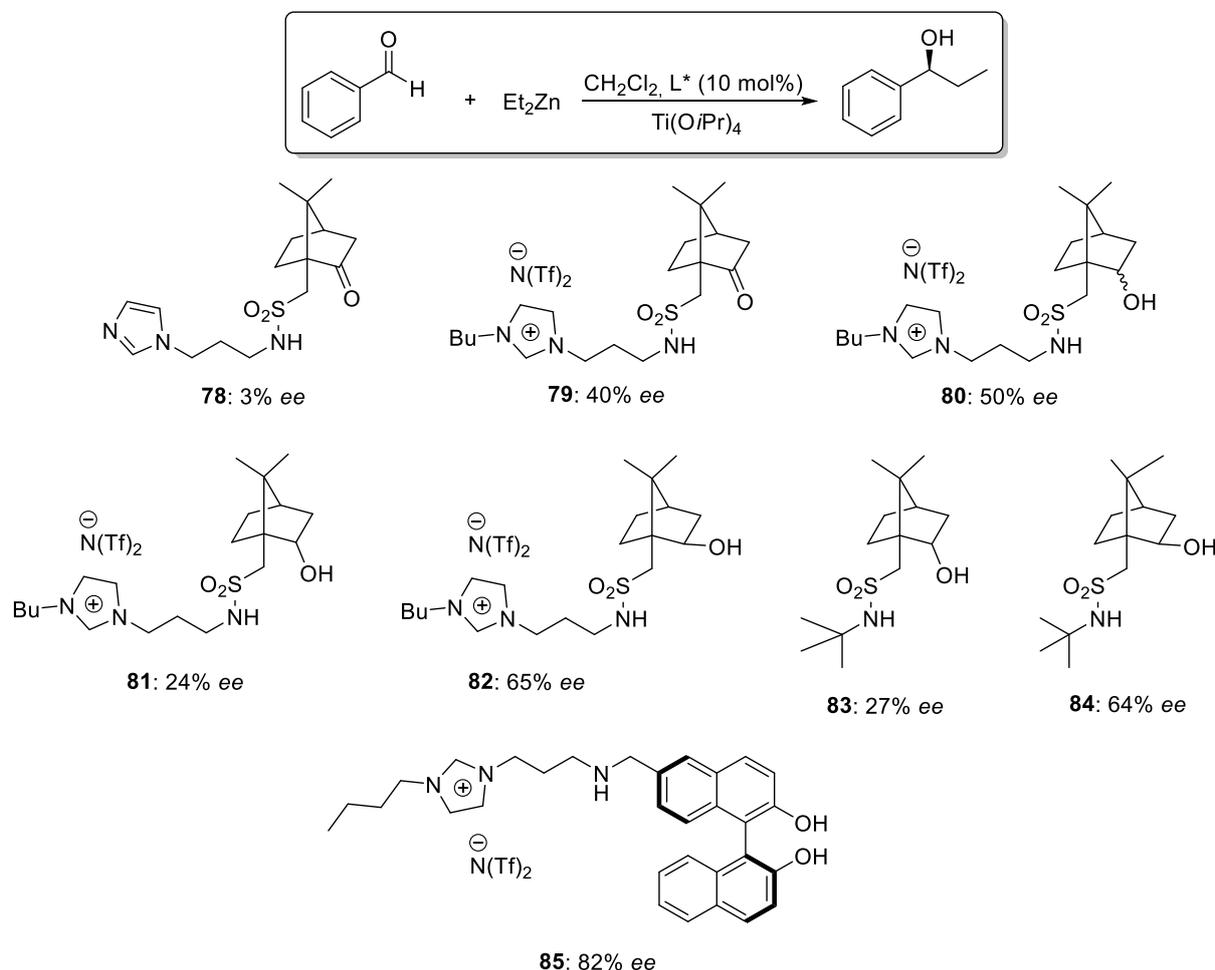
Esquema 18. Líquidos iônicos como solventes para a adição de reagentes organozinco a aldeídos.⁷⁴

Após este trabalho, Moreau e colaboradores reportaram a primeira adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído utilizando ligantes iônicos, em presença de tetraisopropóxido de titânio (Ti(O*i*Pr)₄). O grupo reportou a síntese de líquidos iônicos quirais e análogos não iônicos contendo canforsulfonamidas⁷⁵ (**78-84**) e contendo a unidade BINOL⁷⁶ (**85**) e a sua aplicação na reação citada (ver Esquema 19). O solvente utilizado foi não iônico, diclorometano, e foram adicionados 10 mol% dos ligantes quirais.

Em relação aos ligantes canforsulfonamida, todos levaram ao produto em rendimento quantitativo. O precursor não iônico **78** foi menos eficiente na indução de assimetria do que o seu análogo iônico **79**. A estereoquímica *exo/endo* do grupo hidroxila dos demais ligantes

influenciou fortemente no *ee* do produto. Os derivados do isoborneol (*exo*-borneol, **82** e **84**) levaram ao produto com maior enantiosseletividade do que seus diastereoisômeros *endo* (**81** e **83**) e do que o composto **80**, constituído de uma mistura dos compostos **81** e **82**. Observa-se que os análogos não iônicos **83** e **84** induziram a mesma enantiosseletividade que os compostos iônicos **81** e **82**, porém, os ligantes iônicos trazem a possibilidade de reciclagem, sendo que os compostos **79**, **80** e **82** puderam ser reciclados pelo menos três vezes sem perda de rendimento e enantiosseletividade.

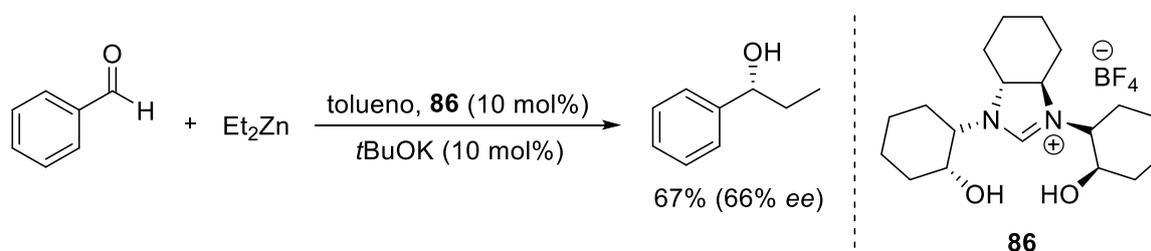
O líquido iônico quirais **85** levou ao produto em rendimento quantitativo e 82% de *ee*, sendo que pôde ser reciclado pelo menos três vezes sem perda de rendimento e enantiosseletividade.



Esquema 19. Líquidos iônicos quirais utilizados como ligantes na adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído em presença de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$.

Wilhelm e colaboradores reportaram, em 2006, a síntese de líquidos iônicos quirais precursores de ligantes carbenos para a adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído.⁷⁷

Foram utilizados solventes não iônicos e diferentes bases. O precursor **86** levou à obtenção do produto em rendimento e enantiosseletividade moderados, nas condições reacionais apresentadas no Esquema 20. Sem a presença de base, não foi observada a formação de produto.



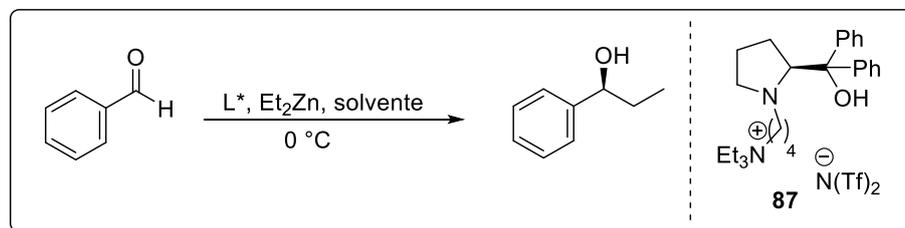
Esquema 20. Líquido iônico quiral como precursor de ligante carbeno para a adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído.

Em 2008, Lombardo e colaboradores reportaram a primeira adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos realizada em meio iônico, utilizando líquidos iônicos quirais como ligantes (Esquema 21).⁷⁸ O grupo sintetizou uma série de ligantes derivados do difenilprolinol, inspirados nos ligantes desenvolvidos por Soai e colaboradores (Esquema 13), contendo uma porção iônica. Diferentes solventes foram testados utilizando 10 mol% do ligante **87**. É possível observar que o meio reacional influenciou na indução de assimetria, uma vez que os *ees* variaram bastante com a mudança do ambiente iônico, sendo que a menor enantiosseletividade foi observada quando um solvente não iônico (hexano) foi utilizado, e a maior indução de assimetria ocorreu ao utilizar o solvente $[\text{BMPy}][\text{N}(\text{Tf})_2]$.

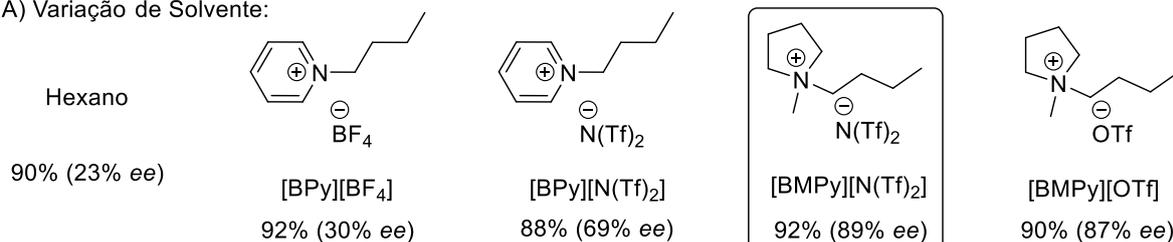
O número de carbonos espaçadores entre a porção quiral e a iônica também teve influência na enantiosseletividade. Utilizando o solvente $[\text{BMPy}][\text{N}(\text{Tf})_2]$, ao utilizar os ligantes **89** (três carbonos espaçadores) e **90** (seis carbonos espaçadores), os *ees* obtidos para o produto foram inferiores ao obtido com o ligante **87**. O ligante sintetizado por Soai e colaboradores, **11**, também foi testado neste meio reacional, e levou a uma menor indução de assimetria do que a encontrada em solvente não iônico (97%, Esquema 13), e inferior à obtida utilizando o ligante iônico **87** em meio iônico.

Foi avaliada a possibilidade de reciclagem do composto **87** e do solvente $[\text{BMPy}][\text{N}(\text{Tf})_2]$. Para isso, foi desenvolvido um protocolo para a remoção dos sais inorgânicos de zinco formados. Ao final das reações, adicionou-se solução aquosa do sal dissódico do ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), a mistura reacional foi lavada com água e o produto (juntamente com subprodutos e substratos restantes) foi extraído com éter

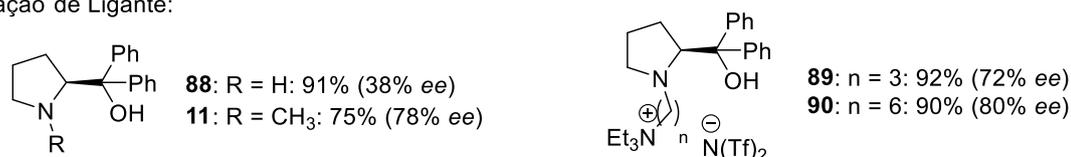
etílico. O líquido iônico contendo o ligante foi seco sob vácuo e aquecimento para sua reutilização. Foi possível realizar a reciclagem do meio reacional, juntamente com o ligante, pelo menos 10 vezes sem perda significativa de rendimento e enantiosseletividade.



A) Variação de Solvente:

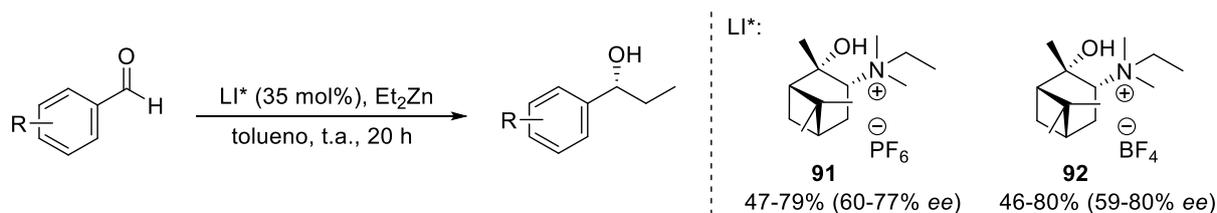


B) Variação de Ligante:



Esquema 21. Adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído: A) utilizando o ligante **87** e variando o solvente; B) utilizando o solvente [BMPy][N(Tf)₂] e variando o ligante.

Malhotra e colaboradores reportaram, em 2009, a síntese de líquidos iônicos quirais derivados do α -pineno e sua aplicação como catalisadores de transferência de fase na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos aromáticos (Esquema 22).⁷⁹ Os autores consideraram catálise por transferência de fase porque foi necessária a utilização de grande quantidade do líquido iônico quiral, 35 mol%, para a obtenção de rendimentos e enantiosseletividades mais satisfatórios, sendo também considerado como um co-solvente. Assim, o sistema bifásico é constituído por tolueno e pelo LIQ. Variando o aldeído, foram obtidos álcoois secundários quirais com rendimentos e enantiosseletividades de moderados a bons. Os autores não exploraram a possibilidade de reciclagem dos líquidos iônicos quirais utilizados.

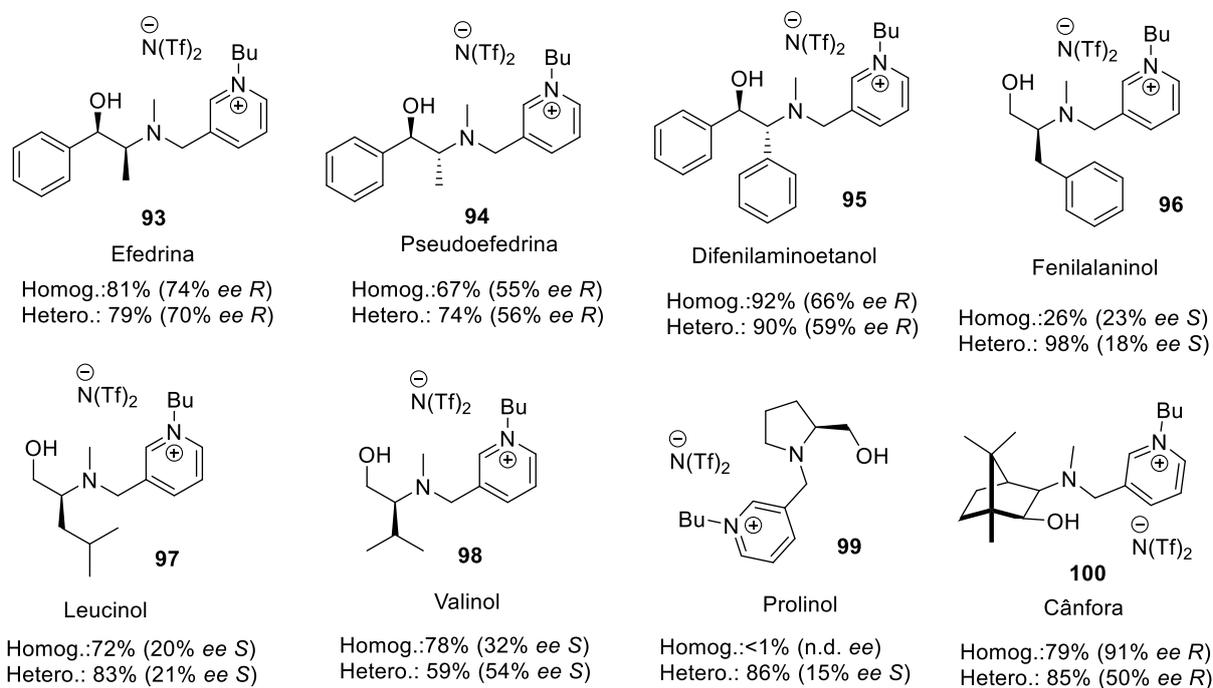
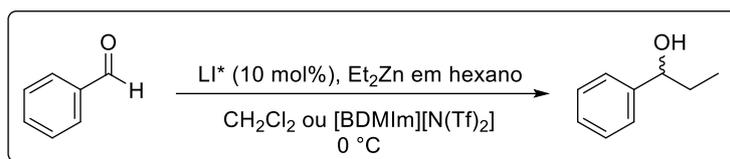


Esquema 22. Líquidos iônicos quirais derivados do α -pineno e sua aplicação como catalisadores de transferência de fase na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos aromáticos.

Em 2013, Bica e colaboradores reportaram a síntese de diversos líquidos iônicos quirais coordenantes derivados de diferentes aminoálcoois comercialmente disponíveis como fontes de assimetria: efedrina, pseudoefedrina, difenilaminoetanol, fenilalaninol, leucinol, valinol, prolinol e cânfora (ver Esquema 23).⁸⁰ Os testes de adição de dietilzinco a benzaldeído foram conduzidos em meio homogêneo (diclorometano) e heterogêneo ([BDMIIm][N(Tf)₂]/hexano, sendo o hexano proveniente da solução de Et₂Zn), utilizando 10 mol% dos líquidos iônicos quirais.

Os resultados obtidos utilizando cada ligante em cada meio reacional estão apresentados no Esquema 23. De uma maneira geral, os rendimentos foram superiores em meio heterogêneo, e as enantiosseletividades foram equiparáveis, exceto no caso do LIQ derivado da cânfora (**100**), que levou ao produto em excelente *ee* (91%) em meio homogêneo e em *ee* moderado (50%) em meio heterogêneo.

Foi avaliada a possibilidade de reciclagem dos líquidos iônicos nas reações realizadas em meio heterogêneo, com o LIQ **93**. Ao final das reações, foi adicionada solução aquosa de HCl 1M, formando um sistema trifásico, e o produto manteve-se na fase do hexano, sendo extraído mais três vezes com este solvente. Os líquidos iônicos foram extraídos da fase aquosa com diclorometano, secos com Na₂SO₄, filtrados e secos sob pressão reduzida antes de cada novo ciclo reacional. Embora excelentes conversões tenham sido observadas em cinco ciclos consecutivos, a enantiosseletividade sofreu um grande decréscimo no terceiro ciclo para 16%.

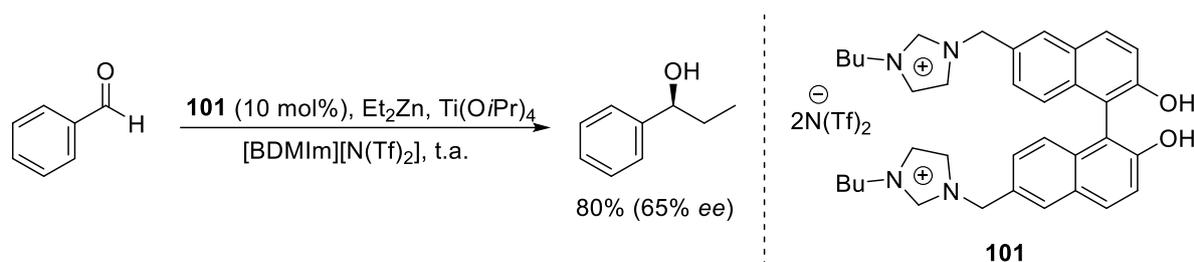


Esquema 23. Líquidos iônicos quirais derivados de diferentes aminoálcoois comercialmente disponíveis e sua aplicação na adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído em meio homogêneo (diclorometano) e heterogêneo ([BDMIIm][N(Tf)₂]/hexano).

Schmitzer e colaboradores sintetizaram uma série de líquidos iônicos quirais derivados do BINOL e realizaram o estudo das propriedades termofísicas dos mesmos (análise termogravimétrica – TGA – e calorimetria exploratória diferencial – DSC).⁸¹ A partir destes estudos, os autores decidiram utilizar em catálise assimétrica os líquidos iônicos quirais contendo N(Tf)₂ como ânion, uma vez que apresentaram menores valores de temperatura de transição vítrea (T_g), o que, provavelmente, significa que possuem também menor viscosidade.

Dessa forma, foram selecionados alguns dos líquidos iônicos quirais sintetizados para serem testados como ligantes na adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído, em meio iônico, em presença de Ti(OiPr)₄. Foram testados dois solventes iônicos, [BDMIIm][N(Tf)₂] e [BDMIIm][N(Tf)₂], sendo que o primeiro levou a rendimento e enantiosseletividade bastante inferiores. Utilizando o solvente [BDMIIm][N(Tf)₂], os ligantes foram testados na referida reação, levando ao álcool secundário quiral de configuração

absoluta (*S*) em bons rendimentos e *ees* moderados. O Esquema 24 apresenta o ligante que forneceu os melhores resultados e que pôde ser reciclado, juntamente com o solvente iônico, três vezes, sem perda de rendimento e *ee*. Para realizar a reciclagem, as reações foram terminadas pela adição de solução aquosa de H₂SO₄ 1M, o produto foi extraído com hexano e os líquidos iônicos foram extraídos da fase aquosa com diclorometano, lavados com água MiliQ e secos sob vácuo antes de cada novo ciclo reacional.



Esquema 24. Adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído utilizando LIQ como ligante e [BDMIm][N(Tf)₂] como solvente, em presença de Ti(O*i*Pr)₄.

Sun e colaboradores, em 2016, reportaram a síntese de uma série de complexos de rutênio, contendo ligantes quirais, imobilizados em sílica e a aplicação destes materiais à adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos.⁸² As reações foram realizadas em tolueno, e o álcool secundário quiral de configuração absoluta (*R*) pôde ser obtido em excelentes rendimentos e enantiosseletividades, porém, a reciclagem do material não foi possível neste solvente, mas foi possível ao utilizar o líquido iônico [BMIm][NO₃].

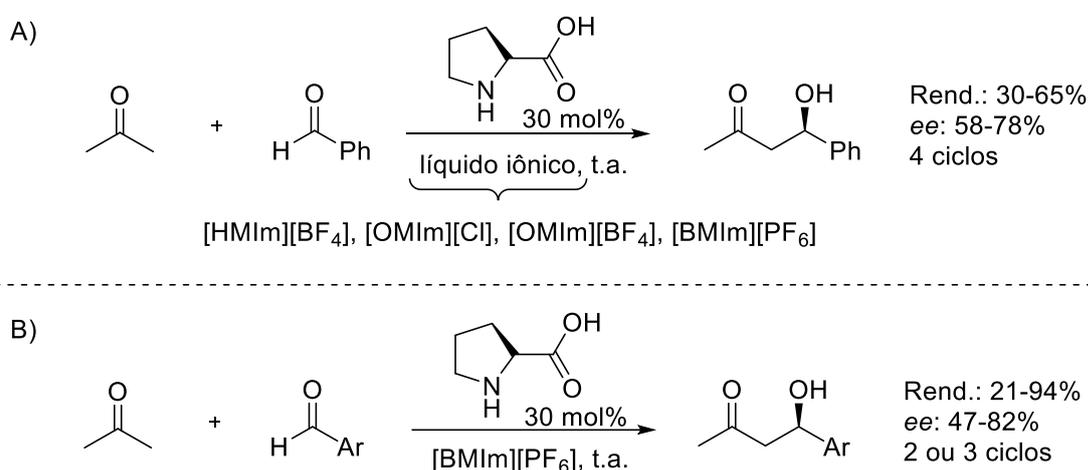
Pesquisas na literatura sobre a aplicação da química de líquidos iônicos na reação de adição enantiosseletiva de reagentes dialquilzinco a aldeídos forneceu apenas os trabalhos apresentados neste item, sendo importante a realização de mais pesquisas nesta área, uma vez que é uma reação de grande importância para a química orgânica sintética.

2.2.1.2 Líquidos Iônicos em Reações Aldólicas Estereosseletivas Organocatalisadas

Em contraste com a reação assimétrica da qual trata o item acima, uma das reações na qual foi muito estudada a utilização de líquidos iônicos é a adição aldólica assimétrica, podendo ser encontrado na literatura um número significativo de trabalhos. Dessa forma, esta revisão irá apresentar apenas alguns exemplos representativos desta área da química orgânica.

Um dos primeiros trabalhos sobre a reação aldólica assimétrica envolvendo líquidos iônicos foi publicado em 2002, por Loh e colaboradores.⁸³ Neste trabalho, o grupo explorou a

reação aldólica entre propanona e benzaldeído em diferentes líquidos iônicos, utilizando o aminoácido L-prolina como organocatalisador (Esquema 25A). Os solventes testados foram [HMIm][BF₄], [OMIm][Cl], [OMIm][BF₄] e [BMIm][PF₆], e levaram ao produto em rendimentos moderados de 30 a 65% e enantiosseletividades de 58 a 78%. Estes resultados são comparáveis ou superiores aos obtidos nesta reação quando o solvente foi DMSO, utilizado como solvente de referência. Modificando os aldeídos utilizados, os *ees* chegaram até 89%. Por ser polar, o catalisador L-prolina apresentou interação forte com líquidos iônicos, podendo ser reutilizado quatro vezes sem perda significativa de rendimento e excesso enantiomérico, sendo [BMIm][PF₆] o solvente utilizado para os testes de reciclagem. Ao final das reações, os produtos foram extraídos com éter etílico e o líquido iônico, contendo o catalisador, foi separado por decantação, podendo ser reutilizado.



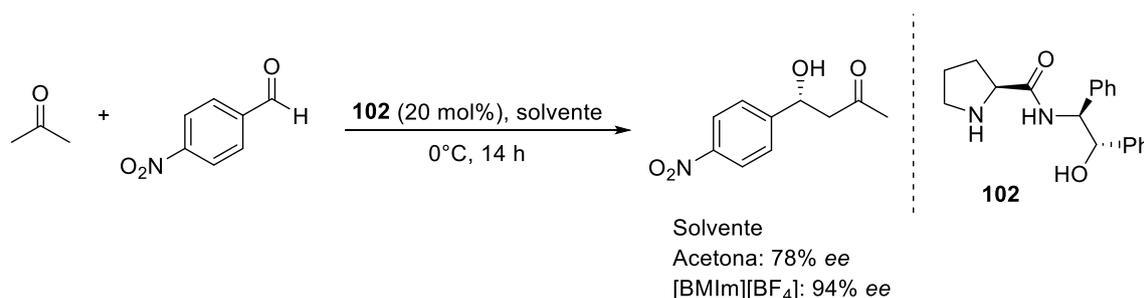
Esquema 25. Reação aldólica entre propanona e benzaldeído em líquidos iônicos, utilizando o aminoácido L-prolina como organocatalisador.

No mesmo ano, Toma e colaboradores relataram seus estudos referentes à adição de propanona a diferentes aldeídos aromáticos, em [BMIm][PF₆], utilizando também L-prolina como catalisador (Esquema 25B).⁸⁴ Os rendimentos obtidos variaram de 21 a 94% e os *ees* de 47 a 82%. O solvente, contendo o catalisador imobilizado, foi reutilizado duas ou três vezes sem perdas significativas de rendimento e enantiosseletividade, exceto quando foram utilizados o *o*-nitro e o *p*-ciano benzaldeídos, nos quais foi observada significativa diminuição no *ee* dos produtos. A influência da quantidade de catalisador utilizada também foi estudada, sendo que não houve perda de *ee* quando a quantidade foi diminuída de 30 para 1 mol%, utilizando *p*-CF₃-benzaldeído como substrato.

A partir destes trabalhos, uma grande quantidade de artigos foi publicada envolvendo a reação aldólica estereosseletiva e a reciclagem do catalisador com o auxílio de líquidos iônicos.^{12e,85} Os catalisadores foram tornando-se cada vez mais sofisticados, passando a possuir uma porção iônica na sua estrutura para aumentar a sua interação com o solvente iônico, o que aumenta a possibilidade de reciclagem, e pode aumentar até mesmo os excessos enantioméricos obtidos. Novamente, a maior parte destes trabalhos reporta a síntese de organocatalisadores derivados do aminoácido L-prolina.

Gong e colaboradores reportaram um considerável aumento na eficiência de um organocatalisador quirais em meio iônico em relação à sua eficiência em meio orgânico convencional.⁸⁶ A prolinamida **102** (Esquema 26) foi utilizada como organocatalisador na reação aldólica enantiosseletiva envolvendo acetona e *p*-nitrobenzaldeído, em meio orgânico convencional e em líquidos iônicos, sendo que o *ee* obtido em meio iônico foi significativamente superior ao obtido quando a própria acetona foi utilizada como solvente. A variação de aldeídos, entre aromáticos e alifáticos, possibilitou a obtenção de uma gama de β-hidroxicetonas quirais em rendimentos de 46-85% e enantiosseletividades de 91-99%.

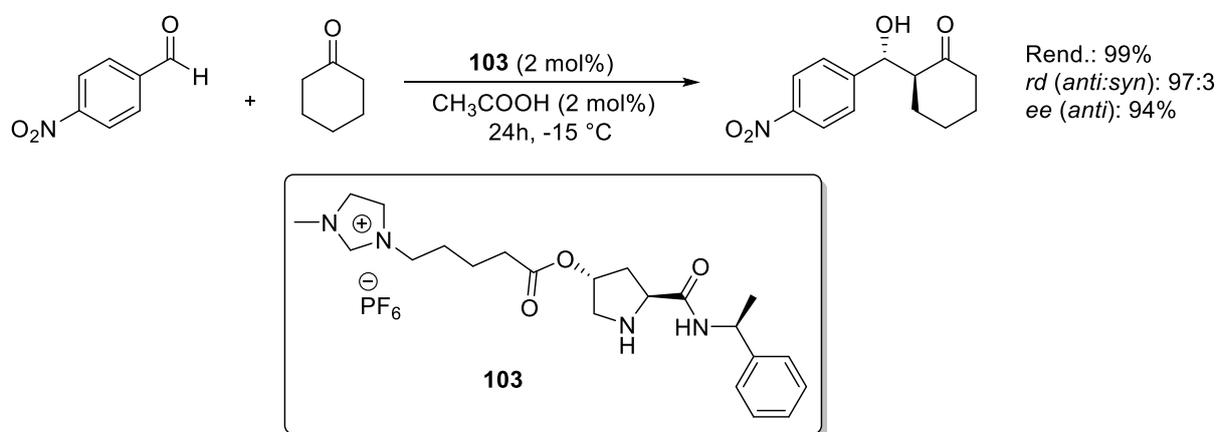
A possibilidade de reciclagem do solvente iônico e do organocatalisador foi avaliada para a reação aldólica entre acetona e *p*-CF₃-benzaldeído, em [BMIm][BF₄]. O solvente e o catalisador puderam ser reciclados duas vezes sem perda de rendimento e enantiosseletividade. No quarto ciclo reacional (terceira reciclagem) foi observada uma significativa queda no rendimento, mas não no *ee*.



Esquema 26. Reação aldólica enantiosseletiva realizada em meio orgânico convencional e em meio iônico.

Um exemplo de organocatalisador iônico eficiente na reação aldólica estereosseletiva foi reportado por Singh e colaboradores.⁸⁷ A prolinamida iônica **103** foi eficiente na reação aldólica assimétrica entre *p*-NO₂-benzaldeído e ciclohexanona, utilizando ácido acético como aditivo, sem adição de solvente, fornecendo o produto em excelentes rendimento, razão

diastereoisomérica (*dr*) e *ee* para o produto *anti* (Esquema 27). O catalisador também foi eficiente na reação aldólica envolvendo diferentes aldeídos e ciclohexanona ou ciclopentanona, fornecendo os produtos em excelentes rendimentos e enantiosseletividades. Para testar a reciclabilidade do catalisador, a reação aldólica entre *p*-NO₂-benzaldeído e ciclohexanona foi monitorada por CCD e, ao completar a reação (que apresenta rendimento quantitativo) foi adicionada nova porção de *p*-NO₂-benzaldeído e ciclohexanona, sem nova adição de catalisador e aditivo. Este procedimento foi repetido por 6 ciclos consecutivos e, ao final, o produto foi obtido em rendimento quantitativo, razão diastereoisomérica *anti/syn* de 96:4 e 92% de *ee* do produto *anti* majoritário.



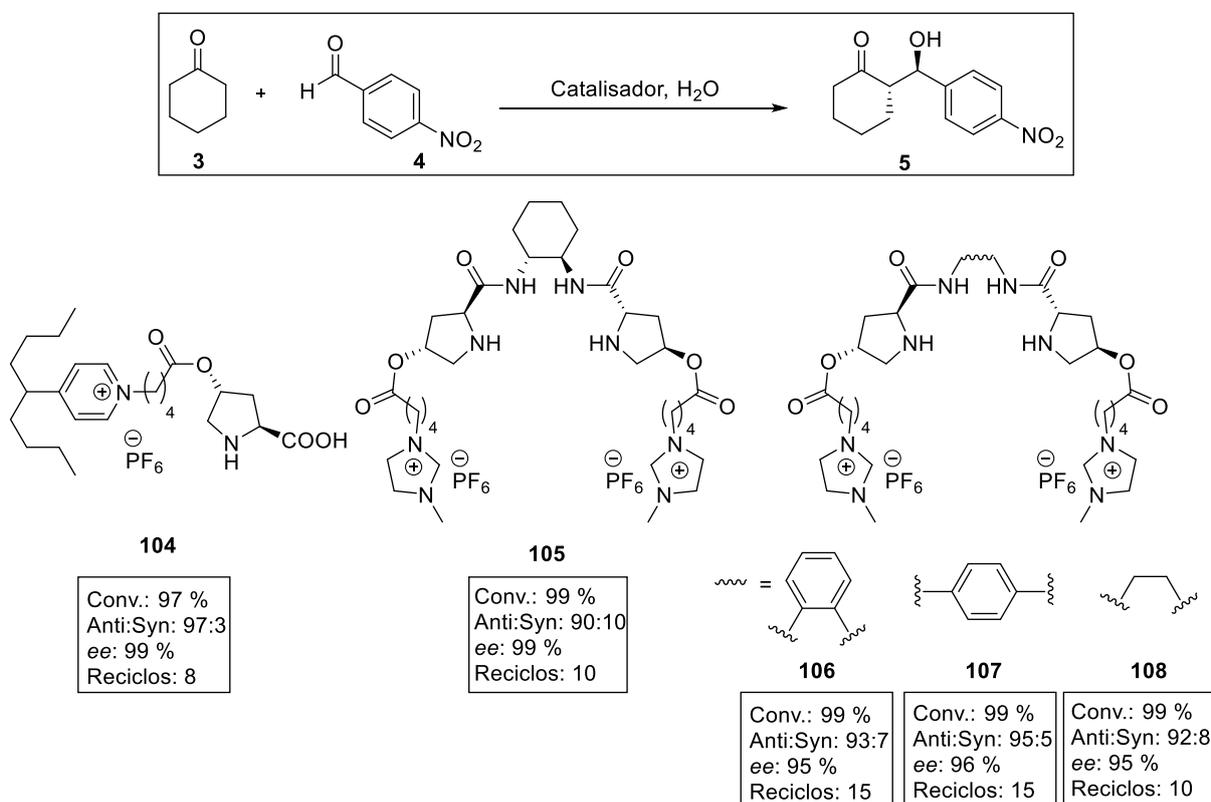
Esquema 27. Líquido iônico quiral aplicado como organocatalisador na adição aldólica enantiosseletiva entre *p*-NO₂-benzaldeído e ciclohexanona.

Zlotin e colaboradores vêm trabalhando nesta área de pesquisa, desenvolvendo organocatalisadores que contêm porções iônicas e utilizando meio aquoso ao invés de líquido iônico.⁸⁸ Alguns dos catalisadores sintetizados pelo grupo estão apresentados no Esquema 28.

Para a síntese do catalisador **104**, foi realizado um estudo que relaciona a solubilidade do catalisador no meio reacional e os excessos diastereoisomérico e enantiomérico obtidos na reação aldólica entre ciclohexanona e *p*-NO₂-benzaldeído.^{88a,b} Quanto menor a solubilidade do catalisador no meio reacional, melhores resultados foram obtidos. O catalisador **104** foi insolúvel tanto na fase aquosa quanto na fase orgânica, constituída pela cetona e o aldeído. Assim, a mistura reacional é constituída por três fases, sendo que o catalisador localiza-se na interface água/meio orgânico, que é onde a conversão ocorre. A alta eficiência de sistemas heterogêneos pode ser associada à solvatação das moléculas orgânicas em água, formando micro reatores altamente eficientes devido à alta energia de coesão da água. Desta forma, o

catalisador **104** levou ao produto com excelentes razão diastereoisomérica e excesso enantiomérico, podendo ser reciclado pelo menos 8 vezes sem significativa perda de conversão, diastereo e enantio selevidades. Dentre os quatro estereoisômeros possíveis, o majoritário foi o produto *anti* (*S, R*).

Da mesma forma, o catalisador **105** levou a maior conversão e diastereosseleção do que seu análogo brometo, mais solúvel em água.^{88c} Os autores sugerem que o ânion hidrofóbico PF₆ protege o catalisador da formação de desordenadas ligações de hidrogênio com as moléculas de água, o que poderia levar a uma diminuição na conversão e na enantiosseletividade. Também foi testado um análogo não iônico, contendo o anel pirrolidina no lugar do anel imidazólio, e a enantiosseletividade foi muito inferior, de 56 %, assim como a diastereosseletividade, que passou para 83:17.



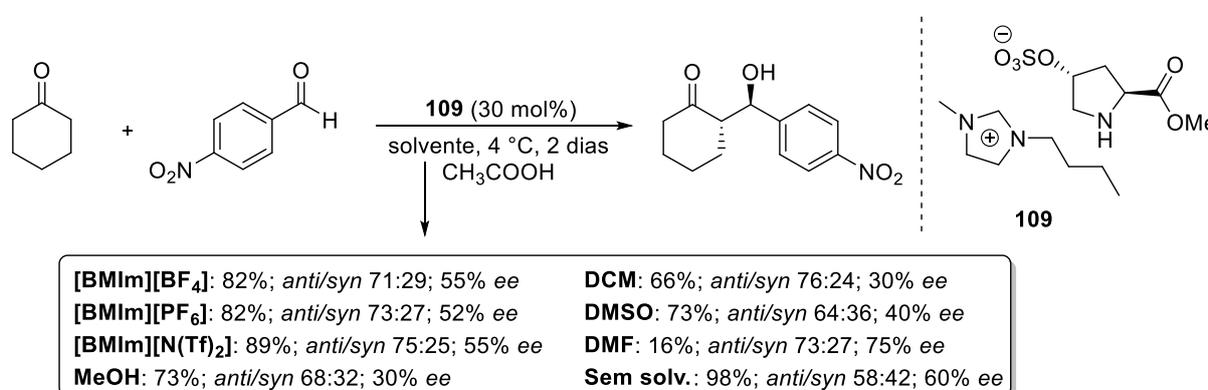
Esquema 28. Catalisadores quirais iônicos sintetizados por Zlotin e colaboradores e sua aplicação na reação aldólica entre ciclohexanona e *p*-nitrobenzaldeído.⁸⁸

Dando continuidade às variações na estrutura dos catalisadores, o grupo avaliou a necessidade da existência de um núcleo quiral acoplado às duas porções do catalisador C₂-simétrico **105**. Em substituição à (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina utilizada para a síntese do composto **105**, foram utilizadas diaminas aquirais de menor custo para a síntese dos

compostos **106-108**, que apresentaram excelente eficiência na conversão e na indução de assimetria em reações de adição aldólica (Esquema 28). Foi possível reciclar os catalisadores diversas vezes, sendo que ocorreu perda significativa de conversão no nono ciclo reacional para o catalisador **106** e o catalisador **108** passou a ser inativo após o décimo ciclo. Já o catalisador **107** manteve a conversão alta até pelo menos o décimo quinto ciclo. Em nenhum dos casos foi observada perda significativa de enantiosseletividade nas reciclagens, incluindo os catalisadores **104** e **105**.

A quiralidade dos líquidos iônicos também pode ser proveniente do ânion. Um exemplo deste tipo de catalisador foi reportado por Schmitzer e colaboradores.⁸⁹ O líquido iônico **109** (Esquema 29), que contém um cátion imidazólio aquiral e um ânion quiral derivado da *trans*-L-hidroxiprolina, foi testado como organocatalisador para a reação aldólica entre cicloexanona e *p*-NO₂-benzaldeído em diferentes solventes.

De um modo geral, os solventes iônicos forneceram o produto com maiores enantiosseletividades se comparados aos solventes orgânicos convencionais. A reação em DMF levou à maior enantiosseletividade, porém, o rendimento foi muito baixo. A reação realizada sem adição de solvente levou a um rendimento e uma enantiosseletividade superiores aos obtidos com solventes iônicos, porém, a razão diastereoisomérica foi inferior. Dessa forma, o solvente que levou à melhor combinação de rendimento, *rd* (*anti/syn*) e *ee* foi o [BMIm][N(Tf)₂]. Com relação à indução de assimetria, os autores comentam a possibilidade de ser a posição do cátion imidazólio, próximo ao ânion sulfonato, que determina a aproximação do aldeído. A participação do cátion no estado de transição já foi teorizada anteriormente, por Wang e colaboradores.⁹⁰ O organocatalisador pôde ser reciclado pelo menos quatro vezes (cinco ciclos reacionais) com pequeno decréscimo no rendimento.



Esquema 29. Reação aldólica entre cicloexanona e *p*-NO₂-benzaldeído em diferentes solventes, catalisada por um líquido iônico que contém um ânion quiral.

3 OBJETIVOS

Tendo em vista os bons resultados obtidos por diversos grupos de pesquisa na utilização de compostos ionofílicos como catalisadores recicláveis e a experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de ligantes e catalisadores quirais derivados de aminoácidos, objetivamos a síntese de novos líquidos iônicos quirais derivados da L-Cisteína. Através do acoplamento de uma porção iônica a uma porção quiral (conforme ilustrado na Figura 12), objetivamos a obtenção de líquidos iônicos quirais (LIQs) com potencial aplicação como ligantes e catalisadores recicláveis para reações assimétricas.

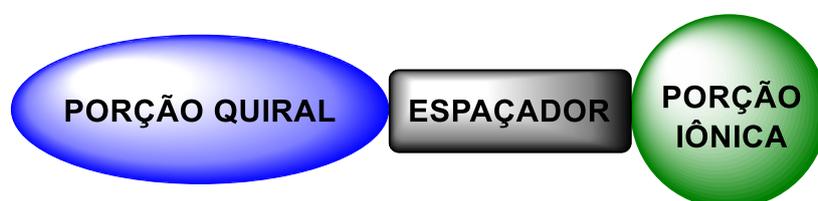


Figura 12. Estrutura geral dos líquidos iônicos quirais propostos.

Assim, pretendeu-se, neste trabalho, analisar o potencial catalítico e de indução assimétrica dos líquidos iônicos quirais sintetizados em reações de adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos e reações aldólicas estereosseletivas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo apresentará, inicialmente, os resultados e discussão referentes à síntese dos LIQs com a estrutura proposta na Figura 12 e, na sequência, os resultados e discussão referentes à aplicação dos mesmos em reações assimétricas.

4.1 SÍNTESE DOS LÍQUIDOS IÔNICOS QUIRAIS

A estrutura genérica proposta para os líquidos iônicos quirais apresentada na Figura 12 mostra que são muitas as combinações possíveis de porções quirais e iônicas, podendo ser utilizadas diferentes formas de acoplamento entre tais porções. Isso possibilita a modulação molecular, podendo ser otimizadas as propriedades dos compostos bem como a sua finalidade nas reações orgânicas.

A Figura 13 apresenta sete propostas de estruturas para possíveis ligantes/catalisadores quirais ionofílicos. As porções quirais, em azul, são derivadas do aminoácido natural L-cisteína, uma fonte de quiralidade de baixo custo e fácil obtenção e que pode fornecer moléculas com átomos coordenantes (O, N e S). A escolha destas porções quirais foi baseada em trabalhos prévios da literatura que relataram a atividade catalítica e de indução de assimetria de compostos derivados do aminoácido L-cisteína em diversas reações enantiosseletivas, conforme citado no capítulo de revisão bibliográfica.^{59,61} As porções quirais escolhidas estão apresentadas na Figura 14 (a), bem como estão indicados os átomos pelos quais serão acopladas as porções iônicas na Figura 14 (b).

Com relação às porções iônicas, os cátions 1,2-dimetilimidazólio e piridínio foram escolhidos devido ao fácil acesso aos materiais de partida (1,2-dimetilimidazol e piridina) e devido à ausência de hidrogênios ácidos presentes na estrutura do 1-metilimidazólio, o cátion mais comumente utilizado na química de líquidos iônicos. Tais hidrogênios ácidos podem ser prejudiciais para a catálise metálica, podendo reagir, por exemplo, com Et_2Zn .^{74,77} Os ânions utilizados foram os íons brometo (Br), bis(trifluormetanosulfonyl)imidato ($\text{N}(\text{Tf})_2$) e hexafluorofosfato (PF_6), sendo que o ânion preferido para os testes catalíticos foi o $\text{N}(\text{Tf})_2$ devido às propriedades que confere aos líquidos iônicos, como boa estabilidade térmica, baixo ponto de fusão, boa miscibilidade com solventes orgânicos polares, baixa miscibilidade com água e solventes orgânicos apolares e baixa viscosidade.⁸¹

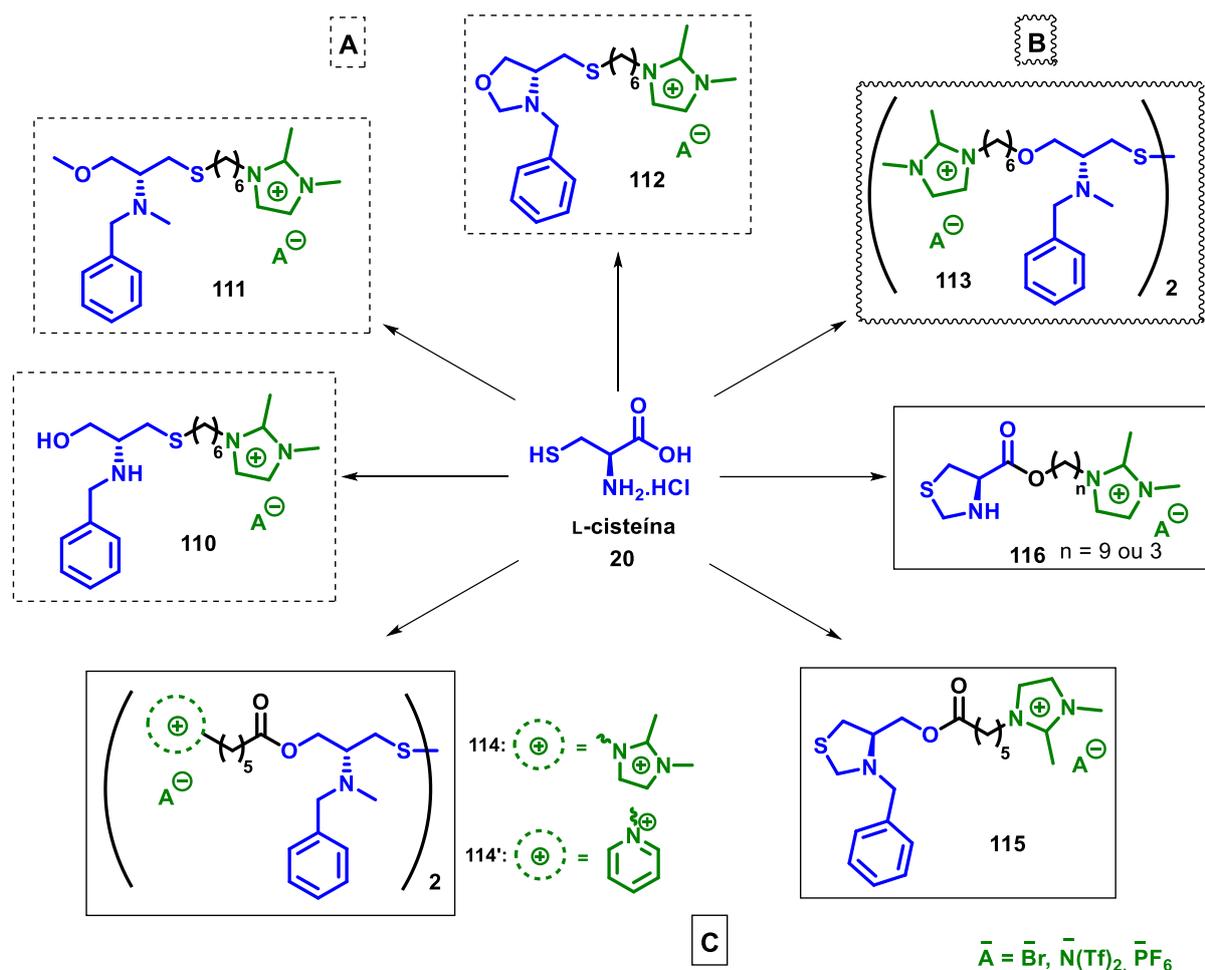


Figura 13. Propostas de estrutura para os líquidos iônicos quirais.

Os compostos apresentados na Figura 13 foram divididos em três classes, de acordo com o grupo que conecta as porções quiral e iônica: na classe A, o grupo presente é tioéter; na classe B, éter, e na classe C, éster.

Foram, então, traçadas as estratégias para a síntese dos LIQs de interesse que, conforme citado anteriormente, foram divididos em três classes (Figura 13). O Esquema 30 apresenta uma análise retrossintética geral para a obtenção dos compostos das três classes citadas, A, B e C. A porção catiônica foi representada apenas como o cátion 1,2-dimetilimidazólio para fins de simplificação, porém, o cátion piridínio também foi utilizado na classe C.

Os compostos da classe A, que apresentam um grupo tioéter conectando as porções quiral e iônica, podem ser obtidos através da redução de uma ligação dissulfeto, seguida de reação com uma porção iônica contendo um átomo de bromo na extremidade oposta à do grupo iônico. Esta porção iônica, por sua vez, pode ser obtida pela alquilação de

1,2-dimetilimidazol com um dibrometo. Dessa forma, as porções quirais que podem ser utilizadas nesta metodologia são os dissulfetos **16**, **117**, **17** e **14**. (Figura 14).

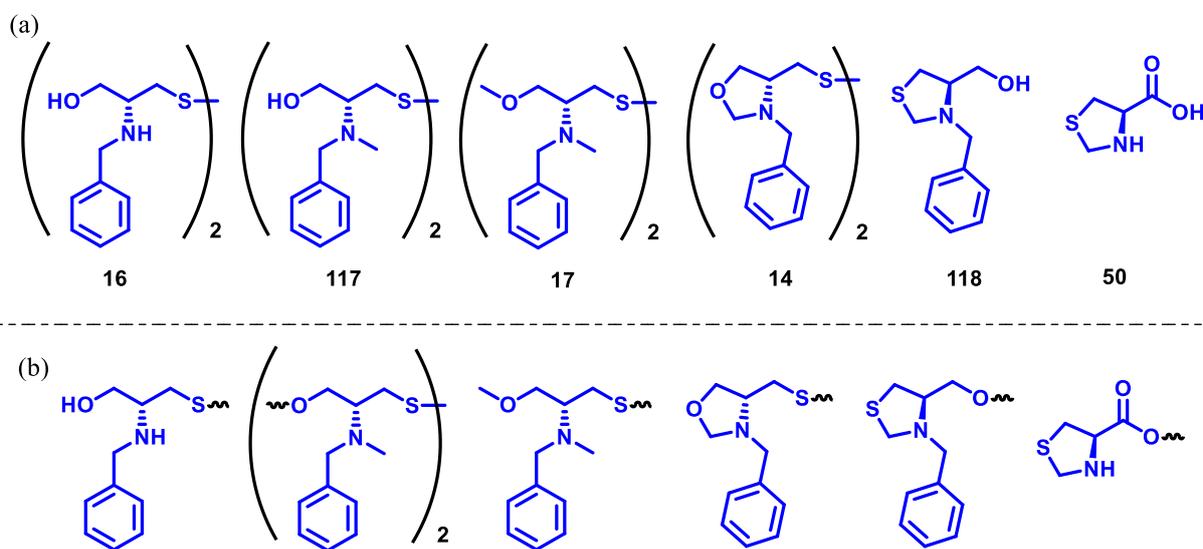
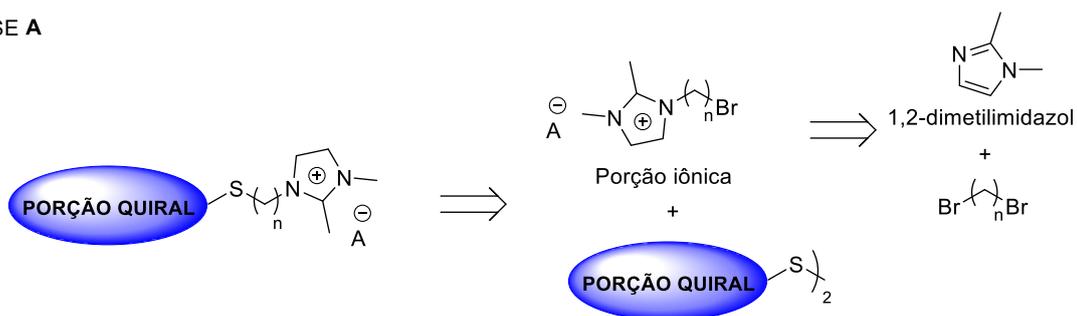


Figura 14. Estrutura das porções quirais escolhidas para a composição dos compostos ionofílicos (a) e indicação dos átomos pelos quais serão acopladas as porções iônicas (b).

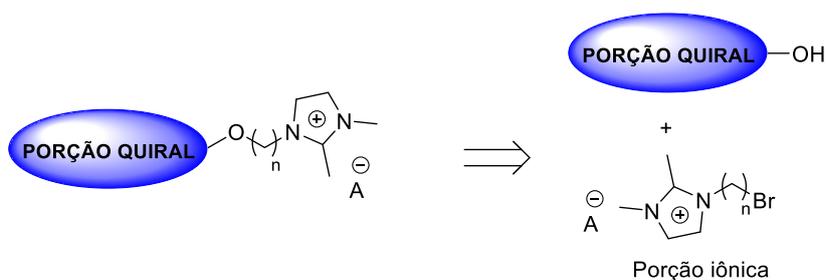
A classe B é constituída por apenas um ligante, que contém um grupo éter conectando as duas porções. Este composto pode ser obtido através de uma reação de substituição nucleofílica envolvendo uma porção quiral que possua uma hidroxila e a porção iônica contendo um átomo de bromo na extremidade oposta à do grupo iônico, já citada na retrossíntese dos compostos do Grupo A. A porção quiral escolhida para ser utilizada nesta metodologia foi o dissulfeto **117** (Figura 14).

Os compostos da classe C possuem como conexão entre as porções quiral e iônica um grupo éster. Para tanto, optou-se por uma síntese linear, onde os compostos desejados podem ser obtidos a partir da reação entre o 1,2-dimetilimidazol ou piridina e porções quirais contendo um átomo de bromo terminal. Tais porções quirais podem ser obtidas a partir de uma reação de esterificação, sendo que o grupamento ácido carboxílico pode ser proveniente do composto quiral ou do brometo alquílico, bem como o grupamento álcool, conforme apresentado no Esquema 30. As porções quirais que foram utilizadas nesta metodologia são os compostos **117**, **118** e **50** (Figura 14).

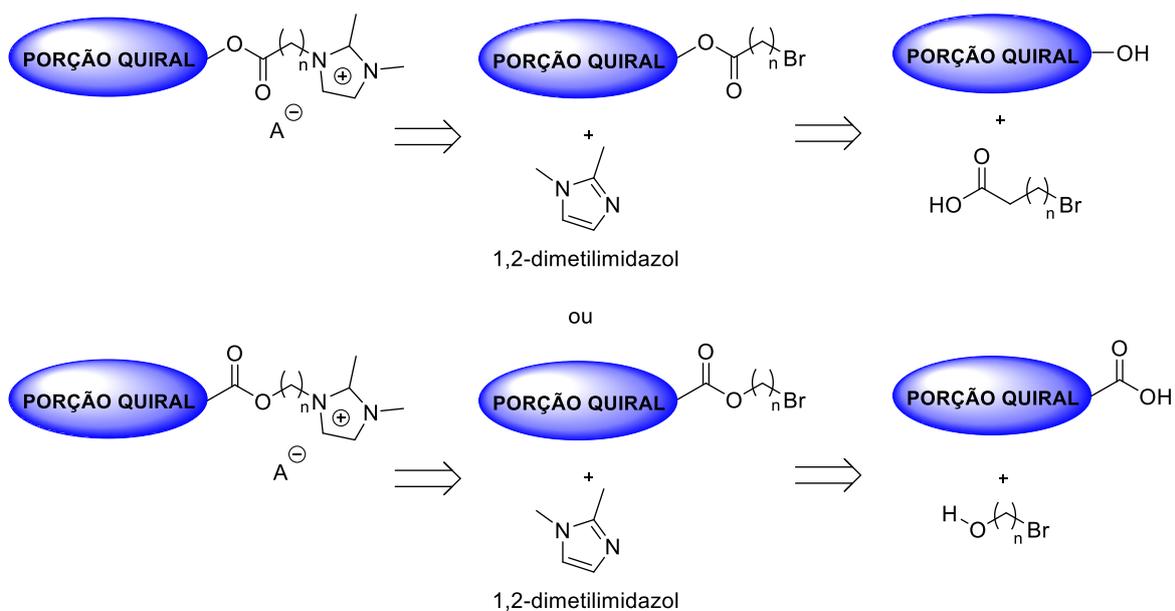
CLASSE A



CLASSE B



CLASSE C



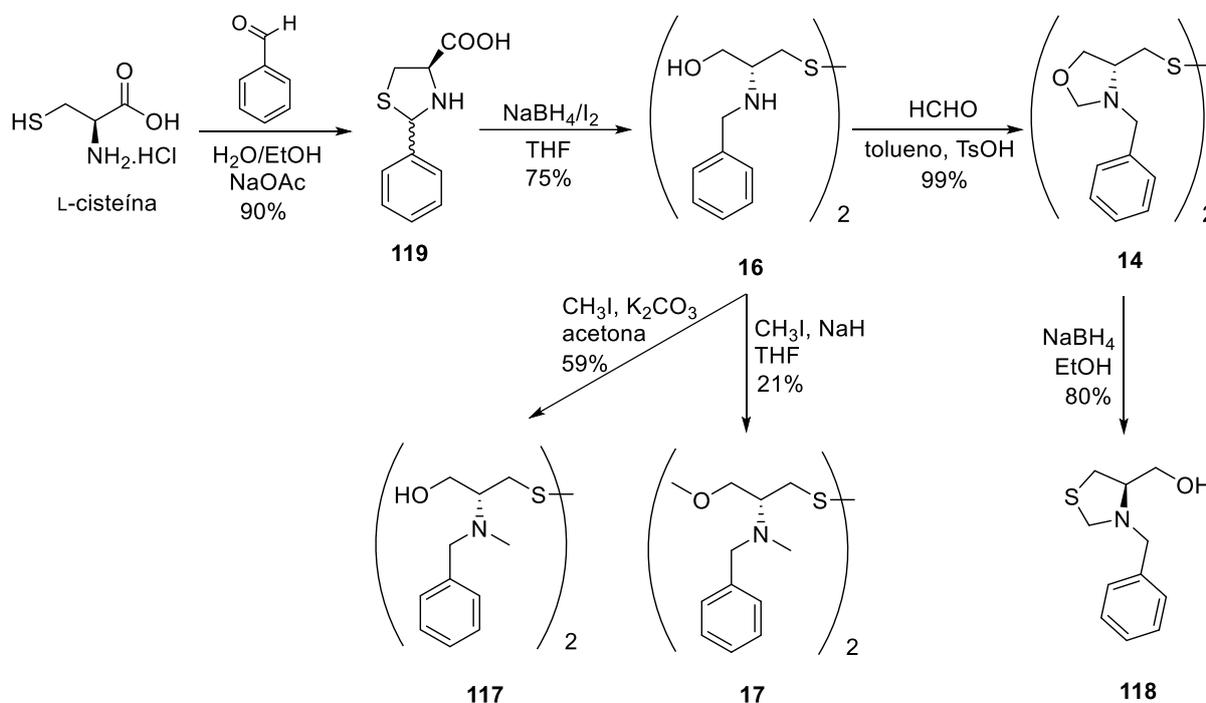
Esquema 30. Análise retróssintética geral dos líquidos iônicos quirais dos grupos A, B e C (Figura 13).

A seguir, será apresentada a síntese das porções quirais, seguida pela síntese das porções iônicas necessárias para a preparação dos compostos das classes A e B e, por fim, a síntese dos líquidos iônicos quirais de interesse.

4.1.1 Síntese das Porções Quirais

Com as estratégias de síntese traçadas, a primeira etapa foi a síntese das porções quirais, muitas já descritas na literatura.

O Esquema 31 apresenta a rota sintética utilizada para a obtenção das porções quirais **14**, **17**, **118**, **16** e **117**. Primeiramente, o cloridrato de L-cisteína foi ciclizado com benzaldeído, fornecendo a tiazolidina **119** com 90% de rendimento. Esta foi reduzida com NaBH_4/I_2 , seguida por oxidação ao ar, para fornecer o dissulfeto aminoálcool **16**, com 75% de rendimento.^{61a} O dissulfeto **16** foi metilado seletivamente no átomo de nitrogênio para fornecer a porção quiral **117** e passou por dupla metilação (nos átomos de oxigênio e nitrogênio) para fornecer a porção quiral **17**.



Esquema 31. Rota sintética utilizada para a obtenção das porções quirais **16**, **14**, **117**, **17** e **118**.

Para a alquilação seletiva do dissulfeto **16** no átomo de nitrogênio foram utilizadas diferentes condições reacionais, conforme apresenta a Tabela 2. Utilizando quantidade estequiométrica de iodeto de metila em relação ao grupo NH e nenhuma base, à temperatura ambiente durante 20 horas (Tabela 2, entrada 1), o produto foi obtido em um rendimento moderado de 30%.^{59c} O aumento da quantidade de iodeto de metila utilizada não levou a um

aumento significativo no rendimento da reação e dificultou a purificação do produto devido à maior formação de subprodutos (entradas 2 - 4). O aumento da temperatura também não elevou o rendimento reacional (entradas 3 e 4). A utilização de hidróxido de sódio também levou à formação de maior quantidade de subprodutos, não sendo possível isolar o composto desejado (entrada 5). O procedimento que levou ao melhor resultado foi o da entrada 6, utilizando-se carbonato de potássio em acetona, levando ao produto em um rendimento moderado de 59%.

Tabela 2. Variação das condições reacionais para a alquilação seletiva do dissulfeto **16**.

| Entrada | CH ₃ I (eq) | Solvente | T (°C) | t (h) | Base ^a | Rendimento (%) |
|---------|------------------------|---------------------------------|--------|-------|--------------------------------|-------------------|
| 1 | 2 | THF | t.a. | 20 | - | 30 |
| 2 | 4 | THF | t.a. | 20 | - | 33 |
| 3 | 4 | THF | 60 | 40 | - | n.d. ^b |
| 4 | 4 | CH ₂ Cl ₂ | 40 | 20 | - | 21 |
| 5 | 2 | Éter Etílico/H ₂ O | t.a. | 72 | NaOH | n.d. ^b |
| 6 | 2 | Acetona | t.a. | 20 | K ₂ CO ₃ | 59 |

^aAdicionada em quantidade estequiométrica em relação ao reagente CH₃I. ^bO rendimento não foi determinado por haver dificuldade de purificação devido à presença de subprodutos.

A Figura 15 apresenta a sobreposição dos espectros de RMN ¹H das porções quirais **117** (A) e (B). No espectro do composto **117** pode ser observado, em 2,26 ppm, um simpleto referente à metila ligada ao átomo de nitrogênio. No espectro do composto **17** podem ser observados dois simpletos referentes às duas metilas, em 3,37 e 2,28 ppm.

Nos dois espectros da Figura 15, pode ser observado o desdobramento dos sinais dos hidrogênios vizinhos ao centro assimétrico, sendo chamados de hidrogênios diastereotópicos. Cada um dos hidrogênios 1 e 3 aparecem como um duplo duplete, apesar de coalescerem em alguns casos, como os hidrogênios 1 do espectro A. Neste mesmo espectro, os hidrogênios 4 também sofrem influência do centro assimétrico, aparecendo como dois dupletos centrados em 3,76 ($J = 13,0$) e 3,60 ($J = 13,1$) ppm, já no espectro B, os hidrogênios 4 aparecem como um simpleto em 3,69 ppm. O hidrogênio do centro estereogênico apresenta-se como um multiplete em 3,20-3,10 (espectro A) e 3,20-3,12 (espectro B) ppm. Os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático podem ser encontrados na sua região característica, de aproximadamente 7,40 a 7,20 ppm.

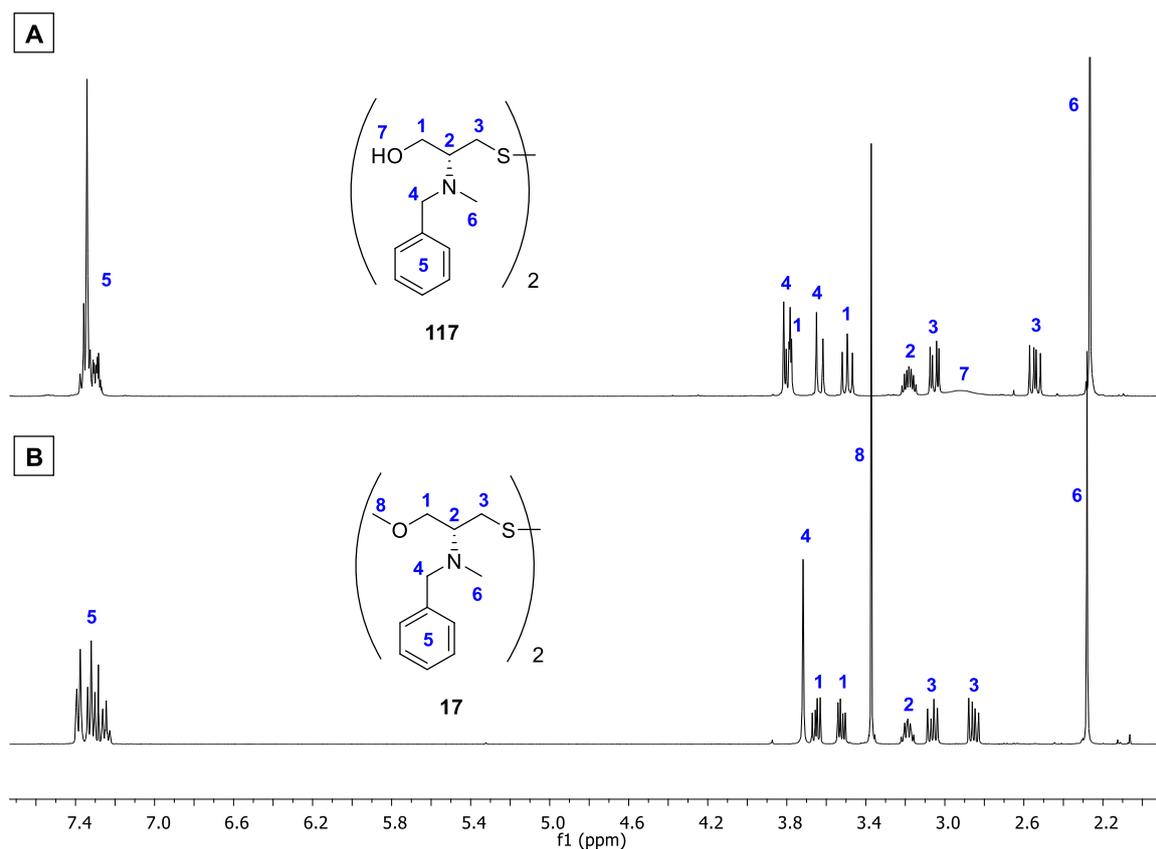


Figura 15. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) dos compostos **117** (A) e **17** (B).

O dissulfeto aminoálcool **16** foi ciclizado com paraformaldeído para a obtenção da porção quiral dissulfeto oxazolidínico **14**, com 99% de rendimento, e este forneceu a porção quiral **118**, o aminoálcool tiazolidínico, através de uma redução da ligação dissulfeto com NaBH_4 , em um rendimento de 80% (Esquema 31). Os espectros de RMN ^1H das porções quirais **14** e **118** estão apresentados na Figura 16 e comprovam suas estruturas. Novamente, pode ser observado o desdobramento dos hidrogênios diastereotópicos (1, 1', 3, 3', 4', 5 e 5'). No espectro de RMN ^1H de **118**, os sinais referentes aos hidrogênios 4 do anel tiazolidínico desdobram-se em dois dupletos, já os sinais referentes aos hidrogênios 4' do anel oxazolidínico, no espectro de **14**, aparecem como um simpleto.

O Esquema 32 apresenta a síntese da porção quiral **120**. Primeiramente, o aminoácido *L*-cisteína foi ciclizado com formaldeído, fornecendo o ácido tiazolidínico **50** com 80% de rendimento, que foi protegido no grupamento amina com dicarbonato de di-*tert*-butila (Boc_2O) para fornecer o ácido tiazolidínico protegido **120** com 90% de rendimento.⁶⁶

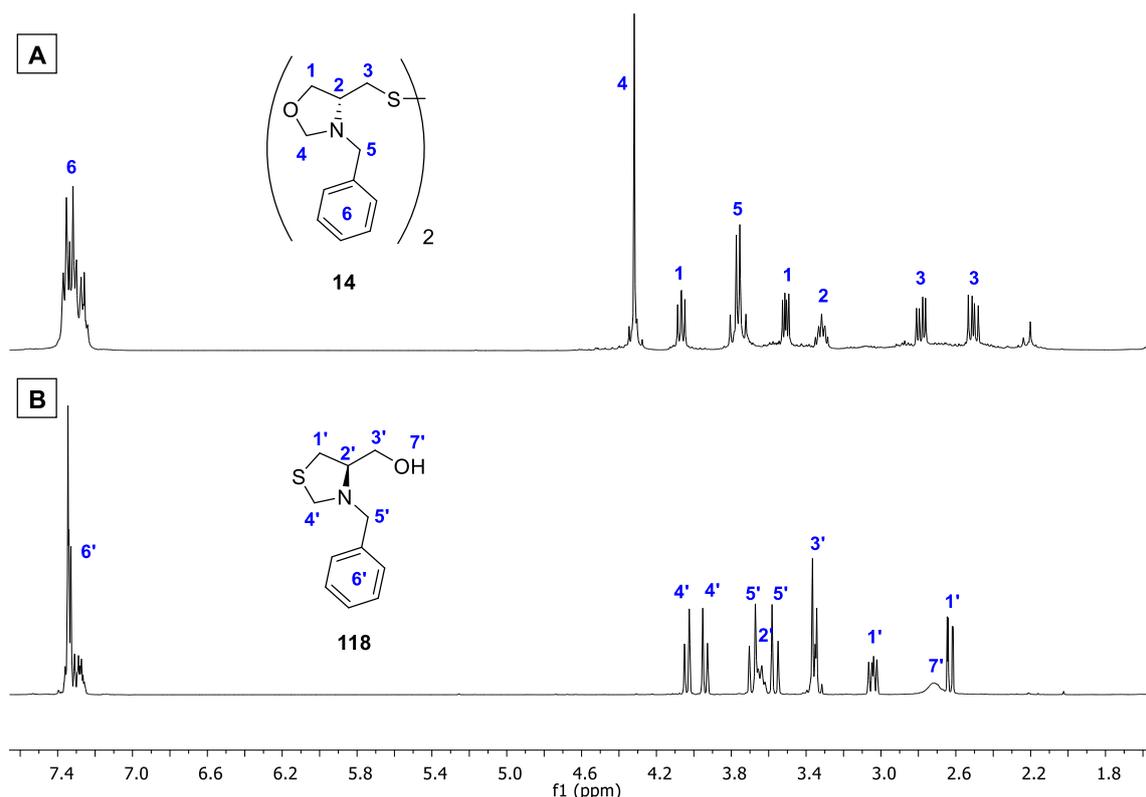
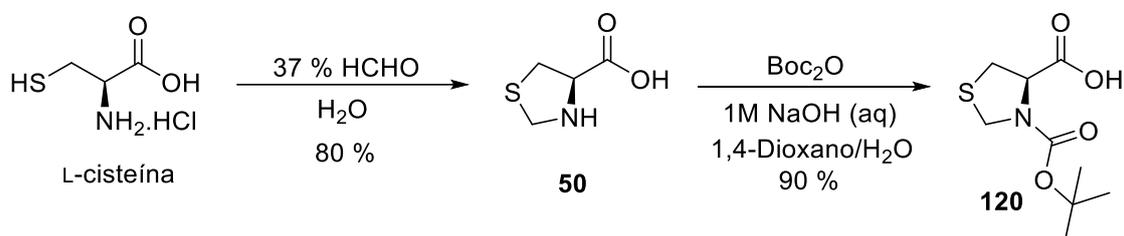


Figura 16. Espectros de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) dos compostos **14** (A) e **118** (B).



Esquema 32. Síntese da porção quiral **120**.

A Figura 17 apresenta os espectros de RMN ¹H do ácido tiazolidínico **50** (A) e do ácido tiazolidínico protegido **120** (B). No espectro A, é observado o desdobramento dos hidrogênios 3 em dois dupletos e dos hidrogênios 1 em dois duplo dupletos devido à presença do centro estereogênico, e o sinal referente ao hidrogênio 2 aparece como um tripleto centrado em 3,81 ($J = 6,8$) ppm. No espectro B, é observado o desdobramento de sinais por se tratar de uma mistura de confômeros devido à presença do grupo protetor Boc, que é confirmada pelo aparecimento de um multipletto em 1,54 a 1,37 ppm, referente aos três grupamentos metila.

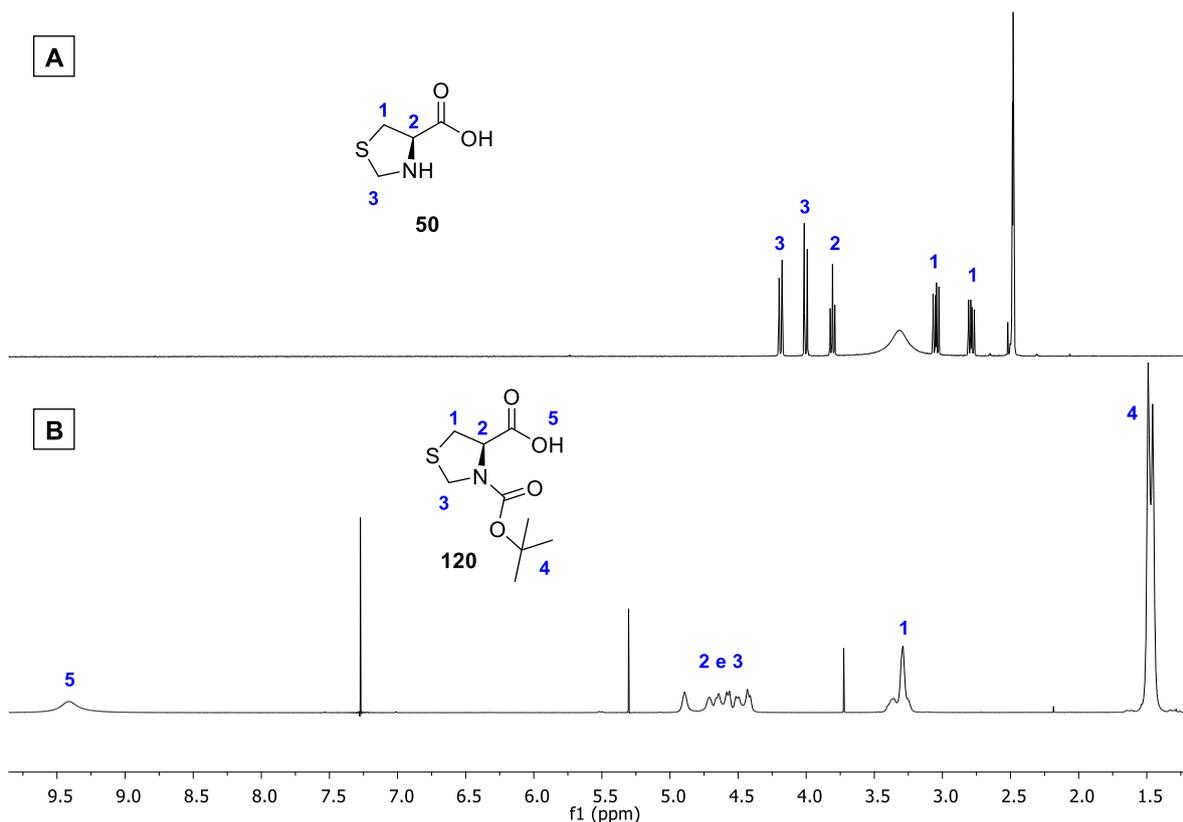


Figura 17. Espectros de RMN ^1H dos compostos **50** (A, em DMSO-d_6 , 400 MHz) e **120** (B, em CDCl_3 , 400 MHz).

Desta forma, foi possível obter as porções quirais propostas em rendimentos de moderados a excelentes.

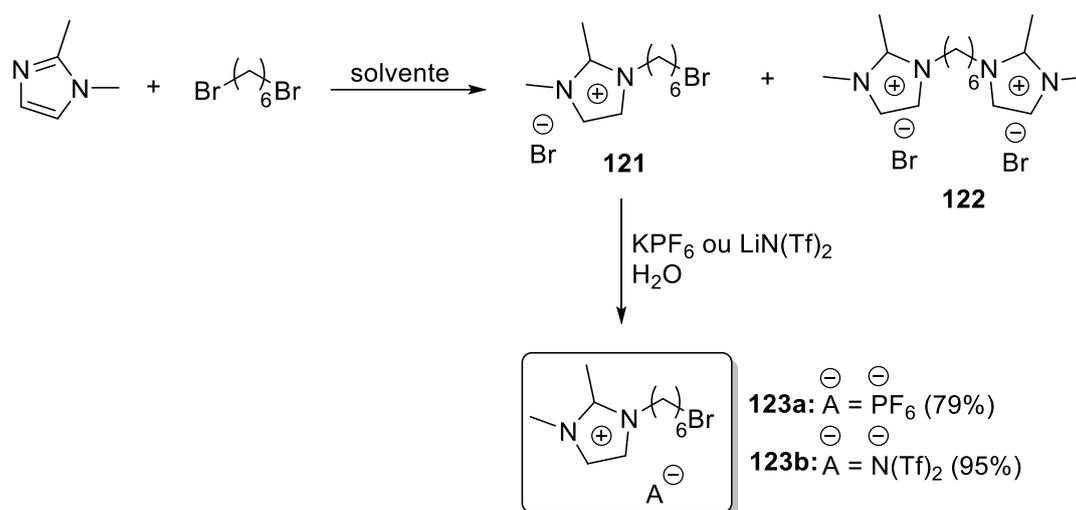
4.1.2 Síntese das Porções Iônicas

Para a obtenção dos compostos das classes A e B (ver Figura 13), optou-se por uma síntese convergente, sendo necessária, assim, a síntese das porções quiral e iônica separadamente e uma posterior etapa de acoplamento entre as mesmas.

O Esquema 33 apresenta a rota sintética utilizada para a obtenção da porção iônica **121**, que consiste na alquilação do 1,2-dimetilimidazol com o 1,6-dibromohexano. A troca do ânion brometo por hexafluorofosfato e bis(trifluormetanosulfonil)imidato foi realizada em água, através da adição do sal correspondente à porção iônica **121**, sendo possível a obtenção das porções iônicas **122 a** e **b** em bons rendimentos, 79 e 95%, respectivamente.

Na etapa de alquilação do 1,2-dimetilimidazol, foi observada também a formação do subproduto **122**, advindo da dupla substituição nucleofílica no 1,6-dibromohexano, sendo um dos motivos para obtenção do produto **121** em um rendimento baixo, de 20%, conforme

apresentado na entrada 1 da Tabela 3, onde a reação foi realizada em éter etílico utilizando 5 equivalentes do dibrometo em relação ao 1,2-dimetilimidazol. Ao final de 5 dias de reação, o solvente foi removido por rota-evaporação. O produto e o subproduto precipitaram na forma de um sólido branco e o excesso de dibrometo foi removido com o auxílio de pipeta, podendo ser reutilizado. Para a remoção do dibrometo restante, o material foi solubilizado em metanol, precipitado pela adição de acetato de etila e o solvente sobrenadante foi removido. Este procedimento foi realizado duas vezes. Foi constatado que o subproduto **122** não é solúvel em acetonitrila, sendo que este solvente foi utilizado para a purificação do composto **121**, solúvel em acetonitrila.



Esquema 33. Síntese das porções iônicas **121** e **123**.

Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese da porção iônica **121**.

| Entrada | Br-(CH ₂) ₆ -Br (eq) | T (°C) | t (dias) | Solvente | Rendimento (%) |
|---------|---|--------|----------|--------------|----------------|
| 1 | 5 | t.a. | 5 | Éter Etílico | 20 |
| 2 | 5 | t.a. | 1 | Acetonitrila | 21 |
| 3 | 5 | t.a. | 2 | Acetonitrila | 18 |
| 4 | 5 | 82 | 1 | Acetonitrila | 17 |
| 5 | 10 | t.a. | 2 | Acetonitrila | 41 |

Como o subproduto **122** é insolúvel em acetonitrila, a monoalquilação foi realizada neste solvente para facilitar a purificação do produto (sendo que o subproduto pôde ser removido por filtração), e o tempo reacional foi diminuído de 5 dias para 1 dia visando

diminuir a formação do composto **122** (Tabela 3, entrada 2). O rendimento, porém, permaneceu baixo.

O aumento do tempo reacional de 1 dia para 2 dias não influenciou no rendimento reacional, comparando as entradas 2 e 3 da Tabela 3, bem como o aumento da temperatura (entrada 4). Porém, a estequiometria utilizada influenciou no rendimento, pois a formação do subproduto foi minimizada com a utilização de 10 equivalentes de 1,6-dibromohexano (entrada 5), sendo que o grande excesso de dibrometo pode ser recuperado e reutilizado, levando ao produto em um rendimento moderado de 41%, sendo este o melhor resultado obtido.

Os espectros de RMN ^1H do produto **121** e do subproduto **122** estão apresentados na Figura 18. No espectro de RMN ^1H do produto (espectro A) é possível observar um triplete em 3,5 ppm ($J = 6,7$) referente aos hidrogênios do CH_2 ligado ao bromo (CH_2 10). Este sinal não aparece no espectro B, do subproduto, comprovando a dupla substituição nucleofílica no dibrometo.

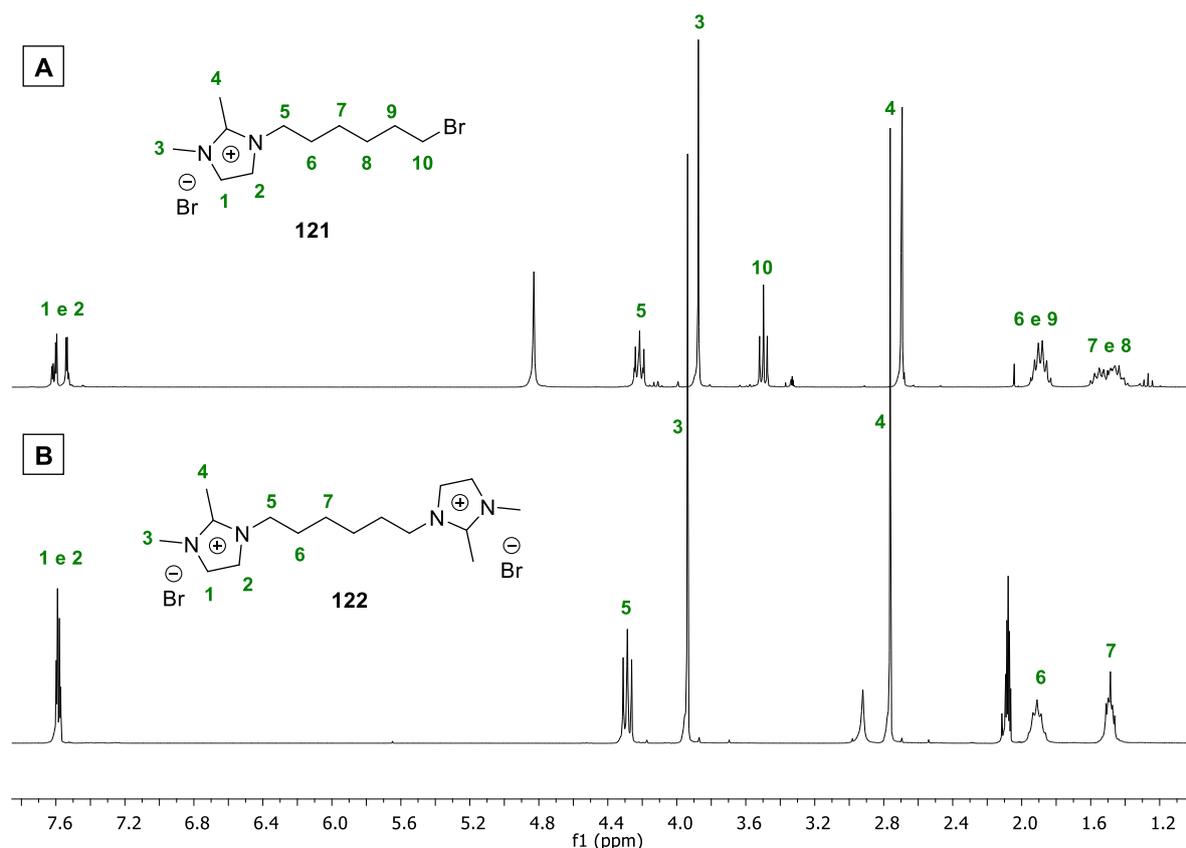


Figura 18. Espectros de RMN ^1H dos compostos **121** (A, em Metanol- d_4 , 300 MHz) e **122** (B, em acetona- d_6 , 300 MHz).

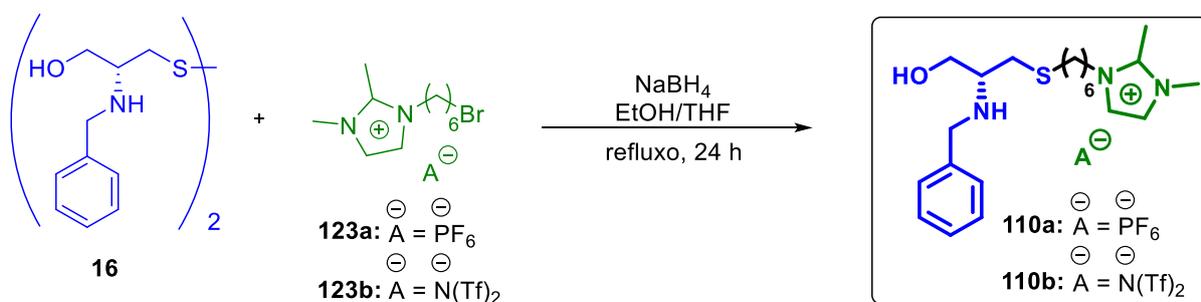
Desta forma, foi possível a obtenção das porções iônicas desejadas, ainda que em um rendimento moderado na etapa de formação do par iônico.

4.1.3 Acoplamento entre as Porções Quirais e Iônicas

Com as porções quirais e iônicas em mãos, a próxima etapa foi a síntese dos compostos das classes A e B (Figura 13). As porções quirais utilizadas nesta etapa foram os dissulfetos **16**, **117**, **17** e **14** (Figura 14).

Para a síntese dos compostos da classe A (Figura 13), é necessária a clivagem da ligação S-S existente dos dissulfetos **16**, **17** e **14**, tornando possível a reação de substituição nucleofílica com os brometos orgânicos contidos nas porções iônicas (**121**, **123a** e **123b**). Para tanto, os dissulfetos foram submetidos a um tratamento com 2 equivalentes de NaBH₄ e etanol, em THF, clivando a ligação dissulfeto (ver Esquemas 34-36). Após a clivagem, os respectivos brometos (**121**, **123a** ou **123b**) foram adicionados em uma estequiometria de 2 equivalentes em relação ao dissulfeto, e os sistemas foram mantidos sob refluxo por 24 horas.

O Esquema 34 apresenta as tentativas de síntese dos compostos **110**, utilizando como ânions os íons hexafluorofosfato e bis(trifluorometanosulfonyl)imidato, e a Figura 19 apresenta o espectro de RMN ¹H do material que foi obtido da reação utilizando o ânion hexafluorofosfato, como exemplo.



Esquema 34. Acoplamento entre as porções **16** e **123a** ou **b**.

No espectro da Figura 19, é possível observar a presença dos sinais referentes aos hidrogênios do dissulfeto **16**, assinalados em azul, bem como os sinais referentes à cadeia carbônica, assinalados em preto, e os sinais referentes aos hidrogênios do cátion 1,2-dimetilimidazólio, assinalados em verde. Porém, ao comparar o valor da integral de um sinal referente a 1 átomo de hidrogênio da porção quiral (multiplete em 3,06 a 2,96 ppm, integral de valor 1,00) com a integral de um sinal que referente a 1 átomo de hidrogênio da porção iônica (duplete centrado em 7,1 ppm, integral de valor 0,31), pode-se perceber que a porção

quiral está presente em maior quantidade. Logo, a reação não foi completa e existe o dissulfeto de partida presente. Foram encontradas dificuldades para a remoção do material de partida não reagido, sendo realizadas tentativas de purificação por diferença de solubilidade e por cromatografia em coluna, e não foi possível isolar o composto desejado. Também foi realizada a tentativa de adição de mais 1 equivalente de NaBH₄ ao completar 12 horas de reação para evitar que o sulfeto oxidasse novamente a dissulfeto, o que poderia estar ocasionando a reação incompleta. Porém, esta metodologia também levou a uma mistura de produto e material de partida não reagido.

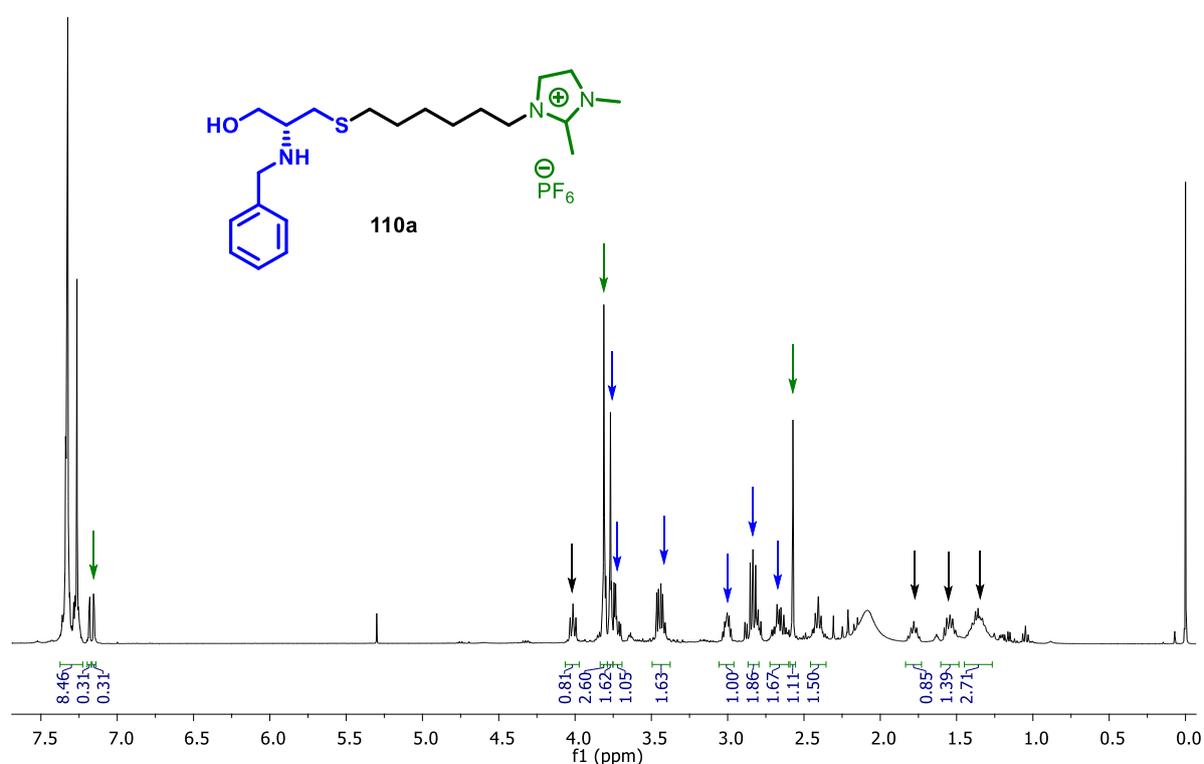
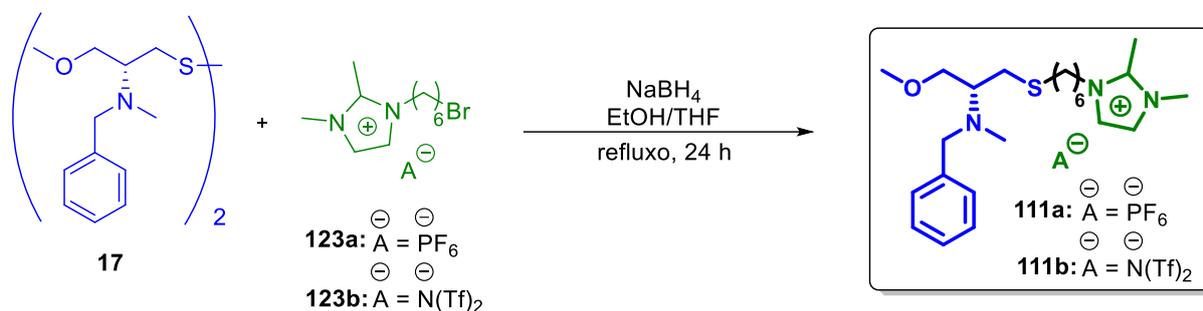


Figura 19. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) da tentativa de síntese do composto **110a**.

Para a obtenção do composto **111**, as tentativas de síntese foram realizadas utilizando os brometos **123a** e **123b**, contendo os ânions hexafluorofosfato e bis(trifluorometanosulfonyl)imidato, respectivamente, e o dissulfeto **17** (Esquema 35). A Figura 20 apresenta o espectro de RMN ¹H do material obtido da reação com o brometo **123b**, como exemplo. Novamente, é possível observar a presença dos sinais referentes aos hidrogênios do dissulfeto de partida, assinalados em azul, bem como os sinais referentes à cadeia carbônica,

assinalados em preto. Os sinais referentes aos hidrogênios do cátion 1,2-dimetilimidazólio, porém, são de difícil identificação, mas as atribuições prováveis estão assinaladas em verde.



Esquema 35. Acoplamento entre as porções **17** e **123a** e **123b**.

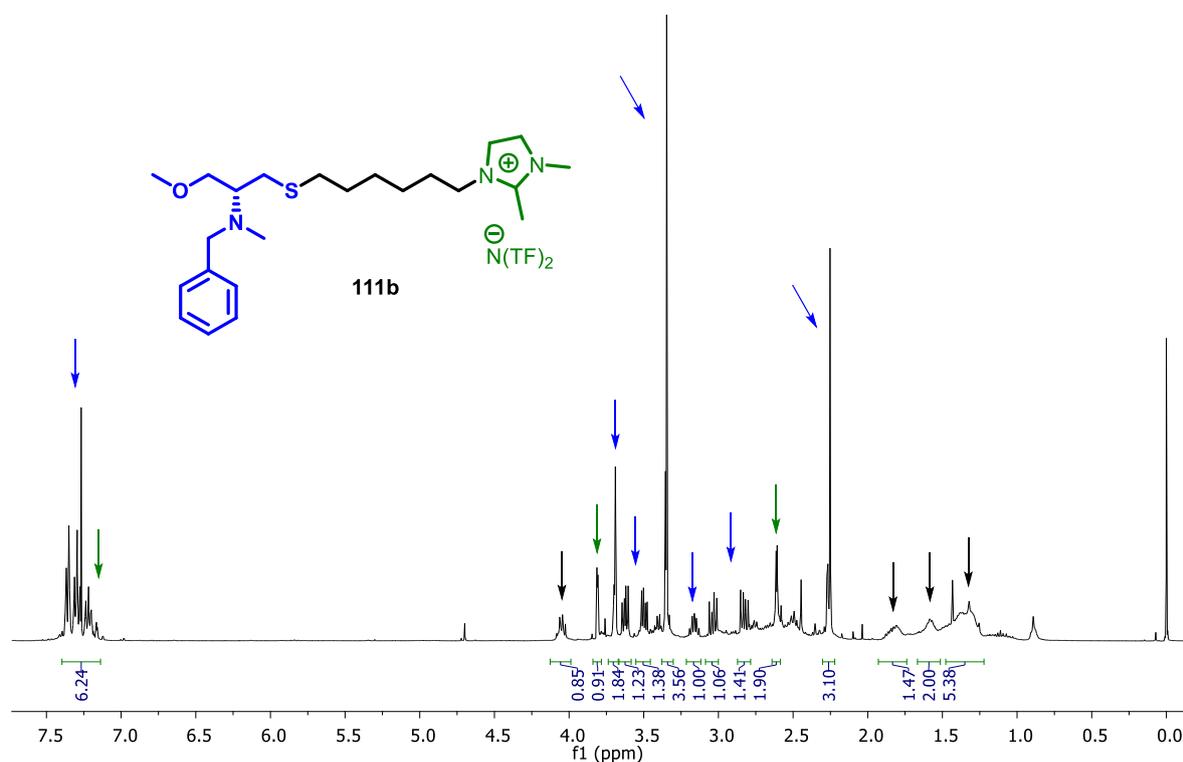


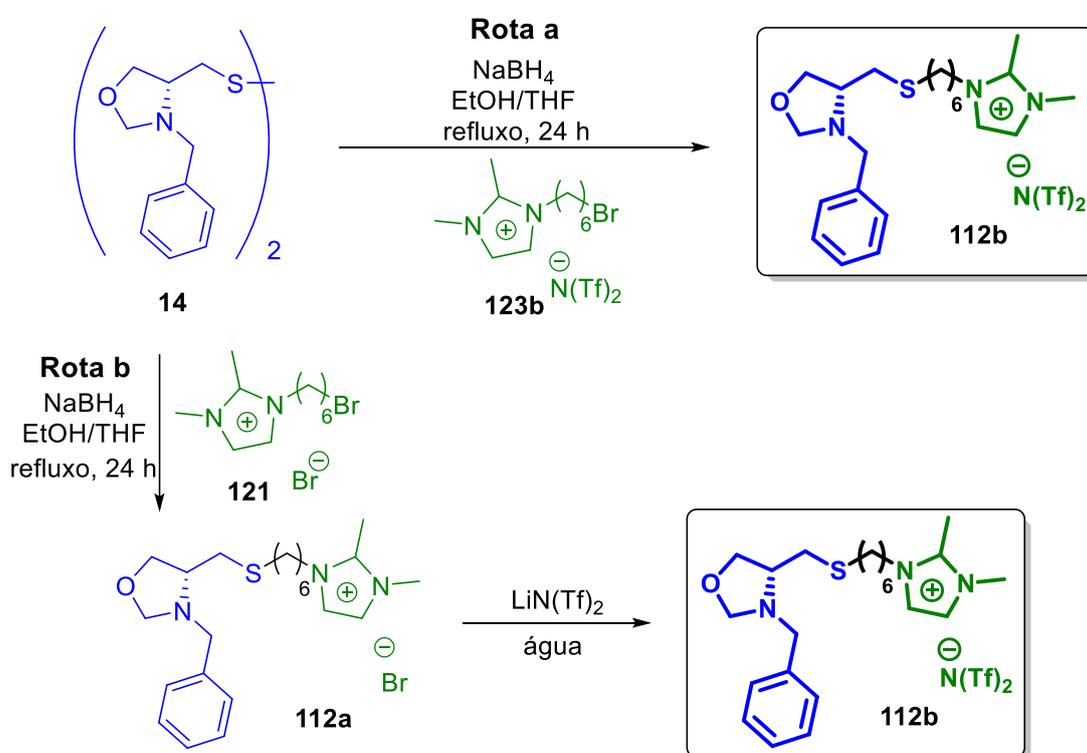
Figura 20. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) da tentativa de síntese do composto **111b**.

Comparando o valor da integral referente a 1 átomo de hidrogênio da porção quiral (multiplete em 3,21 a 3,12 ppm, integral de valor 1,00) com o valor da integral referente a dois átomo de hidrogênio da cadeia carbônica provenientes da porção iônica (triplete centrado em 4,06 ppm, integral de valor 0,85), pode-se perceber que, novamente, a porção quiral está

presente em maior quantidade. O composto desejado também não foi obtido com pureza neste caso após tentativas de purificação por diferença de solubilidade e cromatografia em coluna.

Foi realizada uma tentativa de síntese do composto **112b** utilizando o brometo **123b**, contendo o ânion bis(trifluorometanosulfonyl)imidato, e o dissulfeto **14**, conforme apresentado no Esquema 36, rota a. No espectro de RMN ^1H do material obtido desta reação (Figura 21A) podem novamente ser observados os sinais referentes às duas porções, porém, os sinais referentes aos hidrogênios da porção quiral não podem ser completamente atribuídos, pois o espectro obtido é bastante poluído, não sendo possível a comparação entre integrais.

Com o intuito de facilitar a purificação do produto final, foi realizada a reação de acoplamento utilizando a fração iônica **121**, contendo o ânion brometo (Esquema 36, rota b). A maioria dos líquidos iônicos que contêm brometo como contra-íon é solúvel em água. Sendo assim, ao final da reação, o solvente THF foi evaporado e adicionou-se pequena quantidade de água. A fase aquosa, que supostamente conteria o produto, foi lavada com éter etílico para a remoção do dissulfeto não reagido. À fase aquosa, adicionou-se o sal bis(trifluorometanosulfonyl)imidato de lítio para realizar a troca do ânion, o que levaria a um produto solúvel em meio orgânico. Ao final, foi realizada uma extração com diclorometano, e o espectro de RMN ^1H do material obtido encontra-se na Figura 21B.



Esquema 36. Acoplamento entre as porções **14** e **123b** (rota a) e **14** e **121** (rota b).

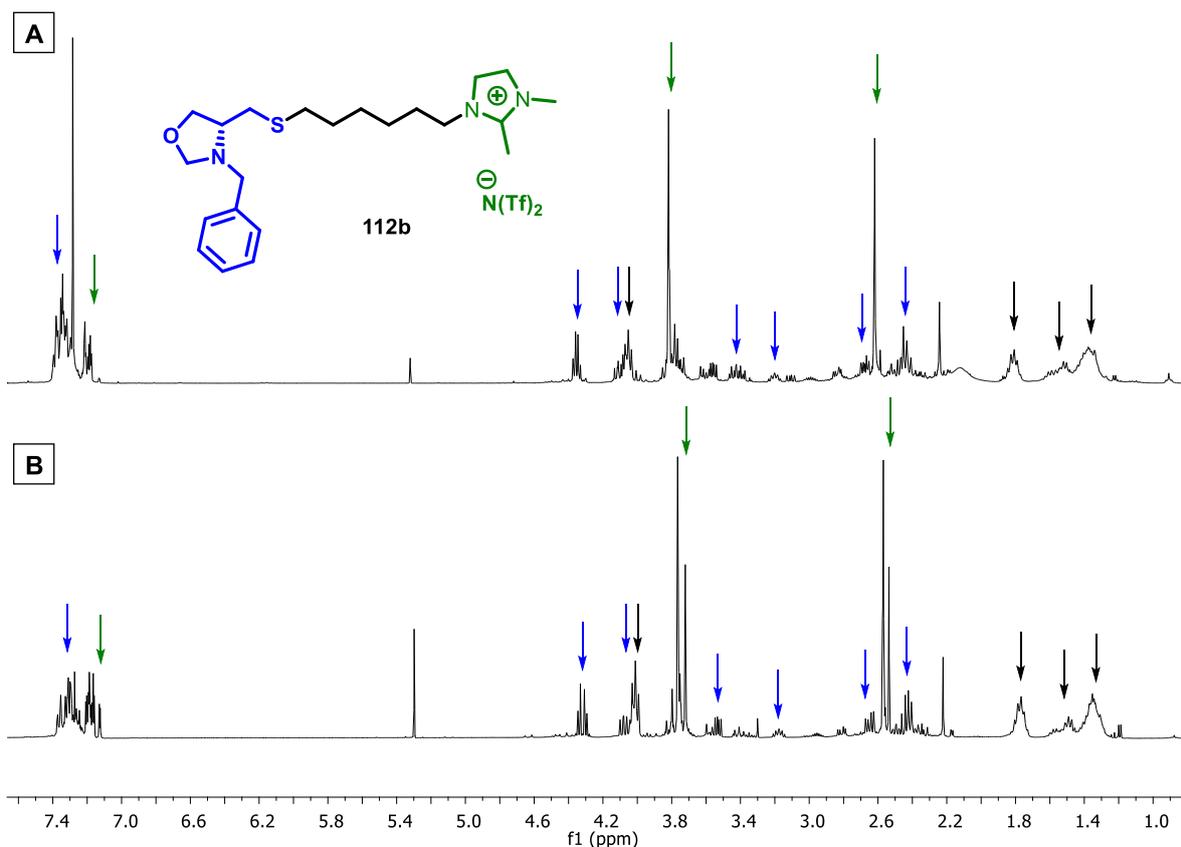
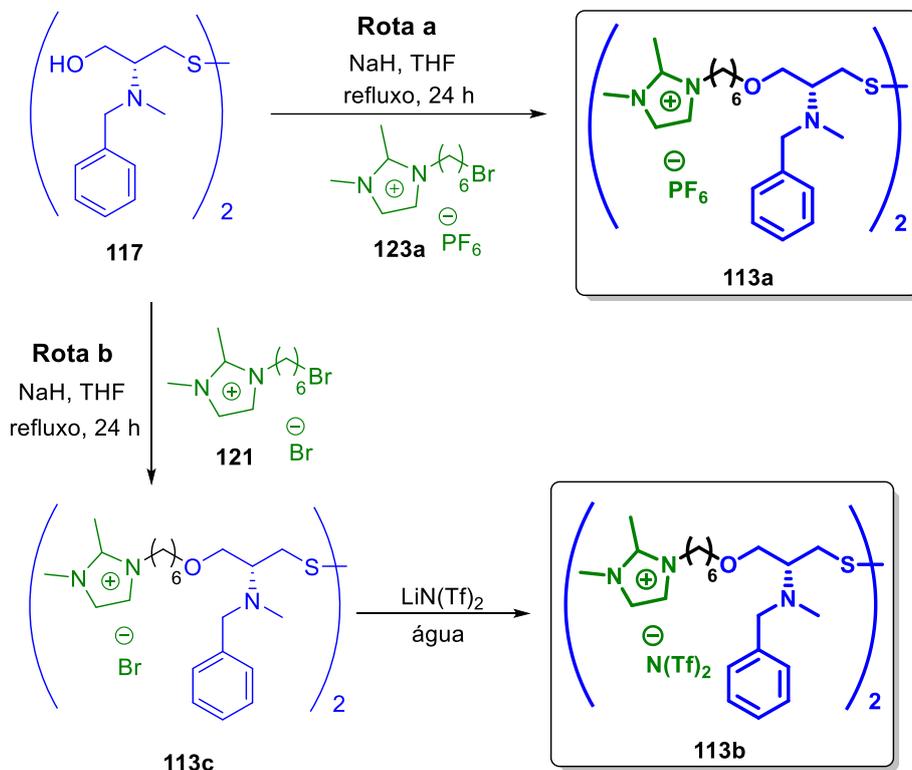


Figura 21. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do material obtido das reações apresentadas no Esquema 36, referentes à síntese do composto **112b**.

Novamente foi obtido um espectro bastante poluído, onde podem ser identificados os sinais referentes aos hidrogênios da porção iônica, assinalados em verde e preto, e da porção quiral, assinalados em azul. Porém, os sinais referentes às metilas do anel 1,2-dimetilimidazol aparecem duplicadas (3,77 e 3,72 ppm; 2,57 e 2,54 ppm), o que indica que uma quantidade de porção iônica não reagida está presente. Assim, o composto **112** também não pôde ser purificado.

Para a síntese do composto **113** (classe B, Figura 13), que tem a porção iônica acoplada ao átomo de oxigênio, é necessária a ativação da hidroxila terminal para a subsequente substituição nucleofílica com o brometo orgânico da porção iônica. Para isso, optou-se por tratar o material de partida com 1,1 equivalentes de hidreto de sódio antes da adição do brometo, conforme apresentado no Esquema 37. As reações foram mantidas sob refluxo por 24 horas, sendo THF o solvente.

Na primeira tentativa (Esquema 37, rota a), a porção iônica utilizada foi o composto **123a**, que contém hexafluorofosfato como ânion. O material obtido ao final da reação forneceu um espectro de RMN ^1H onde podem ser identificados os sinais referentes ao produto, porém, bastante poluído.



Esquema 37. Acoplamento entre as porções **117** e **123a** (Rota a) e **117** e **121** (Rota b).

Novamente, na tentativa de facilitar a purificação do produto visado, realizou-se a mesma reação, mas com brometo como ânion da porção iônica (rota b). Ao final da reação, o solvente foi evaporado e adicionou-se água. A fase aquosa foi lavada com éter etílico e utilizada na reação de troca de ânion com $\text{LiN}(\text{Tf})_2$. Ao final da segunda reação, foi realizada uma extração com diclorometano. Porém, esta última extração não forneceu o produto. O espectro de RMN ^1H obtido deste material não apresentou sinais referentes ao produto nem aos materiais de partida.

Então, realizou-se a análise de RMN ^1H do material obtido a partir da lavagem com éter etílico, e foi possível observar os sinais referentes ao dissulfeto de partida (assinalados em azul) e à porção iônica (assinalados em preto e verde). O espectro está apresentado na Figura 22, e refere-se ao produto da primeira etapa da rota b, o composto **113c**, contendo brometo como ânion.

Os sinais referentes ao CH₂ vizinho ao enxofre aparecem duplicados (ver região destacada em vermelho e sua ampliação), podendo ser observada a presença de quatro duplo dupletos, sendo que no espectro de RMN ¹H do dissulfeto **117** (Figura 15A) estes dois hidrogênios aparecem como um duplo duplete cada. Possivelmente, os dois duplo dupletos de menor integração sejam provenientes do acoplamento entre as porções quiral e iônica, podendo esta ter ocorrido em um ou nos dois lados do dissulfeto, e os dois duplo dupletos de maior integração sejam referentes ao material de partida não reagido. Também é possível observar desdobramento dos sinais da região destacada em lilás, referente ao CH₂ vizinho ao oxigênio. Novamente, não foi possível a purificação do produto após tentativas de purificação por diferença de solubilidade.

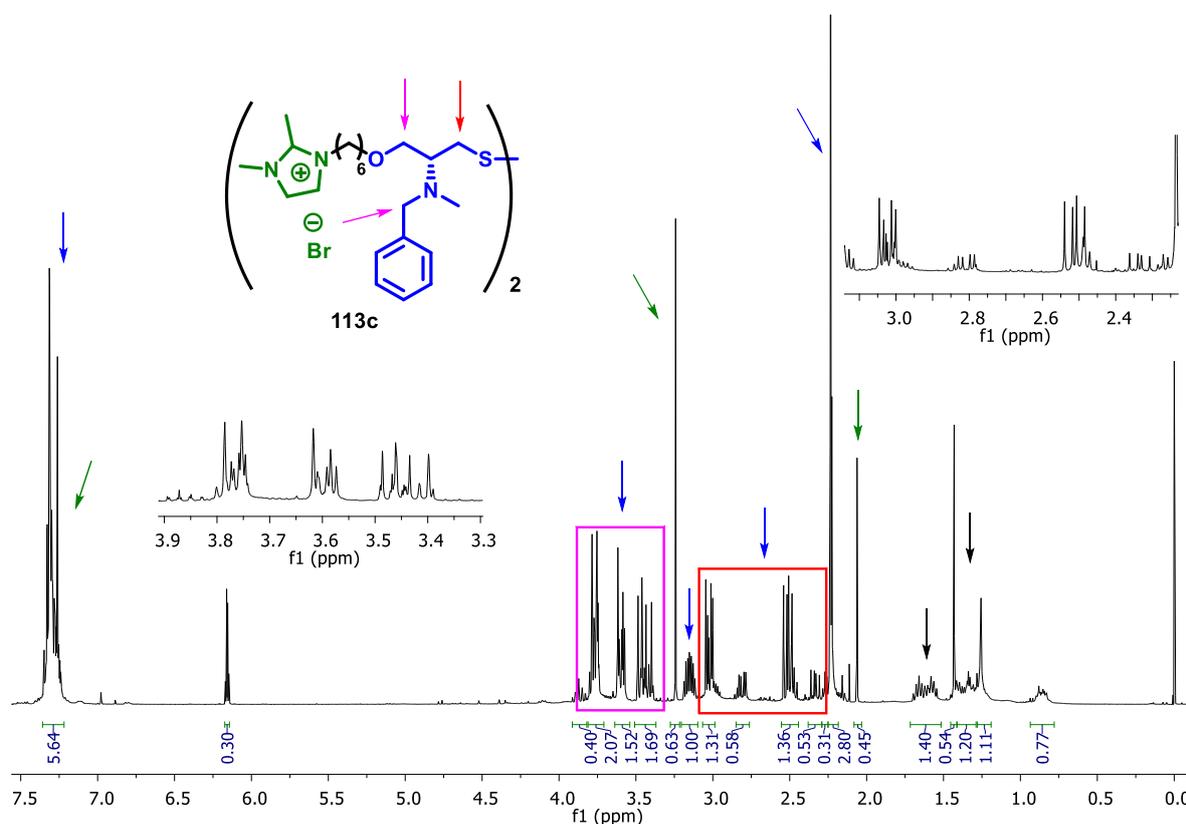


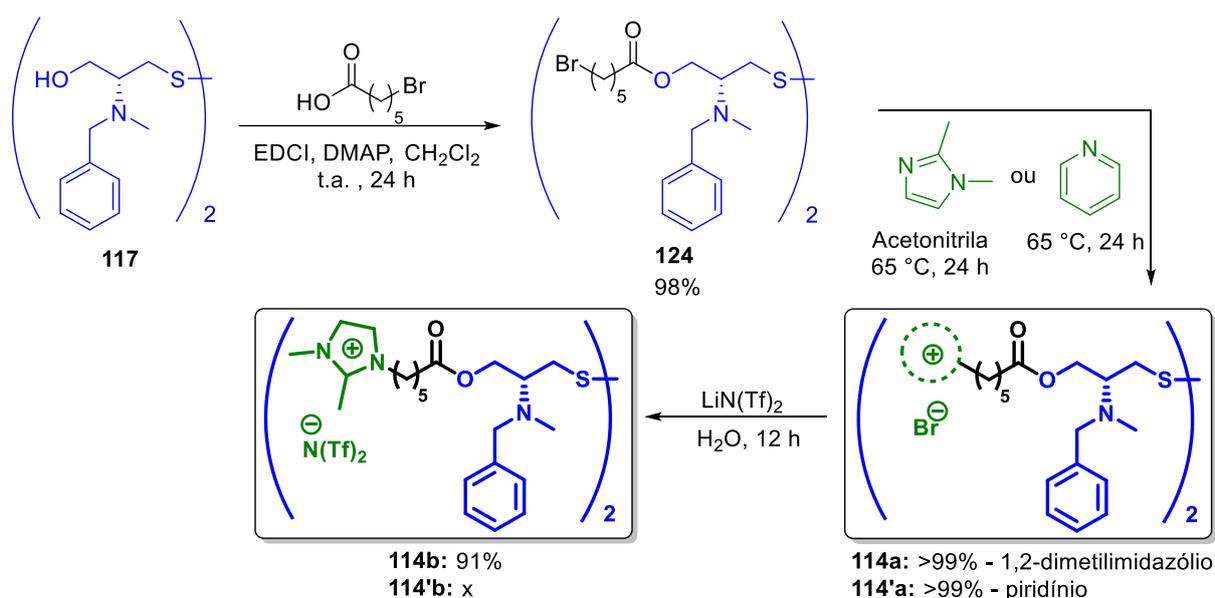
Figura 22. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) da tentativa de síntese do composto **113c**.

Também foi realizada a tentativa de acoplamento entre o dissulfeto **117** e a porção iônica **121** utilizando K₂CO₃ como base e acetona como solvente, de forma análoga à metilação do dissulfeto **16** para a síntese de **117**. Porém, todo o dissulfeto de partida foi

recuperado ao final desta reação. Desta forma, também não foi possível isolar o composto **113**.

Devido às dificuldades de identificação e purificação encontradas, pensou-se em realizar uma síntese linear, ao invés da convergente, onde a inserção de um grupamento iônico ocorreria apenas nas últimas etapas, facilitando a purificação dos produtos nas etapas anteriores. Assim, os compostos da classe C (Figura 13), que apresentam um grupo éster entre as porções quiral e iônica, foram desenhados.

A rota sintética utilizada para a obtenção dos compostos **114** está apresentada no Esquema 38. Primeiramente, foi realizada a esterificação do dissulfeto **117** com um ácido carboxílico que possui um bromo na outra extremidade da cadeia carbônica, o ácido 6-bromohexanóico. Este reagente foi escolhido para tornar possível a inserção do anel nitrogenado através de uma substituição nucleofílica no brometo.



Esquema 38. Rota sintética para a obtenção dos compostos **114**.

A esterificação do dissulfeto **117** com o ácido 6-bromohexanóico foi realizada utilizando o agente de acoplamento 1-etil-3-(dimetilamonopropil)carbodiimida (EDCI), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador e diclorometano seco como solvente, sendo mantida agitação à temperatura ambiente por 24 horas. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna, sendo que foram isolados dois compostos quando foi utilizada a estequiometria dos compostos dissulfeto **117**:ácido carboxílico de 1:2. O composto presente em maior quantidade (62% de rendimento) foi o produto da monoesterificação (**125**) do dissulfeto **117**, e o produto desejado (**124**) foi obtido com apenas 15% de rendimento. Os

espectros de RMN ^1H dos compostos **125** e **124** estão apresentados na Figura 23 e serão discutidos abaixo. Utilizando a estequiometria dos compostos dissulfeto **117**:ácido carboxílico de 1:4, o produto desejado foi obtido com 98% de rendimento.

Na Figura 23, o espectro A refere-se ao produto da monoesterificação (**125**) do dissulfeto **117**, sendo que os sinais referentes aos hidrogênios da porção quiral apresentam-se duplicados, conforme especificado no espectro, pois o dissulfeto deixou de ser simétrico. O espectro B apresenta os sinais referentes aos hidrogênios do produto desejado (**124**), tendo os dois lados do dissulfeto **117** esterificados. Novamente, os sinais referentes aos hidrogênios próximos ao centro assimétrico aparecem desdobrados (hidrogênios 1, 3 e 4). Os sinais referentes aos hidrogênios vizinhos ao bromo e vizinhos ao éster aparecem como tripletos em 3,39 e 2,35 ppm, respectivamente.

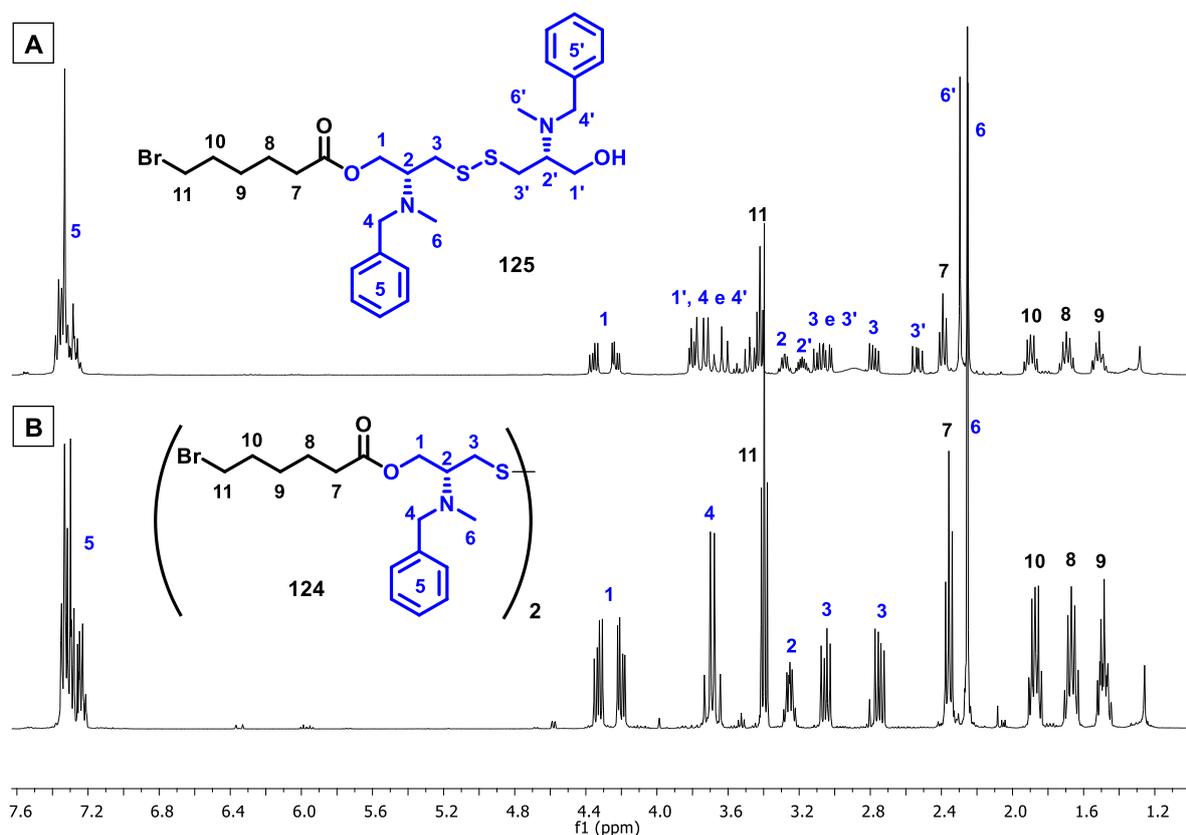


Figura 23. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) dos compostos **125** (A) e **124** (B).

A próxima etapa foi a inserção do 1,2-dimetilimidazol, para a síntese do composto **114a**, e piridina, para a síntese do composto **114'a**, na extremidade da cadeia alquílica proveniente da esterificação (Esquema 38). Para isso, reagiu-se o composto **124** com o 1,2-dimetilimidazol em acetonitrila ou com excesso de piridina, a 65°C , por 24 horas.

A estequiometria mostrou-se importante para a reação com o 1,2-dimetilimidazol, pois quando foram utilizados 2 equivalentes do anel nitrogenado em relação ao dissulfeto **124**, o produto obtido foi da monossustituição, tendo formado o par iônico apenas em um dos lados do dissulfeto. Este fato pôde ser observado por RMN ^1H , sendo que o tripleto referente ao CH_2 vizinho ao átomo de bromo (CH_2 11, em 3,39 ppm, Figura 23B) deve sofrer deslocamento químico após a reação, pois estes hidrogênios tornam-se mais desblindados ao possuir o anel 1,2-dimetilimidazólio como vizinho ao invés do átomo de bromo. Ao utilizar a estequiometria de 1:2 de dissulfeto **124**:1,2-dimetilimidazol, foram observados os dois tripletos, referentes ao CH_2 vizinho ao bromo e ao CH_2 vizinho ao cátion, de integração 1:1. Quando foi utilizada estequiometria de 1:4 de dissulfeto **124**:1,2-dimetilimidazol, o produto foi obtido em rendimento estequiométrico.

A Figura 24 apresenta o espectro de RMN ^1H do produto da dupla substituição nucleofílica do dissulfeto **124** com 1,2-dimetilimidazol, o composto **114a**. É possível observar que ocorreu o deslocamento do sinal referente ao CH_2 ligado ao átomo de bromo (CH_2 11, Figura 23), de 3,39 ppm para aproximadamente 4,20 ppm, conforme citado anteriormente. Também é possível observar o aparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios do anel 1,2-dimetilimidazólio, numerados como 12, 13, 14 e 15. Como foi utilizado excesso de 4:1 de 1,2-dimetilimidazol em relação ao dissulfeto, os sinais do reagente ainda estão presentes em quantidade próxima à estequiométrica, sendo 1 mol de produto para aproximadamente 0,9 mol de 1,2-dimetilimidazol não reagido, valores deduzidos a partir das integrais relativas no espectro de RMN ^1H . O rendimento da reação, citado anteriormente (>99%), foi calculado levando em consideração a presença do 1,2-dimetilimidazol não reagido, que foi descontado.

A etapa seguinte foi a troca do ânion, de brometo para bis(trifluormetanosulfonil)imidato (ver Esquema 38). Primeiramente, o composto **114a** foi dissolvido em água e lavado com diclorometano para a remoção do 1,2-dimetilimidazol restante. Então, à fase aquosa, foi adicionado o sal $\text{LiN}(\text{Tf})_2$ e mantida agitação à temperatura ambiente por 12 horas. O produto da reação não é solúvel em água, e segregou da solução na forma de um óleo amarelo, sendo extraído da fase aquosa com diclorometano. O rendimento reacional obtido foi de 91%. O espectro de RMN ^1H do composto **114b** está apresentado na Figura 25, onde todos os sinais foram atribuídos. Pode ser notada a ausência dos sinais referentes aos hidrogênios do 1,2-dimetilimidazol não reagido, mostrando que a purificação foi eficiente.

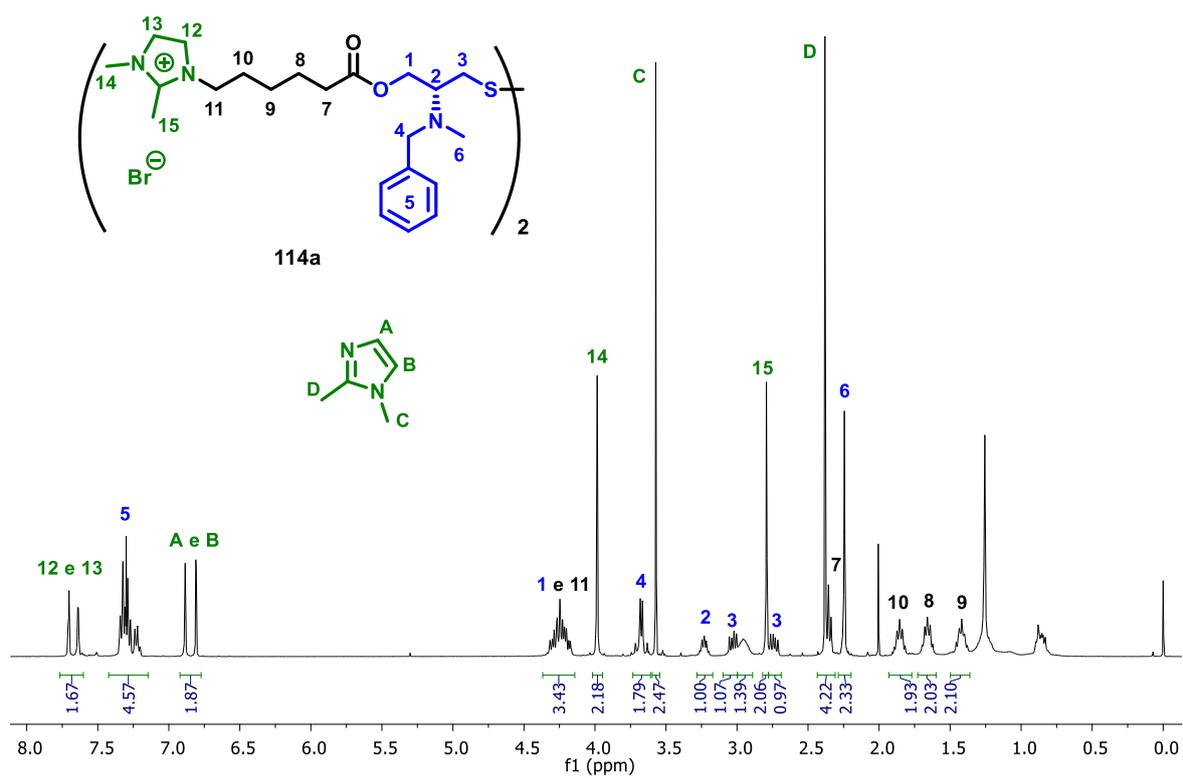


Figura 24. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **114a**.

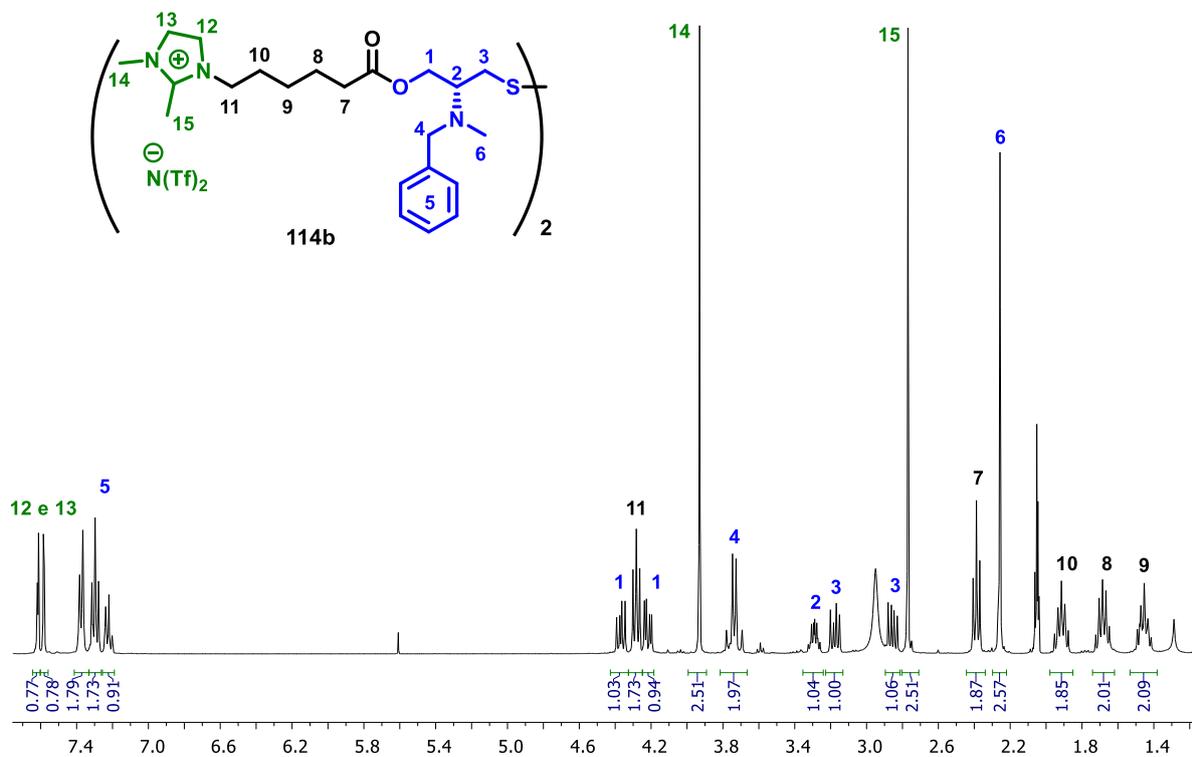


Figura 25. Espectro de RMN ^1H em acetona- d_6 (400 MHz) do composto **114b**.

As atribuições dos sinais do espectro de RMN ^1H podem ser comprovadas pela análise do espectro de correlação bidimensional homonuclear COSY ^1H - ^1H , onde é possível observar as interações entre hidrogênios ligados ao mesmo carbono ou a carbonos vizinhos. Na diagonal, aparecem os sinais que representam o espectro unidimensional, e os sinais fora da diagonal, que formam pares simétricos, representam os acoplamentos entre os hidrogênios.

A Figura 26 apresenta uma ampliação do espectro de COSY ^1H - ^1H do composto **114b** na região de 4,7 a 1,0 ppm. Os acoplamentos entre os hidrogênios da porção quiral estão mostrados em azul e da cadeia alquílica, em preto. Abaixo dos acoplamentos mostrados, estão indicados a quais hidrogênios se referem.

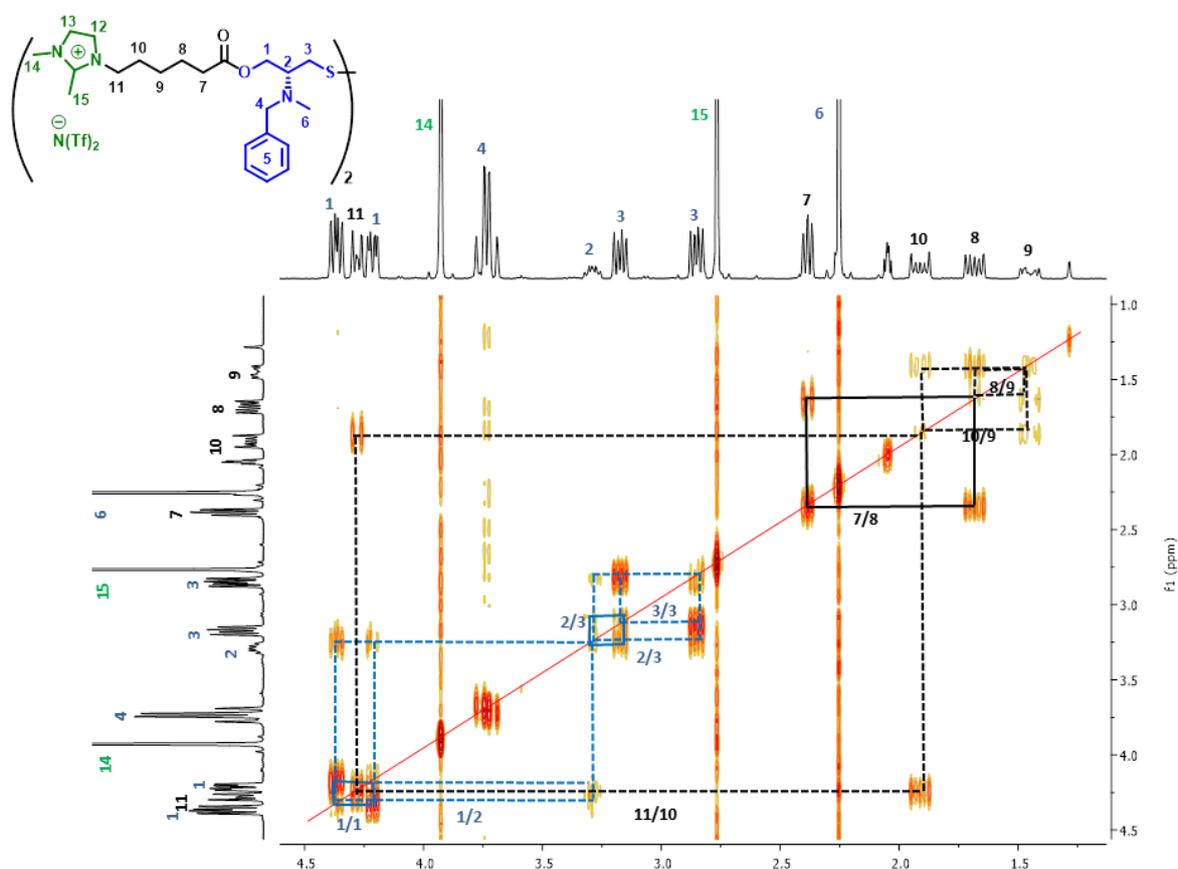


Figura 26. Ampliação entre 4,7 e 1,0 ppm do espectro de correlação bidimensional homonuclear COSY ^1H - ^1H em acetona- d_6 (400 MHz) do composto **114b**.

É possível identificar o acoplamento entre os hidrogênios diastereotópicos 1 (entre 4,20 e 4,50 ppm) e 3 (entre 2,70 e 3,20 ppm), comprovando que não são equivalentes quimicamente e que acoplam entre si. O multipletto referente ao hidrogênio do centro

assimétrico (H2; entre 3,33 e 3,25 ppm) também apresenta acoplamento com os hidrogênios diastereotópicos (H1 e H3), comprovando suas atribuições.

Com relação à cadeia alquílica, os hidrogênios do CH₂ vizinho ao anel catiônico (H11) apresentam acoplamento com os H10 da cadeia, que acoplam com os H9, que, por sua vez, acoplam com os H8. Os H8 apresentam correlação com os H7, vizinhos ao éster.

Também é possível identificar que os hidrogênios das metilas 14, 15 e 6 não apresentam nenhuma correlação, já que não acoplam com nenhum outro hidrogênio. O mesmo ocorre com os hidrogênios benzílicos (H4).

A estrutura do composto **114b** também pode ser elucidada por RMN ¹³C, conforme apresentado na Figura 27, onde podem ser identificados os 21 carbonos quimicamente não equivalentes pertencentes à molécula. Tais atribuições são corroboradas pelo espectro bidimensional heteronuclear HSQC ¹H-¹³C, que apresenta a correlação entre hidrogênios e carbonos ligados diretamente, que se encontra no apêndice, ao final deste documento. Cabe destacar os sinais referentes ao ânion bis(trifluorometanosulfonil)imidato, sendo um quarteto centrado em 120 ppm ($J = 321,3$ Hz), referente ao grupo CF₃. O sinal é desdobrado em um quarteto devido ao acoplamento entre os átomos de carbono e flúor.

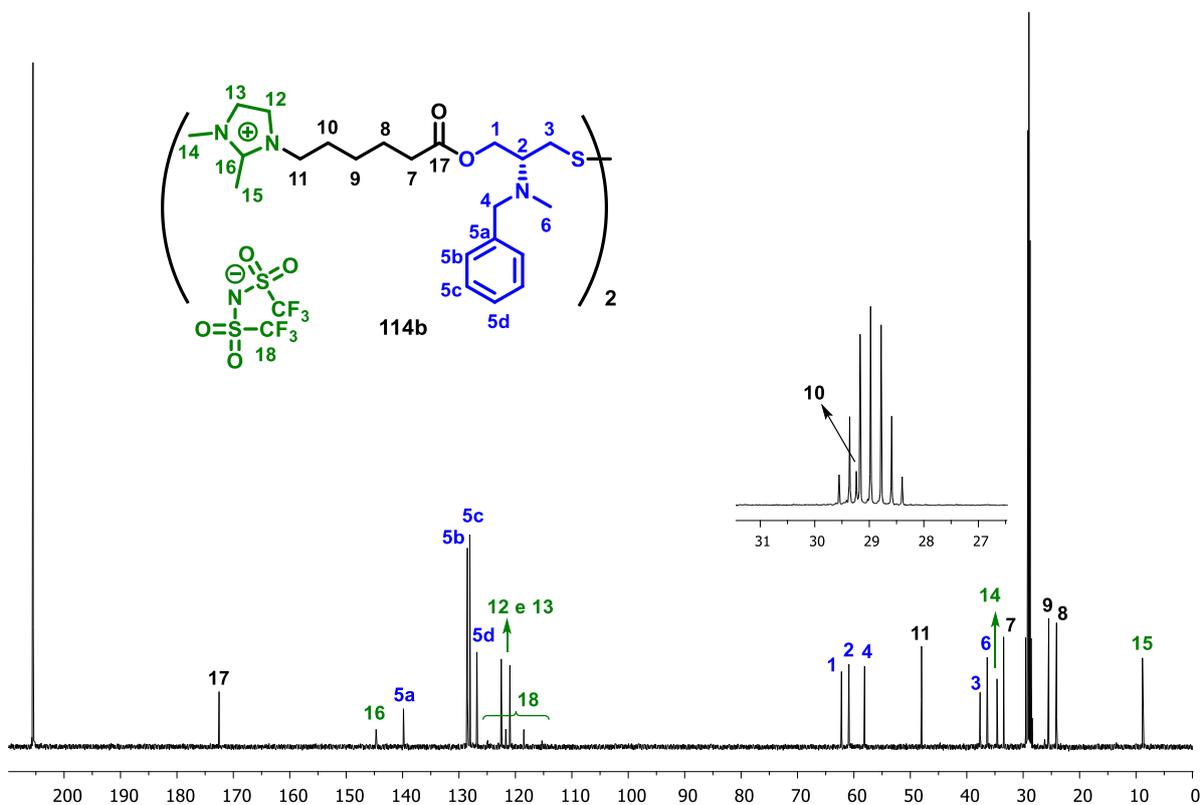


Figura 27. Espectro de RMN ¹³C em acetona-d₆ (100 MHz) do composto **114b**.

Para a síntese do composto **114'a** (Esquema 38), contendo o cátion piridínio, a reação de 4 equivalentes de piridina em relação ao dissulfeto **124**, em acetonitrila, a 65 °C por 24 horas não foi eficiente, sendo que todo o material de partida foi recuperado. Ao utilizar piridina como o solvente da reação, também a 65 °C por 24 horas, o produto foi obtido com rendimento quantitativo. Ao final da reação, à temperatura ambiente, adicionou-se tolueno para a segregação do produto, e o sobrenadante foi removido com o auxílio de pipeta. O óleo marrom obtido foi solubilizado em metanol e segregado novamente da solução pela adição de tolueno mais duas vezes, para a remoção da piridina restante, que foi completamente removida. A troca de ânion não foi possível devido à hidrólise do éster ao dissolver o material em água. Foi necessária a utilização de metanol grau HPLC, mantido sob peneira molecular, e tolueno seco na etapa de purificação de **114'a** para evitar a hidrólise parcial do éster.

O espectro de RMN ^1H do composto **114'a** está apresentado na Figura 28, sendo semelhante ao obtido para **114a**. Podem ser observados os sinais referentes ao anel piridínio (hidrogênios 12, 13 e 14), comprovando a estrutura do composto iônico.

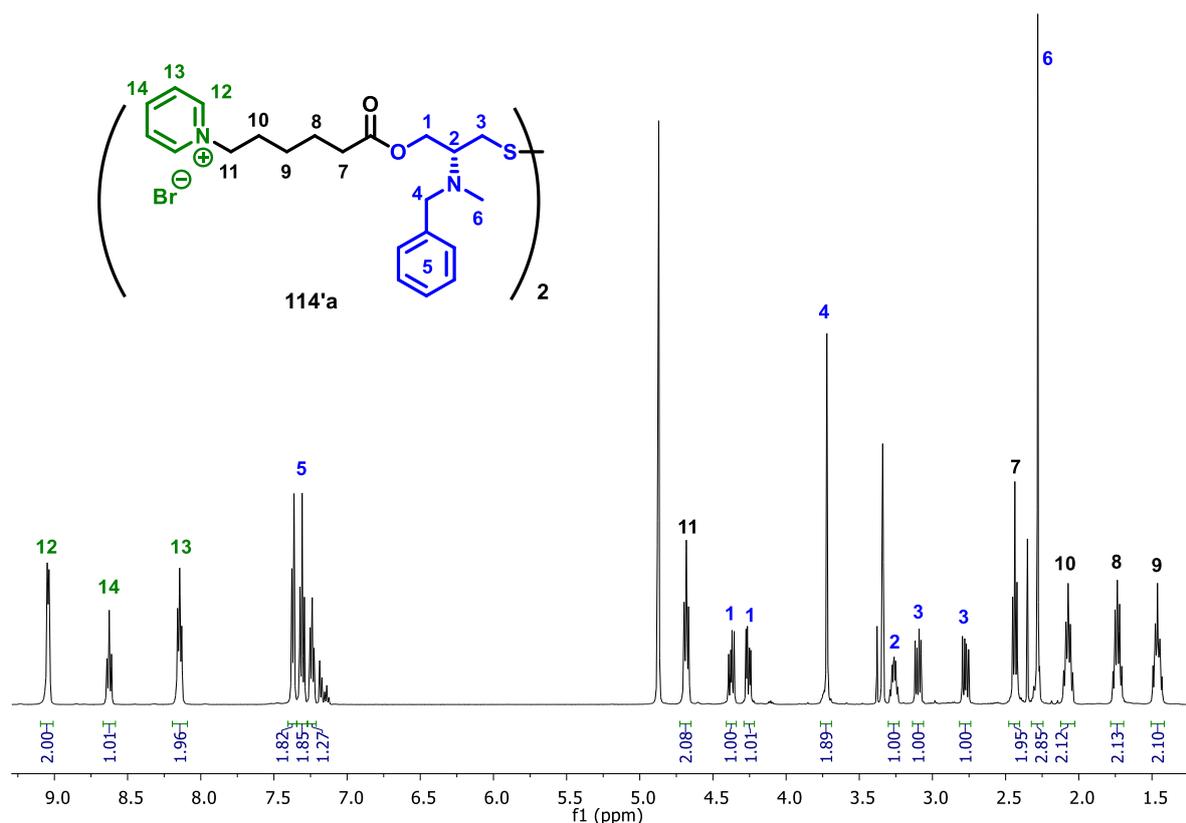


Figura 28. Espectro de RMN ^1H em metanol- d_4 (500 MHz) do composto **114'a**.

A Figura 29 apresenta o espectro de RMN ^{13}C do composto **114'a**, onde os sinais foram atribuídos com o auxílio da análise bidimensional heteronuclear HSQC ^1H - ^{13}C , que se encontra no apêndice. Podem ser identificados os 18 carbonos quimicamente não equivalentes pertencentes à molécula. Cabe destacar a presença dos sinais referentes aos carbonos do anel piridínio, numerados como 12, 13 e 14.

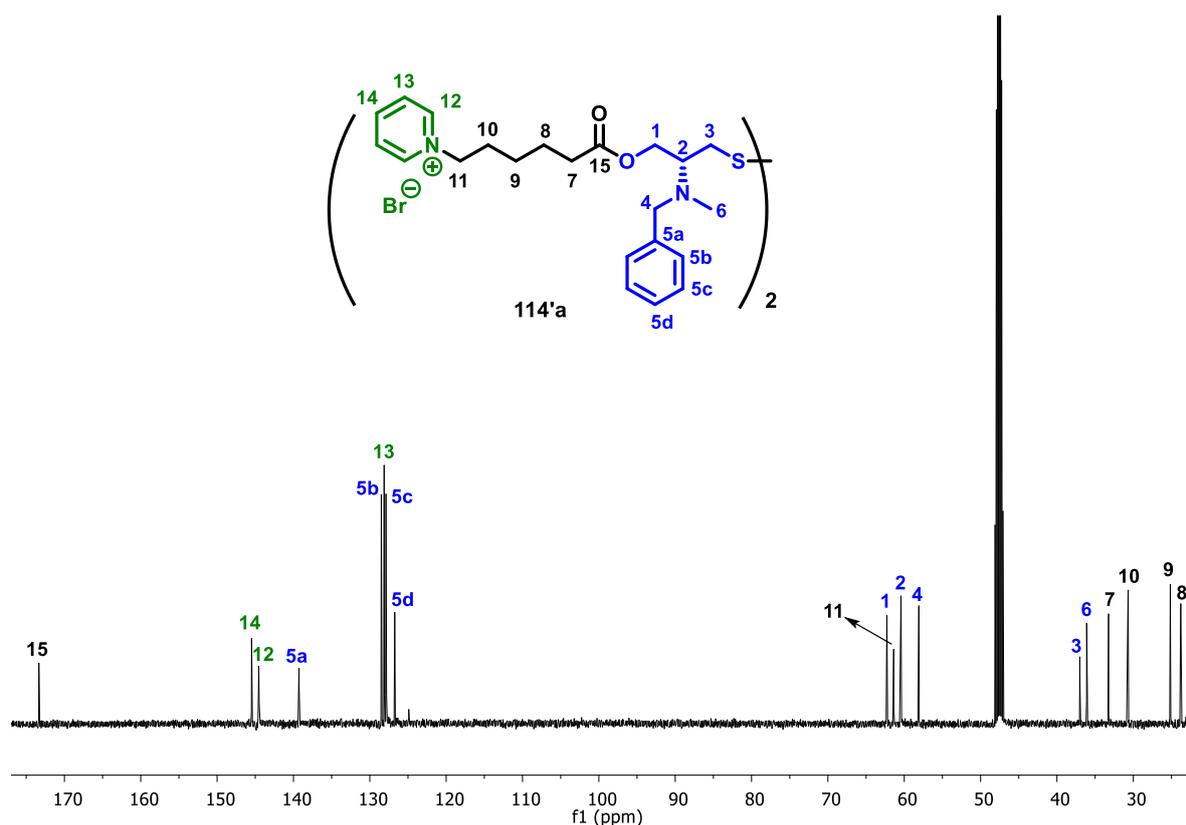
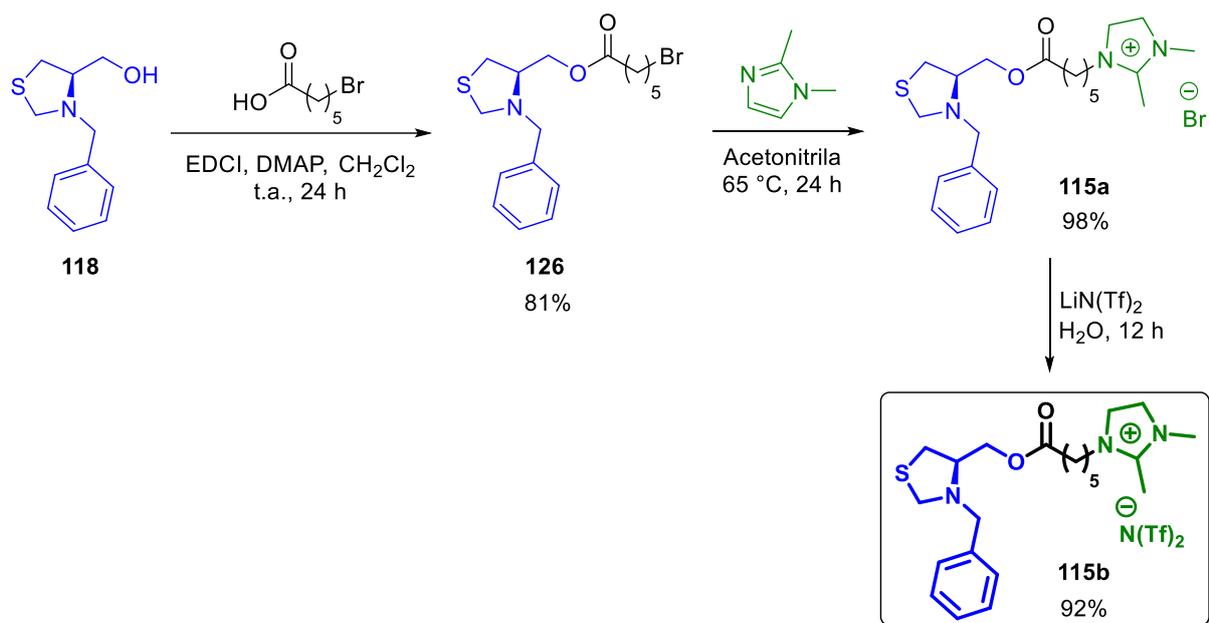


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C em metanol- d_4 (125 MHz) do composto **114'a**.

O Esquema 39 apresenta a rota de síntese para a obtenção do composto **115b**, onde o aminoálcool tiazolidínico **118** foi esterificado com o ácido 6-bromohexanóico, fornecendo **126** com 81% de rendimento, cujo espectro de RMN ^1H está apresentado na Figura 30A, onde a atribuição dos sinais foi feita com o auxílio de análises de RMN bidimensionais, que estão apresentadas no apêndice. Os sinais referentes aos hidrogênios da porção quiral (comparar com Figura 16) estão presentes, assim como o tripleto 11, referente aos hidrogênios vizinhos ao átomo de bromo, em 3,39 ppm (t, $J = 6,7$, 2H), o tripleto 7, referente aos hidrogênios vizinhos ao éster, em 2,33 ppm (t, $J = 7,2$, 2H), e os sinais referentes aos hidrogênios dos demais CH_2 da cadeia alquílica, entre 1,91 e 1,43 ppm.



Esquema 39. Rota sintética para a obtenção dos composto **115b**.

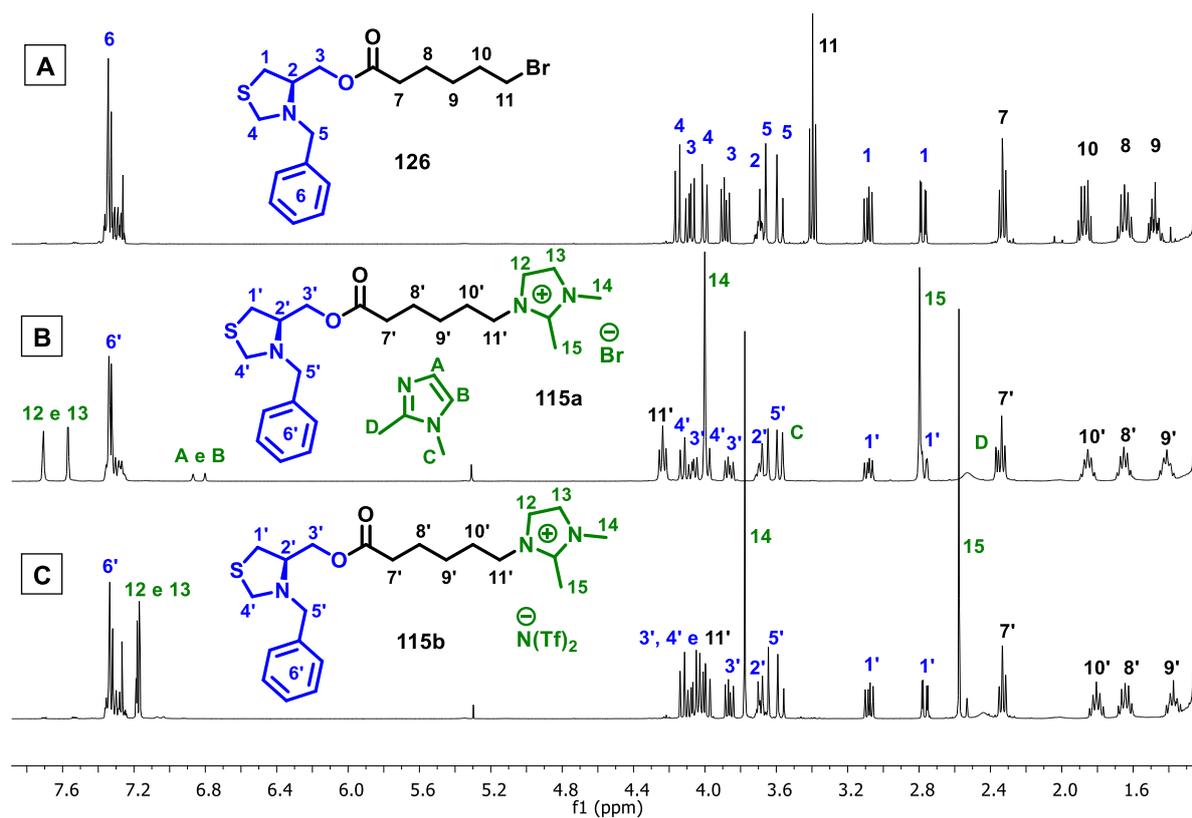


Figura 30. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) dos compostos **126** (A), **115a** (B) e **115b** (C).

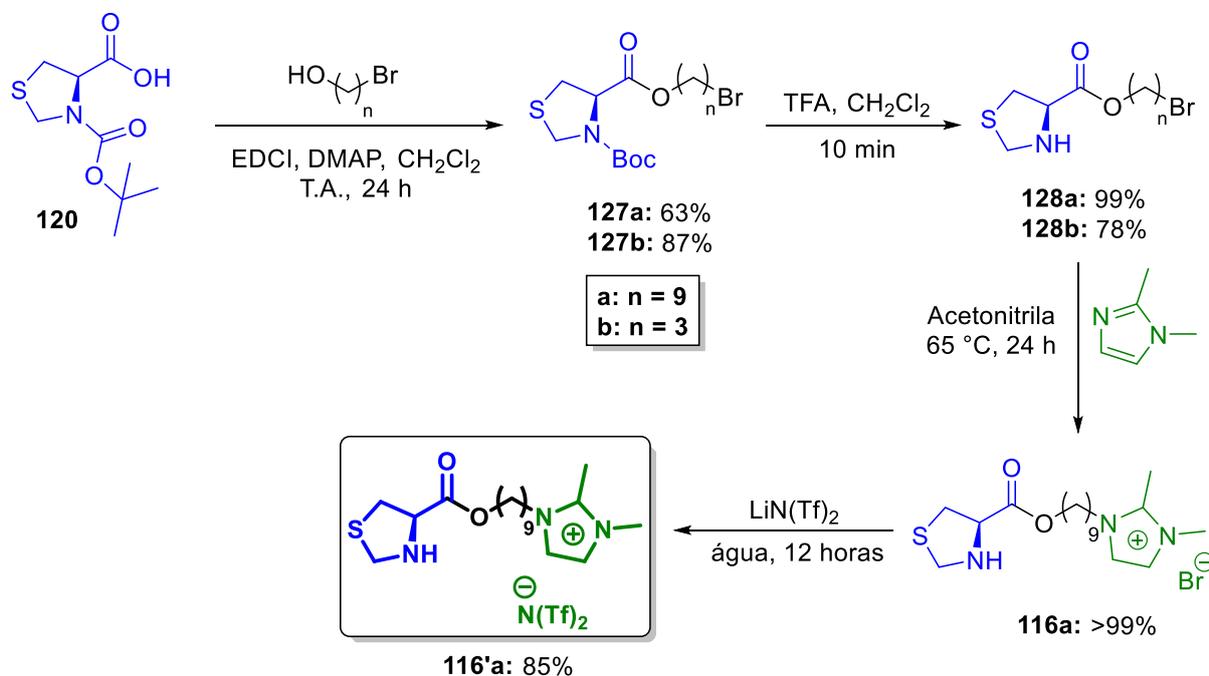
O composto **126** foi reagido com 1,2-dimetilimidazol, levando à obtenção do composto iônico **115a**. O óleo amarelo obtido consistia em uma mistura 1:1 de produto:1,2-dimetilimidazol não reagido, pois novamente foi utilizado excesso de 2:1 de 1,2-dimetilimidazol em relação ao brometo. A mistura obtida foi solubilizada em água e lavada com éter etílico para a remoção do 1,2-dimetilimidazol restante. Então, foi realizada a extração do produto com diclorometano, sendo obtida uma mistura de produto:1,2-dimetilimidazol de 1:0,15 mol em um rendimento de 98%.

O espectro de RMN ^1H do composto iônico **115a** está apresentado na Figura 30B. Comparando os espectros A e B, pode ser observado o deslocamento do tripleto referente ao CH_2 11, vizinho ao bromo no composto **126**, de 3,39 ppm para 4,24 ppm quando ocorre a reação de substituição nucleofílica, comprovando a entrada do 1,2-dimetilimidazol no carbono terminal da cadeia alquílica. Também pode ser observado o aparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios do cátion 1,2-dimetilimidazólio (12 - 15).

O composto **115a** foi novamente solubilizado em água para a reação de troca de ânion através da adição de $\text{LiN}(\text{Tf})_2$, sendo mantida agitação à temperatura ambiente por 12 horas. O produto da reação segregou da solução na forma de um óleo amarelo e foi extraído da fase aquosa com diclorometano. O rendimento reacional obtido foi de 92%. A Figura 30C apresenta o espectro de RMN ^1H obtido para o produto iônico **115b**. O espectro é semelhante ao do análogo brometo (**115a**), porém, os hidrogênios do anel 1,2-dimetilimidazólio (12 - 15) sofreram influência da troca de ânion, podendo ser observado o deslocamento dos sinais referentes a estes hidrogênios para a região mais blindada do espectro. O espectro de RMN ^{13}C (apêndice) também comprova a estrutura de **115b** e a troca de ânion, sendo observado o quarteto referente ao grupo CF_3 1 centrado em 119,7 ppm ($J = 321,4$ Hz).

A rota sintética utilizada para a síntese dos compostos iônicos **116** e **116'** está apresentada no Esquema 40. Primeiramente, foi realizada a esterificação da porção quiral **120** com 9-bromononanol ou 3-bromopropanol, utilizando o agente de acoplamento EDCI, DMAP como catalisador e diclorometano como solvente, fornecendo os produtos **127a** e **b**, com 63% e 87% de rendimento, respectivamente. Então, foi realizada a desproteção do grupo amina com ácido trifluoracético, em diclorometano, em um tempo de reação médio de 10 minutos. Nesta etapa, foram obtidos os compostos **128a**, com 99% de rendimento, e **128b**, com 78% de rendimento. A estes produtos, foi adicionado 1,2-dimetilimidazol em acetonitrila, a 65 °C e sob agitação por 24 horas para a obtenção do composto iônico **116**, onde somente o produto **116a** foi obtido com sucesso, pois o composto **128b** apresentou mudança de aspecto e solubilidade após poucos dias de armazenamento, o que pode caracterizar degradação. Por

fim, foi realizada a troca do ânion do composto **116a** de brometo para bis(trifluorometanosulfonyl)imidato, levando à obtenção do composto **116'a** com 85% de rendimento.



Esquema 40. Rota sintética para a obtenção dos compostos **116** e **116'**.

Como exemplos, na Figura 31 estão apresentados os espectros de RMN ¹H dos compostos **127a**, **128a** e **116a**. Pelo espectro de **127a** (espectro A) pode ser comprovada a obtenção do produto da esterificação pela presença do multiplete em 4,24 a 4,05 ppm, referente ao CH₂ 4, vizinho ao éster. No espectro de RMN ¹H do reagente 9-bromononanol, o CH₂ vizinho à hidroxila (que passa a ser vizinho ao éster no produto **127a**) aparece como um tripleto centrado em 3,58 ppm. No espectro do produto **127a**, ocorre um desdobramento destes sinais (referentes ao CH₂ 4) devido à presença do grupo protetor Boc, e estes sinais são deslocados para a região mais desblindada do espectro devido à presença do éster.

Observando o espectro B, do produto **128a**, é possível comprovar a desproteção do grupo amina devido ao desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios das metilas do grupo protetor Boc, de 1,54 a 1,34 ppm. E também podem, no espectro B, ser identificados com maior clareza os demais sinais da molécula, estando bem resolvidos os sinais dos hidrogênios diastereotópicos 3 e 2, o tripleto referente ao hidrogênio do centro assimétrico 1 e os sinais referentes aos hidrogênios da cadeia carbônica.

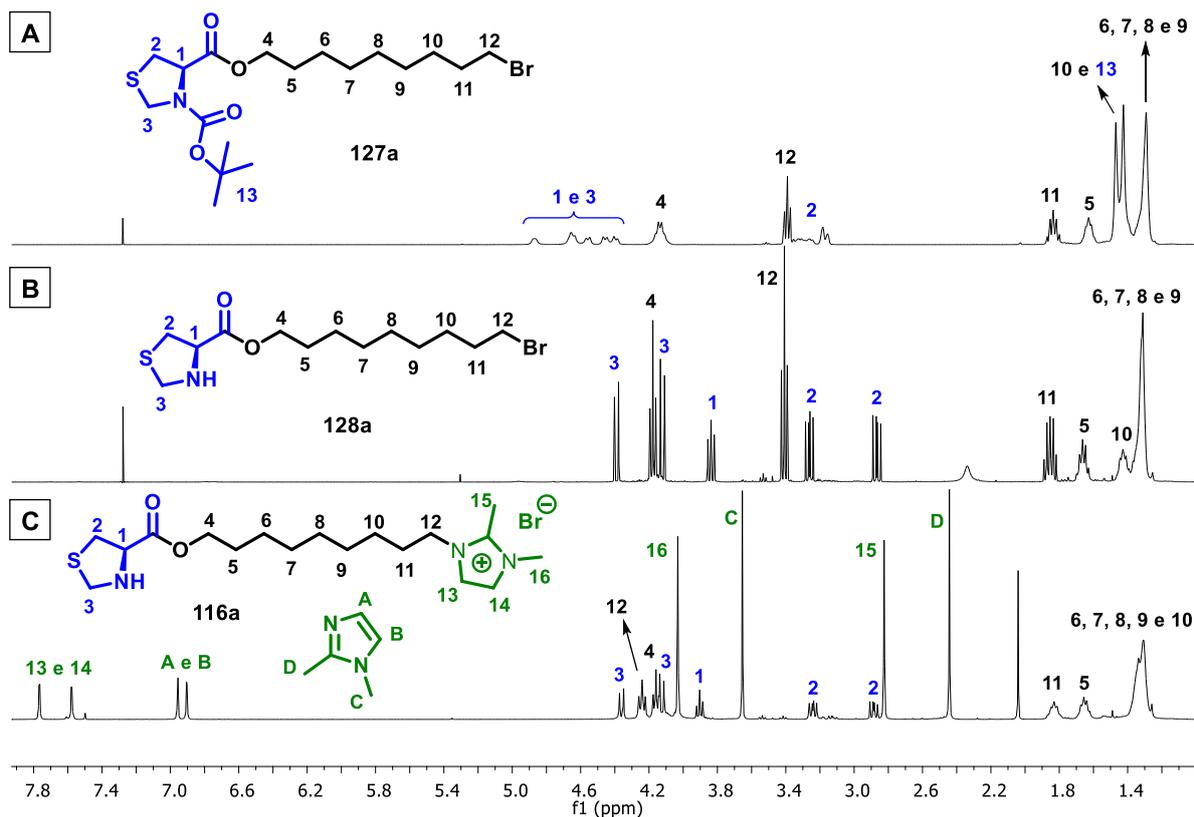


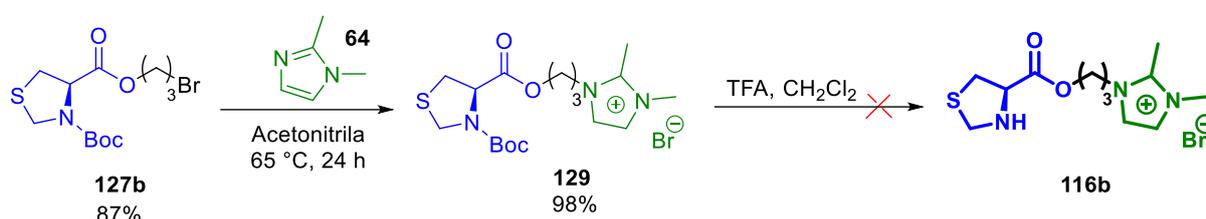
Figura 31. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) dos composto **127a** (A), **128a** (B) e **116a** (C).

O espectro C, do composto iônico **116a**, apresenta os sinais referentes aos hidrogênios do grupo catiônico 1,2-dimetilimidazólio contido no produto e os sinais referentes ao ciclo 1,2-dimetilimidazol não reagido, já que, novamente, foi utilizado excesso deste reagente. Também pode ser observado o deslocamento do tripleto referente ao CH_2 12 para a região mais desblindada do espectro após a formação do par iônico onde antes havia um átomo de bromo.

Para a remoção do 1,2-dimetilimidazol não reagido, a dissolução do composto iônico **116a** em água, seguida de lavagem com diclorometano (conforme utilizado para a purificação dos compostos **114**), não foi eficiente, pois o composto de interesse também foi extraído da fase aquosa pelo solvente orgânico. Então, foi realizado um procedimento semelhante ao utilizado para a purificação dos compostos **115**, no qual o composto **116a** foi solubilizado em água, a fase aquosa foi lavada com éter etílico para a remoção do 1,2-dimetilimidazol e utilizada na reação de troca de ânion para a obtenção de **116'a**. Este procedimento diminuiu a quantidade de 1,2-dimetilimidazol presente, mas não foi possível sua extração completa. O melhor resultado obtido, calculado por RMN ^1H , foi de 1 mol de produto para 0,25 mol de

1,2-dimetilimidazol. A quantidade de reagente restante foi subtraída da quantidade de produto para o cálculo do rendimento.

Como não foi possível obter o composto **116b** (com três carbonos espaçadores entre o éster e a porção iônica) pela metodologia proposta no Esquema 40, foi proposta a síntese deste composto através de outra metodologia, onde a formação do composto iônico ocorre antes de ser realizada a desproteção do grupo amina (Esquema 41). Esta metodologia visou o aumento da estabilidade do composto desprotegido. Porém, o composto **129** também não apresentou boa estabilidade e a sua desproteção não foi possível, ocorrendo a degradação do material.



Esquema 41. Rota sintética alternativa para a obtenção do composto **116b**.

Os líquidos iônicos quirais obtidos neste trabalho, que puderam ser devidamente isolados e caracterizados, estão apresentados na Figura 32. Com estes compostos em mãos, foram realizados testes catalíticos para avaliar o seu potencial catalítico e de indução de assimetria frente reações já descritas na literatura, conforme descrito no item 4.2.

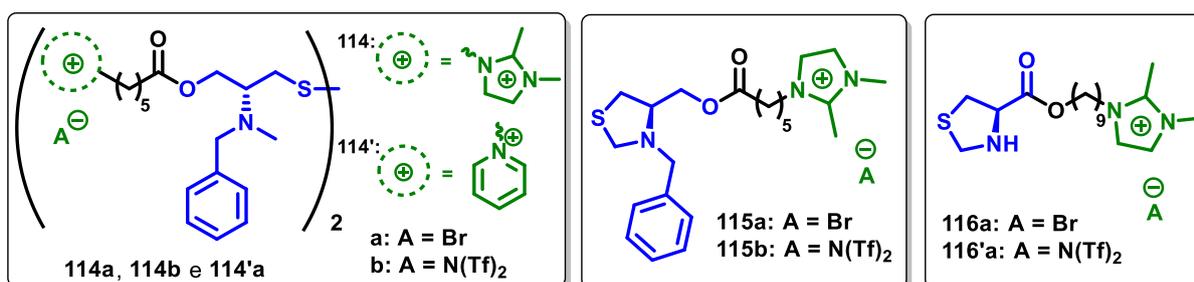


Figura 32. Líquidos iônicos quirais obtidos neste trabalho.

4.2 APLICAÇÃO DOS LÍQUIDOS IÔNICOS QUIRAIS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

4.2.1 Adição Enantiosseletiva de Dietilzinco a Aldeídos

Tendo sintetizado os LIQs apresentados na Figura 32 e sendo eles inspirados em compostos que apresentaram bom desempenho como ligantes para reações de adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos, conforme apresentado na revisão bibliográfica, a parte final deste trabalho reporta sua aplicação nesta classe de reações.

Tolueno é o solvente mais comumente utilizado nesta reação. Porém, os compostos iônicos sintetizados neste trabalho são insolúveis neste solvente, possuindo maior solubilidade em solventes mais polares, como acetona, acetonitrila, metanol e, em alguns casos, diclorometano e clorofórmio. Nesta linha, líquidos iônicos mostram-se uma boa escolha de solventes para estas reações, pois, além de serem polares e compatíveis com os potenciais ligantes, eles podem ser reutilizados e podem facilitar a reciclagem dos LIQs justamente devido a essa compatibilidade.

Dessa forma, foram sintetizados três diferentes líquidos iônicos que já foram utilizados como solventes na reação escolhida para os testes catalíticos.^{74,78,80,81} As rotas de síntese utilizadas para a obtenção dos líquidos iônicos [BPy][N(Tf)₂] (BPy = butilpiridínio), [BMPy][N(Tf)₂] (BMPy = 1-butil-1-metilpirrolidínio) e [BDMIm][N(Tf)₂] (BDMIm = 1-butil-1,2-dimetilimidazólio) em excelentes rendimentos está apresentada na Figura 33.⁹¹ Primeiramente, os anéis nitrogenados foram alquilados com 4-bromobutano e, na sequência, foi realizada a troca de ânion de brometo para N(Tf)₂.

Assim como para os líquidos iônicos quirais, foram escolhidos cátions que não possuem hidrogênios ácidos, sendo os precursores os anéis piridina, 1-metilpirrolidina e 1,2-dimetilimidazol. Foi escolhido o ânion N(Tf)₂ por fornecer líquidos iônicos que apresentam-se no estado líquido até baixas temperaturas e com baixa viscosidade, e também para manter a homogeneidade aniônica, já que os LIQs foram sintetizados com este ânion.⁸¹

Então, foi explorado o potencial dos LIQs sintetizados como ligantes quirais na reação de adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos. Os estudos iniciaram pela verificação da eficiência dos compostos sintetizados na catálise e na indução de assimetria na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído. Os resultados estão apresentados na Tabela 4. Inicialmente, foi mantido o solvente, sendo o líquido iônico [BPy][N(Tf)₂].

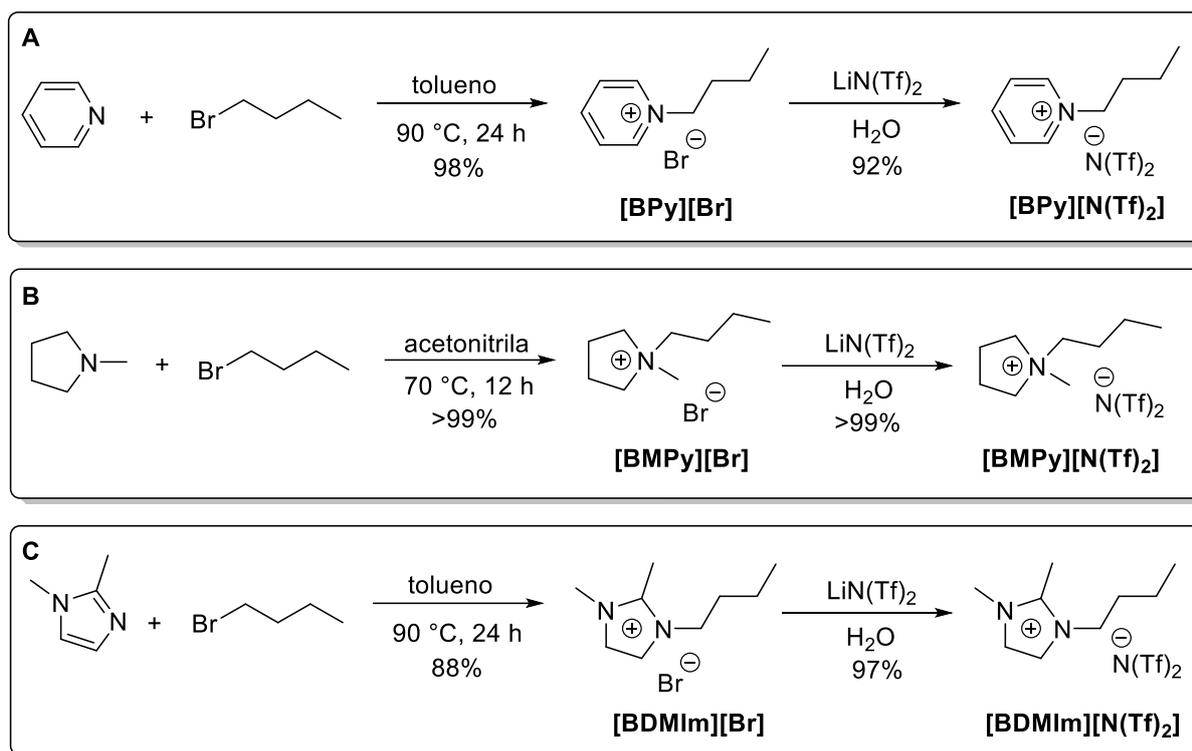
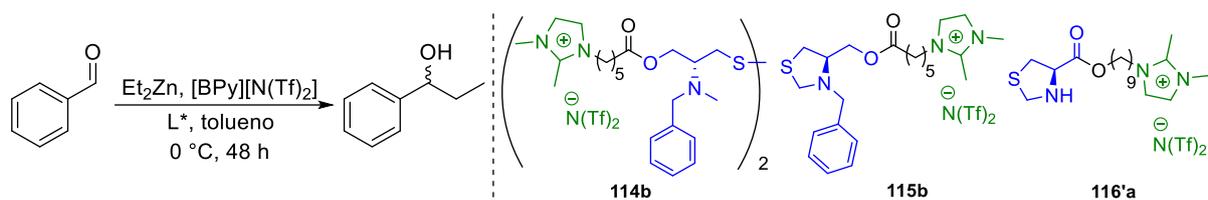


Figura 33. Síntese dos solventes iônicos utilizados nas reações de adição enantiosseletivas de reagentes organozinco a aldeídos. [BPy] = 1-butilpiridínio, [BMPy] = 1-butil-1-meil-pirrolidínio, [BDMIm] = 1-butil-1,2-dimetilimidazólio, [N(Tf)₂] = bis-(trifluormetanosulfonil)imidato.

Primeiramente, foi realizado um teste em presença de 5 mol% do LIQ **114b**, 2 equivalentes de Et₂Zn (sendo utilizada uma solução 1,5 M em tolueno) e solvente iônico, a 0°C por 48 horas, obtendo-se um resultado satisfatório de 72% excesso enantiomérico (*ee*) do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol, porém, com apenas 27% de rendimento (entrada 1). Um dos fatores que podem diminuir o rendimento de uma reação é a alta viscosidade do meio. Assim, uma quantidade extra de tolueno foi utilizada em adição ao tolueno proveniente da solução de Et₂Zn, fornecendo o produto em um *ee* ainda maior, de 86%, mas em um rendimento similar de 30% (entrada 2). Como a utilização de quantidade extra de tolueno foi benéfica para a enantiosseletividade, passou-se a utilizar esta metodologia nas próximas reações. O aumento da quantidade de ligante adicionada para 10 mol% não teve influência significativa na enantiosseletividade e no rendimento (entrada 3).

Tabela 4. Adição enantiosseletivas de dietilzinco a benzaldeído promovida por diferentes LIQs.^a



| Entrada | Ligante (mol%) | Et ₂ Zn (eq) | ee (%) ^b | Rendimento (%) ^c |
|-----------------|-------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------|
| 1 ^d | 114b (5) | 2 | 72 (<i>S</i>) | 27 |
| 2 | 114b (5) | 2 | 86 (<i>S</i>) | 30 |
| 3 | 114b (10) | 2 | 88 (<i>S</i>) | 35 |
| 4 | 115b (5) | 2 | 28 (<i>S</i>) | 18 |
| 5 | 115b (10) | 2 | 37 (<i>S</i>) | 16 |
| 6 | 115b (10) | 4 | 45 (<i>S</i>) | 37 |
| 7 ^e | 115b (20) | 4 | 39 (<i>S</i>) | 66 |
| 8 | 116'a (10) | 2 | 11 (<i>S</i>) | 25 |
| 9 | 116'a (10) | 4 | 31 (<i>S</i>) | 5 |
| 10 | 116'a (20) | 4 | 51 (<i>S</i>) | 16 |
| 11 ^f | 117 (5) | 2 | 15 (<i>R</i>) | 35 |

^aAs reações foram realizadas na escala de 0,25 mmol de benzaldeído, 0,25 mL do solvente iônico, 0,25 mL de tolueno foi adicionado além do tolueno proveniente da solução de Et₂Zn e o término das reações foi realizado pela adição de solução de HCl 1M. [BPy] = 1-butilpiridínio. ^bDeterminado por CLAE (coluna chiracel OD-H). ^cRendimento do produto isolado. ^dNão foi realizada adição de tolueno extra. ^eTempo reacional: 72h. ^fReação realizada em tolueno, sem adição de solvente iônico.

O LIQ **115b** forneceu seu melhor resultado (45% de *ee*, 37% de rendimento, entrada 6) quando foram utilizados 10 mol% deste ligante e 4 equivalentes de Et₂Zn. Quando foi utilizada menor quantidade de ligante (5 mol%, entrada 4) ou menor quantidade de Et₂Zn (2 equivalentes, entrada 5), tanto o rendimento quanto a enantiosseletividade foram inferiores. O aumento da quantidade de ligante para 20 mol% foi prejudicial para a enantiosseletividade, que diminuiu para 39% (entrada 7), mas foi benéfico para o rendimento, que aumentou para 66%.

O aumento da quantidade de ligante de 10 mol% para 20 mol% foi benéfico para a enantiosseletividade no caso do ligante **116'a**, bem como o uso de 4 equivalentes de Et₂Zn, fornecendo o produto com 51% de *ee*. O rendimento, porém, permaneceu baixo nos testes realizados.

O dissulfeto **117** também foi testado como ligante para a transferência de grupamento etila para benzaldeído, sendo que o (*R*)-1-fenilpropan-1-ol foi obtido com 15% de *ee* e 35% de rendimento (entrada 11). O baixo excesso enantiomérico e a configuração absoluta oposta do produto podem ser explicados pela presença de três sítios coordenantes no ligante (OH, NH e S-), que competem pela coordenação do metal.^{59c}

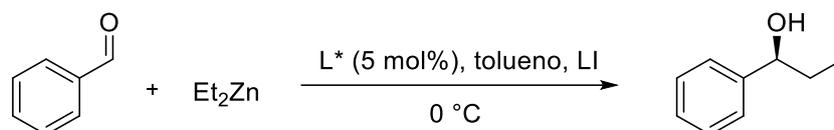
O LIQ **114b** foi o ligante mais eficiente para a indução de assimetria na adição de Et₂Zn a benzaldeído, segundo os resultados apresentados na Tabela 4. Dessa forma, este ligante foi o escolhido para a otimização da reação, objetivando, principalmente, o aumento do rendimento reacional. As reações de otimização estão apresentadas na Tabela 5.

Um dos fatores que mostrou ter influência sobre o rendimento reacional foi a solução prótica adicionada para realizar o término da reação. Quando solução saturada de NH₄Cl_{aq.} foi utilizada ao invés de solução 1M de HCl_{aq.}, o rendimento aumentou de 30% (entrada 1) para 41% (entrada 2), utilizando as condições reacionais da entrada 2, Tabela 4. Dessa forma, os próximos testes (entradas 3 - 12) foram finalizados pela adição de solução saturada de NH₄Cl_{aq.}.

Então, foi avaliado o efeito da variação da estrutura da porção iônica do ligante (entradas 2 - 4). Utilizando o LIQ **114a** (entrada 3), que contém o ânion brometo, o excesso enantiomérico do produto não sofreu modificação, mas o rendimento foi menor em relação ao obtido utilizando o ligante **114b**. Utilizando o LIQ **114'a** (entrada 4), que contém o cátion piridínio e brometo como ânion, foi observado o decréscimo da enantiosseletividade e do rendimento, que diminuíram para 77 e 10%, respectivamente. Assim, o ligante mais eficiente dentre os testados foi o **114b**.

O efeito da variação do ambiente iônico também foi verificado (entradas 5 - 7). Os outros dois solventes sintetizados (Figura 33) foram testados (entradas 5 e 6). Nos dois casos, o excesso enantiomérico foi inferior a quando [BPy][N(Tf)₂] foi utilizado como solvente, mas o rendimento foi superior quando foi utilizado o solvente que contém o mesmo cátion que o LIQ **114b**, o [BDMI][N(Tf)₂].

Tabela 5. Otimização da reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído promovida pelos LIQs **114a**, **114b** e **114'a**.^a



| Entrada | Ligante | LI ^b | Et ₂ Zn (eq) | t(h) | ee ^c (%) | Rend. ^d (%) | Término da reação |
|-----------------|--------------|--|----------------------------|-------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| 1 | 114b | [BPy][N(Tf) ₂] ^e | 2 | 48 | 86 | 30 | HCl aq. 1M |
| 2 | 114b | [BPy][N(Tf) ₂] | 2 | 48 | 85 | 41 | NH ₄ Cl sat |
| 3 | 114a | [BPy][N(Tf) ₂] | 2 | 48 | 86 | 34 | NH ₄ Cl sat |
| 4 | 114'a | [BPy][N(Tf) ₂] | 2 | 48 | 77 | 10 | NH ₄ Cl sat |
| 5 | 114b | [BMPy][N(Tf) ₂] ^f | 2 | 48 | 71 | 17 | NH ₄ Cl sat |
| 6 | 114b | [BDMI][N(Tf) ₂] ^g | 2 | 48 | 79 | 54 | NH ₄ Cl sat |
| 7 | 114b | CH ₂ Cl ₂ ^h | 2 | 48 | 5 | 8 | NH ₄ Cl sat |
| 8 | 114b | [BPy][N(Tf) ₂] | 4 | 48 | 61 | 50 | NH ₄ Cl sat |
| 9 | 114b | [BPy][N(Tf) ₂] | 2+2 ⁱ | 48+24 | 82 | 47 | NH ₄ Cl sat |
| 10 | 114'a | [BPy][N(Tf) ₂] | 4 | 48 | 65 | 16 | NH ₄ Cl sat |
| 11 | 114b | [BPy][N(Tf) ₂] | 2 | 72 | 87 | 61 | NH ₄ Cl sat |
| 12 ^j | 114b | [BPy][N(Tf) ₂] | 2 | 72 | 50 | 91 | NH ₄ Cl sat |
| 13 | 114b | [BPy][N(Tf) ₂] | 2 | 72 | 79 | 76 | Ácido Oxálico |
| 14 | 114b | [BPy][N(Tf) ₂] | 2 | 72 | 89 | 78 | MeOH |
| 15 | 124 | [BPy][N(Tf) ₂] | 2 | 72 | 0 | 23 | MeOH |

^aAs reações foram realizadas na escala de 0,25 mmol de benzaldeído, 0,25 mL do solvente iônico, 0,25 mL de tolueno foi adicionado além do tolueno proveniente da solução de Et₂Zn.

^bLíquido iônico utilizado como solvente. ^cDeterminado por CLAE (coluna chiracel OD-H).

^dRendimento do produto isolado. ^e[BPy] = 1-butilpiridínio. ^f[BMPy] = 1-butil-1-metilpirrolidínio. ^g[BDMI] = 1-butil-2,3-dimetilimidazólio. ^hNão foi realizada adição de tolueno extra. **114b** não foi solúvel no meio reacional após a adição de solução de Et₂Zn em tolueno.

ⁱA reação foi iniciada com 2 eq de Et₂Zn. Após 48 h, mais 2 eq de Et₂Zn foram adicionados e a reação foi mantida por mais 24 h. ^jA reação foi realizada à temperatura ambiente.

Também foi realizado um teste em um ambiente neutro para conferir a relevância da utilização de um ambiente iônico. Foi utilizado CH₂Cl₂ (entrada 7) devido à solubilidade do

ligante neste solvente. Porém, foi observada a precipitação do composto **114b** no meio reacional após a adição da solução de Et₂Zn em tolueno e o produto foi obtido com apenas 5% de *ee* e 8% de rendimento. Assim, um meio reacional bifásico foi essencial para promover a reação de transferência do grupo etila.

O aumento da quantidade de Et₂Zn adicionada de 2 para 4 equivalentes levou ao decréscimo do excesso enantiomérico para ambos ligantes **114b** e **114'a** (entradas 8 e 10, respectivamente), mas foi observado o aumento do rendimento no caso do ligante **114b**. Também foi realizado um teste no qual foi feita uma adição parcial de 4 equivalentes de Et₂Zn (entrada 9). A reação foi iniciada com 2 equivalentes de Et₂Zn e mantida por 48 horas. Então, foi realizada uma nova adição de 2 equivalentes de Et₂Zn, e a reação procedeu por mais 24 horas. Porém, esta metodologia levou a um leve decréscimo da enantiosseletividade e o efeito no rendimento não foi muito pronunciado.

O aumento do tempo reacional de 48 para 72 horas, utilizando 2 equivalentes de Et₂Zn, elevou o rendimento reacional para 61% e o excesso enantiomérico foi mantido (entrada 11). Quando o teste foi realizado à temperatura ambiente (entrada 12), o rendimento aumentou drasticamente para 91%, porém, foi observado um grande decréscimo na enantiosseletividade, que caiu para 50%.

Como a forma de terminar a reação apresentou influência no rendimento (entradas 1 e 2), duas outras formas foram testadas (entradas 13 e 14). A adição de ácido oxálico dissolvido em acetona ao final da reação levou ao aumento do rendimento para 76%, mas levou ao decréscimo do *ee* para 79%. Utilizando metanol para terminar a reação e diclorometano para auxiliar na precipitação dos compostos inorgânicos formados, o rendimento aumentou para 78% e a enantiosseletividade não foi afetada (89%). Desta forma, as condições reacionais da entrada 14 da Tabela 5 foram as que levaram aos melhores resultados dentre as condições testadas.

Para verificar a necessidade de uma porção iônica na estrutura do ligante, foi realizado um teste utilizando o dissulfeto **124**, que apresenta uma estrutura semelhante à do ligante iônico **114b**. As condições reacionais utilizadas foram as da entrada 14. Surpreendentemente, nenhuma indução de assimetria foi observada e o rendimento reacional foi baixo (entrada 15). Os resultados obtidos mostram a necessidade da utilização tanto de um meio reacional bifásico, constituído por um solvente iônico e um solvente imiscível nele, quanto de um ligante quiral iônico para que sejam obtidas altas enantiosseletividades (quando se trata do sistema catalítico utilizado neste trabalho).

Os *ees* dos álcoois obtidos foram determinados por comparação com o padrão racêmico, que foi preparado pela adição de brometo de etilmagnésio a benzaldeído. Os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), utilizando uma coluna quiral Chiracel OD-H, uma mistura hexano:isopropanol 95:5 como eluente em um fluxo de 0,5 mL min⁻¹ e um detector de Ultravioleta com comprimento de onda de 220 nm. A configuração absoluta do enantiômero majoritário foi determinada por comparação com dados da literatura.⁶¹

A Figura 34 apresenta a sobreposição dos cromatogramas de CLAE do padrão racêmico, em vermelho, e do produto da reação da entrada 14 da Tabela 5, em preto. No cromatograma do padrão racêmico, os picos referentes aos dois enantiômeros possuem aproximadamente a mesma área. Já no cromatograma do produto da reação, o pico referente ao enantiômero (*S*) apresenta uma área muito superior que a área do pico referente ao enantiômero (*R*). A comparação entre estas áreas leva a um excesso enantiomérico de 89% do enantiômero (*S*)-1-fenilpropan-1-ol.

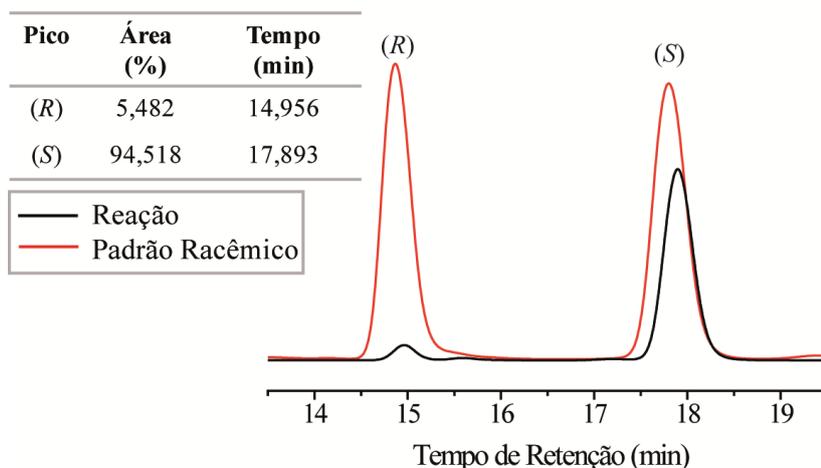
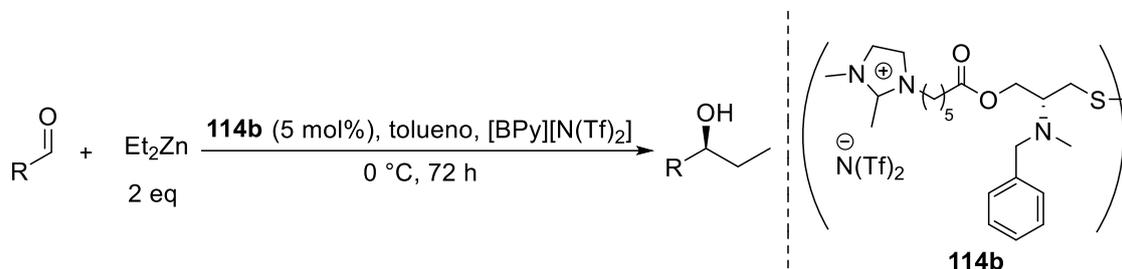


Figura 34. Sobreposição dos cromatogramas de CLAE do 1-fenilpropan-1-ol: mistura racêmica e produto do teste catalítico (entrada 14 da Tabela 5).

Então, foi realizada a variação dos aldeídos para explorar a aplicabilidade do sistema catalítico desenvolvido, sendo que foram utilizadas as condições reacionais da entrada 14 da Tabela 5. Os resultados estão apresentados na Tabela 6. Muito bons valores de enantiosseletividades e rendimentos foram obtidos utilizando aldeídos aromáticos substituídos nas posições *orto* e *para*, exceto com o *o*-bromobenzaldeído, que forneceu o respectivo produto com 68% de *ee*, e com o *o*-tolualdeído, que forneceu o respectivo produto com 42% de rendimento. Moderados enantiosseletividade (64%) e rendimento (65%) foram obtidos

utilizando 1-naftaldeído e resultados muito bons foram obtidos utilizando o aldeído alifático cicloexano carboxaldeído (85% de *ee* e 71% de rendimento).

Tabela 6. Adição enantiosseletiva de Et₂Zn a diferentes aldeídos promovida pelo LIQ **114b**.^a



| Entrada | R | <i>ee</i> (%) | Rendimento (%) ^d |
|---------|---|-----------------|-----------------------------|
| 1 | <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ | 89 ^b | 78 |
| 2 | <i>o</i> -Me-C ₆ H ₄ | 87 ^b | 42 |
| 3 | <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ | 85 ^b | 77 |
| 4 | <i>p</i> -CN-C ₆ H ₄ | 87 ^c | 88 |
| 5 | <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ | 87 ^c | 85 |
| 6 | <i>o</i> -Br-C ₆ H ₄ | 68 ^c | 97 |
| 7 | 1-naftil | 64 ^b | 65 |
| 8 | cicloexil | 85 ^c | 71 |

^aAs reações foram realizadas na escala de 0,25 mmol de aldeído, 0,25 mL do solvente iônico, 0,25 mL de tolueno foi adicionado além do tolueno proveniente da solução de Et₂Zn e o término das reações foi realizado pela adição de metanol. ^bDeterminado por CLAE. ^cDeterminado por CG-FID. ^dRendimento do produto isolado.

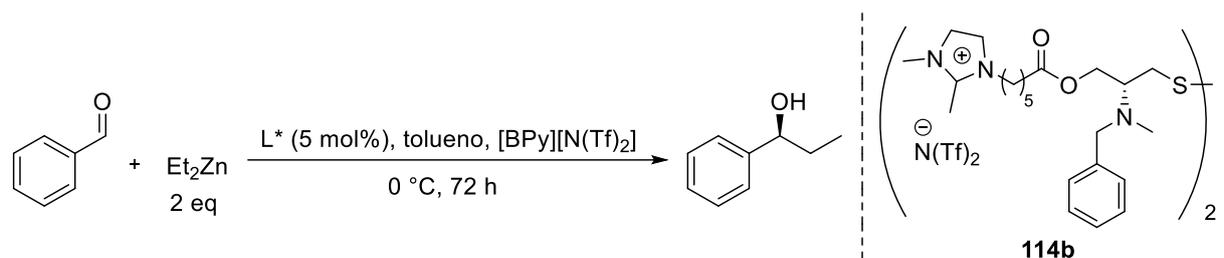
4.2.1.1 Adição Enantiosseletiva de Dietilzinco a Aldeídos: Reciclagem

Os esforços também foram voltados para a reciclagem do meio reacional e do ligante. Para gerar um sistema de reciclagem eficiente, é necessário que a extração do produto seja eficiente, que tanto o solvente iônico quanto o ligante sejam insolúveis no solvente extrator do produto e que os sais inorgânicos de zinco formados durante a reação sejam removidos da fase iônica que se deseja reciclar.

Com o intuito de atingir esses objetivos, foram testados diferentes métodos (diferentes soluções práticas para o término da reação e diferentes solventes extratores) e foi avaliada a possibilidade de reciclagem, conforme está apresentado na Tabela 7. Os testes de reciclagem

foram realizados concomitantemente com os testes de otimização, sendo que alguns dos resultados apresentados na Tabela 5 também estão presentes na Tabela 7. Para realizar a reciclagem, após cada método de tratamento da reação, os líquidos iônicos recuperados foram secos sob vácuo, aquecimento a 60 °C e agitação por 5 horas antes da adição de nova porção de benzaldeído, Et₂Zn e tolueno para o próximo ciclo reacional.

Tabela 7. Reciclagem de [BPy][N(Tf)₂] e do ligante **114b**.^a



| Método | Tratamento | <i>ee</i> % ^b (rendimento %) ^c | | | | |
|--------|--|--|------|------|------|-----------------|
| | | Ciclo | 1 | 2 | 3 | 4 |
| A | Término ^d : ácido oxálico/acetona | | 79 | 0 | | |
| | Extração ^e : CH ₂ Cl ₂ /hexano | | (76) | (14) | | |
| B | Término ^d : NH ₄ Cl _{sat} | | 87 | 9 | | |
| | Extração ^e : CH ₂ Cl ₂ /hexano | | (61) | (22) | | |
| C | Término ^d : NH ₄ Cl _{sat} /ar comprimido | | 86 | 26 | | |
| | Extração ^e : CH ₂ Cl ₂ /hexano | | (61) | (48) | | |
| D | Término ^d : MeOH | | 81 | 31 | | |
| | Extração ^e : MeOH/CH ₂ Cl ₂ /hexano | | (57) | (14) | | |
| E | Término ^d : MeOH/ar comprimido | | 89 | 47 | 0 | 89 ^f |
| | Extração ^e : MeOH/CH ₂ Cl ₂ /hexano | | (78) | (70) | (11) | (80) |
| F | Término ^d : MeOH/ ar comprimido | | 89 | 83 | 81 | 84 |
| | Extração ^e : hexano | | (74) | (71) | (73) | (72) |

^a As reações foram realizadas na escala de 0,25 mmol de benzaldeído, 0,25 mL do solvente iônico, 0,25 mL de tolueno foi adicionado além do tolueno proveniente da solução de Et₂Zn.

^bDeterminado por CLAE. ^cRendimento do produto isolado. ^dDiferentes solventes práticos foram adicionados ao final da reação e, em alguns casos, foi realizado borbulhamento de ar comprimido durante 1 hora para a reoxidação do ligante para dissulfeto. ^eDiferentes solventes foram utilizados para a extração do produto a partir da fase iônica. ^fUma nova carga de ligante foi adicionada.

No método A, ao final do tempo reacional adicionou-se ácido oxálico dissolvido em acetona e a mistura resultante foi mantida sob agitação por 1 hora.⁷⁴ Foi observada a precipitação de ZnC_2O_4 (oxalato de zinco). Mais acetona e CH_2Cl_2 foram adicionados e o sólido formado foi filtrado. O solvente foi removido por rota-evaporação e o produto foi extraído a partir do líquido iônico com uma mistura de 0,5 mL de CH_2Cl_2 e 4 mL de hexano, até que não houvesse mais produto a ser extraído (em média, 5 vezes). A extração do produto foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Para estas extrações, primeiramente a quantidade de CH_2Cl_2 foi adicionada e, sob agitação, foi realizada a precipitação do líquido iônico pela adição dos 4 mL de hexano. A agitação foi mantida por mais 15 minutos e o sistema foi mantido sob repouso e refrigeração por 10 minutos. Após este processo, o líquido sobrenadante contendo o produto e demais materiais não iônicos foi removido com o auxílio de uma pipeta. Infelizmente, o método A de reciclagem não foi eficiente e o produto foi obtido com apenas 14% de rendimento e não havendo indução de assimetria no segundo ciclo reacional.

No método B, o término da reação foi realizado pela adição de solução saturada de NH_4Cl aq. Após, todos os compostos orgânicos (incluindo os líquidos iônicos) foram extraídos da fase aquosa com CH_2Cl_2 , secos com $MgSO_4$ e o solvente foi evaporado. A extração do produto a partir da fase iônica foi a mesma utilizada no método A, e a reciclagem novamente não foi eficiente, sendo que o produto foi obtido com apenas 9% de *ee* e 14% de rendimento no segundo ciclo. Mas, quando a mistura reacional foi borbulhada com ar comprimido durante 1 hora após a adição de solução saturada de NH_4Cl aq. (método C), o produto da reação de reciclagem foi obtido com 26% de *ee* e 48% de rendimento. O borbulhamento com ar comprimido provavelmente regenera o ligante à sua forma de dissulfeto.

A mesma tendência foi observada quando a reação foi terminada pela adição de metanol: o tratamento com ar comprimido (método E) levou ao produto com melhores *ee* e rendimento no segundo ciclo reacional do que quando este tratamento não foi utilizado (método D). Adicionalmente, a adição de metanol ao final da reação (método E) levou ao produto do segundo ciclo com maior *ee* (47%) e rendimento (70%) do que quando utilizou-se NH_4Cl como fonte prótica (método C). Porém, no terceiro ciclo utilizando o método E, o produto foi obtido com apenas 11% de rendimento, na sua forma racêmica.

Nos métodos D e E, 2 mL de metanol foram adicionados ao final da reação. A mistura obtida foi borbulhada com ar comprimido por 1 hora no caso do método E. Diclorometano foi adicionado para facilitar a filtração para a remoção dos compostos de zinco formados. Todo

CH₂Cl₂ foi removido por evaporação, mas não todo o metanol, e hexano foi adicionado para a precipitação dos líquidos iônicos e extração do produto. As próximas extrações (em média, 4 extrações) foram realizadas da mesma forma que no método A, com diclorometano e hexano. O decréscimo do *ee* e do rendimento podem ser atribuídos à lixiviação do ligante durante o processo de extração do produto, pois, quando uma nova carga de ligante foi adicionada em um quarto ciclo utilizando o método E, o *ee* e o rendimento retornaram aos valores iniciais (89% de *ee* e 80% de rendimento), o que demonstra que o meio iônico pode ser reciclado.

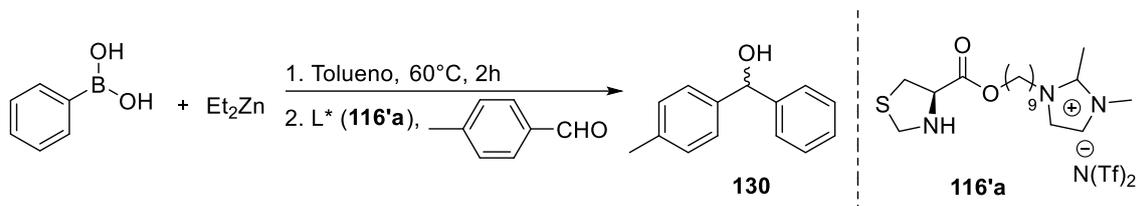
No método F, novamente utilizou-se metanol para o término da reação e foi realizado o borbulhamento com ar comprimido. Mas, neste caso, todo metanol adicionado ao final da reação foi removido por rota-evaporação e a extração do produto foi realizada somente com hexano, por dez vezes. Este método mostrou-se mais eficiente, tornando possível a reciclagem do solvente e do ligante iônicos pelo menos três vezes (sendo realizados quatro ciclos reacionais) com pequeno decréscimo na enantiosseletividade e sem decréscimo do rendimento.

4.2.2 Adição Enantiosseletiva de Reagentes Arilzinco a Aldeídos

Derivados do aminoácido L-cisteína também já foram reportados como ligantes eficientes para a arilação de aldeídos. Conforme citado na revisão bibliográfica, Braga e colaboradores utilizaram derivados do ácido tiazolidínico como ligantes nesta reação.^{43d} Desta forma, o derivado do ácido tiazolidínico **116'a** foi testado na reação arilação enantiosseletiva de aldeídos. Para tanto, foi utilizado um protocolo de reação já descrito na literatura, onde utiliza-se um ácido arilborônico como fonte de grupamento arila.^{42,43d} Primeiramente, é realizada a troca boro-zinco entre o ácido arilborônico e o reagente Et₂Zn, formando *in situ* o reagente misto aril-zinco-etil. Então, adiciona-se o ligante e o aldeído para que ocorra a transferência do grupamento arila para o aldeído, levando à formação de diarilmetanóis enantiomericamente enriquecidos, de grande interesse da indústria farmacêutica.⁹²

Para os testes realizados, foram utilizados o ácido fenilborônico e *p*-tolualdeído como reagentes, 7,2 equivalentes de Et₂Zn, 10 mol% do composto **116'a**, temperatura ambiente por 18 horas de reação, conforme apresentado na Tabela 8. No primeiro teste realizado, entrada 1, o solvente utilizado foi tolueno. Porém, o composto **116'a** não foi solúvel no meio reacional. Apesar disso, o produto foi obtido com 90% de rendimento, já que a reação ocorre mesmo sem a presença de ligante, mas na sua forma racêmica.

Tabela 8. Aplicação do composto **116'a** na reação de arilação enantiosseletiva de *p*-tolualdeído.



| Entrada | L* (mol%) | Et ₂ Zn (eq) | Solvente | t (h) | T (°C) | ee (%) ^a | Rend. (%) ^b |
|----------------|-----------|-------------------------|---|-------|--------|---------------------|------------------------|
| 1 ^c | 10 | 7,2 | Tolueno | 18 | t.a. | 0 | 90 |
| 2 | 10 | 7,2 | Tolueno/ [BPy][N(Tf) ₂] | 18 | t.a. | 2 | 48 |
| 3 | 10 | 7,2 | Tolueno/CH ₂ Cl ₂ | 18 | t.a. | 0 | 95 |

^aDeterminado por HPLC usando coluna CHIRALCEL OD-H. ^bRendimento isolado. ^cO ligante não foi solúvel no meio reacional.

No segundo teste catalítico (entrada 2), a primeira etapa da reação, de formação do reagente misto aril-zinco-etil, não foi modificada, sendo realizada em tolueno. Porém, na segunda etapa, o potencial ligante foi solubilizado em [BPy][N(Tf)₂] (na mesma quantidade que o tolueno presente) e adicionado à reação. Ao final do tempo reacional, foi adicionada solução saturada de NH₄Cl_{aq} e o produto foi extraído com hexano, para que fosse separado do líquido iônico utilizado como solvente. Porém, o rendimento obtido foi inferior ao obtido no primeiro teste, 48%, e o produto foi obtido novamente na sua forma racêmica.

No terceiro teste realizado (entrada 3), a primeira etapa da reação foi realizada novamente em tolueno. Para a segunda etapa, o ligante foi adicionado solubilizado em CH₂Cl₂, porém, foi observada a sua precipitação ao entrar em contato com o tolueno proveniente da primeira etapa. Então, adicionou-se mais 10 mL de CH₂Cl₂ e o sistema foi aquecido a 40 °C por 20 minutos, até a solubilização do ligante no meio reacional. O sistema foi resfriado até a temperatura ambiente e foi realizada a adição do aldeído. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 18 horas. Ao final, a solução estava turva e não foi possível identificar se havia ocorrido a precipitação do ligante no meio reacional. Esta metodologia também não foi eficiente, uma vez que o produto foi obtido na sua forma racêmica, em 95% de rendimento. Sendo assim, são necessárias maiores modificações no protocolo desta reação para que seja possível a aplicação de ligantes iônicos, quando os mesmos são insolúveis no meio reacional.

A Figura 35 apresenta a sobreposição dos cromatogramas de CLAE do padrão racêmico, em vermelho, e do produto da reação da entrada 2 da Tabela 8, em preto (também racêmico). Para a síntese do padrão racêmico, um reagente de Grignard foi preparado *in situ* a partir do bromobenzeno. À solução contendo o reagente de Grignard, adicionou-se *p*-tolualdeído e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 2 horas, à temperatura ambiente.

Para a separação dos enantiômeros por CLAE, foi utilizada uma coluna quiral Chiracel OD-H, uma mistura de hexano:isopropanol 95:5 como eluente em um fluxo de 0,5 mL min⁻¹ e um detector de Ultravioleta com comprimento de onda de 220 nm. A atribuição da configuração absoluta dos enantiômeros foi realizada por comparação com dados da literatura.^{43d}

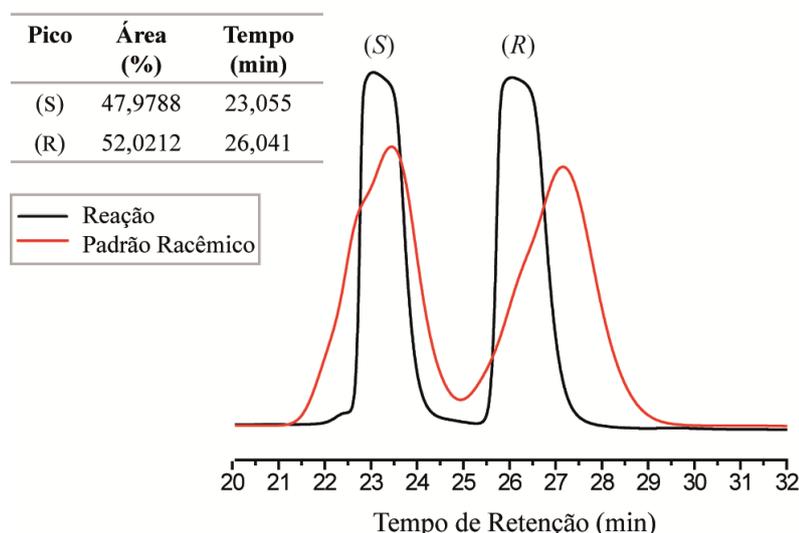


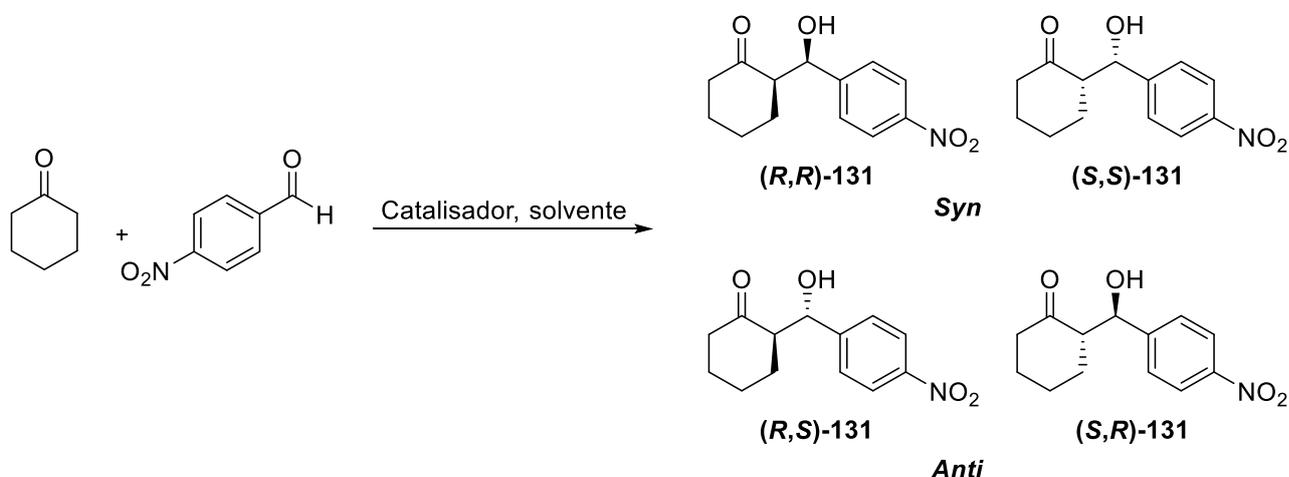
Figura 35. Sobreposição dos cromatogramas de CLAE do composto **130**: mistura racêmica (em vermelho) e produto do teste catalítico da entrada 2 da Tabela 8 (em preto).

4.2.3 Reação Aldólica Estereosseletiva

Conforme citado anteriormente, derivados do ácido tiazolidínico também já foram utilizados em organocatálise com sucesso, sendo que nosso grupo de pesquisa desenvolveu organocatalisadores eficazes na indução de assimetria na reação aldólica.⁶⁶ Desta forma, optou-se por avaliar o comportamento do composto **116'a** como organocatalisador neste tipo de reação assimétrica.

Os substratos escolhidos para os testes iniciais foram ciclohexanona e 4-nitrobenzaldeído, conforme apresentado no Esquema 42. Esta reação leva à formação de um

produto com dois novos centros assimétricos, podendo ser acessados quatro diferentes estereoisômeros, sendo um desafio o controle estereoquímico.



Esquema 42. Possíveis estereoisômeros formados na reação aldólica envolvendo cicloexanona e 4-nitrobenzaldeído.

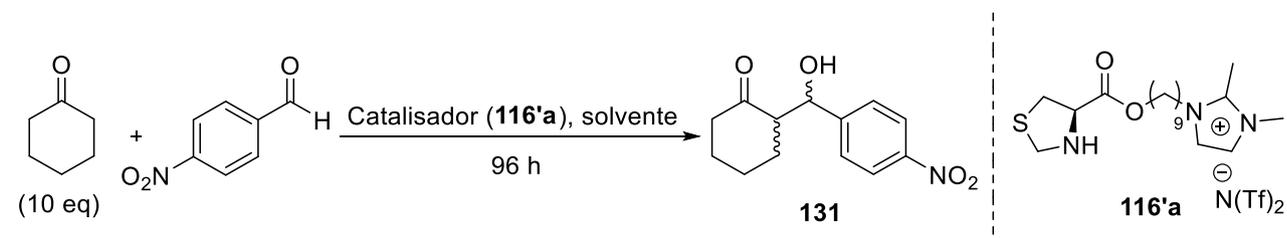
A Tabela 9 resume os testes catalíticos realizados e os resultados obtidos. Em todos os testes, foi utilizada a mesma quantidade de cicloexanona, 10 equivalentes em relação ao aldeído. A razão diastereoisomérica (*rd*) foi determinada por RMN ^1H através da comparação do valor das integrais referentes ao hidrogênio do centro assimétrico destacado na Figura 36, já que estes sinais desdobram-se em dois dupletos, sendo o duplete centrado em 5,12 ppm referente aos isômeros *syn* e o duplete centrado em 4,91 ppm referente aos isômeros *anti*.

Os testes foram realizados em diferentes solventes iônicos e em água, à temperatura ambiente, utilizando 10 mol% do composto **116'a** (entradas 1 - 4). Em todos os casos, a enantiosseletividade não passou de 14%, tanto para os diastereoisômeros *anti* quanto para os *syn*, e a razão diastereoisomérica não passou de 2,6:1,0, sendo estes valores pouco significativos. Cabe destacar que o rendimento da reação foi muito superior quando realizada em solventes iônicos, especialmente o [BPy][N(Tf) $_2$] (entrada 3, 90%), do que quando foi realizada em água. As reações realizadas em solventes iônicos são homogêneas, uma vez que os líquidos iônicos são miscíveis com cicloexanona. Já a reação realizada em água é heterogênea, podendo ser este o fator responsável pela diminuição do rendimento, apesar do sucesso de reações de adição aldólica em água.^{65,56d}

A diminuição da temperatura reacional para 0 °C (entradas 5 e 6) e o aumento da quantidade de organocatalisador adicionada para 20 mol% (entrada 6) não elevaram a

estereodiferenciação. Dessa forma, considerou-se que a estrutura do composto **116'a** não é adequada para este tipo de reação, sendo necessárias modificações estruturais.

Tabela 9. Aplicação do composto **116'a** na reação aldólica estereosseletiva entre cicloexanona e 4-nitrobenzaldeído.



| Entrada | 116'a (mol%) | T (°C) | Solvente | <i>rd</i> ^a (<i>anti:syn</i>) | <i>ee</i> (%) ^b <i>anti (syn)</i> | Rend. (%) ^c |
|---------|------------------------|-----------|------------------------------|---|---|------------------------|
| 1 | 10 | t.a. | [BMPy][N(Tf) ₂] | 2,0:1,0 | 12 (10) | 43 |
| 2 | 10 | t.a. | [BDMIm][N(Tf) ₂] | 1,8:1,0 | 11 (3) | 45 |
| 3 | 10 | t.a. | [BPy][N(Tf) ₂] | 1,8:1,0 | 12 (10) | 90 |
| 4 | 10 | t.a. | H ₂ O | 1,4:1,0 | 14 (12) | 9 |
| 5 | 10 | 0 | [BPy][N(Tf) ₂] | 2,2:1,0 | 7 (2) | 44 |
| 6 | 20 | 0 | [BPy][N(Tf) ₂] | 2,6:1,0 | 0 (2) | 46 |

^aDeterminado por RMN ¹H. ^bDeterminado por HPLC usando coluna quiral Chiracel AD-H, sendo o produto (*S,R*) o majoritário *anti* e o produto (*S,S*) o majoritário *syn*. ^cRendimentos isolados.

A Figura 37 apresenta a sobreposição dos cromatogramas de CLAE do produto da entrada 3 da Tabela 9, em preto, e do padrão racêmico, em vermelho. Os cromatogramas apresentam os picos referentes aos quatro distereoisômeros obtidos na reação, sendo que o enantiômero (*S,R*) apresentou área levemente superior à do (*R,S*), resultando em um excesso enantiomérico de 12%.⁹³ Também pôde ser observado excesso enantiomérico entre os enantiômeros *syn*, sendo obtido um *ee* de 10% do enantiômero (*S,S*).

O padrão racêmico foi sintetizado utilizando pirrolidina como catalisador para a reação aldólica envolvendo cicloexanona e 4-nitrobenzaldeído. A separação dos enantiômeros por CLAE foi realizada utilizando uma coluna quiral Chiracel AD-H, uma mistura hexano:isopropanol 90:10 como eluente em um fluxo de 1,0 mL min⁻¹ e um detector de Ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm. A atribuição da configuração absoluta foi realizada por comparação com dados da literatura.^{93,94}

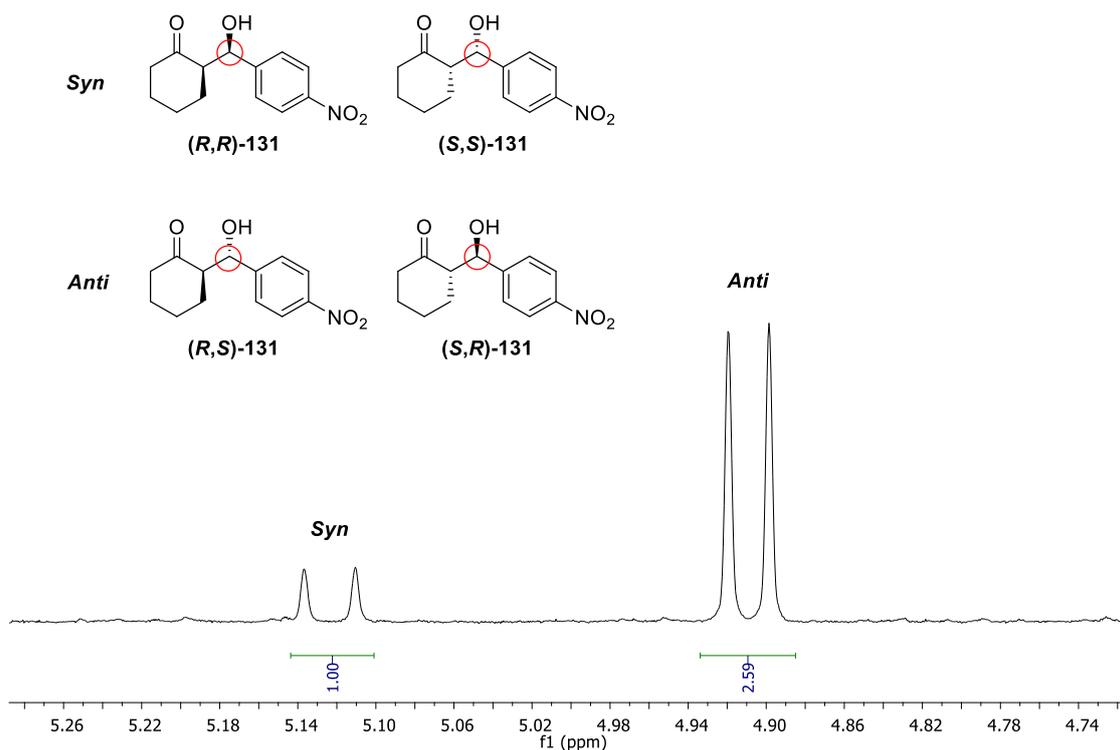


Figura 36. Ampliação entre 5,30 e 4,75 ppm do RMN ^1H do bruto da reação da entrada 6 da Tabela 9, em CDCl_3 (400 MHz).

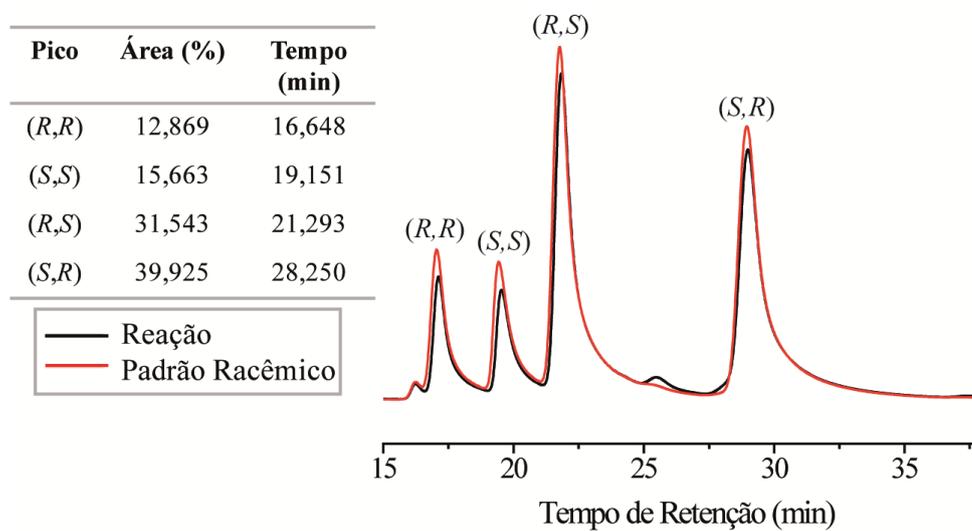


Figura 37. Sobreposição dos cromatogramas de CLAE do composto **131**: padrão racêmico e produto do teste catalítico (entrada 3, Tabela 9).

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho, foram utilizadas três estratégias para a síntese de líquidos iônicos quirais derivados do aminoácido L-cisteína. Duas estratégias envolveram uma rota sintética convergente, onde as porções quirais e iônicas foram sintetizadas separadamente e o acoplamento entre elas ocorreu através de uma reação de substituição nucleofílica no átomo de enxofre (compostos da classe A) ou no átomo de oxigênio (composto da classe B). Porém, foram encontradas dificuldades para a purificação destes compostos devido à presença da porção iônica, que impossibilitou a purificação por cromatografia em coluna. Tentou-se utilizar o fato de que diferentes ânions na estrutura do composto iônico levam a diferentes propriedades, diferentes solubilidades em especial, porém, a purificação dos produtos desejados não foi eficiente.

Frente a estas dificuldades, uma terceira estratégia foi traçada, linear, na qual a formação do par iônico é a última etapa da sequência de reações, facilitando a purificação dos compostos nas etapas anteriores. Primeiramente, as porções quirais foram utilizadas em reações de esterificação, sendo acopladas a ácidos carboxílicos ou álcoois contendo um átomo de bromo na extremidade oposta da cadeia carbônica dos mesmos (compostos **124**, **126**, **127** e **128**). Após a purificação destes produtos, eles foram submetidos a reações de substituição nucleofílica, envolvendo o brometo terminal das porções quirais esterificadas e o 1,2-dimetilimidazol ou piridina, e à reação de troca de ânion, levando à obtenção dos líquidos iônicos quirais **114**, **115** e **116**.

Os líquidos iônicos quirais sintetizados que contêm o ânion $N(Tf)_2$ foram testados como ligantes na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeído. O composto **114b** mostrou-se ser um ligante eficiente para esta reação, levando à obtenção do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com 89% de *ee* e 78% de rendimento na condição otimizada, sendo que o meio reacional e o par iônico contido no ligante mostraram ter grande influência na enantiosseletividade e a fonte prótica utilizada para realizar o término da reação mostrou ter grande influência no rendimento reacional. O meio reacional que levou ao maior excesso enantiomérico foi o líquido iônico bis(trifluormetanosulfonil)imidato de butilpiridínio ([BPy][N(Tf)₂]).

A versatilidade do ligante foi avaliada através da variação do aldeído, e foram obtidos, em geral, valores muito bons para o excesso enantiomérico e o rendimento, dando destaque

aos resultados obtidos na utilização de um aldeído alifático como substrato, o cicloexano carboxaldeído, sendo que o produto foi obtido com 85% de *ee* e 71% de rendimento.

Foi avaliada a possibilidade de reciclagem do ligante **114b** através da otimização do tratamento realizado para terminar a reação, extrair o produto e remover da fase iônica os sais de zinco formados durante a reação. Foi desenvolvido um sistema que permitiu a reciclagem do meio reacional iônico e do ligante, que puderam ser utilizados em pelo menos quatro ciclos reacionais com pequeno decréscimo na enantiosseletividade e sem decréscimo no rendimento.

Os compostos **115b** e **116'a** levaram à obtenção do álcool secundário quirais com excesso enantiomérico moderado, 45 e 51%, respectivamente, e baixos rendimentos, 37 e 16%, respectivamente.

O composto iônico quirais **116'a** também foi testado na reação de arilação enantiosseletiva de *p*-tolualdeído, utilizando ácido fenilborônico como fonte de grupamento arila. Porém, nos testes realizados, a conversão dos reagentes no álcool diarílico não se procedeu com enantiodiferenciação, tendo ainda o rendimento diminuído com a utilização de um meio iônico. Dessa forma, não foi possível desenvolver um sistema no qual compostos iônicos possam atuar como ligantes e solventes neste tipo de reação.

O potencial catalítico e de indução de assimetria de **116'a** também foi testado na reação aldólica entre cicloexanona e 4-nitrobenzaldeído. As reações foram realizadas em três diferentes solventes iônicos e em água, porém, a enantiosseletividade não passou de 14%, tanto para os diastereoisômeros *anti* quanto para os *syn*, e a razão diastereoisomérica *anti:syn* não passou de 2,6:1,0, sendo estes valores pouco significativos.

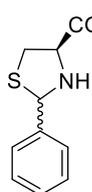
A utilização de líquidos iônicos em síntese orgânica é uma área ainda em expansão, sendo necessários mais estudos com relação a metodologias, mecanismos de atuação dos compostos iônicos, sua eficiência na reciclagem do meio reacional e de catalisadores e sua real contribuição para uma química mais verde no futuro. Dessa forma, espera-se que este trabalho tenha contribuído para o desenvolvimento e compreensão da química de líquidos iônicos aplicada à catálise assimétrica através do estudo de metodologias para a síntese de líquidos iônicos quirais, da síntese efetiva de novos compostos iônicos quirais e do estudo da sua aplicação como ligantes e catalisadores em diferentes reações assimétricas, incluindo o estudo de metodologias para a sua reciclagem.

6 PARTE EXPERIMENTAL

As medidas de rotação óptica foram obtidas em um polarímetro Jasco P-2000, sendo que a concentração das amostras são especificadas entre parênteses, em g.100 mL⁻¹. Os pontos de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Buchi Melting Point M-560. Os espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN 2D-COSY e RMN 2D-HSQC foram obtidos em espectrômetros Varian Inova 300, Varian VRMNs 300, Varian Inova 400, Bruker Avance 400 e Varian VNMRS 500. Os deslocamentos químicos (δ) estão descritos em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ¹H em CDCl₃, em relação ao CDCl₃ para os espectros de RMN ¹³C em CDCl₃ e em relação ao solvente deuterado nas análises de RMN ¹H e RMN ¹³C realizadas em DMSO-d₆, acetona-d₆ e metanol-d₄. Foram colocados entre parênteses a multiplicidade (s: simpleto, sl: simpleto largo, d: duplete, dd: duplo duplete, t: tripleto, td: triplo duplete, qu: quarteto, q: quintuplete, h: hepteto e m: multiplete), a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos a partir da integral relativa. Os espectros de massas de alta resolução (HRMS em inglês) foram obtidos por ionização por eletrospray (ESI) em um espectrômetro Micromass Q-Tof micro. Os cromatogramas de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram obtidos em um cromatógrafo Shimadzu LC-20AT com detector de UV utilizando diferentes colunas, conforme descrito nos procedimentos experimentais. As análises de CG foram realizadas em um cromatógrafo Agilent Technologies GC System 6820 (Detector: FID, 280 °C; injetor: 220 °C; gás de arraste: nitrogênio) com uma coluna quiral Hydrodex- β -3P, 25 m x 0.25 mm. As separações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica 230-400 mesh.

6.1 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

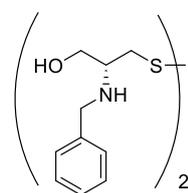
6.1.1 Ácido (4R)-2-feniltiazolidina-4-carboxílico (119)



Em um balão monotubulado de 250 mL, adicionou-se cloridrato de L-Cisteína (7,88 g; 50,0 mmol), água (75 mL) e acetato de sódio (7,60 g; 56,0 mmol). Após a dissolução completa, adicionou-se etanol 95% (75 mL) à solução obtida, e, na sequência, benzaldeído (5,36 g; 50,0 mmol). Formou-se um precipitado branco após alguns minutos. A reação foi mantida sob agitação a 25 °C por 3 h e mais 3 h a 0 °C.

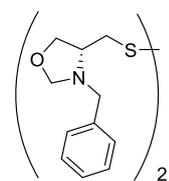
Filtrou-se o produto, lavou-se com água, etanol e éter etílico. O produto obtido foi seco sob vácuo, sendo obtido um sólido branco. Rendimento: 90% (9,40 g). P.F. = 156 - 157 °C [lit.^{59a} = 158 - 159]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, mistura de diastereoisômeros) δ: Isômero A: 7,52-7,22 (m, 5H); 5,48 (s, 1H); 3,88 (dd, *J* = 8,8; *J* = 7,1, 1H); 3,36 (dd, *J* = 10,1; *J* = 7,1, 1H); 3,06 (dd, *J* = 10,0; *J* = 8,8, 1H). Isômero B: 7,52-7,22 (m, 5H); 5,64 (s, 1H); 4,21 (dd, *J* = 7,0; *J* = 4,5, 1H); 3,28 (dd, *J* = 10,2; *J* = 7,1, 1H); 3,12 (dd, *J* = 10,2; *J* = 4,5, 1H). Proporção entre os diastereoisômeros: 45 % do isômero A para 55 % do isômero b. RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, mistura de diastereoisômeros) δ: 173,4; 172,7; 141,6; 139,4; 128,9; 128,7; 128,7; 128,0; 127,7; 127,4; 72,2; 71,5; 65,9; 65,3; 38,9; 38,4.

6.1.2 *N, N'*-dibenzil-(*R*)-cistinol (16)



Em um balão bitubulado de 250 mL, flambado e sob atmosfera inerte, equipado com condensador de refluxo e funil de adição, adicionou-se THF seco (62 mL), a tiazolidina **119** (5,23 g; 25,0 mmol) e NaBH₄ (2,37 g; 62,5 mmol). Sob forte agitação, adicionou-se lentamente uma solução de iodo (6,34 g; 25,0 mmol) em THF (20 mL), com o auxílio do funil de adição. Após a adição, a mistura reacional foi refluxada por 20h, e em seguida, resfriada a temperatura ambiente. Adicionou-se metanol até a obtenção de uma solução límpida. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo dissolvido em 50 mL de solução aquosa de K₂CO₃ 20%. Agitou-se a mistura por 4h à temperatura ambiente. Após, a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e o produto foi purificado por recristalização utilizando-se o sistema de solventes metanol/éter etílico, obtendo-se um sólido branco. Rendimento: 75% (7,76 g). [α]_D²⁰ = -25,5 (*c* 0,64, CH₃OH) [lit.^{59a} [α]_D²⁰ = -29 (*c* 1,0, CH₃OH)]. P.F. = 110 - 111 °C [lit.^{59a} P.F. = 105,7 - 106,1]. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ: 7,47-7,21 (m, 8H); 3,89-3,81 (m, 4H); 3,71 (dd, *J* = 11,2 e 4,8, 2H); 3,60 (dd, *J* = 11,2 e 5,6, 2H); 3,01-2,93 (m, 2H); 2,90-2,84 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, metanol-*d*₄) δ: 141,7; 130,4; 129,1; 64,1; 59,8; 52,9; 41,8.

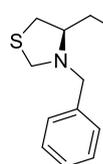
6.1.3 Dissulfeto de (*R, R'*)-bis[(3-benziloxazolidin-4-il)metano] (14)



Em um balão monotubulado, equipado com aparato Dean Stark e condensador de refluxo, adicionou-se tolueno (120 mL), o aminoálcool dissulfeto **16** (1,57 g; 4,0 mmol), paraformaldeído (0,36 g; 12,0 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (catalítico). A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo por 5 h.

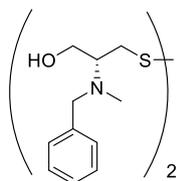
Após, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo dissolvido em 50 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaOH 0,5 mol L⁻¹. Em seguida, secou-se o solvente com MgSO₄ e evaporou-se o mesmo sob vácuo, obtendo-se assim o dissulfeto oxazolidínico **14**, sem necessidade de uma purificação adicional, sendo um óleo marrom. Rendimento: 99% (1,65 g). $[\alpha]_D^{20} = +4,3$ (*c* 1,0, CH₂Cl₂) [lit.^{59a} $[\alpha]_D^{20} = +14,8$ (*c* 1,9, CHCl₃)]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,45-7,23 (m, 10H); 4,35 (s, 4H); 4,10 (dd, *J* = 7,0 e 8,5, 2H); 3,83 (d, *J* = 13,1, 2H); 3,77 (d, *J* = 13,1, 2H); 3,54 (dd, *J* = 5,0 e 8,5, 2H); 3,40-3,29 (m, 2H); 2,82 (dd, *J* = 6,0 e 13,2, 2H); 2,54 (dd, *J* = 8,2 e 13,2, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 138,8; 129,0; 128,5; 127,5; 86,3; 69,3; 62,6; 59,2; 42,0.

6.1.4 (4*R*)-3-benzil-tiazolidin-4-il-metanol (**118**)



A uma solução do dissulfeto **14** (834 mg, 2,0 mmol) em 20 mL de etanol, resfriada a 0 °C foi adicionado NaBH₄ (227 mg, 6 mmol). Após uma hora de agitação a T.A., adicionou-se 10 mL de solução de NaCl_(aq) saturada e extraiu-se com 10 mL de diclorometano três vezes. A fase orgânica foi lavada com solução de NaCl_(aq) saturada e seca com MgSO₄. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de acetato de etila:hexano de 20:80 como eluente, fornecendo o produto na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 80% (0,67 g). $[\alpha]_D^{20} = -79,5$ (*c* 1,0, CH₂Cl₂) [lit.^{59f} $[\alpha]_D^{20} = -84,96$ (*c* 0,453, CHCl₃)]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,37-7,24 (m, 5H); 4,03 (d, *J* = 10,2, 1H); 3,94 (d, *J* = 10,2, 1H); 3,69 (d, *J* = 13,0, 1H); 3,66-3,60 (m, 1H); 3,57 (d, *J* = 13,0, 1H); 3,39-3,33 (m, 2H); 3,04 (dd, *J* = 6,9 e 10,7, 1H); 2,71 (sl, 1H); 2,63 (dd, *J* = 1,9 e 10,7, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 138,3; 129,1; 128,7; 127,7; 70,1; 61,8; 58,5; 57,1; 31,5.

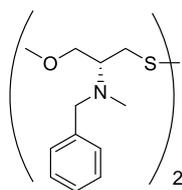
6.1.5 Dissulfeto de (*R, R'*)-bis[2-(*N*-benzil-*N*-metil-amino)propano-1-ol] (**117**)



Em um balão bitubulado de 25 mL, flambado e sob atmosfera inerte, adicionou-se o dissulfeto **16** (0,39 g; 1 mmol), acetona seca (3 mL), carbonato de potássio (0,28 g; 2 mmol) e, por fim, iodeto de metila (0,12 mL; 2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 20 horas. Ao término deste período, removeu-se o solvente a vácuo, dissolveu-se o material obtido em 15 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se com 10 mL de água três vezes. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido sob vácuo. O produto foi purificado por

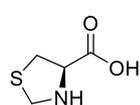
cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano de 20:80, fornecendo o produto na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 59% (0,25 g). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +79$ (c 1,0, CH_2Cl_2). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,36-7,22 (m, 10 H); 3,78-3,73 (m, 2H); 3,76 (d, $J = 13,0$, 2H); 3,60 (d, $J = 13,0$, 2H); 3,50-3,42 (m, 2H); 3,20-3,10 (m, 2H); 3,02 (dd, $J = 4,7$ e $13,2$, 2 H); 2,51 (dd, $J = 8,7$ e $13,2$, 2H); 2,23 (s, 6 H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 135,9; 126,3; 125,9; 124,8; 60,5; 57,8; 55,8; 33,4; 32,4. HRMS calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2+\text{H}]^+$: 421,1985; encontrado: 421,1988.

6.1.6 Dissulfeto de (*R, R'*)-bis-[2-(*N*-benzil-*N*-metilamino)-3-metóxi-propila] (17)



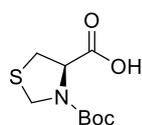
Em um balão de 50 mL, bitubulado, flambado e sob atmosfera inerte, adicionou-se NaH 60% em óleo mineral (0,320 g, 8 mmol), que foi lavado com hexano P.A. (5 mL) três vezes para a remoção do óleo, sob atmosfera inerte. Após, adicionou-se 20 mL de THF seco, resfriou-se a mistura reacional a 0 °C e o dissulfeto **16** foi adicionado lentamente (0,785 g, 2 mmol). Foi mantida agitação por 15 minutos. Então, adicionou-se iodeto de metila (0,493 mL, 8 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi evaporado. Ao material obtido, adicionou-se água e o produto foi extraído com CH_2Cl_2 . A fase aquosa foi seca com MgSO_4 e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente um gradiente de misturas de acetato de etila:hexano de 5:95, 10:90 e 15:85, fornecendo o produto na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 21 % (0,178 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,38-7,19 (m, 10H); 3,69 (s, 4H); 3,62 (dd, $J = 10,0$ e $6,2$, 2H); 3,49 (dd, $J = 10,0$ e $4,8$, 2H); 3,34 (s, 6H); 3,20-3,12 (m, 2H); 3,03 (dd, $J = 12,8$ e $7,1$, 2H); 2,83 (dd, $J = 12,8$ e $7,1$, 2H); 2,25 (s, 6H).

6.1.7 Ácido (4*R*)-tiazolidina-4-carboxílico (50)



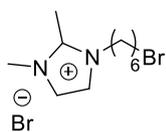
Em um balão monotubulado, adicionou-se cloridrato de L-cisteína (16 g, 95 mmol), água destilada (10 mL) e solução aquosa de formaldeído 37% (11 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. Em seguida, adicionou-se álcool etílico (25 mL) e piridina (12 mL). Filtrou-se o precipitado formado e lavou-se com álcool etílico, obtendo-se um sólido branco sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 82 % (10,12 g). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13$ (c 0,2, H_2O) [lit.⁹⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +79,3$ (c 1,24, CHCl_3)]. P.F. = 180 °C (dec.) [lit.⁹⁶ P.F. = 195 (dec)]. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 4,19 (d, $J = 8,9$, 1H); 4,00 (d, $J = 8,9$, 1H); 3,81 (t, $J = 6,8$, 1H); 3,05 (dd, $J = 7,1$ e $10,1$, 1H); 2,79 (dd, $J = 6,6$ e $10,1$, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ : 173,4; 66,0; 55,0; 37,1.

6.1.8 Ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)tiiazolidina-4-carboxílico (120)



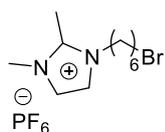
A uma solução do composto **50** (2,01 g, 15 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL), água destilada (15 mL) e solução aquosa de NaOH 1 mol L⁻¹ (15 mL), em um balão monotubulado, adicionou-se, a 0°C, dicarbonato de di-*tert*-butila (3,60 g; 16,5 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 h, à temperatura ambiente. Após, a mistura foi concentrada sob vácuo (até 10-15 mL), resfriada a 0°C, diluída com acetato de etila (25 mL) e acidificada com solução aquosa de KHSO₄ 1 mol L⁻¹ até pH 2-3. Separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄ e o solvente foi evaporado. Obteve-se um sólido branco, sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 90% (3,15 g). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -125$ (*c* 0,4, DCM) [lit.⁹⁷ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5,88$ (*c* 1,24, H₂O)]. P.F. = 130-132 °C [lit.⁹⁷ P.F. = 81-84 °C]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 9,42 (sl, 1H); [4,94-4,82 (m) e 4,76-4,67 (m), 1H]; [4,64 (d, *J* = 8,0) e 4,56 (d, *J* = 7,9), 1H]; [4,49 (d, *J* = 8,1) e 4,41 (d, *J* = 7,8), 1H]; 3,42-3,18 (m, 2H); 1,54-1,37 (m, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 176,5; 175,3; 154,3; 153,5; 82,3; 82,1; 61,6; 49,3; 48,8; 34,8; 33,3; 28,6.

6.1.9 Brometo de 1-bromohexil-2,3-dimetilimidazólio (121)



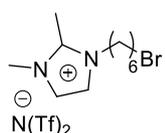
Em um balão monotubulado de 150 mL, adicionou-se 1,6-dibromohexano (7,48 mL; 50,0 mmol), acetonitrila (60 mL) e, com o auxílio de um funil de adição, gota-a-gota, 1,2-dimetilimidazol (0,48 g; 5,0 mmol) diluído em 5 mL de acetonitrila. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 48 horas, à temperatura ambiente. Foi observada a precipitação de um sólido branco, que foi removido por filtração. O solvente foi removido por rota-evaporação. O material obtido foi um sólido branco (produto) e um líquido incolor (1,6-dibromohexano). O dibrometo restante foi removido com pipeta para posterior reutilização. O sólido branco foi solubilizado em metanol e precipitado novamente com acetato de etila duas vezes, para a remoção completa do dibrometo, obtendo-se um sólido branco. Rendimento: 41% (0,48 g). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ : 7,60 (d, *J* = 2,1, 1H); 7,54 (d, *J* = 2,2, 1H); 4,21 (t, *J* = 7,4, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,50 (t, *J* = 6,7, 2H); 2,69 (s, 3H); 1,98-1,82 (m, 4H); 1,64-1,37 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ : 146,4; 124,2; 122,7; 49,9; 36,2; 35,0; 34,2; 31,2; 29,1; 27,0; 10,5.

6.1.10 Hexafluorofosfato de 1-bromohexil-2,3-dimetilimidazólio (123a)



Em um béquer de 50 mL, equipado com barra magnética, adicionou-se o composto **121** (0,62 g; 1,8 mmol), KPF_6 (0,36 g; 2,0 mmol) e 5 mL de água destilada. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas. Ao final, o produto precipitou na forma de um sólido branco (insolúvel em água). A água foi removida por pipeta e o sólido foi seco sob vácuo. Rendimento: 79% (0,57 g). RMN ^{31}P (162 MHz, acetona- d_6) δ : 144,35 (h, $J = 708,0$). RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 7,69-7,56 (m, 2H); 4,38-4,24 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,52 (t, $J = 6,7$, 2H); 2,76 (s, 3H); 1,99-1,83 (m, 4H); 1,59-1,40 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, acetona- d_6) δ : 146,3; 124,0; 122,6; 49,6; 36,1; 35,4; 34,0; 28,9; 26,9; 26,6; 10,3.

6.1.11 Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de 1-bromohexil-2,3-dimetilimidazólio (123b)



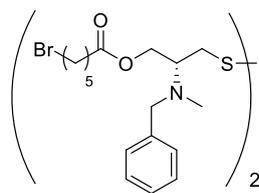
Em um béquer de 50 mL, equipado com barra magnética, adicionou-se o composto **121** (1,53 g; 4,5 mmol), $\text{LiN}(\text{Tf})_2$ (1,42 g; 4,9 mmol) e 7 mL de água destilada. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas. Ao final, o produto segrega da solução na forma de um óleo amarelo (insolúvel em água). Adicionou-se 10 mL de CH_2Cl_2 , separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa mais duas vezes com 5 mL de CH_2Cl_2 . O solvente foi evaporado e o óleo amarelo foi seco sob vácuo. Rendimento: 95% (2,40 g). RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 7,68 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 4,35 (t, $J = 7,4$, 2H); 3,99 (s, 3H); 3,54 (t, $J = 6,7$, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,02-1,87 (m, 4H); 1,62-1,43 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, acetona- d_6) δ : 146,1; 123,8; 122,9; 120,3 (quart, $J = 321$, CF_3), 49,2; 36,3; 35,6; 33,4; 28,6; 27,1; 26,4; 10,5.

6.1.12 Procedimento geral para esterificação

Em um tubo do tipo Schlenk, flambado e sob atmosfera inerte, adicionou-se o ácido carboxílico, CH_2Cl_2 seco, EDCI e DMAP. Esta solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 30 min. Ao final deste período, o álcool foi adicionado e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Então, adicionou-se mais uma quantidade de CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada três vezes com solução saturada de $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$, seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi removido por rota-evaporação. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna.

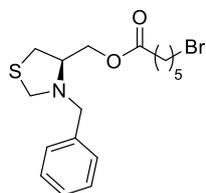
Esta metodologia foi utilizada para a síntese dos compostos **124**, **126**, **127a** e **127b**.

6.1.12.1 Dissulfeto de (*R, R'*)-bis-[2-(*N*-benzil-*N*-metilamino)-3-(6-bromohexanoato)-propila] (124)



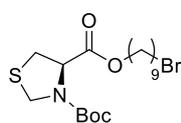
Reagentes e quantidades utilizadas: ácido 6-bromohexanóico (0,44 g; 2,25 mmol), CH₂Cl₂ seco (7 mL), EDCI (0,43 g; 2,25 mmol), DMAP (catalítico) e o álcool **117** (0,24 g; 0,56 mmol). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano 20:80, obtendo-se um óleo amarelo. Rendimento 98% (427 mg). $[\alpha]_D^{20} = -2$ (*c* 0,9, CH₂Cl₂). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,37-7,19 (m, 10H); 4,33 (dd, *J* = 6,8 e 11,5, 2H); 4,20 (dd, *J* = 4,8 e 11,5, 2H); 3,71 (d, *J* = 13,6, 2H); 3,66 (d, *J* = 13,6, 2H); 3,39 (t, *J* = 6,5, 4H); 3,29-3,21 (m, 2H); 3,05 (dd, *J* = 7,2 e 13,1, 2H); 2,74 (dd, *J* = 7,2 e 13,1, 2H); 2,35 (t, *J* = 7,4, 4H); 2,25 (s, 6H); 1,92-1,82 (m, 4H); 1,72-1,61 (m, 4H); 1,54-1,43 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 173,2; 139,3; 128,6; 128,2; 127,0; 62,6; 60,7; 58,6; 38,4; 37,0; 34,0; 33,5; 32,4; 27,7; 24,0. HRMS calculado para [C₃₄H₅₀Br₂N₂O₄S₂]⁺: 772,1579; encontrado: 772,1593.

6.1.12.2 6-bromohexanoato de (4*R*)-3-benzil-tiazolidin-4-il-metila (126)



Reagentes e quantidades utilizadas: ácido 6-bromohexanóico (0,21 g; 1,09 mmol), CH₂Cl₂ seco (8 mL), EDCI (0,17 g; 0,91 mmol), DMAP (catalítico) e o álcool **118** (0,18 g; 0,91 mmol). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano de 10:90, obtendo-se um óleo amarelo. Rendimento: 81% (341 mg). $[\alpha]_D^{20} = -51$ (*c* 0,9; CH₂Cl₂). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,37-7,24 (m, 6H); 4,15 (d, *J* = 10,1, 1H); 4,08 (dd, *J* = 7,6 e 11,2, 1H); 4,00 (d, *J* = 10,1, 1H); 3,88 (dd, *J* = 6,6 e 11,2, 1H); 3,72-3,64 (m, 1H); 3,67 (d, *J* = 13,4, 1H); 3,58 (d, *J* = 13,3, 1H); 3,39 (t, *J* = 6,7, 2H); 3,08 (dd, *J* = 6,8 e 10,9, 1H); 2,77 (dd, *J* = 2,5 e 10,9, 1H); 2,33 (t, *J* = 7,2, 2H); 1,91-1,83 (m, 2H); 1,69-1,60 (m, 2H); 1,52-1,43 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 173,1; 138,4; 128,8; 128,4; 127,4; 67,0; 64,0; 58,7; 58,5; 33,9; 33,5; 32,3; 31,9; 27,6; 24,0. HRMS calculado para [C₁₇H₂₄BrNO₂S+H]⁺: 386,0791; encontrado: 386,0749.

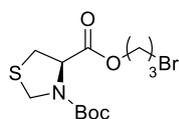
6.1.12.3 3-(*terc*-butil) (4*R*)-tiazolidina-3,4-dicarboxilato de 9-bromononanila (127a)



Reagentes e quantidades utilizadas: ácido carboxílico **120** (2,33 g; 10,0 mmol); CH₂Cl₂ seco (20 mL); EDCI (1,91 g; 10,0 mmol); DMAP (catalítico) e 9-bromo-1-nonanol (3,35 g; 15,0 mmol). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano de

5:95, obtendo-se um óleo incolor. Rendimento: 63% (2,7 g). $[\alpha]_D^{20} = -56$ (*c* 0,2, CH₂Cl₂). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : [4,93-4,84 (m), 4,72-4,61 (m) e 4,57 (d, *J* = 8,5), 2H]; [4,48 (d, *J* = 8,8) e 4,41 (d, *J* = 8,4), 1H]; 4,24-4,05 (m, 2H); 3,41 (t, *J* = 6,8, 2H); 3,37-3,12 (m, 2H); 1,85 (q, *J* = 6,9, 2H); 1,72-1,57 (m, 2H); 1,53-1,39 (m, 9H); 1,39-1,25 (m, 10H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 170,9; 170,5; 153,2; 153,1; 81,1; 65,7; 61,6; 48,9; 48,0; 34,7; 34,0; 33,3; 32,7; 29,3; 29,0; 28,6; 28,5; 28,2; 28,1; 25,7. HRMS calculado para [C₁₈H₃₂BrNO₄S+Na]⁺: 460,1133; encontrado: 460,1146.

6.1.12.4 3-(*terc*-butil) (4*R*)-tiazolidina-3,4-dicarboxilato de 3-bromopropila (127b)



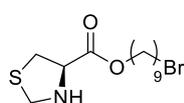
Reagentes e quantidades utilizadas: ácido carboxílico **120** (0,932 g; 4 mmol); CH₂Cl₂ seco (8 mL); EDCI (0,76 g; 4 mmol); DMAP (catalítico) e 3-bromo-1-propanol (0,56 g; 4 mmol). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano de 20:80, obtendo-se um óleo incolor. Rendimento: 87% (1,24 g). $[\alpha]_D^{20} = -84$ (*c* 0,8, CH₂Cl₂). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : [4,93-4,84 (m), 4,79-4,67 (m), 1H]; [4,65 (d, *J* = 9,0) e 4,57 (d, *J* = 8,3), 1H]; [4,48 (d, *J* = 8,8) e 4,42 (d, *J* = 8,5), 1H]; 4,37-4,22 (m, 2H); 3,47 (t, *J* = 6,5, 2H); 3,41-3,13 (m, 2H); 2,06 (q, *J* = 6,2, 2H); 1,40-1,25 (m, 9H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 170,8; 170,6; 153,4; 153,3; 81,4; 63,5; 61,8; 49,2; 48,4; 34,9; 33,5; 31,8; 31,7; 29,4; 29,2; 28,5.

6.1.13 Procedimento geral para a desproteção do grupo amina

Em um balão monotubulado, dissolveu-se o composto protegido em uma solução de TFA:CH₂Cl₂ na proporção 1:1. A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, e completou-se no tempo médio de 10 minutos. Removeu-se o solvente por rota-evaporação, adicionou-se água e ajustou-se o pH para 8 através da adição de NaHCO₃. O produto foi extraído com CH₂Cl₂, seco com MgSO₄, filtrado e o solvente foi removido por rota-evaporação.

Esta metodologia foi utilizada para a síntese dos compostos **128a** e **128b**.

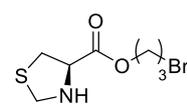
6.1.13.1 (4*R*)-tiazolidina-4-carboxilato de 9-bromononanila (128a)



Reagentes e quantidades utilizadas: composto protegido **127a** (2,7 g; 6,27 mmol), 20 mL de solução de TFA:CH₂Cl₂ na proporção 1:1. Foi obtido um óleo amarelo, sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 99% (2,02 g).

$[\alpha]_D^{20} = -52$ (*c* 0,5, CH₂Cl₂). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4,39 (d, *J* = 9,6, 1H); 4,18 (t, *J* = 6,7, 2H); 4,12 (d, *J* = 9,6, 1H); 3,83 (t, *J* = 7,6, 2H); 3,41 (t, *J* = 6,8, 2H); 3,26 (dd, *J* = 7,2 e 10,4, 1H); 2,87 (dd, *J* = 7,9 e 10,4, 1H); 2,33 (sl, 1H); 1,85 (q, *J* = 7,1, 2H); 1,66 (q, *J* = 7,0, 2H); 1,48-1,38 (m, 2H); 1,38-1,27 (m, 8H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 171,4; 65,6; 65,3; 54,4; 37,1; 34,0; 32,7; 29,2; 29,0; 28,6; 28,5; 28,1; 25,7. HRMS calculado para [C₁₃H₂₄BrNO₂S + H]⁺: 338,0791; encontrado: 338,0816.

6.1.13.2 (4*R*)-tiazolidina-4-carboxilato de 3-bromopropila (128b)

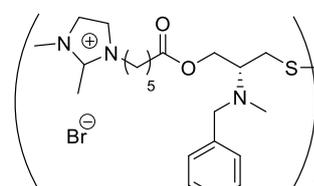
 Reagentes e quantidades utilizadas: Composto protegido **127b** (85 mg; 0,24 mmol), 1 mL de solução de TFA:CH₂Cl₂ na proporção 1:1. Rendimento: 99% (60 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 4,35 (d, *J* = 9,7, 1H); 4,31 (td, *J* = 2,6 e 6,2, 2H); 4,10 (d, *J* = 9,7, 1H); 3,86 (t, *J* = 7,4, 2H); 3,44 (t, *J* = 6,5, 2H); 3,23 (dd, *J* = 7,2 e 10,4, 1H); 2,86 (dd, *J* = 7,7 e 10,4, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 171,5; 65,4; 63,5; 54,6; 37,2; 31,7; 29,3.

6.1.14 Procedimento geral para a formação dos pares iônicos contendo o cátion 1,2-dimetilimidazólio

Em um balão monotubulado de fundo redondo, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se o brometo, acetonitrila e o reagente 1,2-dimetilimidazol. A mistura reacional foi mantida sob agitação a 65 °C por 24 horas. Então, o solvente foi removido e o material obtido foi seco sob vácuo.

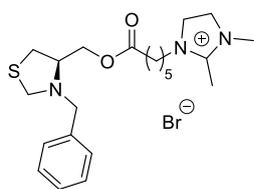
Esta metodologia foi utilizada para a síntese dos compostos **114a**, **115a** e **116a**.

6.1.14.1 Brometo de 1-{(R, R')-bis-[2-(*N*-benzil-*N*-metilamino)-3-(hexanoato)-propil]dissulfeto}-2,3-dimetilimidazólio (114a)

 Reagentes e quantidades utilizadas: brometo **124** (0,36 g; 0,46 mmol), 1,2-dimetilimidazol (0,18 g; 1,84 mmol) e acetonitrila (10 mL). O óleo amarelo obtido consiste em uma mistura 1:1,1 de produto:1,2-dimetilimidazol não reagido, calculada por RMN ¹H. Rendimento: >99% (438 mg de produto). $[\alpha]_D^{20} = +13$ (*c* 1,0, MeOH). *Produto: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,70 (d, *J* = 2,0, 2H); 7,64 (d, *J* = 1,8, 2H); 7,42-7,15 (m, 10H); 4,37-4,14 (m, 8H); 3,98 (s, 6H); 3,67 (quart, *J* = 13,6, 4H); 3,28-3,17 (m, 2H); 3,03 (dd, *J* = 6,9 e 13,2, 2H); 2,79 (s, 6H); 2,74 (dd, *J* = 7,4 e 13,2, 2H); 2,39-2,31 (m, 4H); 2,24 (s, 6H); 1,85 (q, *J* = 7,4, 4H); 1,65 (q, *J* = 7,4, 4H); 1,50-1,36 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 173,1;

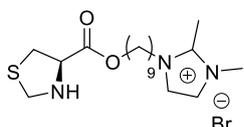
143,7; 139,3; 128,6; 128,2; 126,4; 122,9; 121,3; 62,6; 60,5; 58,5; 48,6; 38,3; 37,1; 36,1; 33,8; 29,6; 25,7; 24,1; 10,9. *1,2-dimetilimidazol: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,88 (s, 1H); 6,81 (d, *J* = 1,1, 1H); 3,57 (s, 3H); 2,38 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 144,9; 127,0; 120,4; 32,8; 12,8. HRMS modo positivo calculado para [C₄₄H₆₆N₆O₄S₂]²⁺: 403,2288; encontrado: 403,2292. HRMS modo negativo calculado para [Br]⁻: 78,9189; encontrado: 78,9154.

6.1.14.2 Brometo de 1-[(4*R*)-3-benzil-tiazolidin-4-il-metilhexanoato]-2,3-dimetilimidazólio (115a)



Reagentes e quantidades utilizadas: brometo **126** (44 mg; 0,11 mmol), 1,2-dimetilimidazol (22 mg; 0,23 mmol) e acetonitrila (2 mL). Ao final, foi obtido um óleo amarelo, sendo constituído pelo produto e pelo 1,2-dimetilimidazol não reagido, em uma proporção de 1 mol de produto para 1 mol de 1,2-dimetilimidazol, calculada por RMN ¹H. Esta mistura foi solubilizada em 2 mL de água e lavada com éter etílico (6 x 3 mL) para a remoção do 1,2-dimetilimidazol restante. Então, o produto foi extraído com CH₂Cl₂, seco com MgSO₄, filtrado e o solvente foi removido, sendo obtido um óleo amarelo que consiste na mistura de produto iônico:1,2-dimetilimidazol na proporção de 1:0,15, calculada por RMN ¹H. Rendimento: 99% (55 mg de produto). [α]_D²⁰ = -37 (*c* 0,7, CH₂Cl₂). *Produto: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (d, *J* = 2,0, 1H); 7,56 (d, *J* = 2,0, 1H); 7,38-7,24 (m, 5H); 4,24 (t, *J* = 7,4, 2H); 4,13 (d, *J* = 10,1, 1H); 4,07 (dd, *J* = 7,5 e 11,2, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,99 (d, *J* = 10,0, 1H); 3,87 (dd, *J* = 6,7 e 11,2, 1H); 3,73-3,65 (m, 1H); 3,67 (d, *J* = 13,3, 1H); 3,58 (d, *J* = 13,0, 1H); 3,09 (dd, *J* = 6,8 e 10,9, 1H); 2,80 (s, 3H); 2,77 (dd, *J* = 2,4 e 10,9, 1H); 2,34 (t, *J* = 7,3, 2H); 1,92-1,80 (m, 2H); 1,70-1,59 (m, 2H); 1,46-1,35 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 172,1; 143,9; 138,5; 128,9; 128,6; 127,6; 123,2; 121,4; 67,2; 64,2; 58,8; 58,6; 48,8; 36,3; 33,8; 32,1; 29,7; 25,9; 24,2; 11,1. *1,2-dimethylimidazol: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,89-6,86 (m, 1H); 6,81-6,78 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 2,37 (s, 3H). HRMS modo positivo calculado para [C₂₂H₃₂N₃O₂S]⁺: 402,2210; encontrado: 402,2239. HRMS modo negativo calculado para [Br]⁻: 78,9189; encontrado: 78,9151.

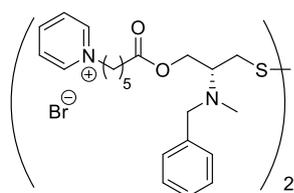
6.1.14.3 Brometo de 1-(nonil (*R*)-tiazolidina-4-carboxilato)-2,3-dimetilimidazólio (116a)



Reagentes e quantidades utilizadas: brometo **127a** (2,09 g; 6,17 mmol), 1,2-dimetilimidazol (1,19 g; 12,3 mmol) e acetonitrila (50 mL). Ao final,

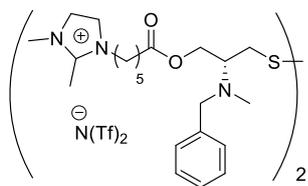
foi obtido um óleo amarelo, sendo constituído pelo produto e pelo 1,2-dimetilimidazol restante, em uma proporção de 1 mol de produto para 1 mol de 1,2-dimetilimidazol não reagido, calculada por RMN ¹H. Rendimento: >99% (2,68 g de produto). $[\alpha]_D^{20} = -36$ (c 0,4, CH₂Cl₂). *Produto: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,77 (d, $J = 2,0$, 1H); 7,58 (d, $J = 2,1$, 1H); 4,36 (d, $J = 9,5$, 1H); 4,24 (t, $J = 7,5$, 2H); 4,16 (t, $J = 6,7$, 2H); 4,12 (d, $J = 9,5$, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,90 (t, $J = 7,3$, 1H); 3,24 (dd, $J = 7,2$ e $10,3$, 1H); 2,89 (dd, $J = 7,4$ e $10,3$, 1H); 2,82 (s, 3H); 1,88-1,78 (m, 2H); 1,71-1,60 (m, 2H); 1,42-1,23 (m, 10H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 171,4; 143,6; 123,0; 121,1; 65,5; 65,3; 54,4; 48,9; 37,0; 36,1; 29,8; 29,1; 28,9; 28,9; 28,4; 26,2; 25,6; 10,9. *1,2-dimetilimidazol: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 6,96 (d, $J = 1,3$, 1H); 6,90 (d, $J = 1,1$, 1H); 3,65 (s, 3H); 2,32 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 144,8; 126,8; 120,3; 32,7; 12,8.

6.1.15 Brometo de {(R, R')-bis-[2-(N-benzil-N-metilamino)-3-hexanoato-propil]dissulfeto} piridínio (114'a)



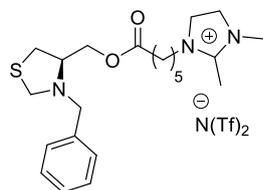
Em um balão monotubulado de fundo redondo, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se o brometo **124** (0,15 g; 0,20 mmol) e 2 mL de piridina (utilizada como reagente e solvente). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 65 °C por 24 horas. Após este período, a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e adicionou-se 10 mL de tolueno seco para precipitar o produto como um óleo marrom. O sobrenadante foi removido com o auxílio de uma pipeta. O óleo foi solubilizado em metanol grau HPLC (armazenado sob peneira molecular) e precipitado novamente com tolueno seco para a remoção da piridina. Este procedimento foi repetido mais duas vezes. Então, o produto foi seco sob vácuo. Rendimento: >99% (186 mg). $[\alpha]_D^{20} = +12$ (c 0,9; MeOH). RMN ¹H (500 MHz, methanol-d₄) δ : 9,04 (d, $J = 6,1$, 4H); 8,63 (d, $J = 7,8$, 2H); 8,14 (t, $J = 7,0$, 4H); 7,37 (d, $J = 7,3$, 4H); 7,31 (t, $J = 7,5$, 4H); 7,24 (t, $J = 6,6$, 2H); 4,68 (t, $J = 7,5$, 4H); 4,37 (dd, $J = 11,6$ e $7,2$, 2H); 4,26 (dd, $J = 11,6$ e $4,5$, 2H); 3,72 (s, 4H); 3,23-3,30 (m, 2H); 3,10 (dd, $J = 13,4$ e $6,4$, 2H); 2,77 (dd, $J = 13,4$ e $7,8$, 2H); 2,44 (t, $J = 7,3$, 4H); 2,28 (s, 6H); 2,12-2,03 (m, 4H); 1,78-1,69 (m, 4H); 1,51-1,42 (m, 4H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 173,3; 145,5; 144,5; 139,3; 128,5; 128,1; 127,9; 126,7; 62,3; 61,4; 60,4; 58,1; 37,0; 36,1; 33,2; 30,7; 25,1; 23,8. HRMS modo positivo calculado para [C₄₄H₆₀N₄O₄S₂]²⁺: 386,2022; encontrado: 386,2062. HRMS modo negativo calculado para [Br]⁻: 78,9189; encontrado: 78,9146.

6.1.16 Bis(trifluormetanosulfonyl)imidato de 1-{(R, R')-bis-[2-(N-benzil-N-metilamino)-3-(hexanoato)-propil]dissulfeto}-2,3-dimetilimidazólio (114b)



A mistura do composto **114a** com 1,2-dimetilimidazol foi solubilizada em 2 mL de água destilada e lavada com CH₂Cl₂ (5 x 2 mL) para a remoção do 1,2-dimetilimidazol restante. Considerou-se que toda a quantidade do composto **114a** manteve-se na fase aquosa (438 mg; 0,46 mmol). Em um béquer, adicionou-se à fase aquosa LiN(Tf)₂ (0,26 g; 0,92 mmol) e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas. Ao final, observou-se a precipitação de um óleo amarelo insolúvel em água. Adicionou-se 5 mL de CH₂Cl₂, separou-se as fases e foram realizadas mais duas extrações com 5 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄, o solvente foi removido no rota-evaporador e o produto foi seco sob vácuo, sendo obtido um óleo amarelo. Rendimento: 91% (572 mg). $[\alpha]_D^{20} = +3,9$ (c 0,4, CH₂Cl₂). RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆) δ : 7,61 (d, *J* = 2,1, 2H); 7,58 (d, *J* = 2,1, 2H); 7,40-7,19 (m, 10H); 4,37 (dd, *J* = 7,2 e 11,6, 2H); 4,28 (t, *J* = 7,5, 4H); 4,22 (dd, *J* = 4,6 e 11,6, 2H); 3,93 (s, 6H); 3,76 (d, *J* = 13,6, 4H); 3,71 (d, *J* = 13,6, 4H); 3,33-3,25 (m, 2H); 3,18 (dd, *J* = 7,1 e 13,1, 2H); 2,85 (dd, *J* = 7,2 e 13,1, 2H); 2,76 (s, 6H); 2,39 (t, *J* = 7,4, 4H); 2,25 (s, 6H); 1,95 (q, *J* = 7,6, 4H); 1,68 (q, *J* = 7,5, 4H); 1,45 (q, *J* = 7,7, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, acetona-*d*₆) δ : 172,5; 144,7; 139,8; 128,5; 128,1; 126,8; 122,5; 120,9; 120,11 (q, *J* = 321, CF₃); 62,2; 60,9; 58,1; 48,0; 37,6; 36,4; 34,6; 33,5; 29,2; 25,5; 24,1; 8,8. HRMS modo positivo calculado para [C₄₄H₆₆N₆O₄S₂]²⁺ = 403,2288; encontrado = 403,2286. HRMS modo negativo: m/z calculado para [C₂F₆NO₄S₂]⁻ = 279,9178; encontrado: 279,9181.

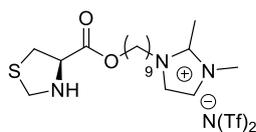
6.1.17 Bis(trifluormetanosulfonyl)imidato de 1-[(4R)-3-benzil-tiazolidin-4-il-metilhexanoato]-2,3-dimetilimidazólio (115b)



Em um balão monotubulado, adicionou-se **115a** (0,10 g; 0,21 mmol), LiN(Tf)₂ (0,12 g; 0,42 mmol) e 5 mL de água. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas. Foi observada a precipitação do produto na forma de um óleo amarelo, que foi extraído com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado. Após esta reação, não foi observada a presença de 1,2-dimetilimidazol não reagido. Rendimento: 92% (134 mg). $[\alpha]_D^{20} = -8,0$ (c 0,3, CH₂Cl₂). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,36-7,23 (m, 5H); 7,17 (d, *J* = 2,2, 1H); 7,16 (d, *J* = 2,2, 1H); 4,11 (d, *J* = 10,1, 1H); 4,09-3,94 (m, 4H); 3,85 (dd, *J* = 6,7 e 11,2, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,71-3,64 (m, 1H); 3,65 (d, *J* = 13,4, 1H); 3,56 (d, *J* = 13,4, 1H); 3,07 (dd, *J* = 6,8 e 10,9, 1H); 2,75 (dd, *J* = 2,5 e 10,9,

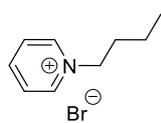
1H); 2,56 (s, 3H); 2,32 (t, $J = 7,4$, 2H); 1,84-1,74 (m, 2H); 1,68-1,58 (m, 2H); 1,41-1,32 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 173,0; 143,7; 138,4; 128,8; 128,4; 127,4; 122,5; 120,8; 119,7 (q, $J = 321,4$, CF_3); 67,0; 64,0; 58,6; 58,4; 48,4; 35,2; 33,4; 31,8; 29,1; 25,6; 23,9; 9,5. HRMS modo positivo calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}]^+$: 402,2210; encontrado: 402,2238. HRMS modo negativo calculado para $[\text{C}_2\text{F}_6\text{NO}_4\text{S}_2]^-$: 279,9178; encontrado: 279,9143.

6.1.18 Bis(trifluorometanosulfonil)imidato de 1-(nonil (*R*)-tiazolidina-4-carboxilato)-2,3-dimetilimidazólio (116'a)



A mistura do composto **116a** com 1,2-dimetilimidazol foi solubilizada em 5 mL de água destilada e lavada com éter etílico (6 x 10 mL) para a remoção do 1,2-dimetilimidazol restante. Considerou-se que toda a quantidade do composto **116a** manteve-se na fase aquosa (285 mg; 0,65 mmol). Em um béquer adicionou-se à fase aquosa $\text{LiN}(\text{Tf})_2$ (126 mg; 1,31 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas. Ao final, observou-se a precipitação de um óleo amarelo insolúvel em água. O produto foi extraído com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 , o solvente foi removido no rota-evaporador e o produto foi seco sob vácuo, sendo um óleo amarelo. Após esta reação, a proporção de produto:1,2-dimetilimidazol variou de 1:0,4 a 1:0,25. Rendimento: 78-85%. $[\alpha]_D^{20} = -20$ (c 0,1, CH_2Cl_2). *Produto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,22 (d, $J = 2,2$, 1H); 7,18 (d, $J = 2,1$, 1H); 4,37 (d, $J = 9,6$, 1H); 4,17 (td, $J = 6,7$ e 1,0, 2H); 4,12 (d, $J = 9,6$, 1H); 4,04 (t, $J = 7,6$, 2H); 3,86 (t, $J = 7,4$, 1H); 3,8 (s, 3H); 3,25 (dd, $J = 7,2$ e 10,4, 1H); 2,88 (dd, $J = 7,7$ e 10,4, 1H); 2,6 (s, 3H); 1,84-1,74 (m, 2H); 1,70-1,60 (m, 2H); 1,39-1,24 (m, 10H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 171,5; 143,7; 122,5; 120,8; 119,4 (quart, $J = 321$, CF_3); 65,6; 65,3; 54,4; 48,8; 37,0; 35,3; 29,5; 29,1; 28,9; 28,8; 28,4; 26,2; 25,7; 9,5. *1,2-dimethylimidazol: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,02 (d, $J = 1,7$, 1H); 7,01 (d, $J = 1,7$, 1H); 3,7 (s, 3H); 2,5 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 144,8; 124,9; 120,9; 33,1; 12,3. HRMS calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}]^+$: 354,2210; encontrado: 354,2247.

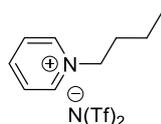
6.1.19 Brometo de *N*-butilpiridínio ([BPy][Br])



A uma solução de piridina (8,04 mL; 99,9 mmol) e tolueno (60 mL), em um balão monotubulado, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se 1-bromobutano (13,0 mL; 120 mmol) e a mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento a 90 °C por 24 horas. Ao final deste período, pode-se observar a separação de duas fases. A fase superior, constituída por tolueno, foi removida com o auxílio

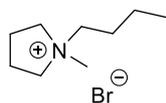
de uma pipeta. O líquido iônico obtido foi lavado com éter etílico, precipitando como um sólido alaranjado, que foi solubilizado em acetonitrila e precipitado novamente com éter etílico. O produto foi seco sob vácuo, sendo um sólido alaranjado. Rendimento: 70% (15,04 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,63-9,59 (m, 2H); 8,63-8,56 (m, 1H); 8,25-8,17 (m, 2H); 5,02 (t, $J = 7,5$, 2H); 2,11-2,00 (m, 2H); 1,50-1,38 (m, 2H); 0,97 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 145,2; 128,5; 61,7; 33,8; 19,3; 13,5.

6.1.20 Bis(trifluorometanosulfonil)imidato de N-butilpiridínio ([BPy][N(Tf)₂])



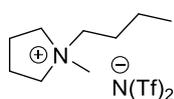
Em um balão monotubulado, adicionou-se o brometo [BPy][Br] (15,0 g; 69 mmol), 200 mL de água destilada e $\text{LiN}(\text{Tf})_2$ (40,0 g; 139,2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora, sendo que em poucos minutos pôde ser observada a precipitação de um óleo alaranjado. Ao final, o produto foi extraído da fase aquosa com diclorometano (3 x 20 mL) e seco sob vácuo, sendo obtido um óleo alaranjado. Rendimento: 92% (26,7 g). RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 9,16 (d, $J = 5,8$, 2H); 8,73 (t, $J = 7,8$, 1H); 8,27 (t, $J = 6,7$, 2H); 4,84 (t, $J = 7,6$, 2H); 2,18-2,09 (m, 2H); 1,52-1,40 (m, 2H); 0,99 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, acetona- d_6) δ : 145,80; 144,77; 128,50; 120,1 (q, CF_3 , $J = 321,3$); 61,79; 33,08; 19,05; 12,75.

6.1.21 Brometo de 1-butil-1-metilpirrolidínio ([BMPy][Br])



Em um tubo selado, adicionou-se 1-metilpirrolidina (1,04 mL; 10 mmol), acetonitrila (10 mL) e 1-bromobutano (1,30 mL; 12 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento a 70 °C por 12 horas. O solvente foi removido por rota-evaporação e o sólido obtido foi lavado com éter de petróleo (3 x 10 mL). Foi obtido um sólido cinza. Rendimento: >99% (2,22 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,91-3,77 (m, 4H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,38-2,25 (m, 4H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 64,7; 64,2; 48,9; 26,1; 21,9; 19,9; 13,9.

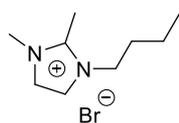
6.1.22 Bis(trifluorometanosulfonil)imidato de 1-butil-1-metilpirrolidínio ([BMPy][N(Tf)₂])



Em um balão monotubulado, adicionou-se o brometo [BMPy][Br] (2,22 g; 10 mmol), H_2O (10 mL) e $\text{LiN}(\text{Tf})_2$ (3,16 g; 11 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas. O produto foi extraído com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2x 10 mL), seco com MgSO_4 e o solvente foi evaporado. Foi

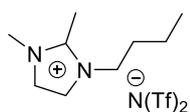
obtido um óleo marrom. Rendimento: >99% (4,22 g). RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 3,80-3,63 (m, 4H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,24 (s, 1H), 2,40-2,24 (m, 4H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, acetona- d_6) δ : 207,2; 121,7 (q, CF_3 , $J = 321,3$); 65,9; 49,6; 27,0; 23,0; 21,1; 14,5.

6.1.23 Brometo de 1-butil-1,2-dimetilimidazólio ([BDMIm][Br])



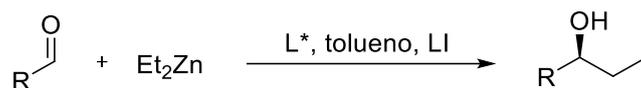
Em um balão monotubulado, equipado com condensador de refluxo, adicionou-se 1,2-dimetilimidazol (0,96 g; 10 mmol), 1-bromobutano (1,30 mL; 12 mmol) e tolueno (7 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento a 90 °C por 24 horas. Ao final da reação, o produto precipitou como um óleo incolor. A fase sobrenadante foi removida com o auxílio de pipeta, e o produto solidificou. O sólido foi solubilizado em acetonitrila (3 mL) e precipitado novamente pela adição de éter etílico (10 mL). O solvente sobrenadante foi removido com o auxílio de pipeta e o processo de purificação foi repetido mais duas vezes. Foi obtido um sólido branco. Rendimento: 88% (2,06 g). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ : 7,80 (d, $J = 1,9$, 1H); 7,74 (d, $J = 1,9$, 1H); 4,32 (t, $J = 7,4$, 1H); 3,99 (s, 1H); 2,81 (s, 1H); 1,95-1,81 (m, 2H); 1,54-1,39 (m, 2H); 1,01 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, metanol- d_4) δ : 146,6; 124,4; 123,1; 50,1; 37,0; 33,7; 21,3; 15,0; 11,6.

6.1.24 Bis(trifluormetanosulfonil)imidato de 1-butil-1,2-dimetilimidazólio ([BDMIm][N(Tf) $_2$])



Em um balão monotubulado, adicionou-se o brometo [BDMIm][Br] (2,06 g; 8,8 mmol), água (10 mL) e LiN(Tf) $_2$ (5,07 g; 17,7 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 2 horas. Foi observada a precipitação de um óleo incolor, que foi extraído com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado. Foi obtido um óleo incolor. Rendimento: 97% (5,66 g). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ : 7,81 (d, $J = 1,9$, 1H); 7,74 (d, $J = 1,9$, 1H); 4,35 (t, $J = 7,4$, 1H); 3,97 (s, 1H); 2,84 (s, 1H); 1,95-1,80 (m, 2H); 1,56-1,41 (m, 2H); 1,02 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, metanol- d_4) δ : 146,7; 124,5; 121,6 (q, CF_3 , $J = 321,3$); 123,2; 50,1; 36,9; 33,9; 21,2; 15,0; 11,6.

6.1.25 Procedimento geral para adição enantiosseletiva de Et₂Zn a aldeídos



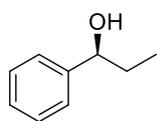
Em um balão do tipo Schlenk, flambado, adicionou-se o ligante (5-20 mol%) e 0,25 mL do solvente iônico. Os compostos iônicos foram secos sob vácuo, aquecimento a 60 °C e agitação por 5 horas. Então, sob atmosfera inerte, a 0 °C, adicionou-se 0,25 mL de tolueno seco (nas reações em que foi utilizada quantidade extra de tolueno), 0,5-1 mmol de dietilzinco (solução 1,5 M em tolueno, adicionada gota-a-gota) e o aldeído (0,25 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação na temperatura desejada por 24-72 horas. Ao final do tempo reacional, adicionou-se HCl_(aq) 1 mol.L⁻¹, NH₄Cl_{sat}, ácido oxálico em acetona ou metanol como fontes próticas. No caso das soluções aquosas (HCl_(aq) e NH₄Cl_{sat}), os compostos orgânicos, incluindo os líquidos iônicos, foram separados da fase aquosa com o auxílio de pipeta e foram realizadas mais duas extrações com diclorometano para garantir a extração de todo material orgânico. As fases orgânicas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente evaporado. Nos casos em que foi realizada a adição de ácido oxálico em acetona (ácido oxálico:Et₂Zn 1:1) ou metanol, CH₂Cl₂ foi adicionado para auxiliar na precipitação dos compostos inorgânicos formados, as soluções foram filtradas e os solventes foram evaporados. Em todos os casos, o produto foi extraído da fase iônica com uma mistura de 0,5 mL de CH₂Cl₂ e 4 mL de hexano. Para isso, os 0,5 mL de CH₂Cl₂ foram adicionados para diluir os líquidos iônicos (e facilitar a extração do produto). Então, adicionou-se hexano sob agitação e o sistema foi mantido sob agitação por mais 15 minutos. O sistema foi então mantido no refrigerador por 10 minutos para a precipitação completa dos líquidos iônicos e, após, o líquido sobrenadante (contendo o produto e os demais compostos não iônicos) foi removido com o auxílio de pipeta. Este procedimento foi repetido até que não houvesse mais compostos a serem extraídos (verificado por cromatografia em camada delgada). Os solventes orgânicos foram evaporados e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna.

No caso das reações nas quais foram variados os aldeídos, não foi realizada a etapa de extração do produto a partir da fase iônica. Nestes casos, os líquidos iônicos foram inseridos na coluna juntamente com o produto, ficando retidos na sílica e não atrapalhando na purificação.

No caso da reação realizada em solvente orgânico convencional (CH₂Cl₂), o passo de secagem dos líquidos iônicos sob agitação, vácuo e aquecimento não foi realizado. Ao final da reação, adicionou-se NH₄Cl_{sat} e CH₂Cl₂ foi utilizado para a extração do produto a partir da fase aquosa.

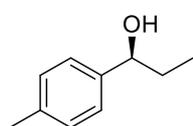
Os padrões racêmicos foram preparados por um típico protocolo de Grignard.

1-fenilpropan-1-ol



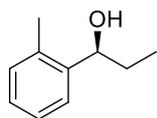
Cromatografia em coluna: acetato de etila:hexano 5:95. Rendimento: 5-80%, óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,37-7,24 (m, 5H); 4,61-4,56 (m, 1H); 1,88-1,68 (m, 2H); 0,91 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 144,9; 128,7; 127,8; 126,3; 76,3; 32,2; 10,5. O *ee* (0-89%) foi determinado por CLAE utilizando a coluna quiral Chiracel OD-H, hexano:isopropanol 95:5, 0,5 mL.min $^{-1}$, 220 nm. $t_R = 14,9$ min, $t_S = 17,9$ min.⁹⁸

1-(*p*-tolil)propan-1-ol



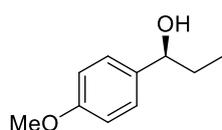
Cromatografia em coluna: acetato de etila:hexano 2:98. Rendimento: 78%, óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,23-7,19 (m, 2H); 7,16-7,12 (m, 2H); 4,53 (t, $J = 6,6$, 1H); 2,33 (s, 3H); 1,96 (sl, 1H); 1,86-1,65 (m, 2H); 0,90 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 141,9; 137,4; 129,4; 126,2; 76,2; 32,1; 21,4; 10,5. O *ee* (89%, (*S*)) foi determinado por CLAE utilizando a coluna quiral AD-H, hexano:isopropanol 98:2, 1,0 mL.min $^{-1}$, 254 nm. $t_R = 12,8$ min, $t_S = 14,8$ min.⁹⁹

1-(*o*-tolil)propan-1-ol



Cromatografia em coluna: acetato de etila:hexano 2:98. Rendimento: 42%, óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,44-7,39 (m, 1H); 7,23-7,17 (m, 1H); 7,17-7,08 (m, 2H); 4,81 (t, $J = 6,4$, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,05 (sl, 1H); 1,77-1,68 (m, 2H); 0,95 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 143,0; 134,9; 130,6; 127,4; 126,5; 125,5; 72,3; 31,2; 19,4; 10,6. O *ee* (87%, (*S*)) foi determinado por CLAE utilizando a coluna quiral Chiracel AD-H, hexano:isopropanol 99:1, 1,0 mL.min $^{-1}$, 254 nm. $t_R = 13,9$ min, $t_S = 15,3$ min.⁹⁹

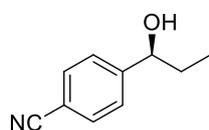
1-(4-metoxifenil)propan-1-ol



Cromatografia em coluna: acetato de etila:hexano 5:95. Rendimento: 77%, óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,24 (d, $J = 8,7$, 2H); 6,86 (d, $J = 8,7$, 2H); 4,50 (t, $J = 6,7$, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,13 (sl, 1H); 1,86-1,63 (m, 2H); 0,87 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 159,2; 137,1; 127,5; 114,0; 75,9; 55,5; 32,0; 10,5. O *ee* (85%, (*S*)) foi determinado por CLAE utilizando a coluna quiral

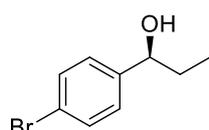
Chiracel OD-H, hexano:isopropanol 95:5, 0,5 mL.min⁻¹, 254 nm. $t_R = 20,3$ min, $t_S = 21,7$ min.⁹⁸

4-(1-hidroxiopropil)benzonitrila



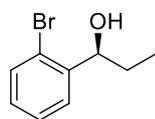
Cromatografia em coluna: acetato de etila:hexano 10:90. Rendimento: 88%, óleo incolor. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,62 (d, $J = 8,0$, 2H); 7,45 (d, $J = 8,6$, 2H); 4,68 (t, $J = 6,4$, 1H); 2,31 (sl, 1H); 1,84-1,70 (m, 2H); 0,92 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 150,3; 132,5; 126,9; 119,2; 111,3; 75,3; 32,3; 10,1. O *ee* (87%, (*S*)) foi determinado por CG-FID utilizando a coluna quiral Hydrodex- β -3P. $t_R = 44,7$ min, $t_S = 47,9$ min (160 °C, constante). Confirmado por CLAE utilizando a coluna quiral Chiracel AD-H, hexano:isopropanol 95:5, 0,8 mL.min⁻¹, 254 nm. $t_R = 21,9$ min, $t_S = 23,6$ min.⁷⁸

1-(4-bromofenil)propan-1-ol



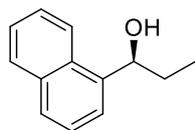
Cromatografia em coluna: acetato de etila:hexano 5:95. Rendimento: 85%, óleo incolor. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,44 (d, $J = 8,3$, 2H); 7,17 (d, $J = 8,2$, 2H); 4,51 (t, $J = 6,5$, 1H); 2,30 (sl, 1H); 1,81-1,62 (m, 2H); 0,87 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 143,8; 131,7; 128,0; 121,4; 75,5; 32,2; 10,3. O *ee* (87%, (*S*)) foi determinado por CG-FID utilizando a coluna quiral Hydrodex- β -3P. $t_R = 20,7$ min, $t_S = 21,7$ min (160°C, constante). Confirmado por CLAE, utilizando uma coluna quiral Chiracel OJ-H, hexano:isopropanol 97:3 em um fluxo de 0,5 mL.min⁻¹, 254 nm. $t_R = 26,5$ min, $t_S = 28,3$ min.⁷⁸

1-(2-bromofenil)propan-1-ol



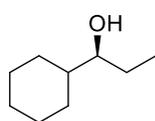
Cromatografia em coluna: acetato de etila:hexano 4:96. Rendimento: 97%, óleo incolor. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,54-7,48 (m, 2H); 7,32 (t, $J = 7,5$, 1H); 7,14-7,07 (m, 1H); 5,02-4,96 (m, 1H); 2,20 (sl, 1H); 1,87-1,63 (m, 2H); 0,99 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 143,9; 132,9; 129,0; 127,9; 127,7; 122,4; 74,4; 30,9; 10,4. O *ee* (68%, (*S*)) foi determinado por CG-FID utilizando a coluna quiral Hydrodex- β -3P. $t_R = 37,8$ min, $t_S = 39,8$ min (140 °C, constante). Confirmado por CLAE, utilizando a coluna Chiracel OB-H, hexano:isopropanol 98:2, 0,5 mL.min⁻¹, 254 nm. $t_S = 15,2$ min, $t_R = 18,9$ min.¹⁰⁰

1-(naftalen-1-il)propan-1-ol



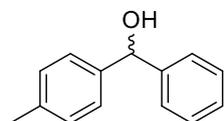
Cromatografia em coluna: acetato de etila:hexano 4:96. Rendimento: 65%, óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,12-8,05 (m, 1H); 7,88-7,82 (m, 1H); 7,75 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,60 (d, $J = 7,1$, 1H); 7,52-7,41 (m, 3H); 5,83-5,33 (m, 1H); 2,09 (sl, 1H); 2,04-1,83 (m, 2H); 1,00 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 140,5; 134,1; 130,8; 129,2; 128,2; 126,2; 125,8; 125,7; 123,6; 123,2; 72,9; 31,4; 10,8. O *ee* (64%, (*S*)) foi determinado por CLAE utilizando a coluna quiral Chiracel OD-H, hexano:isopropanol 90:10, 1,0 mL.min $^{-1}$, 254 nm. $t_S = 5,7$ min, $t_R = 8,9$ min.⁹⁸

1-cicloexilpropan-1-ol



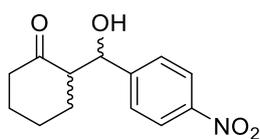
Cromatografia em coluna: acetato de etila:hexano 4:96. Rendimento: 71%, óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,29-3,23 (m, 1H); 0,99 (m, 13H); 0,95 (t, $J = 7,4$, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 77,8; 43,4; 29,6; 28,0; 27,0; 26,8; 26,6; 26,5; 10,5. O *ee* (85%, (*S*)) foi determinado por CG-FID utilizando a coluna quiral Hydrodex- β -3P. $t_R = 25,5$ min (100 °C a 130 °C, 0,5 °C.min $^{-1}$).¹⁰¹

6.1.26 Arilação enantiosseletiva do benzaldeído



Em um balão bitubulado, flambado, sob atmosfera inerte e equipado com condensador de refluxo, adicionou-se o ácido fenilborônico (73 mg; 0,6 mmol), 1 mL de tolueno seco e 1,2 mL de solução 1,5 mol.L $^{-1}$ de Et_2Zn em tolueno. Foram mantidos agitação e aquecimento a 60 °C por 1 hora. Deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente e adicionou-se o ligante dissolvido em 1 mL do solvente iônico, previamente seco sob vácuo e aquecimento a 60 °C, ou dissolvido em CH_2Cl_2 seco nas entradas 1 e 3 da Tabela 8. Mais 10 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado e foi mantido aquecimento a 40 °C por 20 minutos no terceiro teste da Tabela 8. Após 15 minutos de agitação à temperatura ambiente, o sistema foi resfriado a 0 °C e adicionou-se *p*-tolualdeído (0,029 mL; 0,25 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 18 horas. Ao final deste período, adicionou-se solução aquosa saturada de NH_4Cl . Então, procedeu-se a extração do produto com hexano, no caso da reação realizada em solvente iônico, ou com CH_2Cl_2 nas outras duas reações. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila:hexano de 5:95. Para rendimento e excesso enantiomérico, conferir Tabela 8. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,36-7,19 (m, 7H); 7,14-7,09 (m, 2H); 5,72 (s, 1H); 2,30 (s, 3H). RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ : 144,3; 141,3; 137,6; 129,5; 128,8; 127,8; 126,8; 126,8; 76,4; 21,4.

6.1.27 Adição aldólica enantiosseletiva de cicloexanona a 4-nitrobenzaldeído



Em um frasco de 10 mL, equipado com barra magnética, adicionou-se o catalisador (10 ou 20 mol% em relação ao aldeído), cicloexanona (0,5 mL; 5 mmol) e o solvente (0,5 mL). Foi mantida agitação por 30 minutos, na temperatura escolhida (temperatura ambiente ou 0 °C). Então, adicionou-se o 4-nitrobenzaldeído (0,051 mL; 0,5 mmol) na temperatura de trabalho. A mistura reacional foi mantida sob agitação na temperatura de trabalho pelo tempo desejado. Ao final, adicionou-se 2 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . A extração do produto foi realizada com CH_2Cl_2 . Quando o solvente utilizado foi iônico, procedeu-se a extração do produto a partir da fase iônica com uma mistura de 0,5 mL de CH_2Cl_2 e 4 mL de hexano. A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de polaridade, iniciando com uma mistura de acetato de etila:hexano 10:90 (100 mL), seguido por uma mistura 20:80 (100 mL) e, por fim, uma mistura 30:70 (100 mL), obtendo-se um sólido amarelado.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- [1] Patti, A.; *Green Approaches To Asymmetric Catalytic Synthesis*; Springer: Berlim, 2011.
- [2] (a) Barreiro, E.J.; Ferreira, V.F.; Costa, P.R.R.; *Química Nova* **1997**, *20*, 647. (b) Thall, E.; *J. Chem. Ed.* **1996**, *73*, 481.
- [3] Noyori, R.; *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley: Nova Iorque, 1994.
- [4] Leitereg, T. J.; Guadagni, D. G.; Harris, J.; Mon, T. R.; Teranishi, R.; *J. Agr. Food Chem.* **1971**, *19*, 785.
- [5] (a) Habib, G. S., Saliba, W., Nashashiba, M., Armali, Z., *Eur. J. of Internal Med.* **2006**, *17*, 343. (b) Aronson, J. K.; *Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-inflammatory Drugs*; Elsevier Science: Amsterdã, 2010.
- [6] Aitken, R.A.; Kilènyi, S.N.; *Asymmetric Synthesis*; Springer: Berlim, 1994.
- [7] (a) Mori, A.; Abe, H.; Inoue, S.; *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, *9*, 189. (b) Kim, Y.H.; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 955. (c) Panday, S.K.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1817. (d) Li, W.; Zhang, J.; *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1657.
- [8] Hernández, J.G.; Juaristi, E.; *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5396.
- [9] (a) Fan, Q.-H.; Li, Y.-M.; Chan, A.S.C.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385. (b) Heitbaum, M.; Glorius, F.; Escher, I.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732. (c) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques, and Applications*; John Wiley & Sons: Nova Jersey, 2011.
- [10] (a) Tzschucke, C.C.; Markert, C.; Bannwarth, W.; Roller, S.; Hebel, A.; Haag, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3964. (b) Baudequin, C.; Baudoux, J.; Levillan, J.; Cahard, D.; Gaumont, A.-C.; Plaquevent, J.-C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3081. (c) Paczal, A.; Kotschy, A.; *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 1115.
- [11] (a) Sawant, A.D.; Raut, D.G.; Darvatkar, N.B.; Salunkhe, M.M.; *Green Chem. Lett. Rev.* **2011**, *4*, 41. (b) Dupont, J.; Suarez, P.A.Z.; De Souza, R.F.; Burrow, R.A.; Kintzinger, J.-P.; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2377. (c) Dupont, J.; *Accounts Chem. Res.* **2011**, *44*, 1223.
- [12] (a) Ni, B.; Headley, A.D.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4426. (b) Malhotra, S.V.; Kumar, V.; Parmar, S.; *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 370. (c) Payagala, T.; Armstrong, D. W.; *Chirality* **2012**, *24*, 17. (d) Qiao, Y.; Headley, A.D.; *Catalysts* **2013**, *3*, 709. (e) Herradòn, B.; Mann, E.; *Curr. Organocat.* **2015**, *2*, 150. (f) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; *Chem.Cat.Chem.* **2016**, *8*, 664.
- [13] Pilli, R.A.; *Química Nova na Escola* **2001**, *14*, 16.

-
- [14] (a) Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Vineyard, B.D.; Weinkauff, D.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567. (b) Knowles, W.S.; *J. Chem. Ed.* **1986**, *63*, 222.
- [15] Hanson, R.M.; Sharpless, K.B.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922.
- [16] Noyori, R.; *Science* **1990**, *248*, 1194.
- [17] Caprio, V.; Williams, J.M.J.; *Catalysis in Asymmetric Synthesis*; John Wiley: West Sussex, 2009.
- [18] (a) Koeller, K.M.; Wong, C.-H.; *Nature* **2001**, *409*, 232. (b) Shaikh, I.R.; *Journal of Catalysts* **2014**, *1*.
- [19] List, B., Lerner, R.A, Barbas III, C.F., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [20] Ahrendt, K.A.; Borths, C.J.; MacMillan, D.W.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- [21] Lee, J.W.; Song, C.E., *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis*. John Wiley: Weinheim, 2009.
- [22] Dalko, P.I., Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- [23] Pellissier, H.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267.
- [24] Knochel, P.; Singer, R.D.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.
- [25] Bourdier, A.; Bromm, L.O.; Lotz, M.; Knochel, P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.
- [26] Soai, K.; Niwa, S.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
- [27] Hursthouse, M.B.; Motevalli, M.; O'Brien, P.; Walsh, J.R.; Jones, A.C.; *J. Mater. Chem.* **1991**, *1*, 139.
- [28] Frankland, E.; *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171.
- [29] Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455.
- [30] Oguni, N.; Omi, T.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.
- [31] Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
- [32] Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028.
- [33] Noyori, R.; Kitamura, M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49.
- [34] Yamakawa, M.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327.
- [35] Rasmussen, T.; Norrby, P.-O.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2464.
- [36] Rasmussen, T.; Norrby, P.-O.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5130.
- [37] (a) Muller, P.; Nury, P.; Bernardinelli, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4137. (b) Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183. (c) Corey, E.J.; Helal, C.J.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5675. (d) Kim, J.G.; Walsh, P.J.; *Angew. Chem.*

-
- Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175. (e) Botta, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Di Pietro, G.; Lombardi, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263. (f) Botta, M.; Corelli, F.; Gasparrini, F.; Messina, F.; Mugnaini, C. J.; *Org. Chem.* **2000**, *65*, 4736. (g) Saberi, M.R.; Vinh, T.K.; Yee, S.W.; Griffiths, B.J.N.; Evans, P.J.; Simons, C.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1016.
- [38] (a) Bauer, T.; *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *299*, 83. (b) Paixão, M.W.; Braga, A.L.; Lüdtke, D.S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.
- [39] Dosa, P.I.; Ruble, J.C.; Fu, G.C.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.
- [40] (a) Wang, W.-S.; Pu, L.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222. (b) Wang, W.-S.; Pu, L.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145. (c) Bolm, C.; Muñiz, K.; *Chem. Commun.* **1999**, 1295. (c) Ko, D.-H.; Kim, K.H.; Ha, D.-C.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759.
- [41] Bolm, C.; Hermmans, N.; Hildebrand, J.P.; Muñiz, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465.
- [42] Bolm, C.; Rudolph, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.
- [43] (a) Braga, A.L.; Lüdtke, D.S.; Vargas, F.; Paixão, M.W.; *Chem. Commun.* **2005**, 2512. (b) Wu, X.; Liu, X.; Zhao, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299. (c) Rudolph, J.; Lormann, M.; Bolm, C.; Dahmen, S.; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1361. (d) Braga, A.L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M.W.; Sehnem, J.A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2793. (e) Wang, M.-C.; Wang, X.-D.; Ding, X.; Liu, Z.-K.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2559. (f) Jin, M.-J.; Sarkar, S.M.; Lee, D.-H.; Qiu, H.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235. (g) Godoi, M.; Alberto, E.E.; Paixão, M.W.; Soares, L.A.; Schneider, P.H.; Braga, A.L.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1341. (h) Carlos, A.M.M.; Contreira, M.E.; Martins, B.S.; Immich, M.F.; Moro, A.M.; Lüdtke, D.S.; *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1202.
- [44] Schmidt, F.; Rudolph, J.; Bolm, C.; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 703.
- [45] Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M.A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.
- [46] Rudolph, J.; Rasmussem, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.
- [47] (a) Mukherjee, S.; Yang, J.W.; Hoffmann, S.; List, B.; *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5471. (b) Trost, B.M.; Brindle, C.S.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600.
- [48] Hajos, Z.G.; Parrish, D.R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- [49] MacMillan, D.W.C.; *Nature* **2008**, *455*, 304.
- [50] Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138.

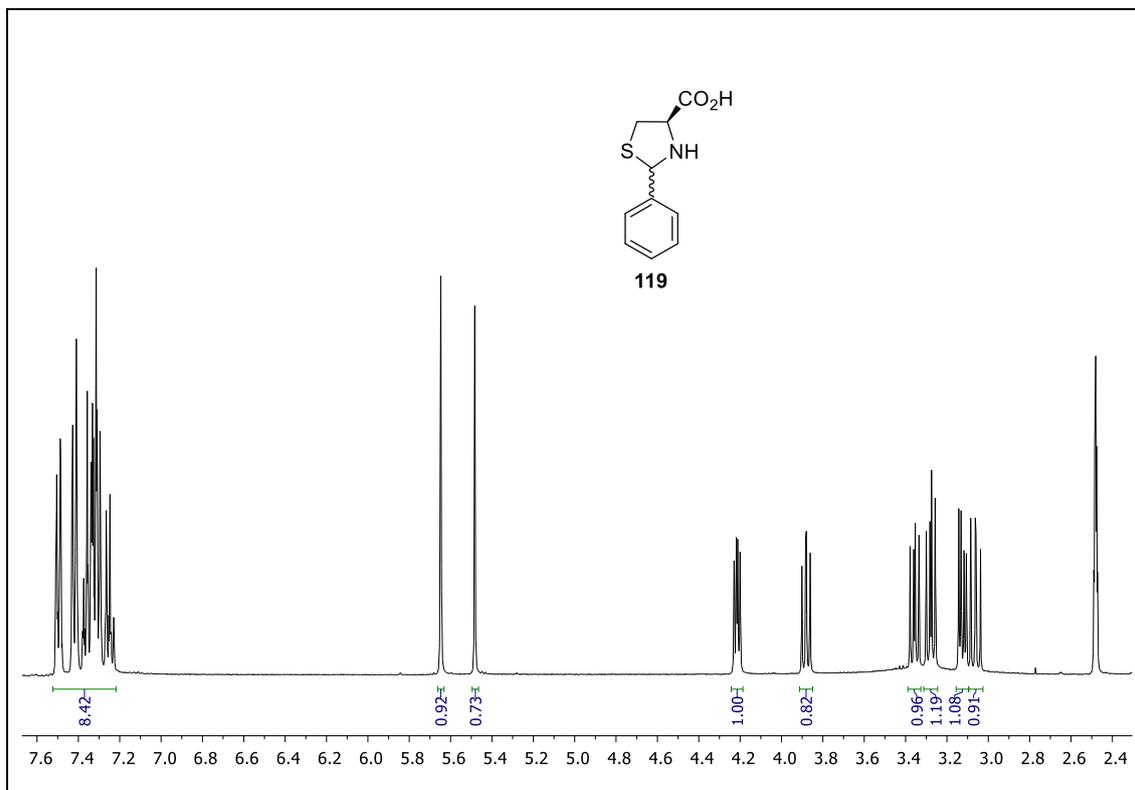
-
- [51] Albrecht, L.; Jiang, H.; Jorgensen, K.A.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358.
- [52] (a) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. (b) Amarante, G.W., Coelho, F., *Química Nova* **2009**, *32* (2), 469.
- [53] Micskei, K.; Patonay, T.; Caglioti, L.; Pályi, G.; *Chem. & Biodiv.* **2010**, *7*, 1660.
- [54] Severin, K.; Bergs, R.; Beck, W.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1634.
- [55] Dalko, P.I.; *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions and Applications*; John Wiley: Weinheim, 2013.
- [56] (a) Chai, Z.; Zhao, G.; *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 29. (b) Jarvo, E.R.; Miller, S.J.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481. (c) Vicario, J.L.; Badia, D.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Etxebarria, J.; *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 219. (d) Paradowska, J.; Stodulski, M.; Mlynarski, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4288. (e) Richmond, M.L.; Seto, C.T.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7505. (f) Panday, S.K.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1817.
- [57] Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111.
- [58] Soai, K.; Yokoyama, S.; Ebihara, K.; Hayasaka, T.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1690.
- [59] (a) Braga, A.L.; Appelt, H.R.; Schneider, P.H.; Silveira, C.C.; Wessjohann, L.A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. (b) Braga, A.L.; Appelt, H.R.; Schneider, P.H.; Rodrigues, O.E.D.; Silveira, C.C.; Wessjohann, L.A.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 329. (c) Braga, A.L.; Alves, E.F.; Silveira, C.C.; Zeni, G.; Appelt, H.R.; Wessjohann, L.A.; *Synthesis* **2005**, *4*, 588. (d) Braga, A.L.; Vargas, F.; Silveira, C.C.; Andrade, L.H.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. (e) Braga, A.L.; Rodrigues, O.E.D.; Paixão, M.W.; Appelt, H.R.; Silveira, C.C.; Bottega, D.P.; *Synthesis* **2002**, *16*, 2338. (f) Braga, A.L.; Rubim, R.M.; Schrekker, H.R.; Wessjohann, L.A.; Bolster, M.W.G.; Zeni, G.; Sehnem, J.A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. (g) Schneider, P.H.; Schrekker, H.S.; Silveira, C.C.; Wessjohann, L.A.; Braga, A.L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715.
- [60] (a) Hof, R.P.; Poelert, M.A.; Peper, N.C.M.W.; Kellogg, R.M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 31. (b) Fitzpatrick, K.; Hulst, R.; Kellogg, R.M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1861. (c) Hof, R.P.; Kellogg, R.M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1996**, *1*, 1651.
- [61] (a) Huang, H.-L.; Lin, Y.-C.; Chen, S.-F.; Wang, C.-L.J.; Liu, L.T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3067. (b) Meng, Q.; Li, Y.; He, Y.; Guan, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4255. (c) Jin, M.-J.; Kim, S.-H.; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 509.
- [62] (a) Gou, S.; Ye, Z.; Gou, G.; Feng, M.; Chang, J.; *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, *25*, 110. (b) Gou, S.; Ye, Z.; Chang, J.; Gou, G.; Feng, M.; *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, *25*,

-
448. (c) Kossenjans, M.; Pennemann, H.; Martens, J.; Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J.C.; Brunet, E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4123. (d) Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J.C.; Brunet, E.; Pennemann, H.; Kossenjans, M.; Martens, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3323. (e) Richmond, M.L.; Seto, C.T.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7505. (f) Västilä, P.; Pastor, I.M.; Adolfsson, H.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2921. (g) Tanner, D.; Korno, H.T.; Guijarro, D.; Andersson, P.G.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14213. (h) Burguete, M.I.; Escorihuela, J.; Luis, S.V.; Lledós, A.; Ujaque, G.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9717. (i) Anderson, C.; Cubbon, R.; Harding, M.; James, D.S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3461. (j) Cakici, M.; Catir, M.; Karabuga, S.; Ulukanli, S.; Kilic, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 300. (k) Trentmann, W.; Mehler, T.; Martens, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2033. (l) Hua, G.; Liu, D.; Xie, F.; Zhang, W.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 385. (m) Chrzanowski, J.; Rachwalski, M.; Pieczonka, A.M.; Lesniak, S.; Drabowicz, J.; Kielbasinski, P.; *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2649.
- [63] (a) Liu, J.; Wang, L.; *Synthesis* **2017**, *49*, 960. (b) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X.; *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 574.
- [64] Zhao, X.; Zhu, B.; Jiang, Z.; *Synlett* **2015**, *26*, 2216.
- [65] (a) Wu, X.; Jiang, Z.; Shen, H.-M.; Lu, Y.; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 812. (b) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
- [66] (a) Rambo, R.S.; Schneider, P.H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2254. (b) Rambo, R.S.; Jacoby, C.G.; Silva, T.L.; Schneider, P.H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 632.
- [67] Dupont, J.; Souza, R.F.; Suarez, P.A.Z.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.
- [68] Walden, P.; *Bull. Acad. Imper. Sci. St. Petersburg* **1914**, 405.
- [69] Salar-García, M.J.; Ortiz-Martínez, V.M.; Hernández-Fernández, F.J.; Ríos, A.P.; Quesada-Medina, J.; *J. Hazard. Mater.* **2017**, *321*, 484.
- [70] Plechkova, N.V.; Seddon, K.R.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 123.
- [71] Castner, E.W.; Wishart, J.F.; *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 120901.
- [72] Šebesta, R.; Kmentová, I.; Toma, S.; *Green Chem.* **2008**, *10*, 484.
- [73] (a) Davis Jr., J.H.; Forrester, K.J.; Merrigan, T.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8955. (b) Davis Jr., J.H.; Forrester, K.J.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1621. (c) Ratti, R.; *Adv. Chem.* **2014**, *1*.
- [74] Law, M.C.; Wong, K.-Y.; Chan, T.H.; *Green Chem.* **2004**, *6*, 241.
- [75] Gadenne, B.; Hesemann, P.; Moreau, J.J.E.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8157.
- [76] Gadenne, B.; Hesemann, P.; Moreau, J.J.E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2001.
- [77] Jurcák, V.; Gilani, M.; Wilhelm, R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5103.

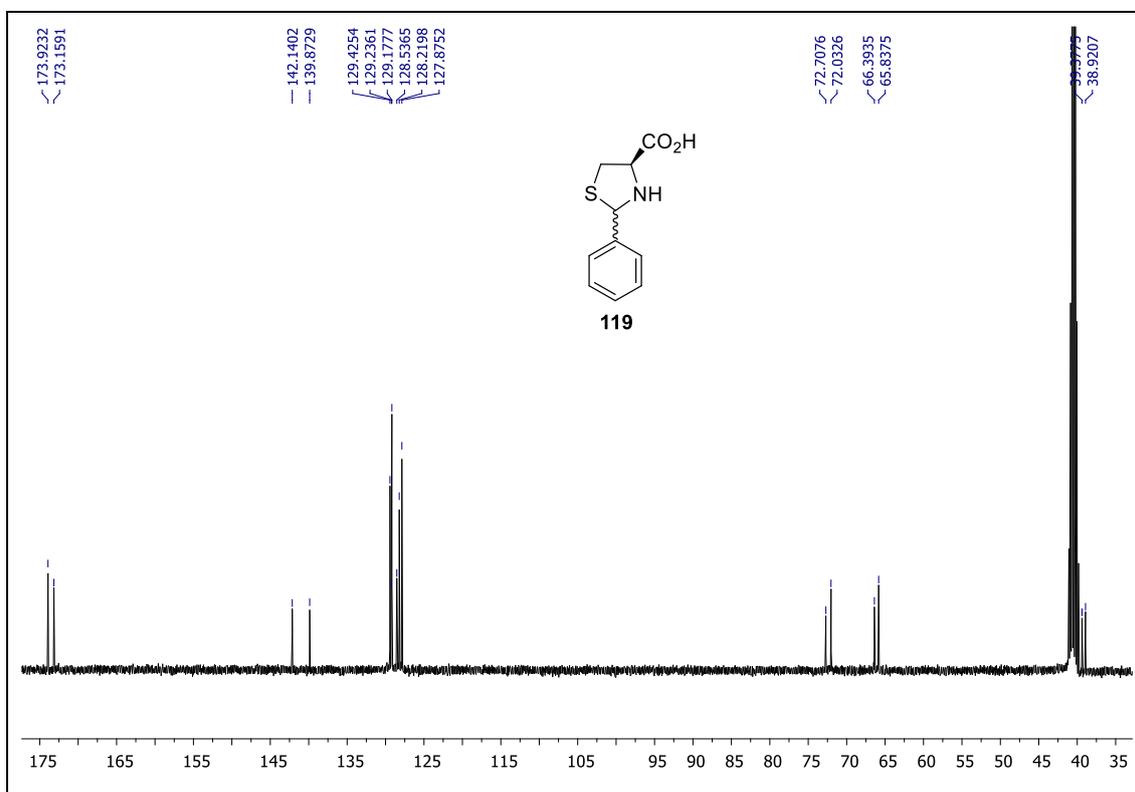
-
- [78] Lombardo, M.; Chiarucci, M.; Trombini, C.; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11288.
- [79] Malhotra, S.V.; Wang, Y.; Kumar, V.; *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 264.
- [80] Vasiloiu, M.; Leder, S.; Gaertner, P.; Mereiter, K.; Bica, K.; *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8092.
- [81] Vidal, M.; Schmitzer, A.R.; *Organometallics* **2014**, *33*, 3328.
- [82] Li, L.; Guan, F.; Li, X.; Fan, C.; Zheng, A.; Huang, B.; Zhang, J.; Sun, Y.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, *414*, 167.
- [83] Loh, T.-P.; Feng, L.-C.; Yang, H.-Y.; Yang, J.-Y.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8741.
- [84] Kotrusz, P.; Kmentová, I.; Gotov, B.; Toma, S.; Solcániová, E.; *Chem. Comm.* **2002**, 2510.
- [85] (a) Lombardo, M.; Easwar, S.; De Marco, A.; Pasi, F.; Trombini, C.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4224. (b) Lombardo, M.; Pasi, F.; Easwar, S.; Trombini, C.; *Synlett* **2008**, *16*, 2471. (c) González, L.; Escorihuela, J.; Altava, B.; Burguete, M.I.; Luis, S.V.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5356. (d) Eyckens, D.J.; Brozinki, H.L.; Delaney, J.P.; Linden, S.; Nagashian, S.; Henderson, L.C.; *Catal. Lett.* **2016**, *146*, 212. (e) Obregón-Zúñiga, A.; Milán, M.; Juaristi, E.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1108.
- [86] Guo, H.-M.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-M.; Jiang, Y.-Z.; *Chem. Commun.* **2005**, 1450.
- [87] Yadav, G.D.; Singh, S.; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 100459.
- [88] (a) Siyutkin, D.E.; Kucherenko, A.S.; Struchkova, M.I.; Zlotin, S.G.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1212. (b) Siyutkin, D.E.; Kucherenko, A.S.; Zlotin, S.G.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1366. (c) Kochetkov, S.V.; Kucherenko, A.S.; Zlotin, S.G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6128. (d) Kochetkov, S.V.; Kucherenko, A.S.; Kryshnal, G.V.; Zhdankina, G.M.; Zlotin, S.G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7129. (e) Kochetkov, S.V.; Kucherenko, A.S.; Zlotin, S.G.; *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 168. (f) Kucherenko, A.S.; Gerasimchuk, V.V.; Lisnyak, V.G.; Nelyubina, Y.V.; Zlotin, S.G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5649.
- [89] Gauchot, V.; Schmitzer, A.R.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4917.
- [90] Qian, Y.; Zheng, X.; Wang, Y.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3672.
- [91] (a) Harjani, J.R.; Singer, R.D.; Garcia, M.T.; Scammels, P.J.; *Green Chem.* **2009**, *11*, 83. (b) MacFarlane, D.R.; Meakin, P.; Sun, J.; Amini, N.; Forsyth, M.; *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 4164.
- [92] (a) Muller, P.; Nury, P.; Bernardinelli, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4137. (b) Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183. (c) Corey,

-
- E.J.; Helal, C.J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5675. (d) Kim, J.G.; Walsh, P.J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175.
- [93] Ferré, M.; Cattoën, X.; Man, M.W.C.; Pleixats, R.; *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 6741.
- [94] Xu, J.; Fu, X.; Wu, C.; Hu, X.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 840.
- [95] Kurteva, V.B.; Afonso, C.A.M.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 267.
- [96] Oya, M.; Toshio, B.; Kato, E.; Kawashima, Y.; Watanabe, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 440.
- [97] Oiry, J.; Pue, J. Y.; Fatome, M.; Sentenac-Roumanou, H.; Lion, C.; Imbach, J.-L.; *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 809.
- [98] Zhong, J.; Guo, H.; Wang, M.; Yin, M.; Wang, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 734.
- [99] Kang, S.-W.; Ko, D.-H.; Kim, K.H.; Ha, D.-C.; *Org. Lett.* **2003**, *5* (23), 4517.
- [100] Yang, X.-F.; Hirose, T.; Zhang, G.-Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1670.
- [101] Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (5), 1364.

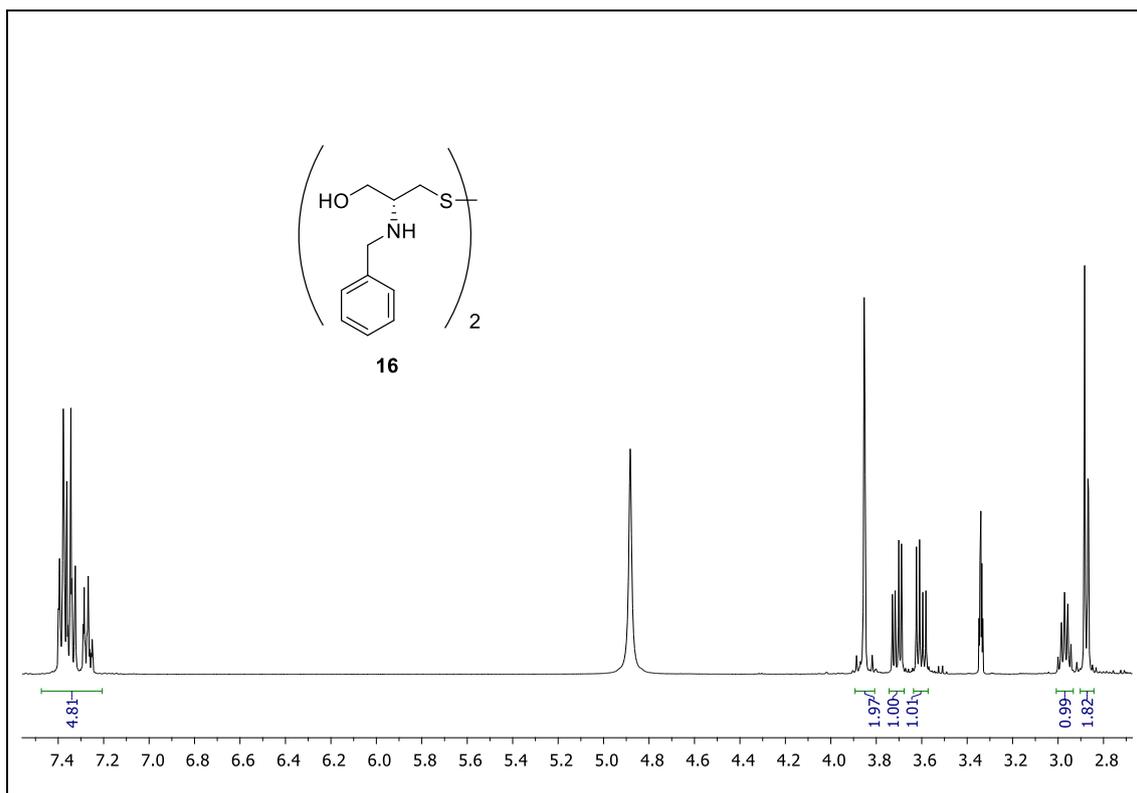
8 APÊNDICES



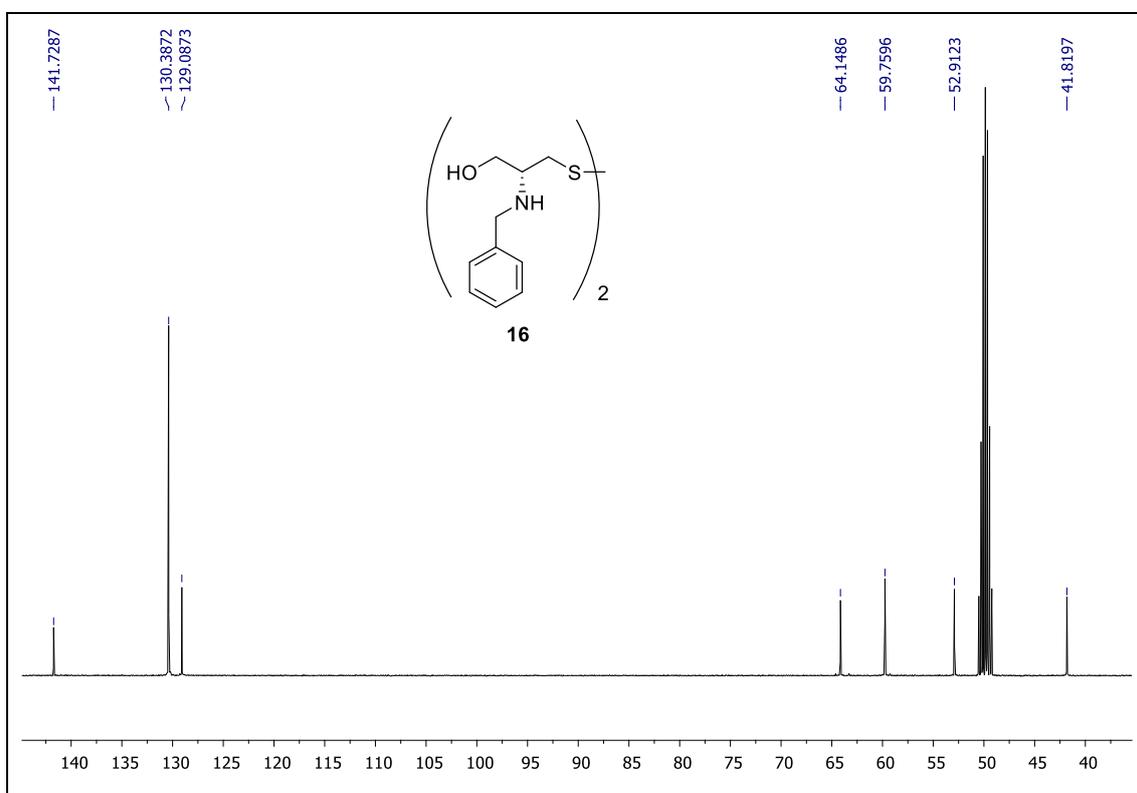
Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz) do composto **119**.



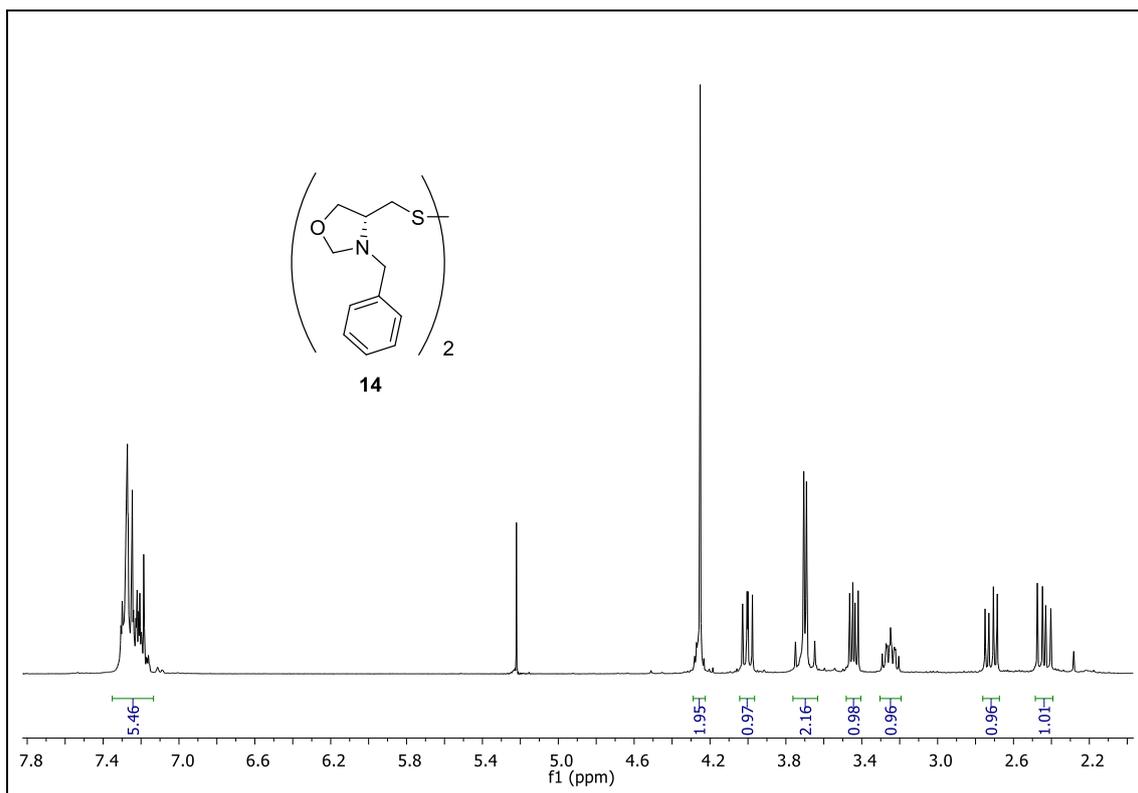
Espectro de RMN ^{13}C em $\text{DMSO-}d_6$ (100 MHz) do composto **119**.



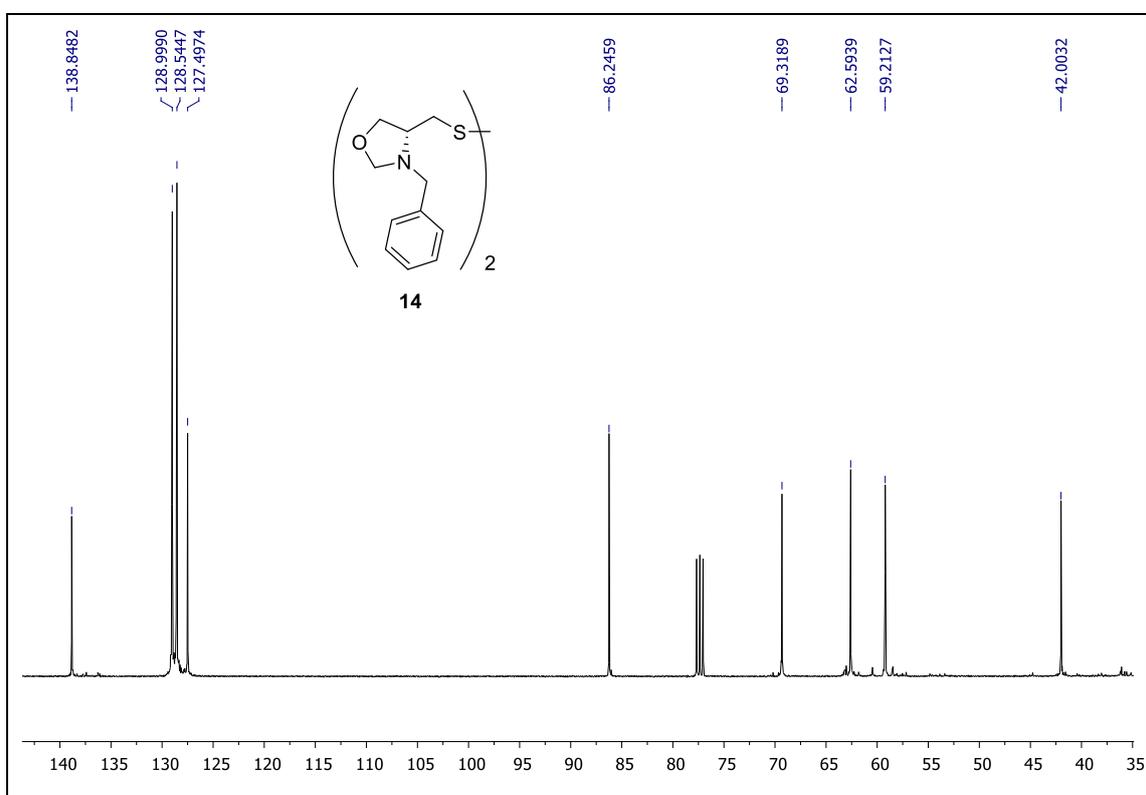
Espectro de RMN ^1H em metanol- d_4 (400 MHz) do composto **16**.



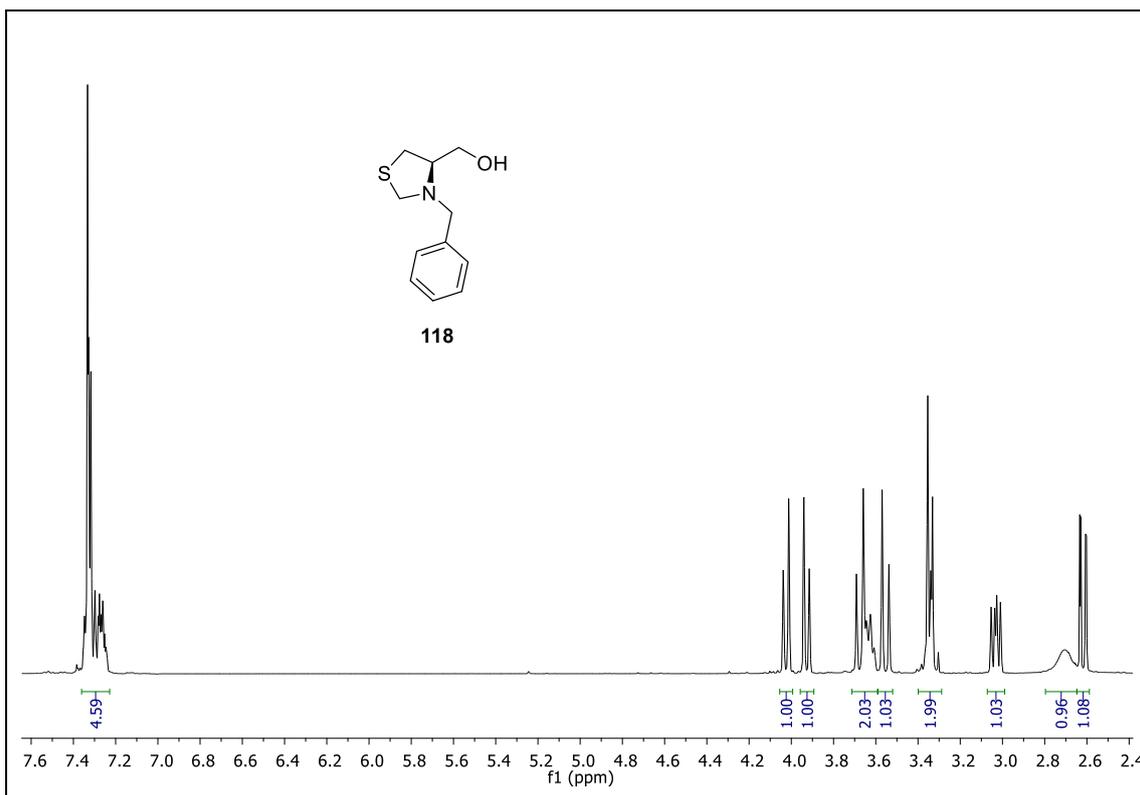
Espectro de RMN ^{13}C em metanol- d_4 (100 MHz) do composto **16**.



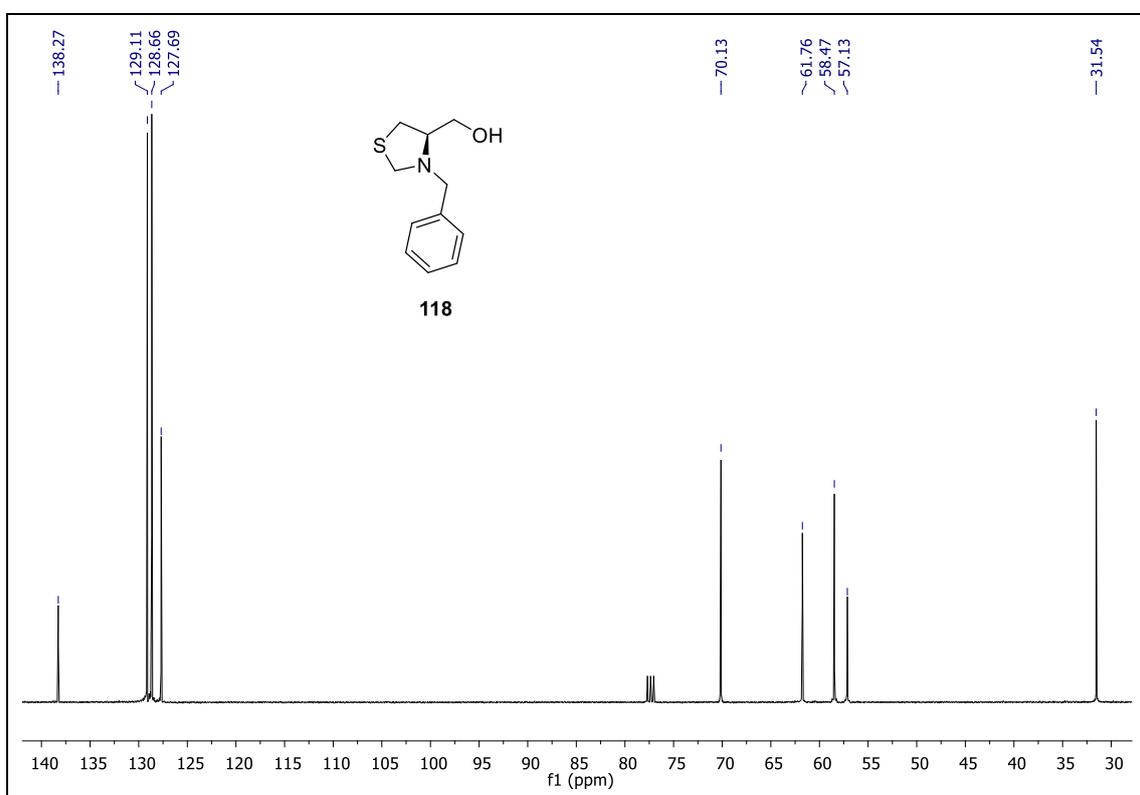
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (300 MHz) do composto **14**.



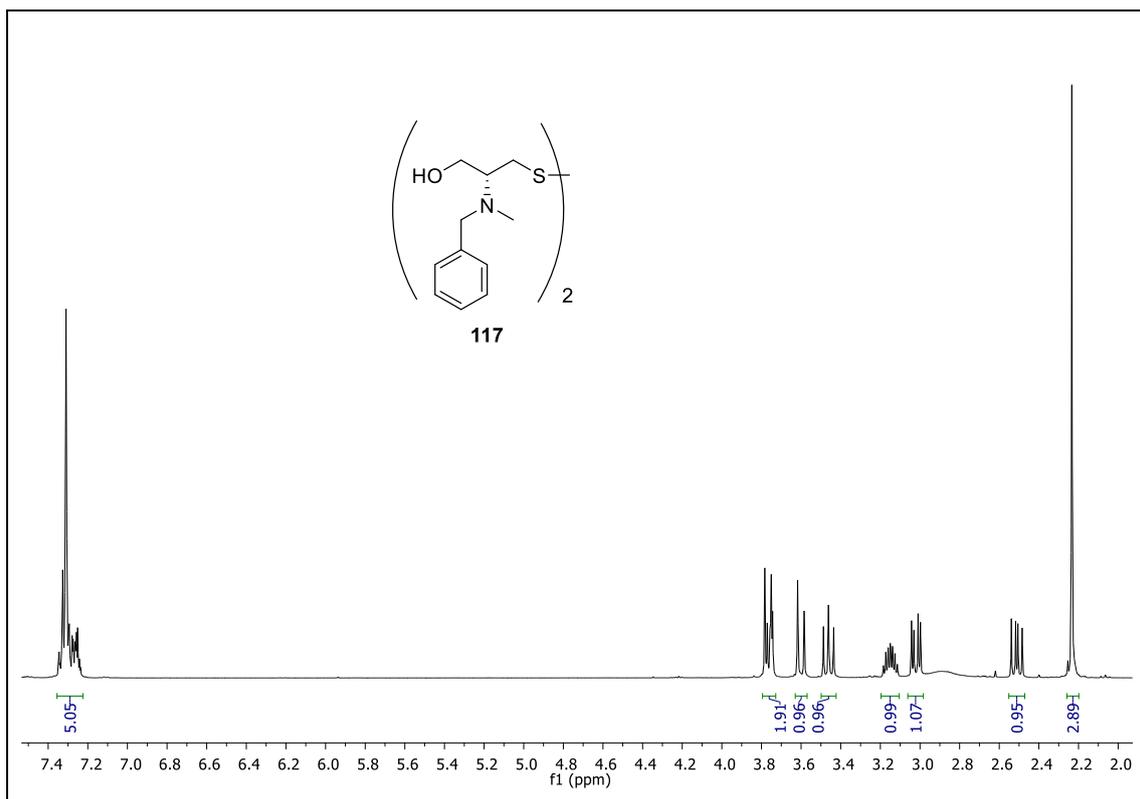
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (75 MHz) do composto **14**.



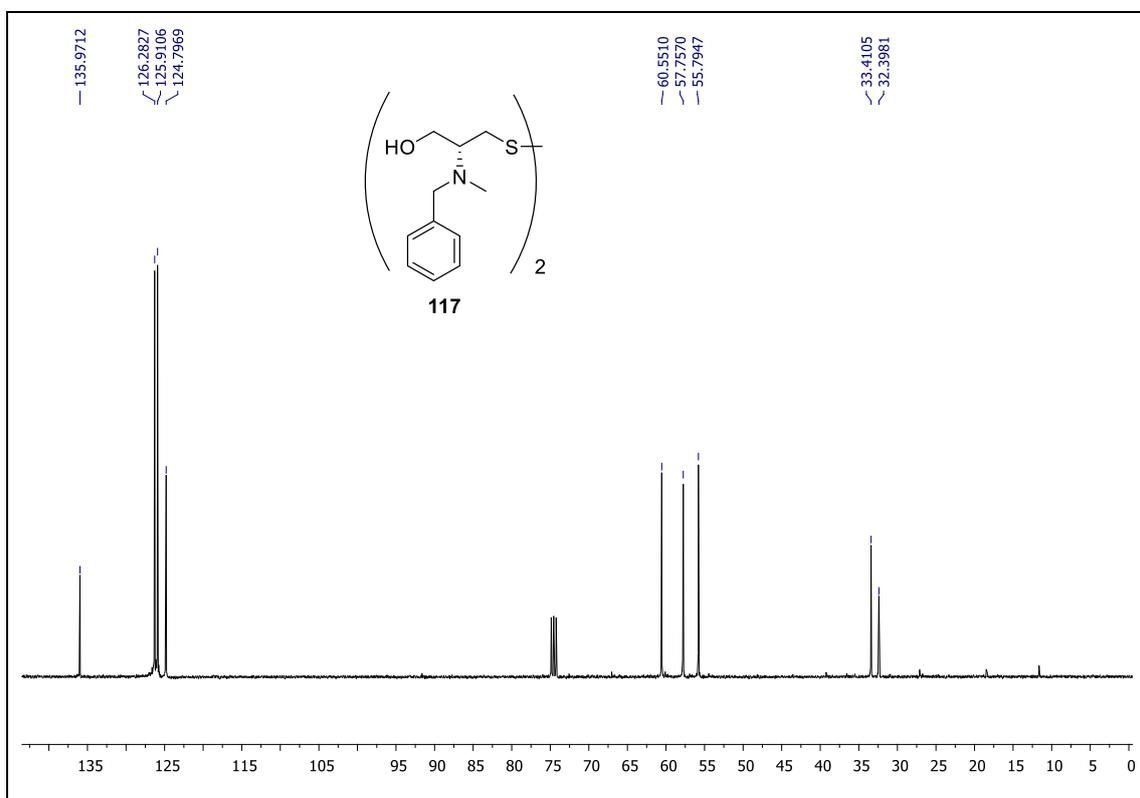
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **118**.



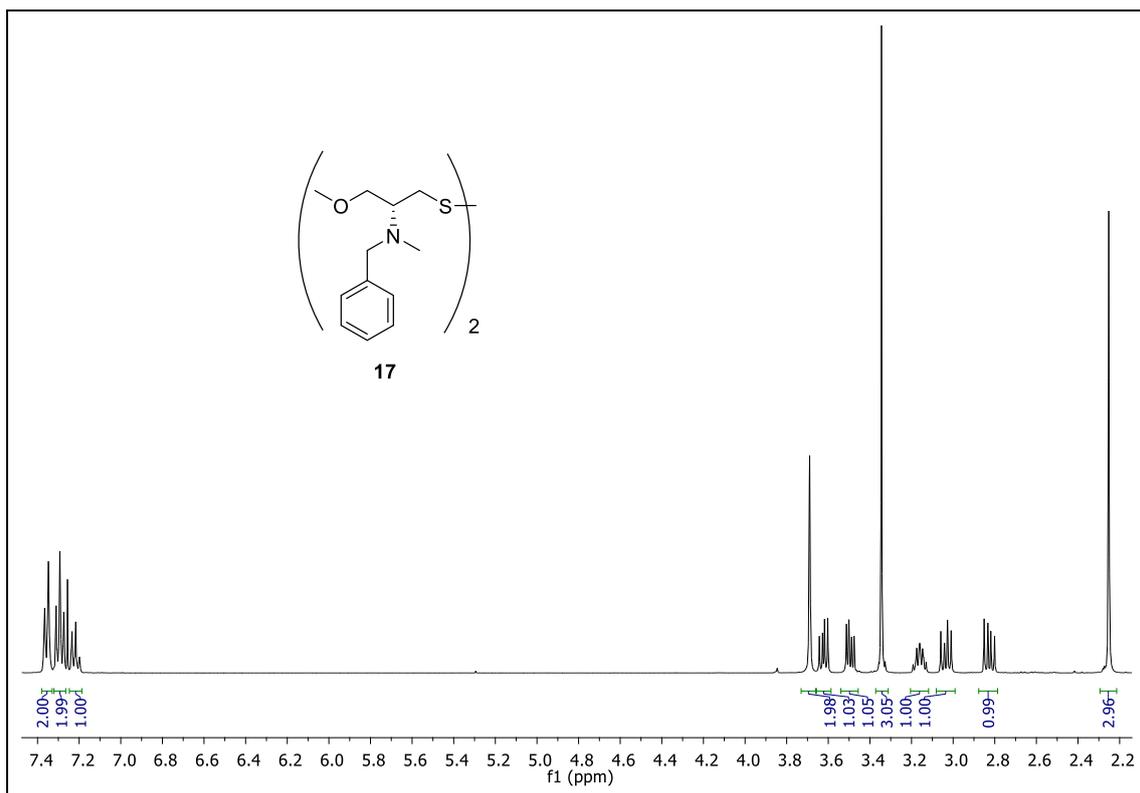
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **118**.



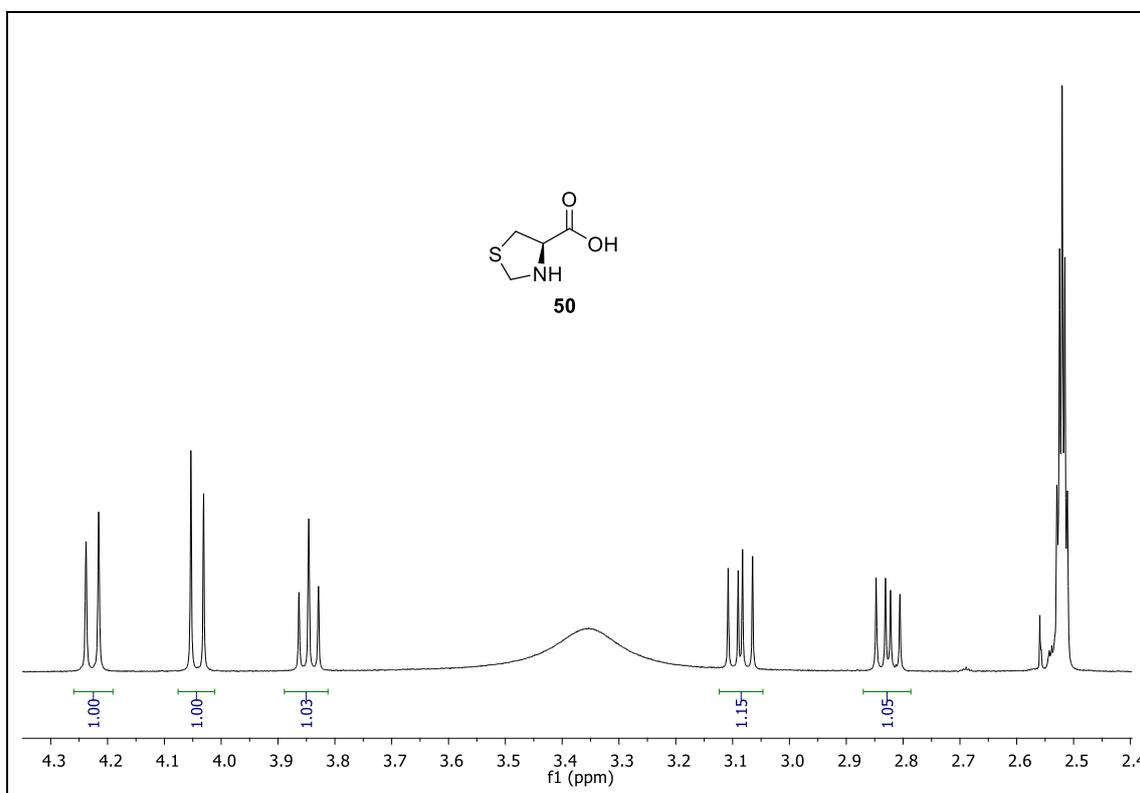
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (300 MHz) do composto **117**.



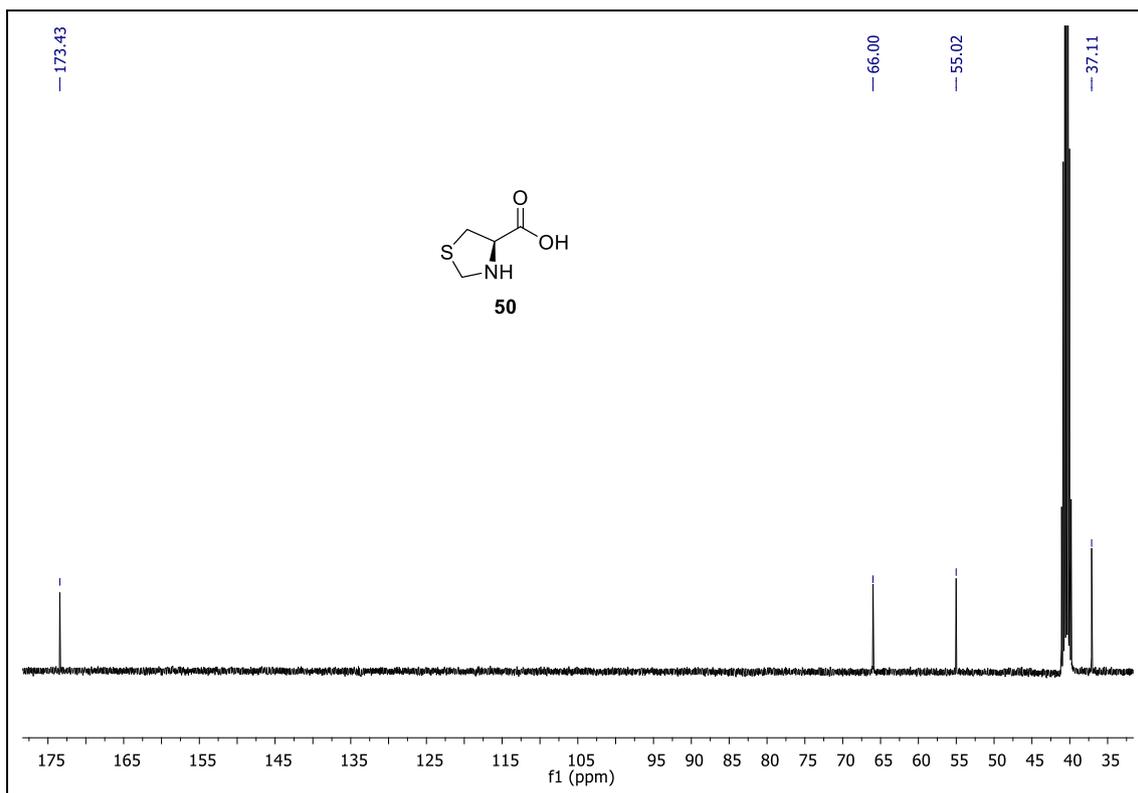
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (75 MHz) do composto **117**.



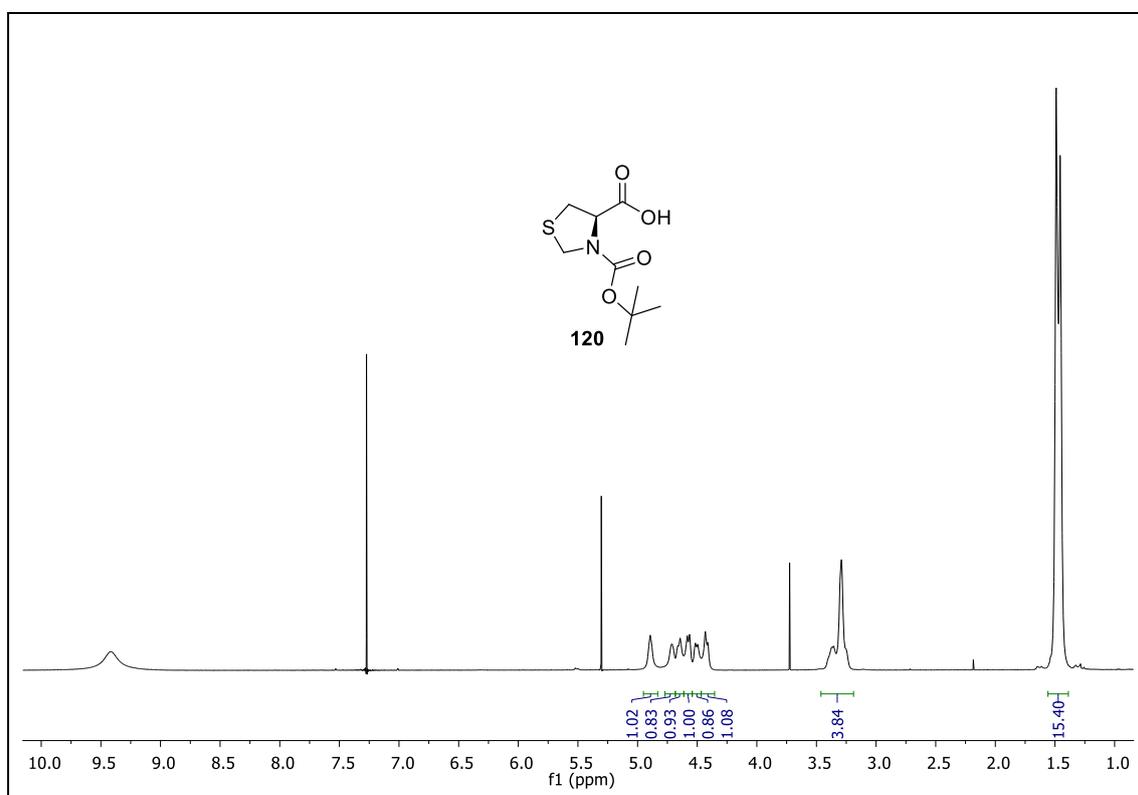
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **17**.



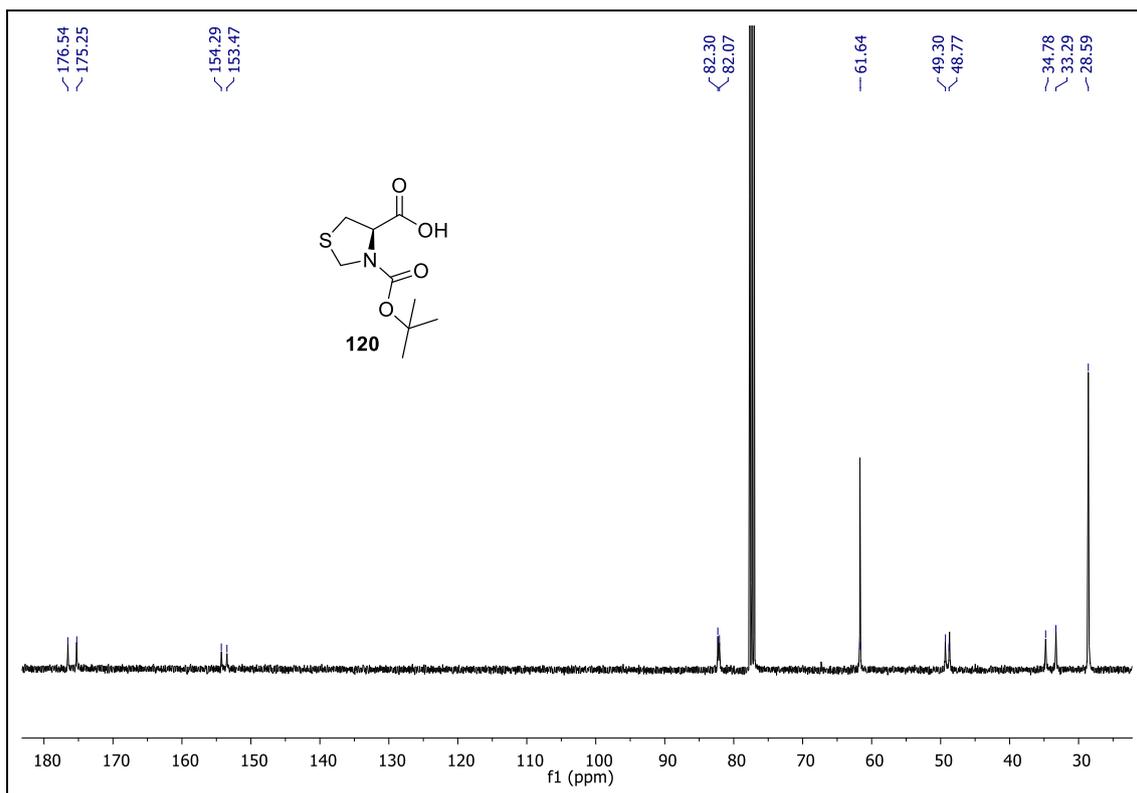
Espectro de RMN ¹H em DMSO-*d*₆ (400 MHz) do composto **50**.



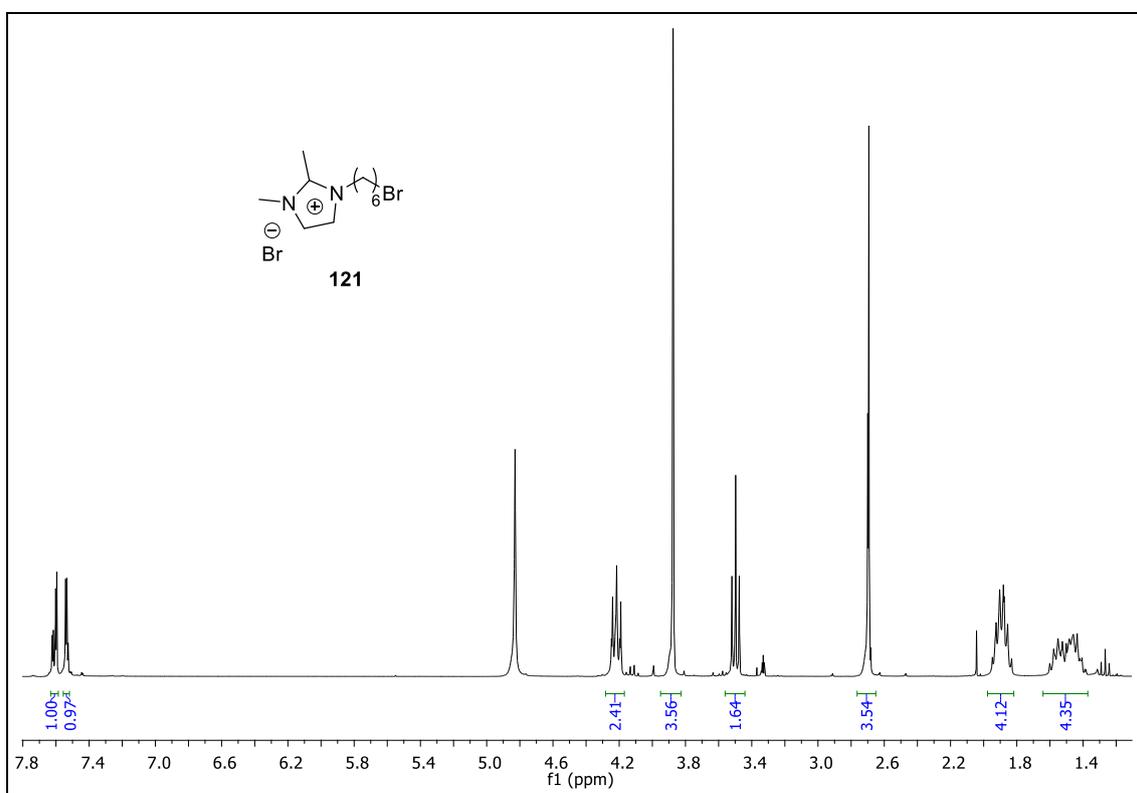
Espectro de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 (100 MHz) do composto **50**.



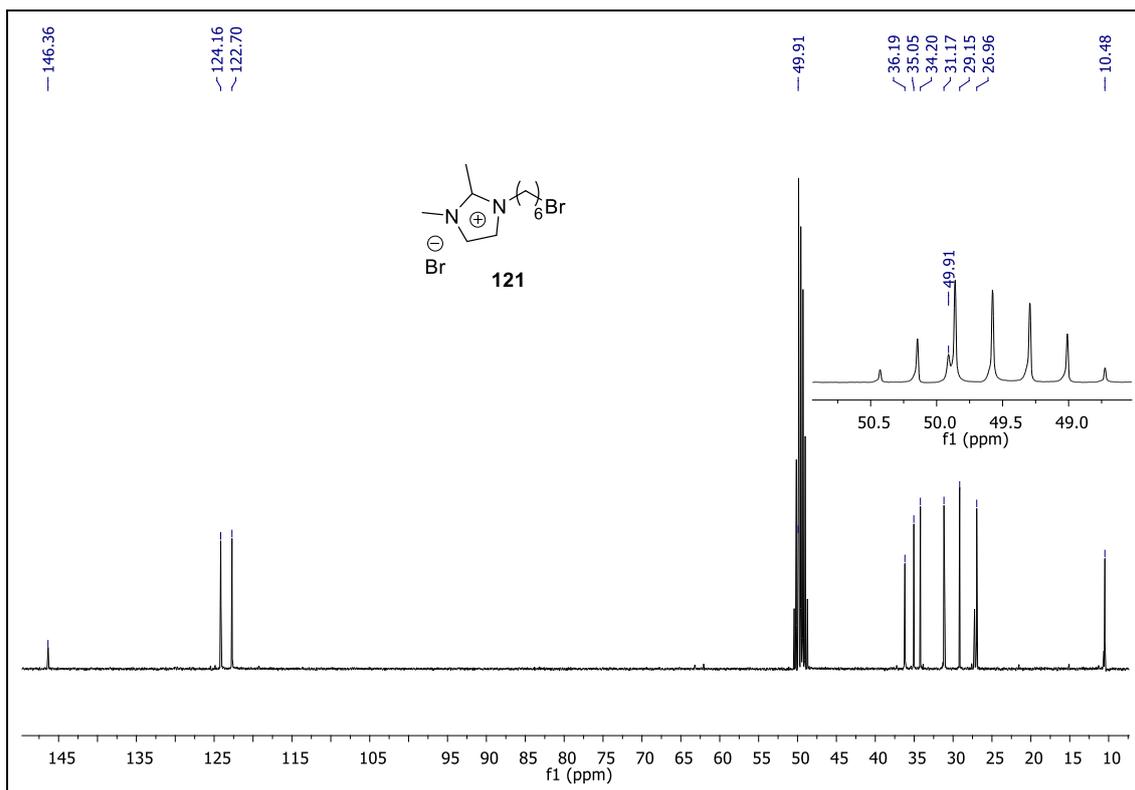
Espectro de RMN ^1H em CDCl $_3$ (400 MHz) do composto **120**.



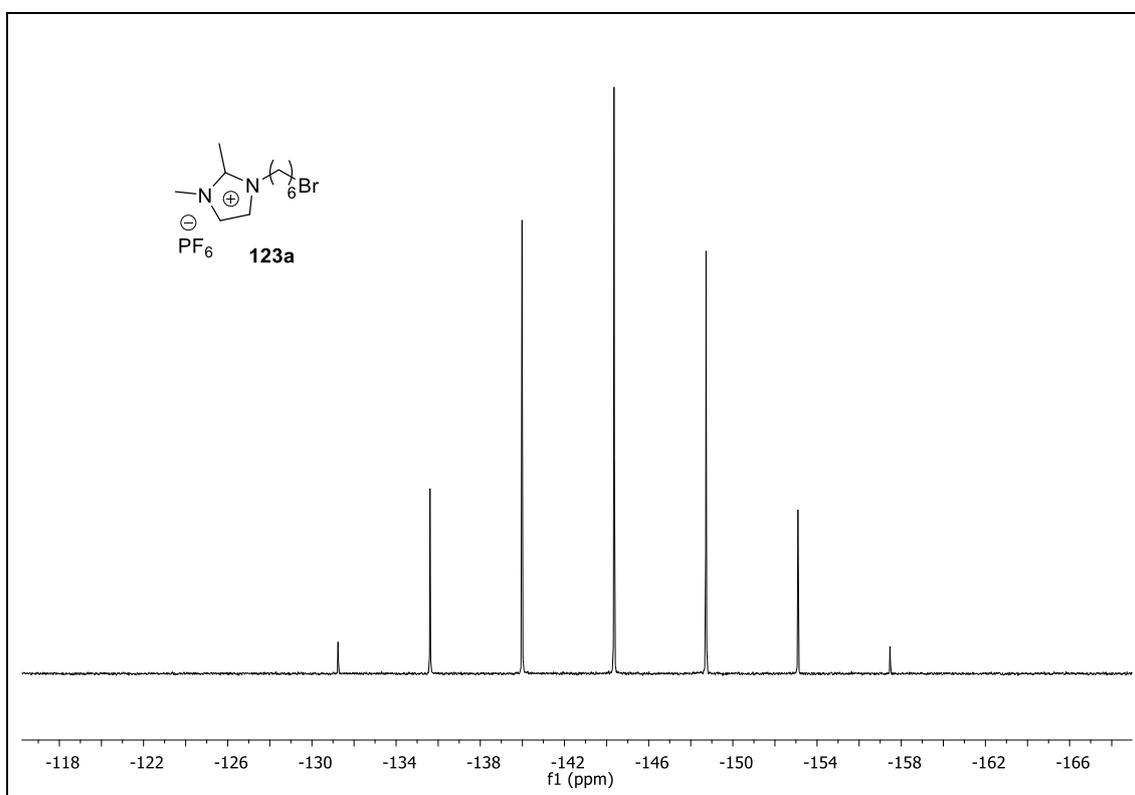
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **120**.



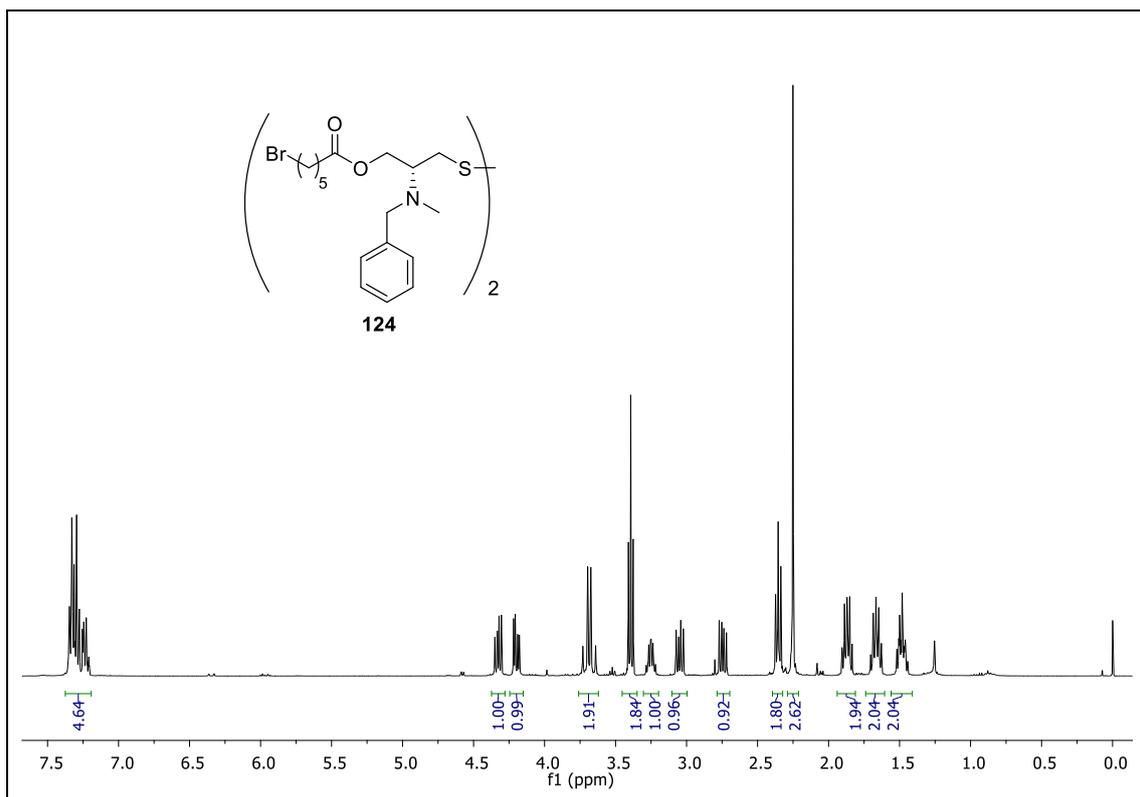
Espectro de RMN ^1H em metanol- d_4 (300 MHz) do composto **121**.



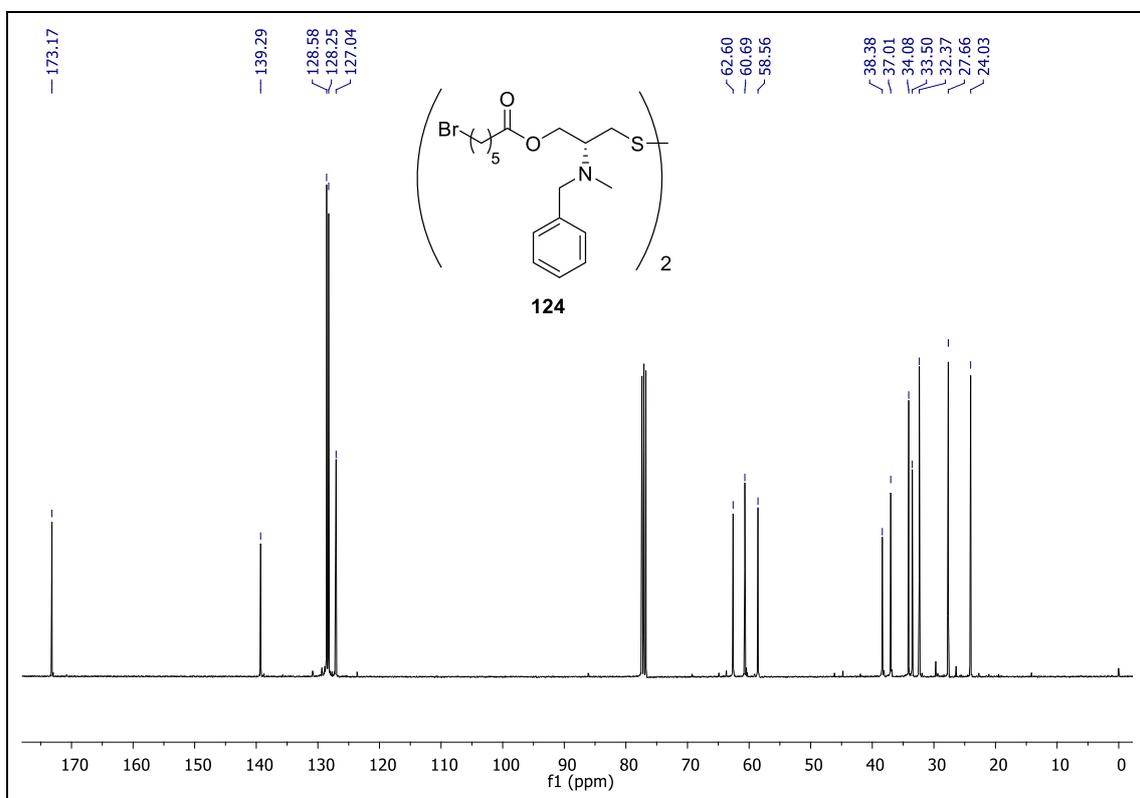
Espectro de RMN ^1H em metanol- d_4 (300 MHz) do composto **121**.



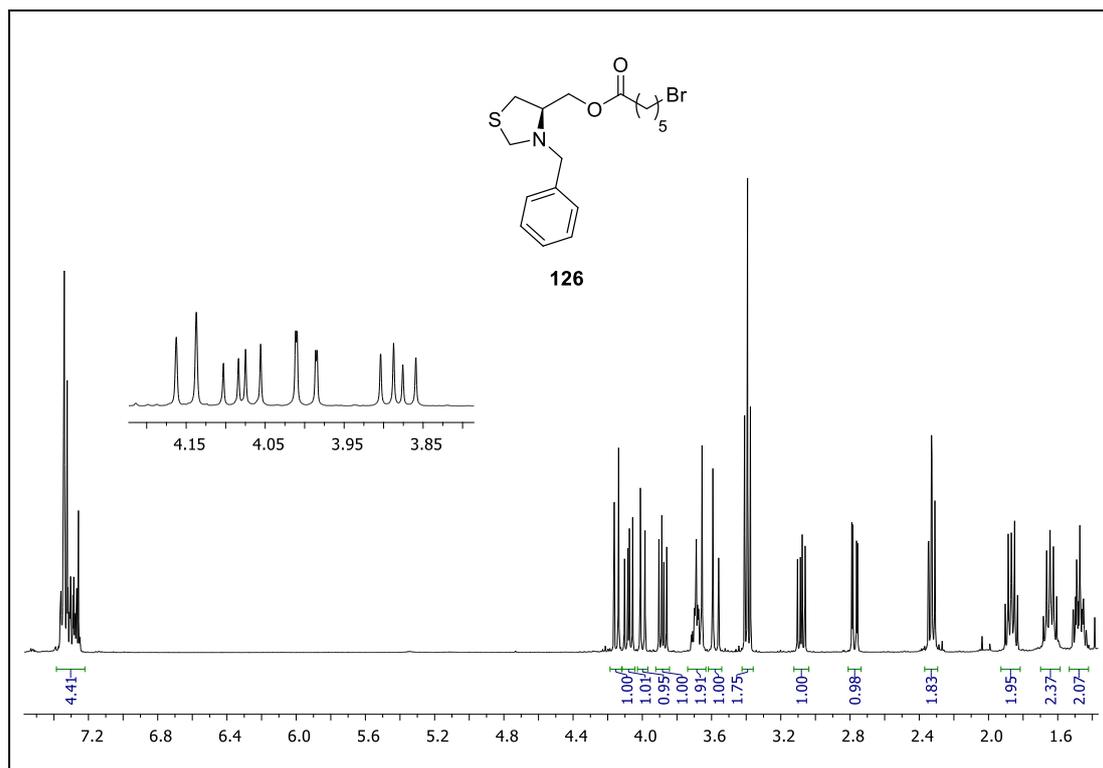
Espectro de RMN ^{31}P em acetona- d_6 (162 MHz) do composto **123a**.



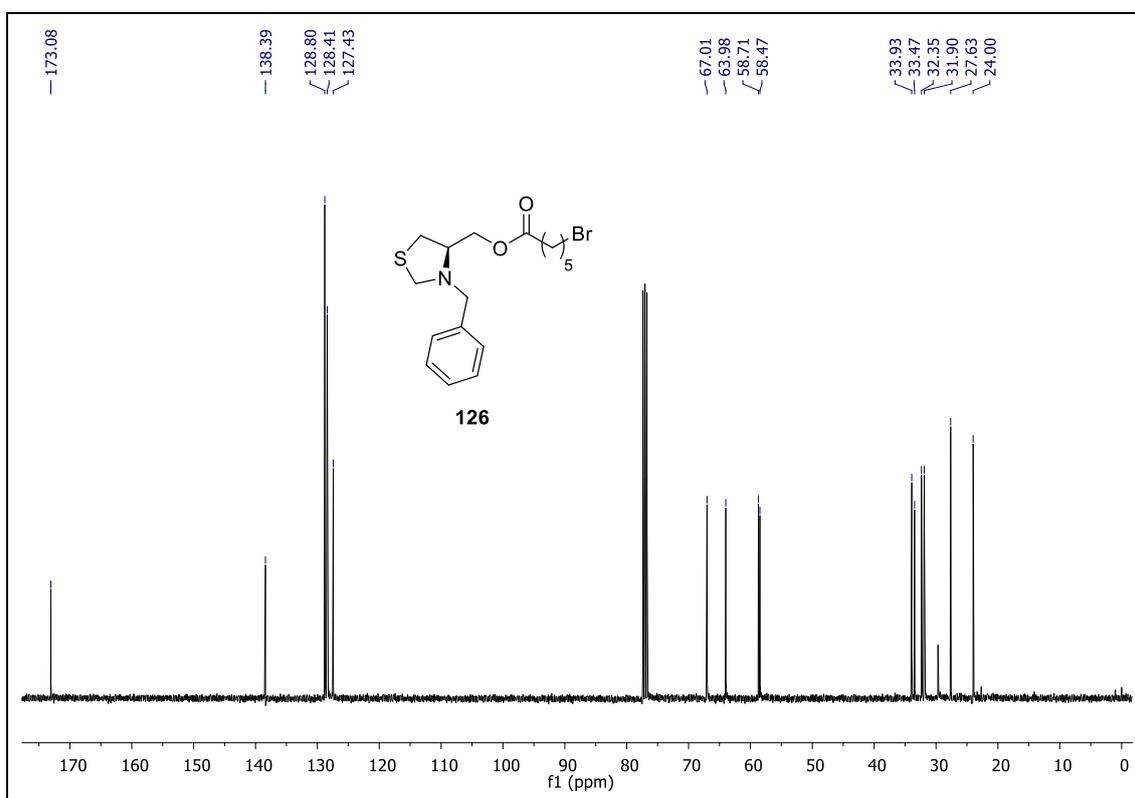
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **124**.



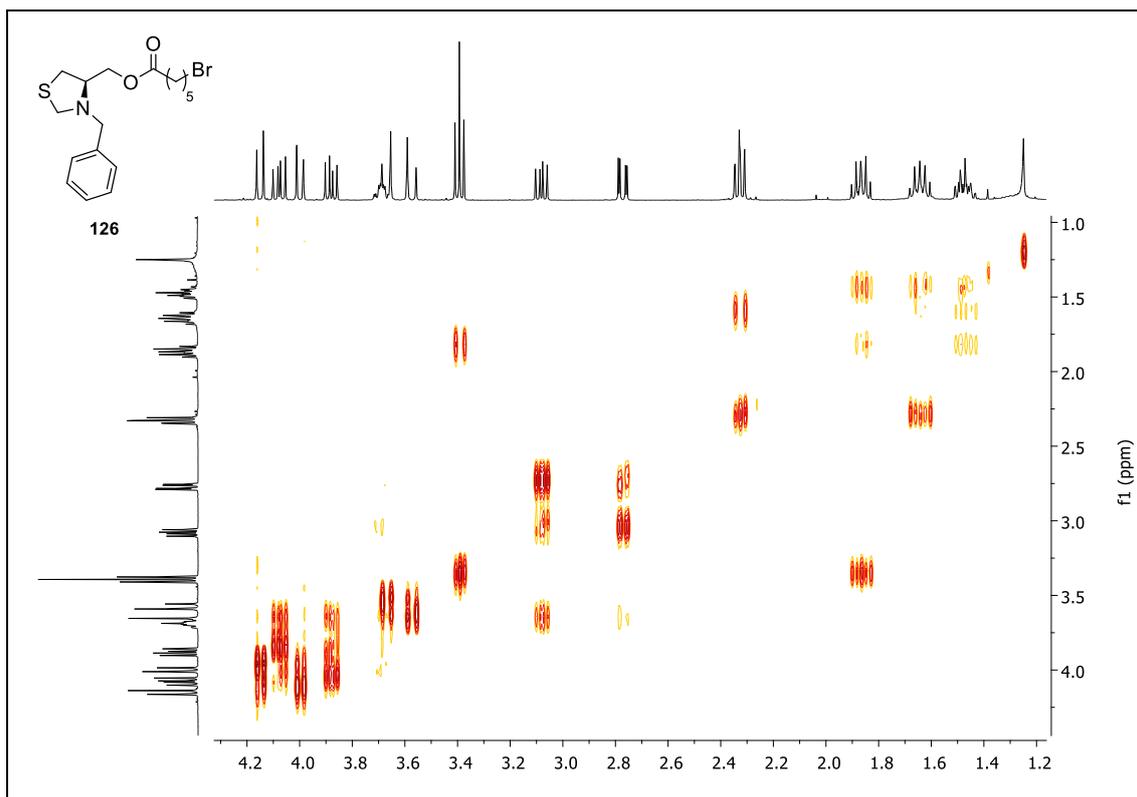
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **124**.



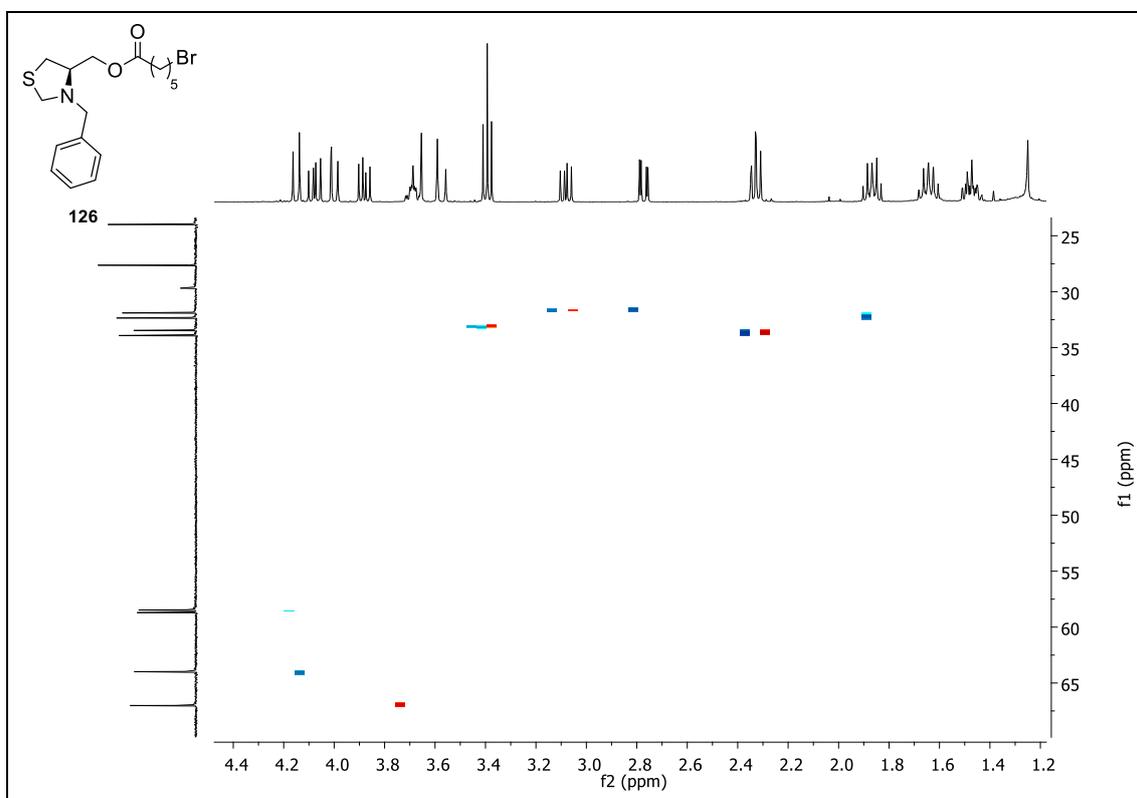
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **126**.



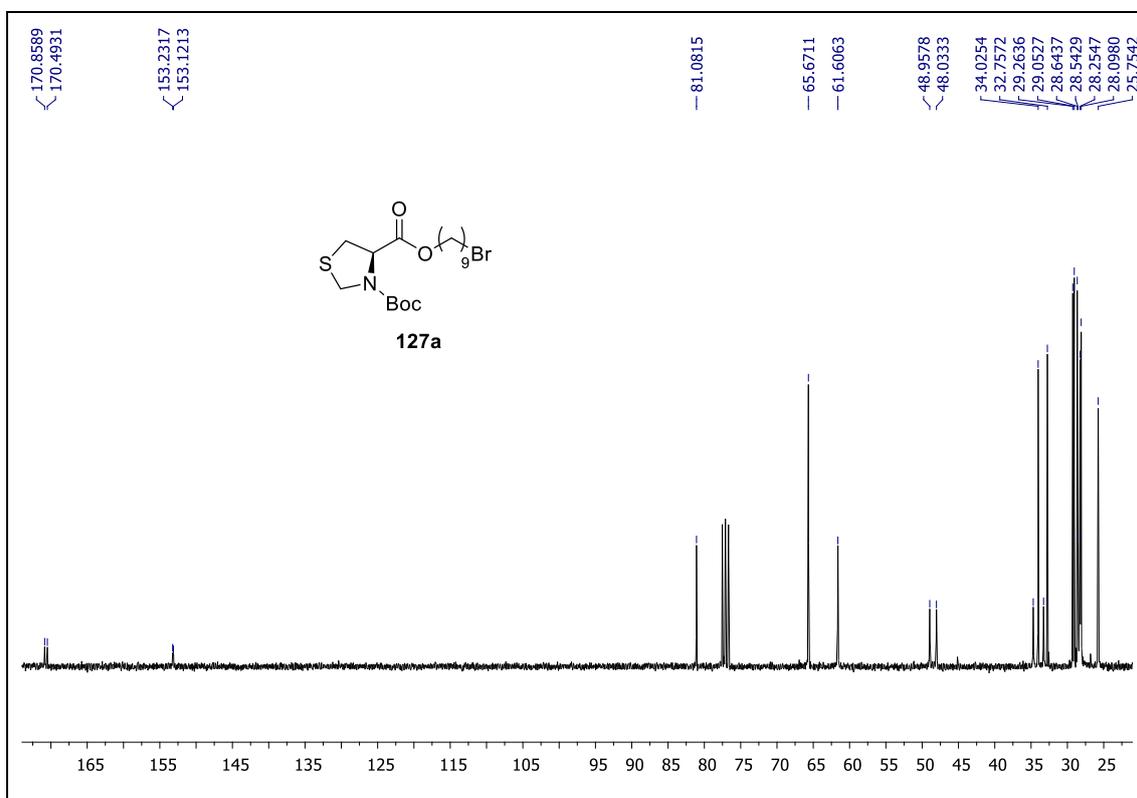
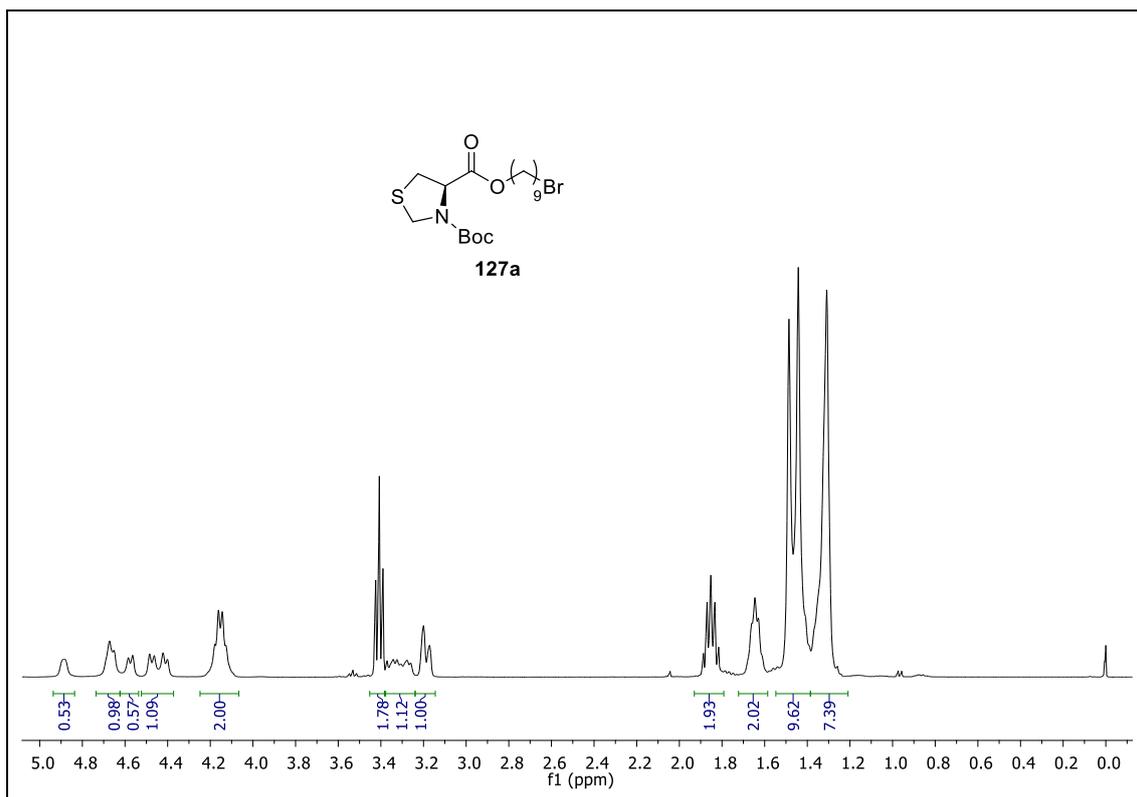
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **126**.

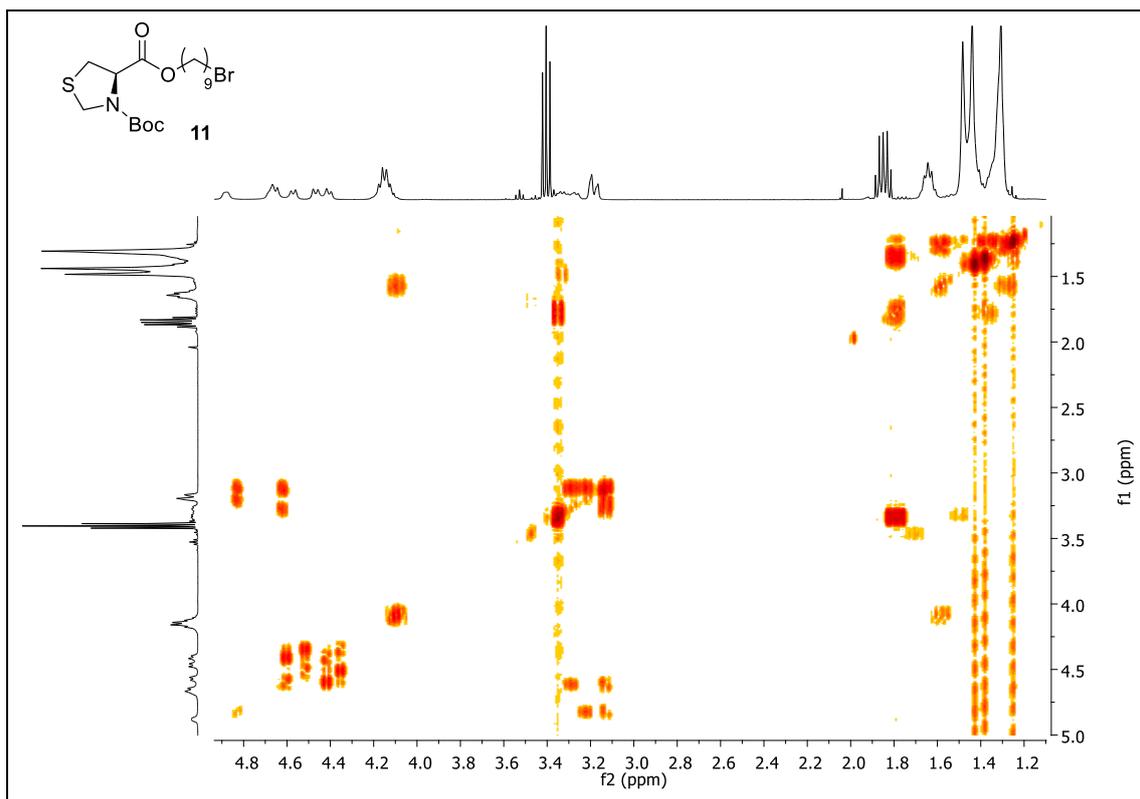


Espectro de COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **126**.

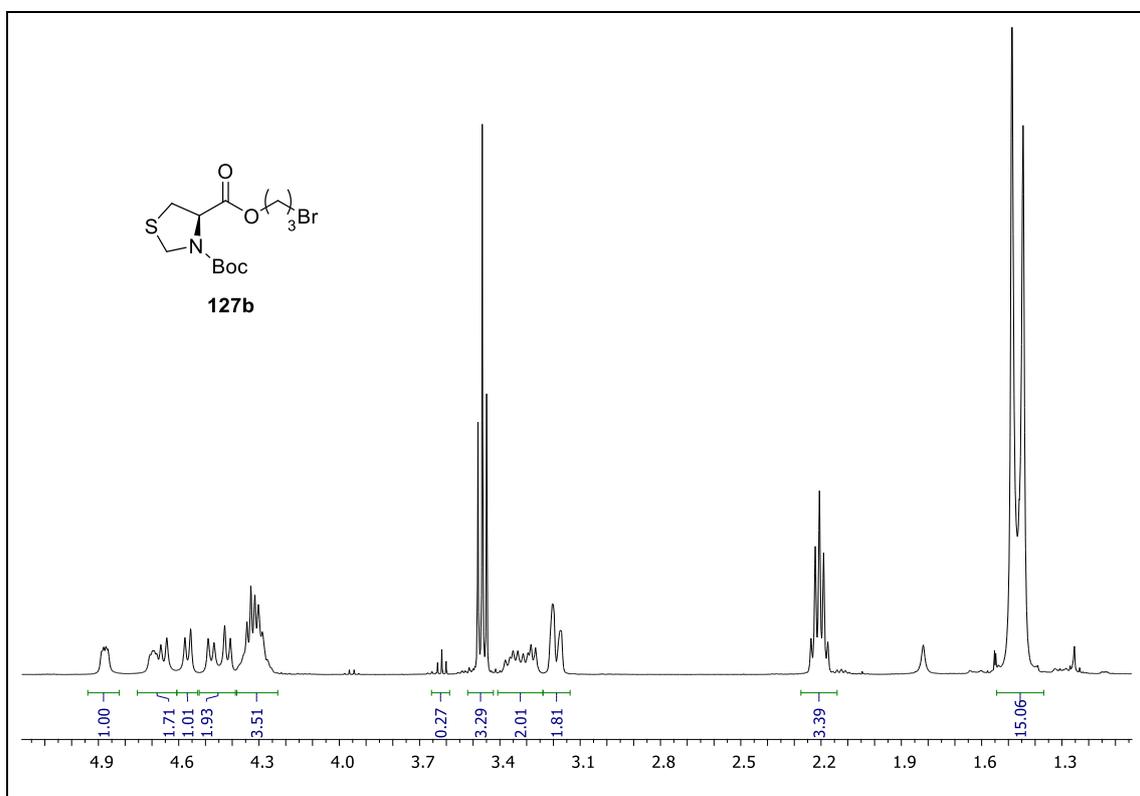


Espectro de HSQC em CDCl_3 (400 MHz) do composto **126**.

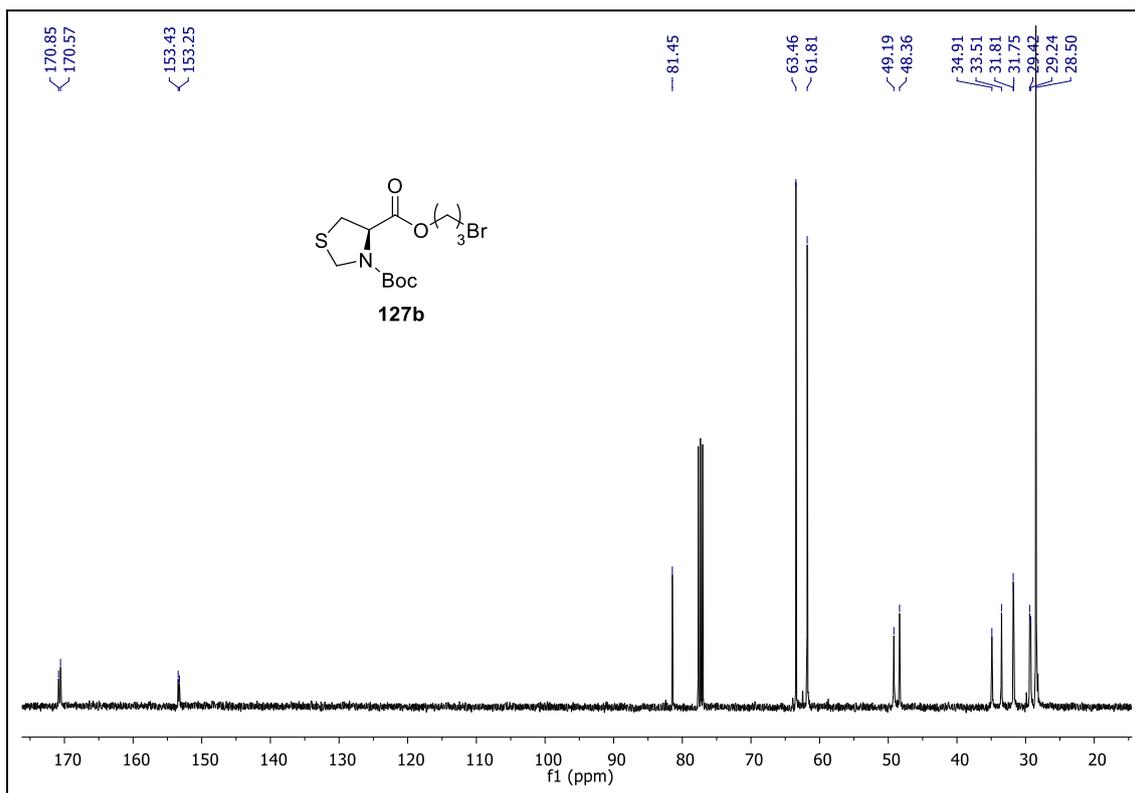




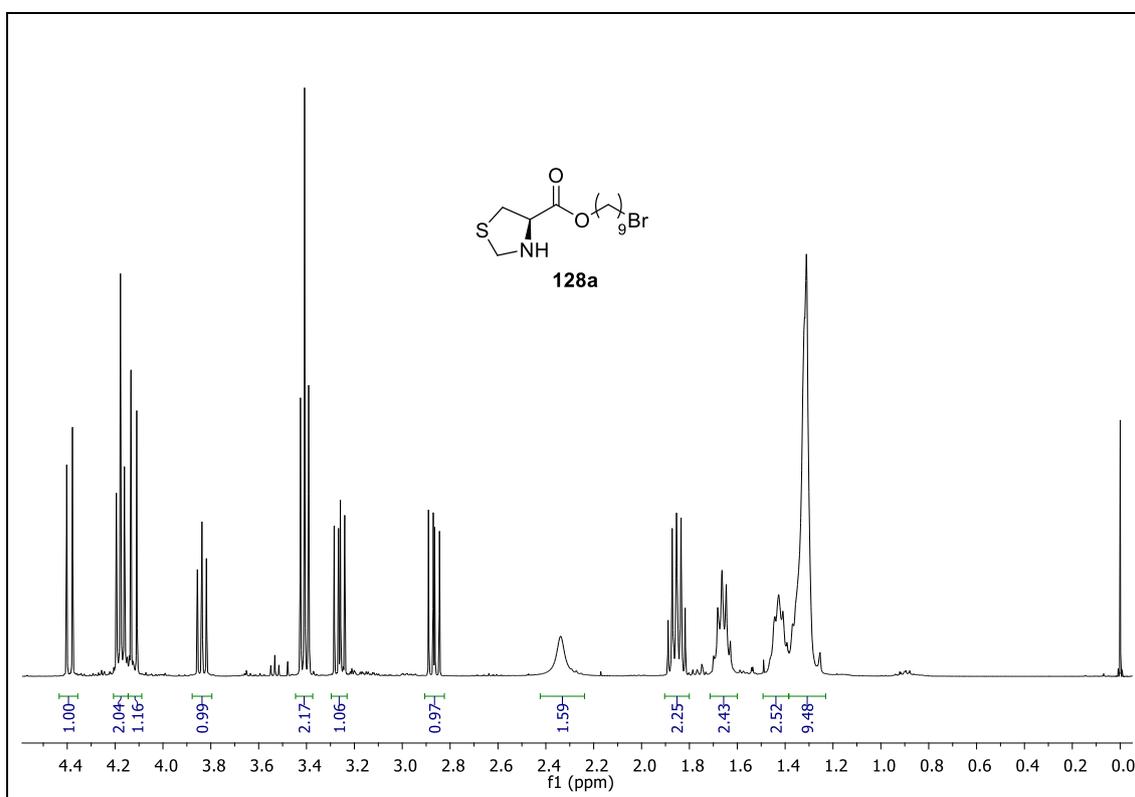
Espectro de COSY em CDCl_3 (300 MHz) do composto **11**.



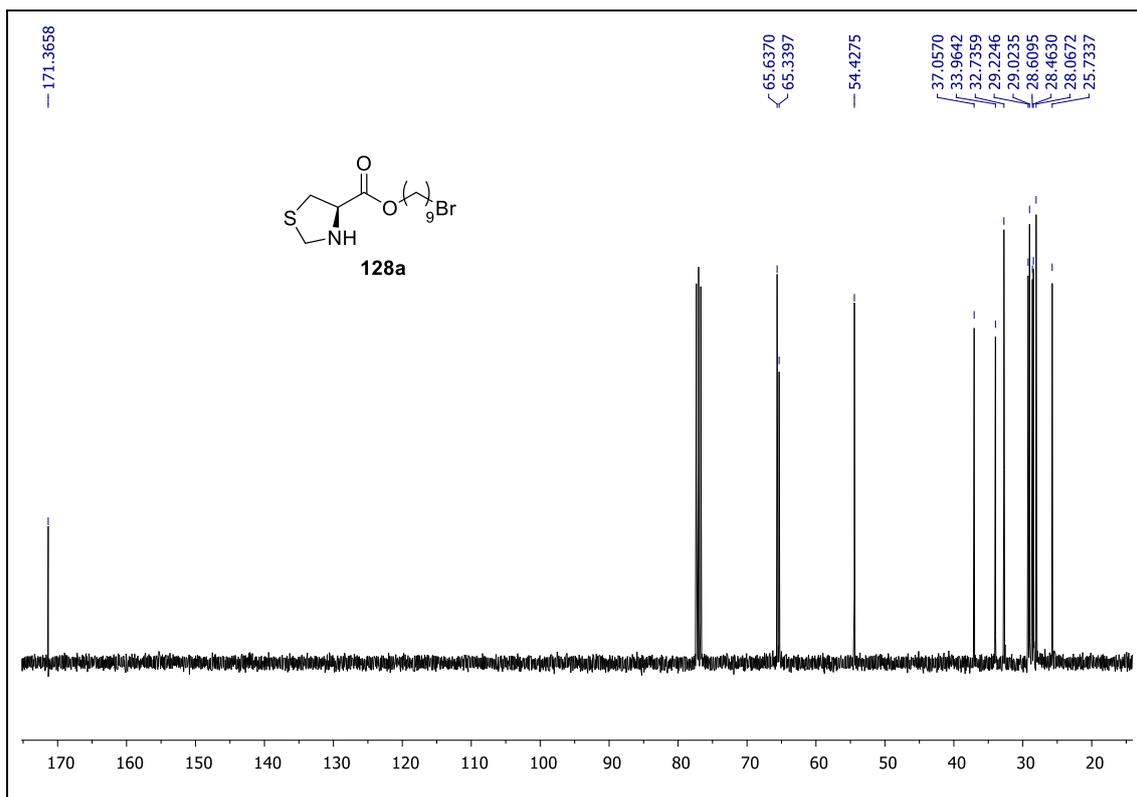
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (300 MHz) do composto **127b**.



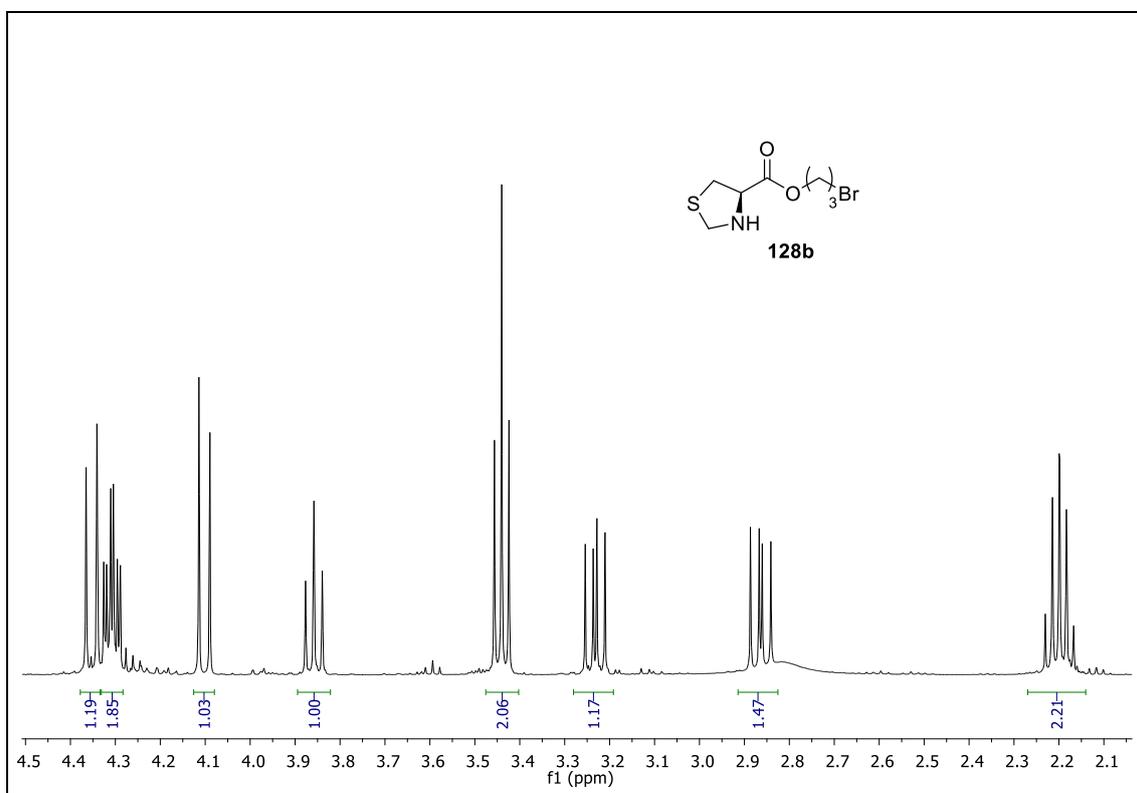
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (75 MHz) do composto **127b**.



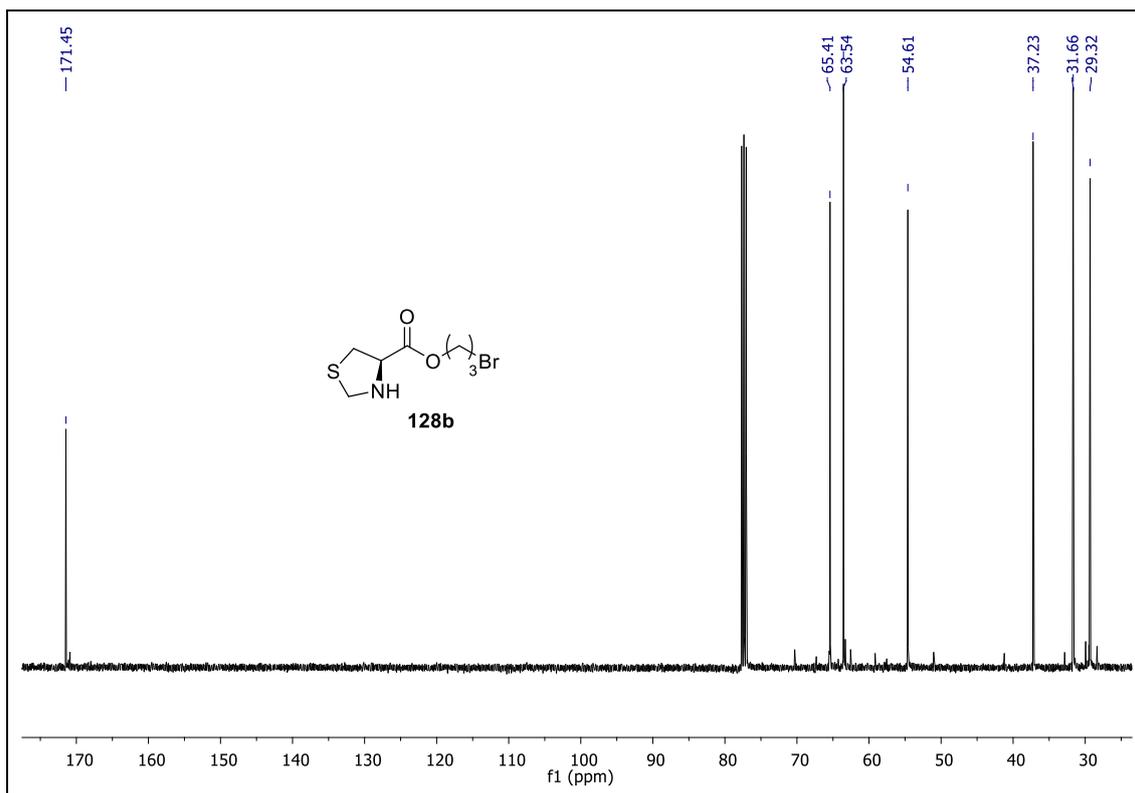
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **128a**.



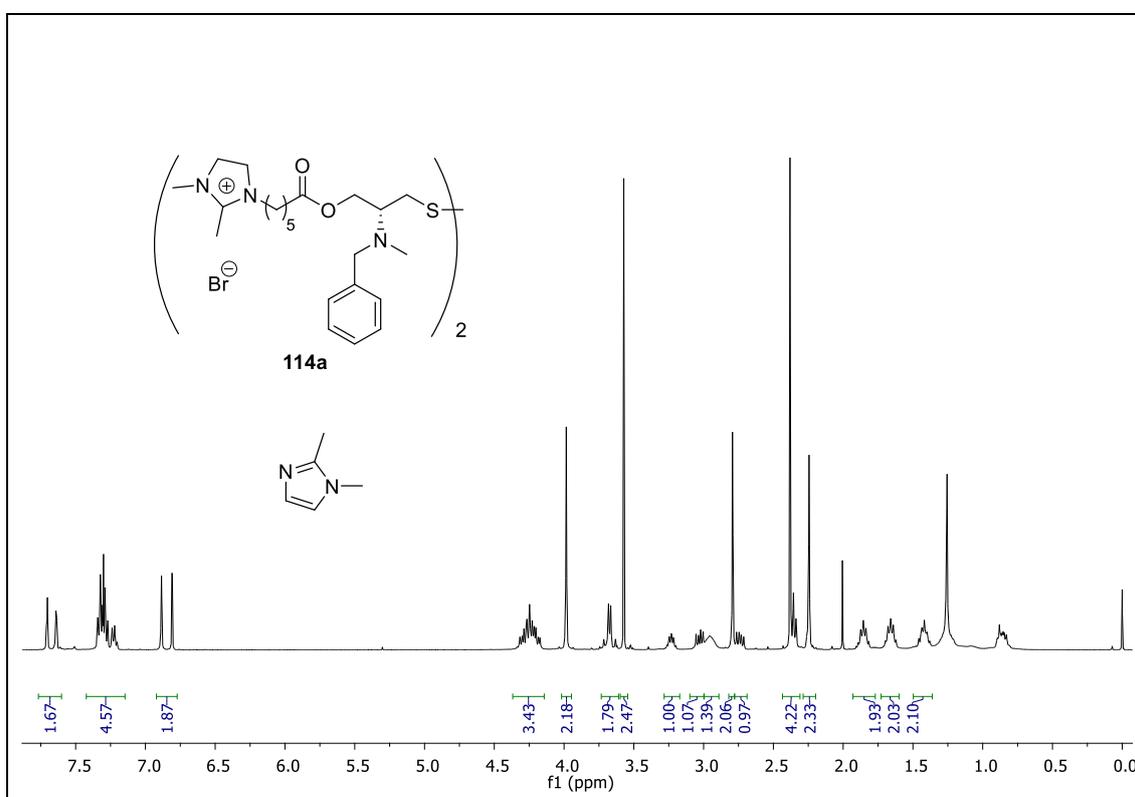
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **128a**.



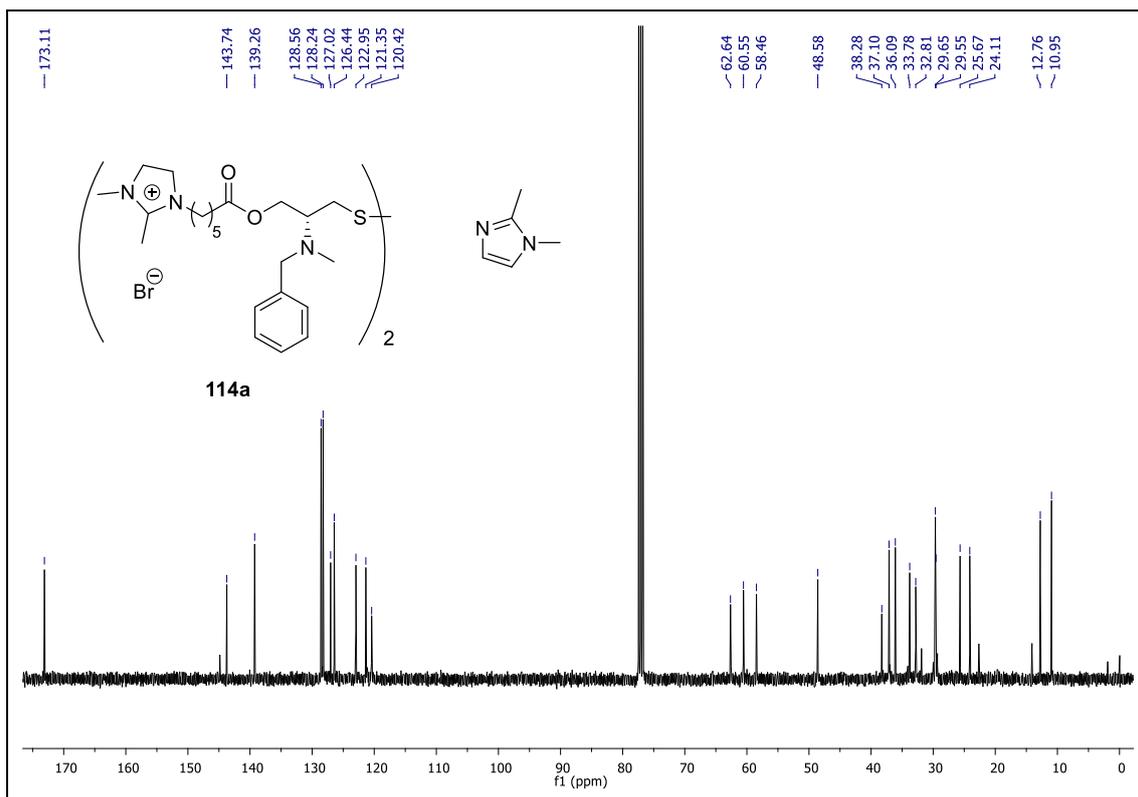
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **128b**.



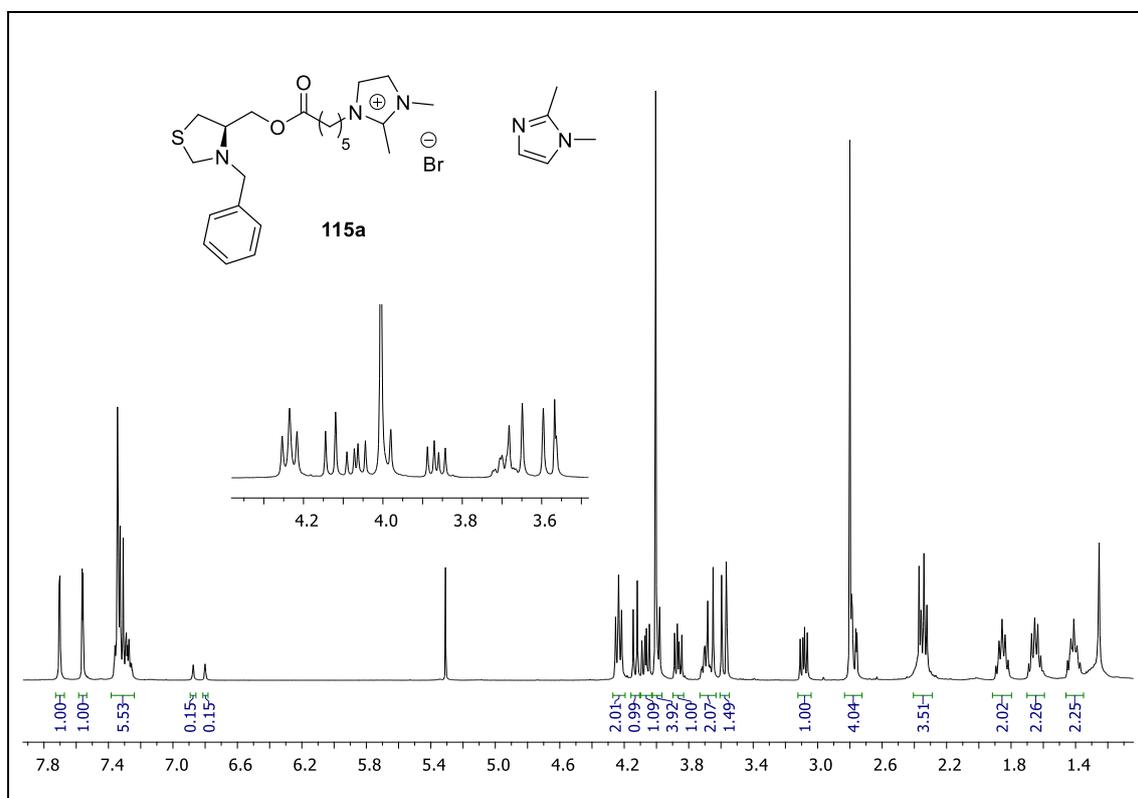
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **128b**.



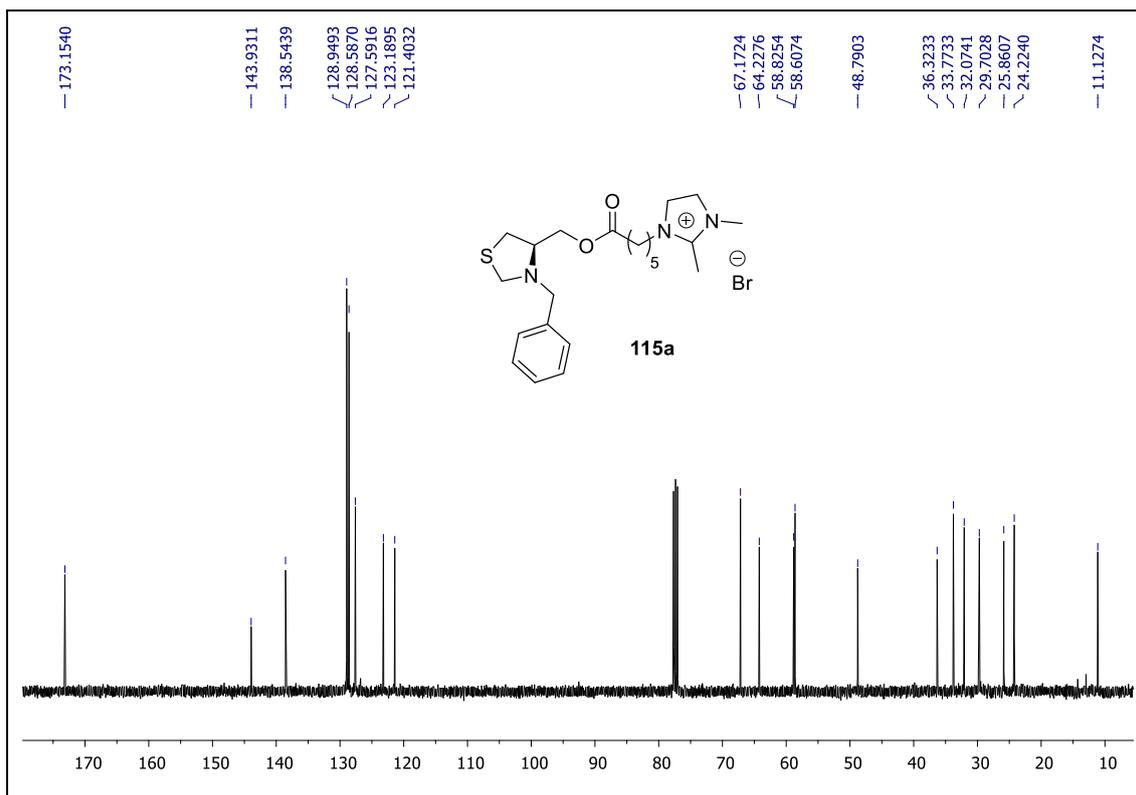
Espectro de RMN ^1H em metanol- d_4 (400 MHz) do composto **114a**, contendo ainda 1,2-dimetilimidazol não reagido.



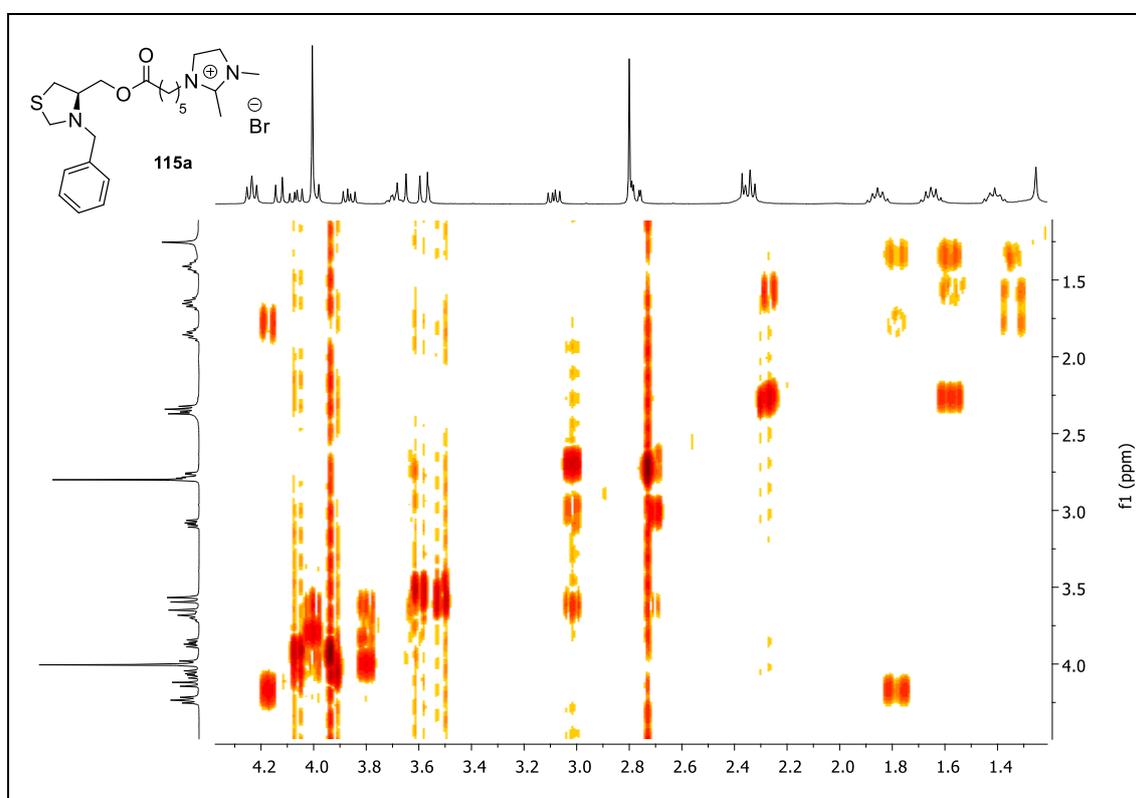
Espectro de RMN ^{13}C em metanol- d_4 (100 MHz) do composto **114a**, contendo ainda 1,2-dimetilimidazol não reagido.



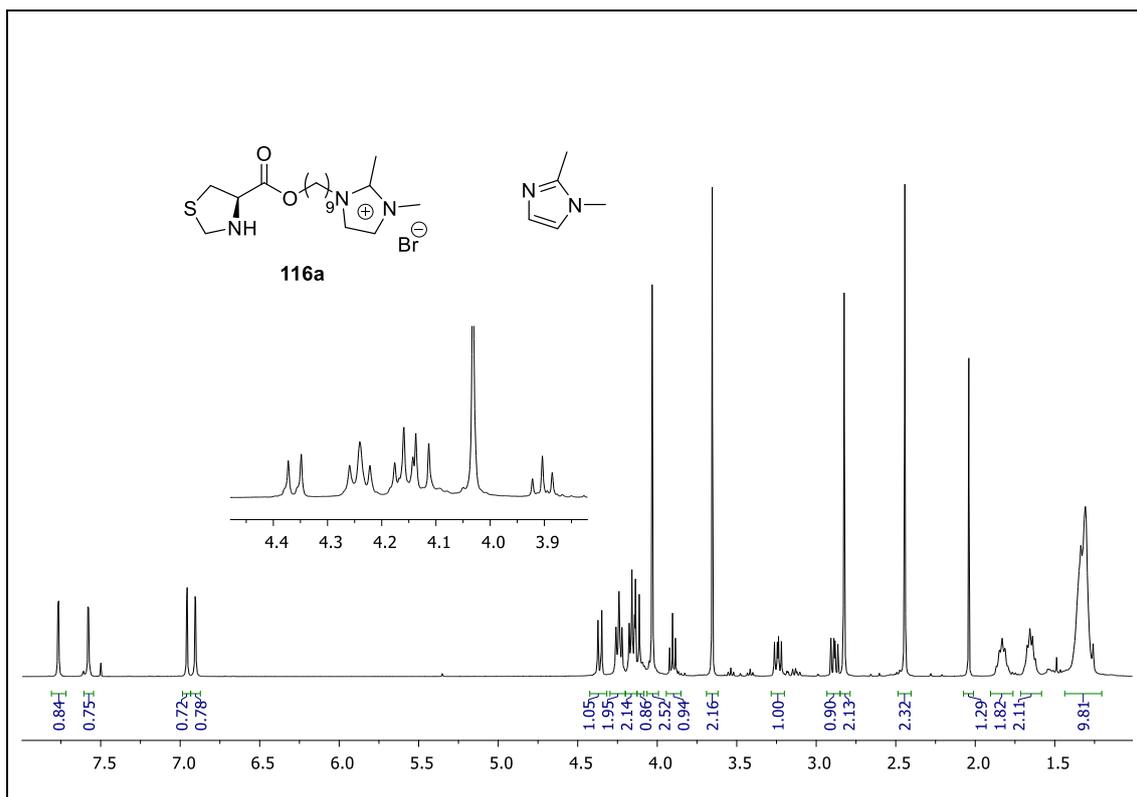
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **115a**, contendo ainda 1,2-dimetilimidazol não reagido.



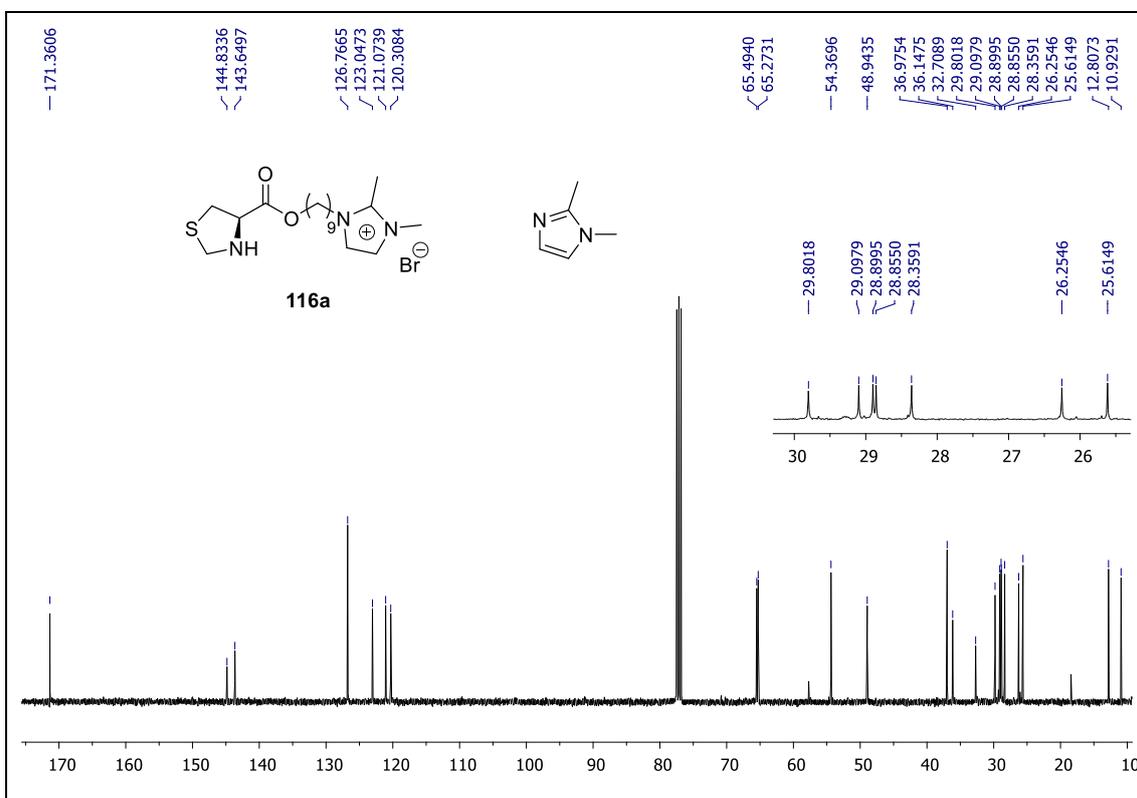
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (400 MHz) do composto **115a**.



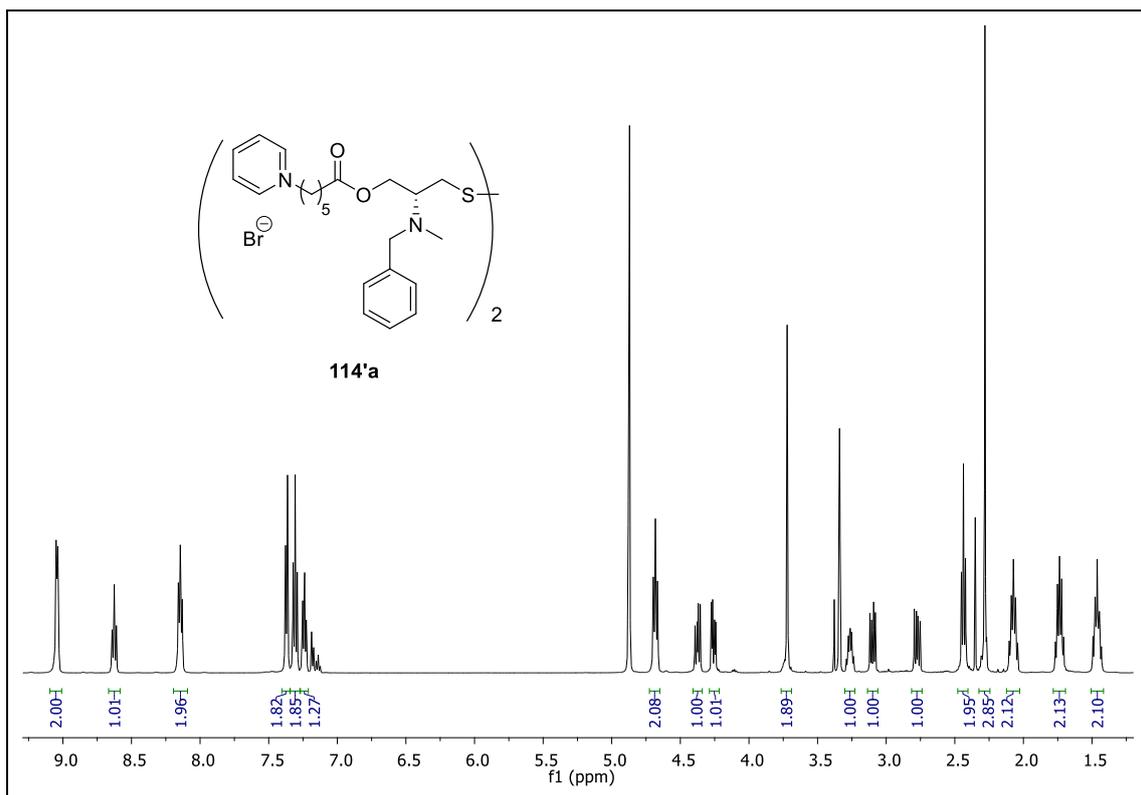
Espectro de COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **115a**, contendo ainda 1,2-dimetilimidazol não reagido.



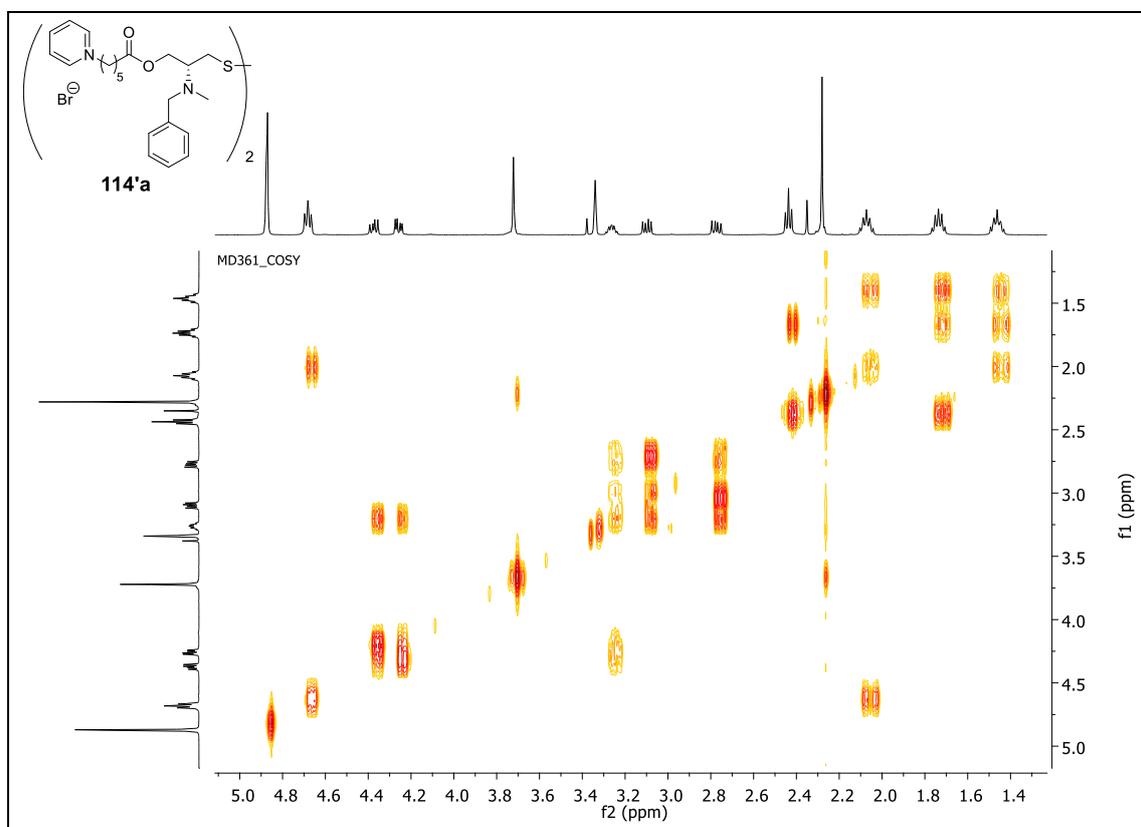
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **116a**, contendo ainda 1,2-dimetilimidazol não reagido.



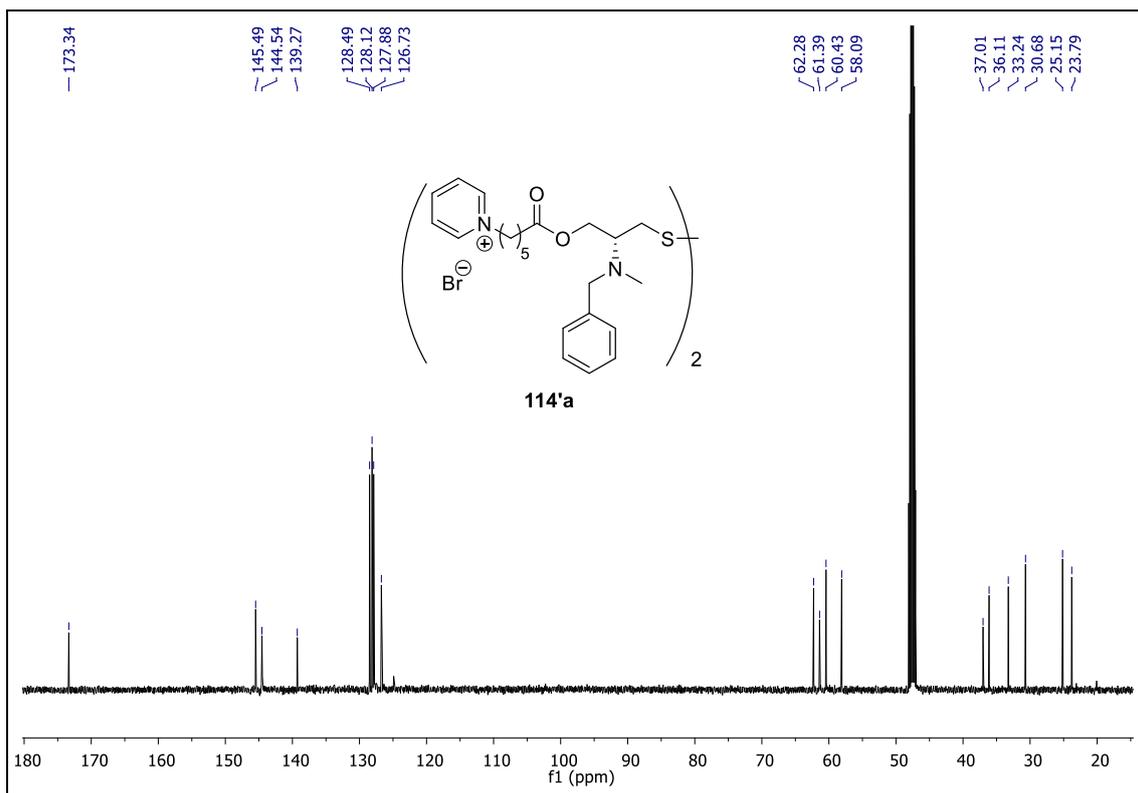
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **116a**, contendo ainda 1,2-dimetilimidazol não reagido.



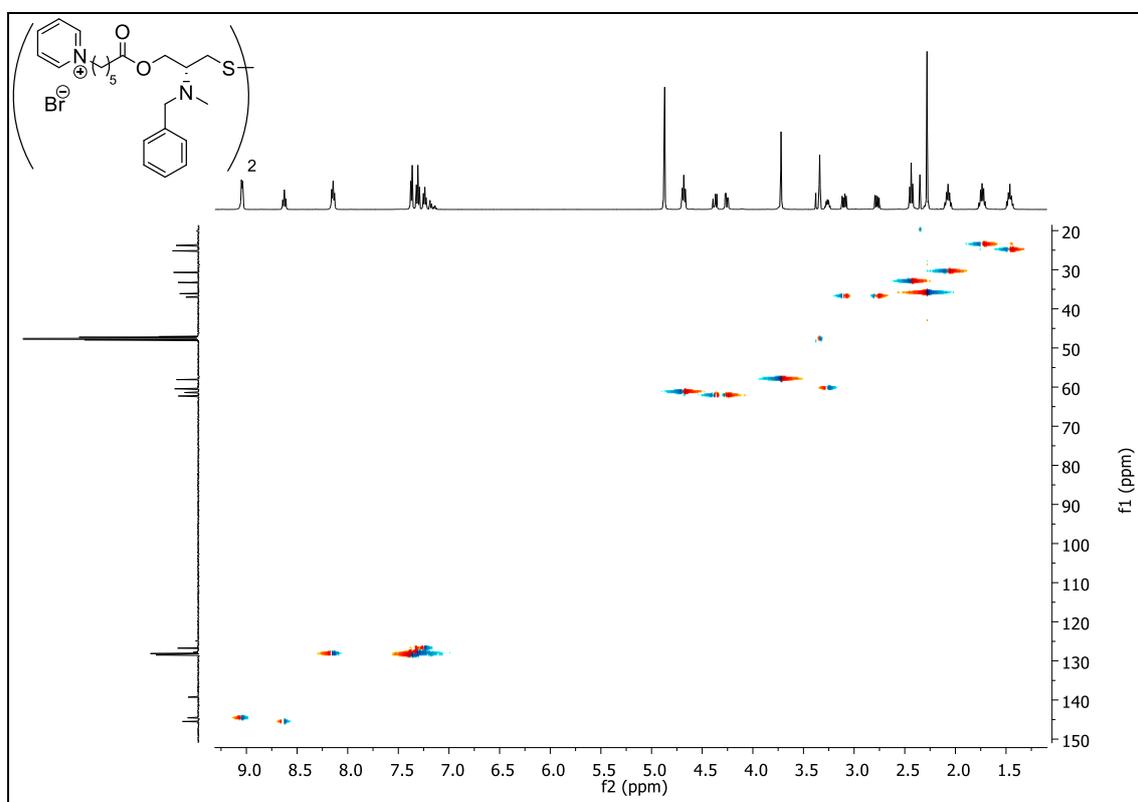
Espectro de RMN ^1H em metanol- d_4 (500 MHz) do composto **114'a**.



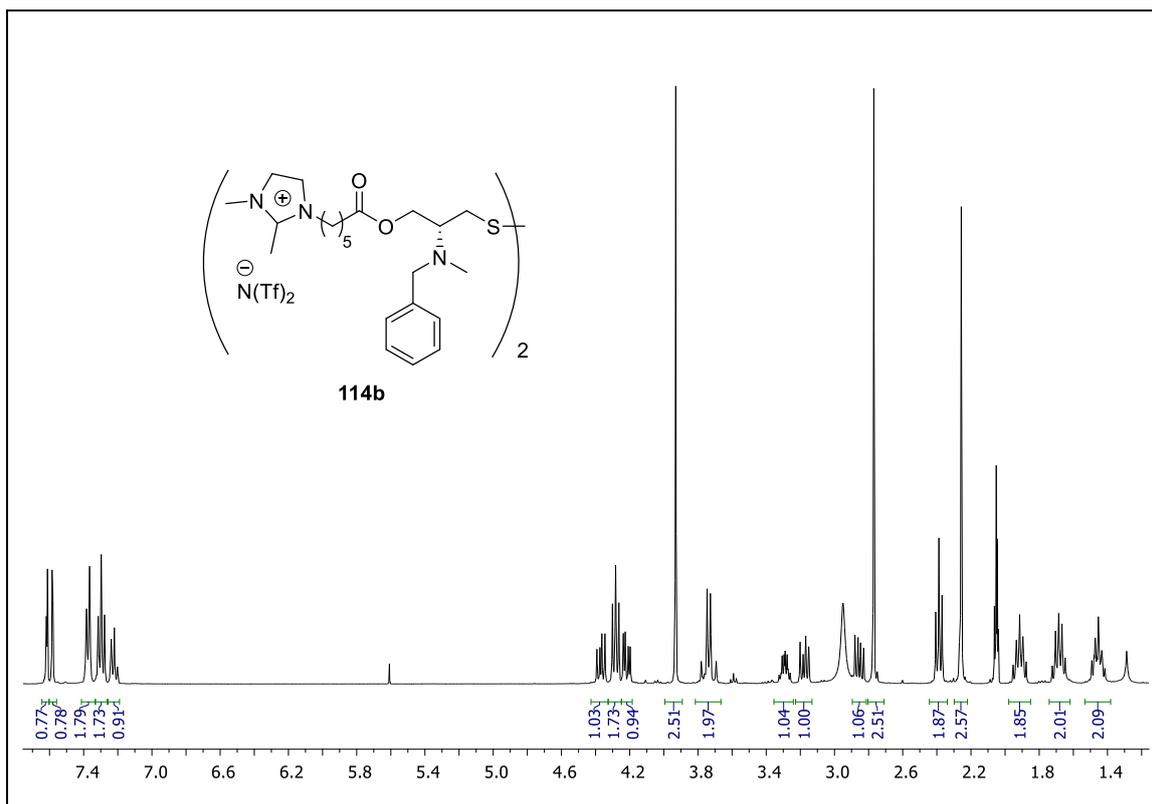
Espectro de COSY em metanol- d_4 (500 MHz) do composto **114'a**.



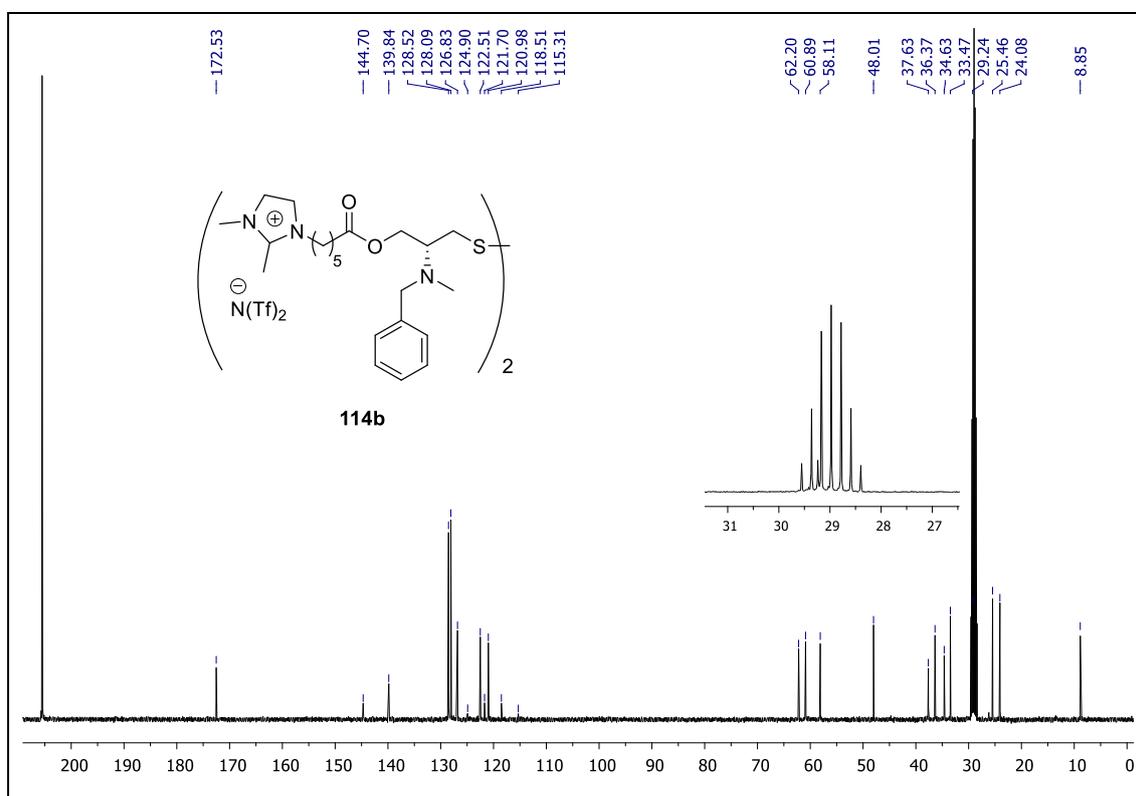
Espectro de RMN ^{13}C em metanol- d_4 (125 MHz) do composto **114'a**.



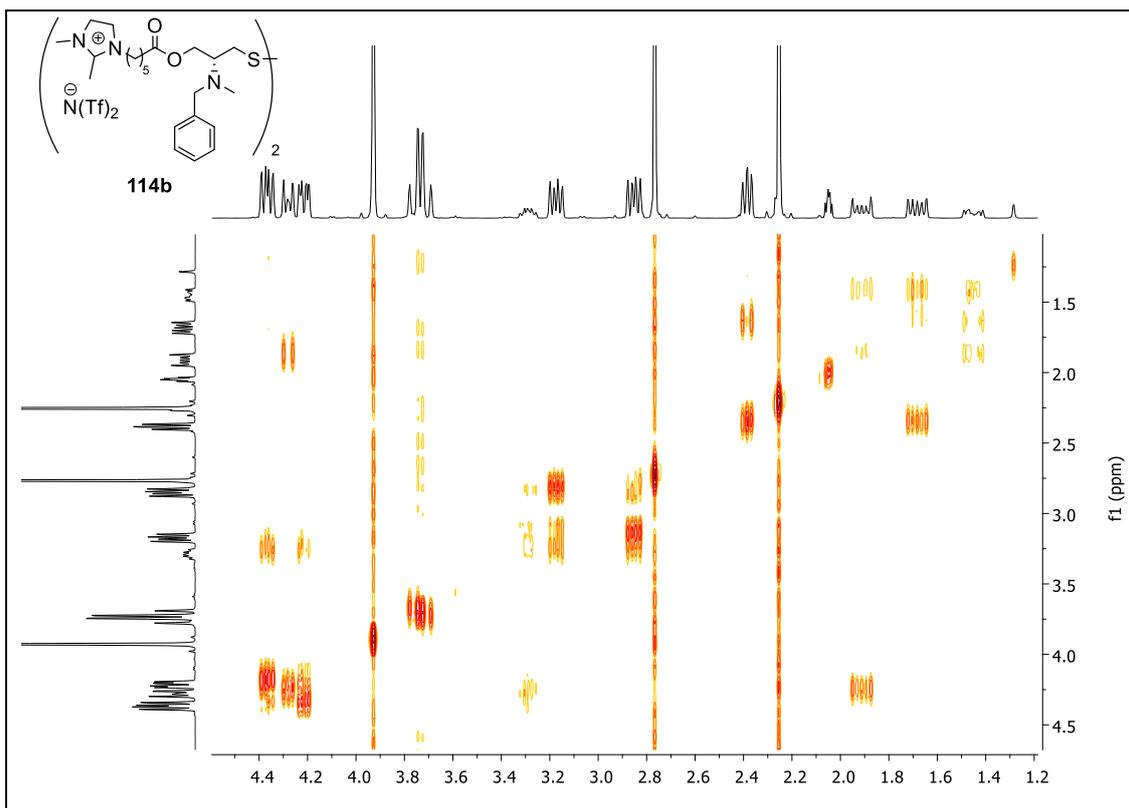
Espectro de HSQC em metanol- d_4 (500 MHz) do composto **114'a**.



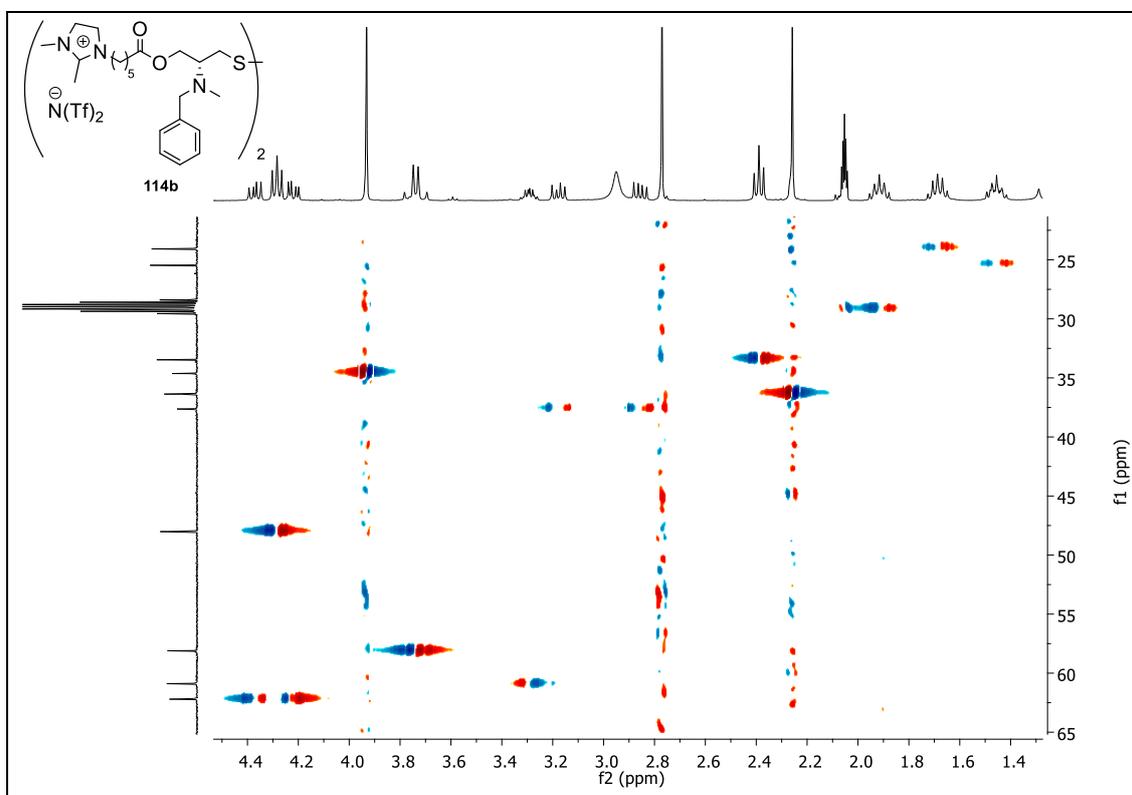
Espectro de RMN 1H em acetona- d_6 (400 MHz) do composto **114b**.



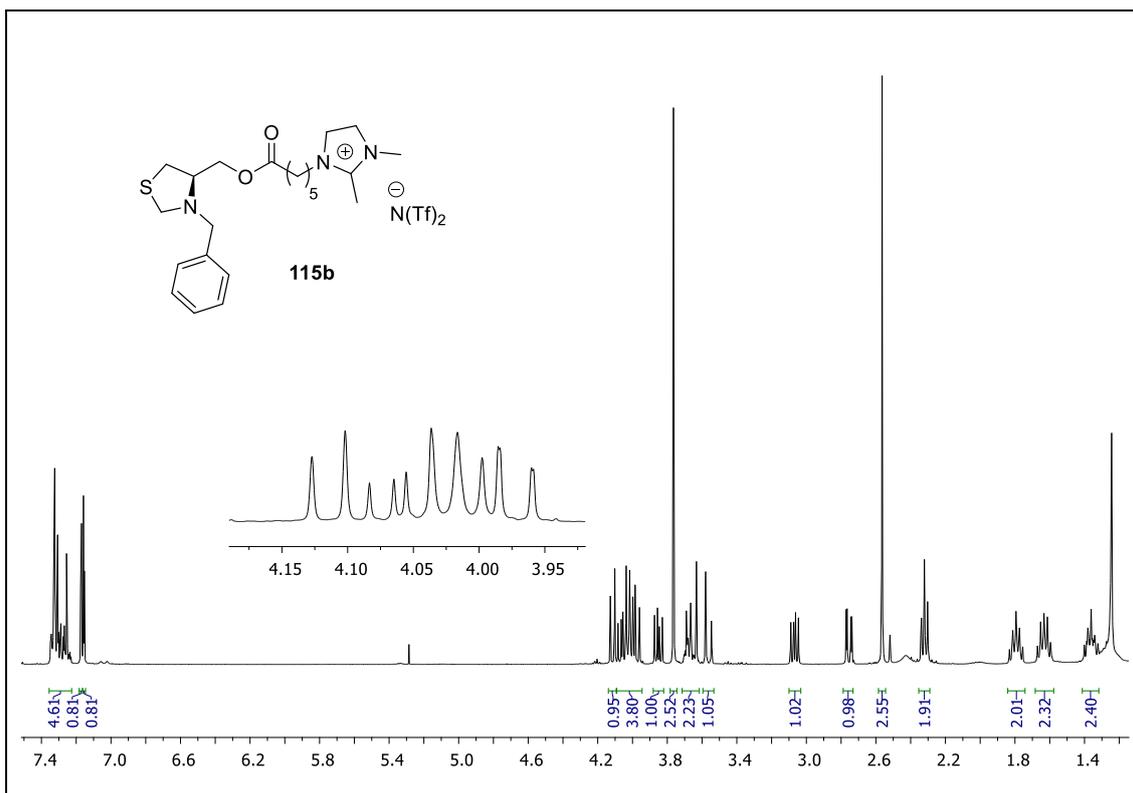
Espectro de RMN ^{13}C em acetona- d_6 (100 MHz) do composto **114b**.



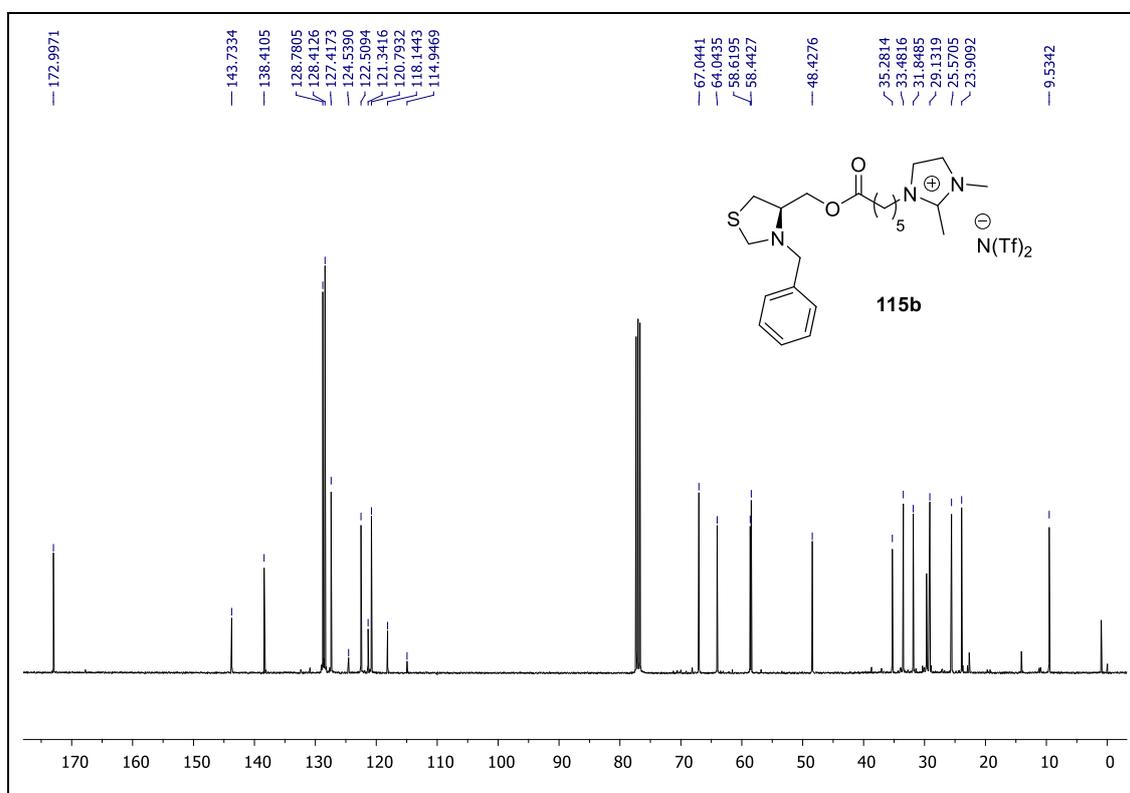
Espectro de COSY em acetona- d_6 (400 MHz) do composto **114b**.



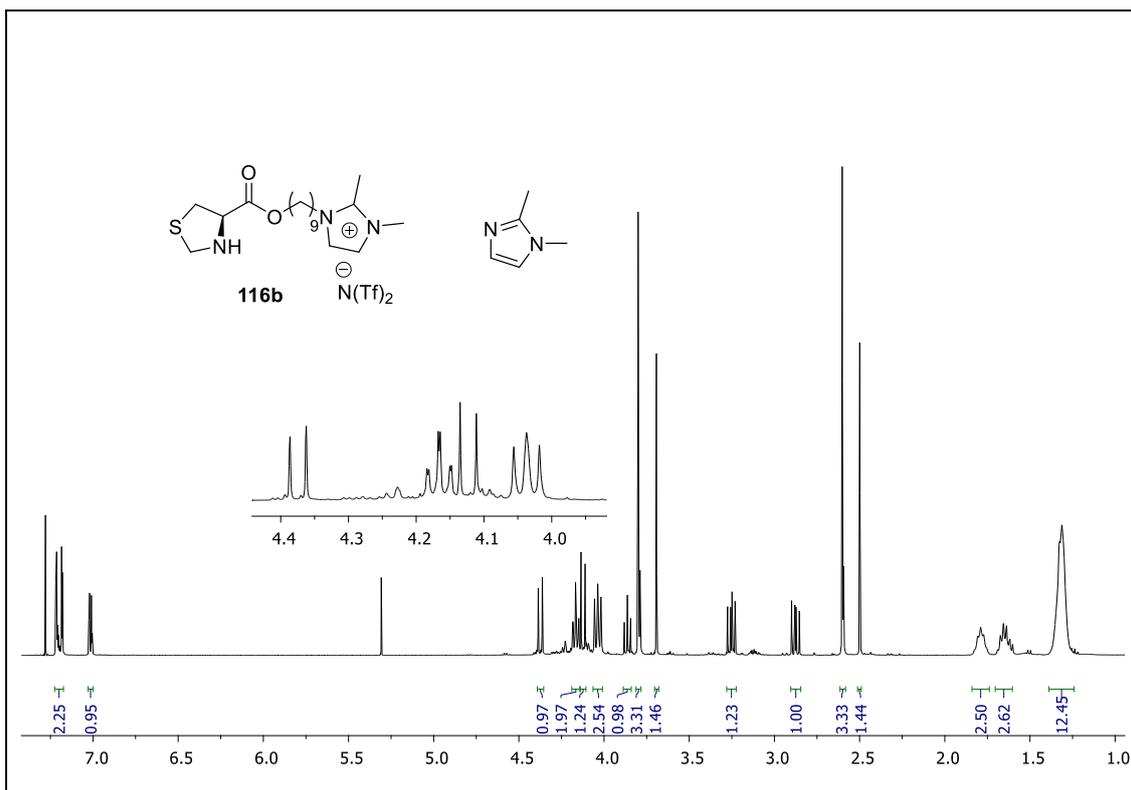
Espectro de HSQC em acetona- d_6 (400 MHz) do composto **114b**.



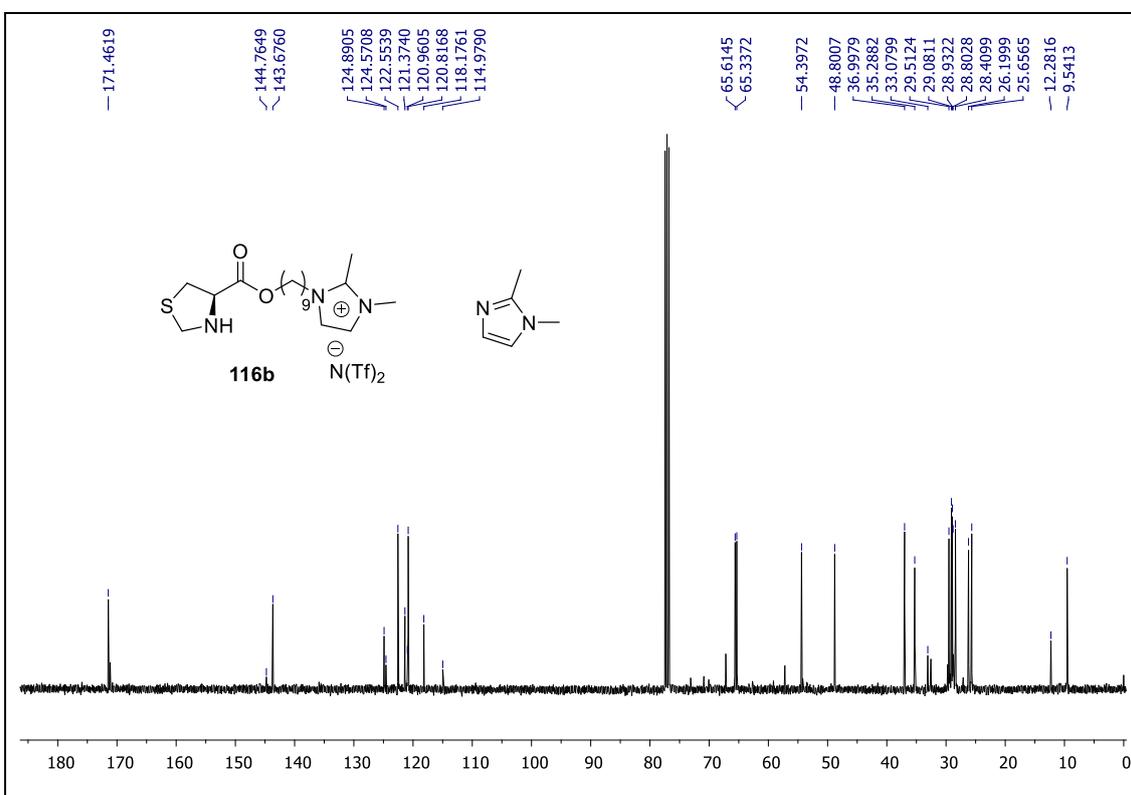
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **115b**.



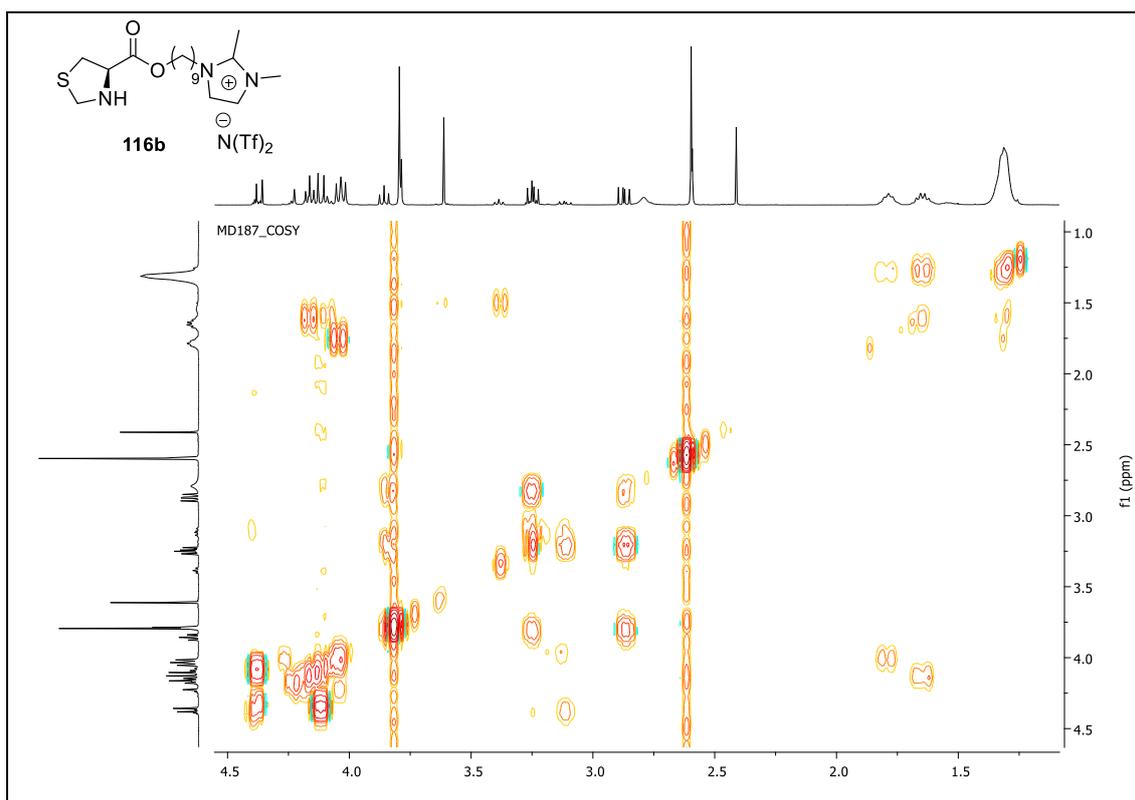
Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **115b**.



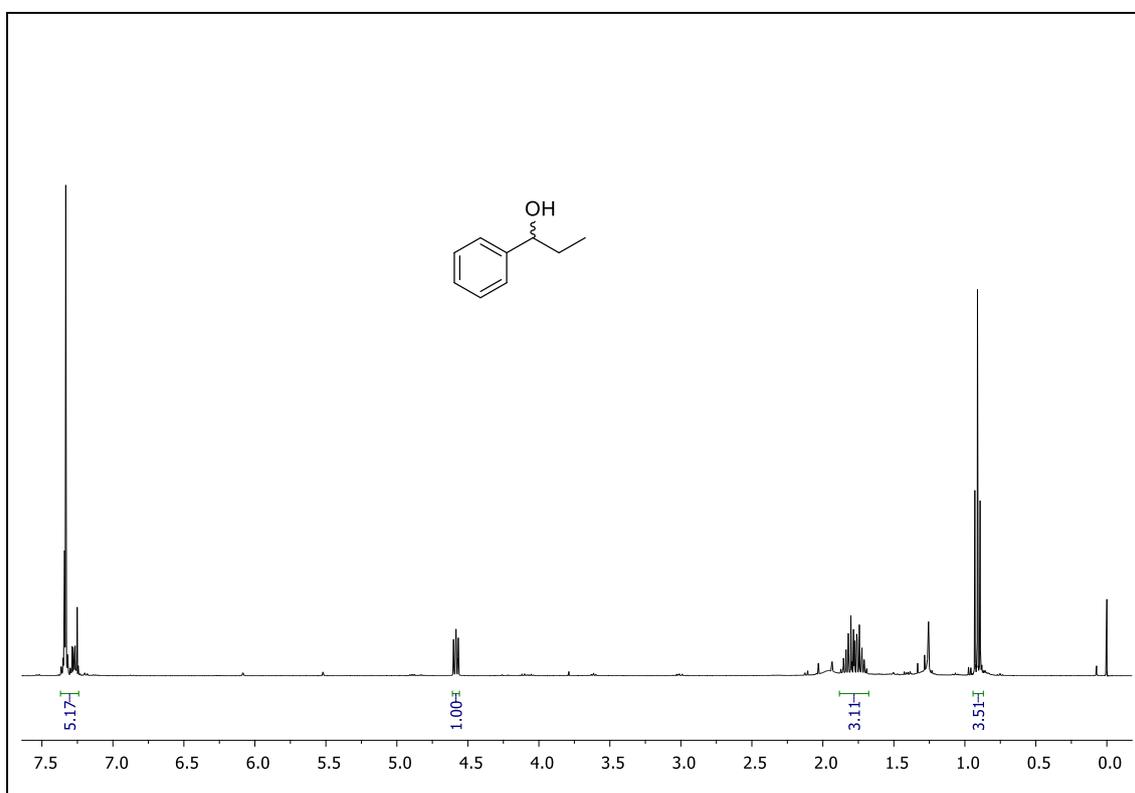
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **116b**.



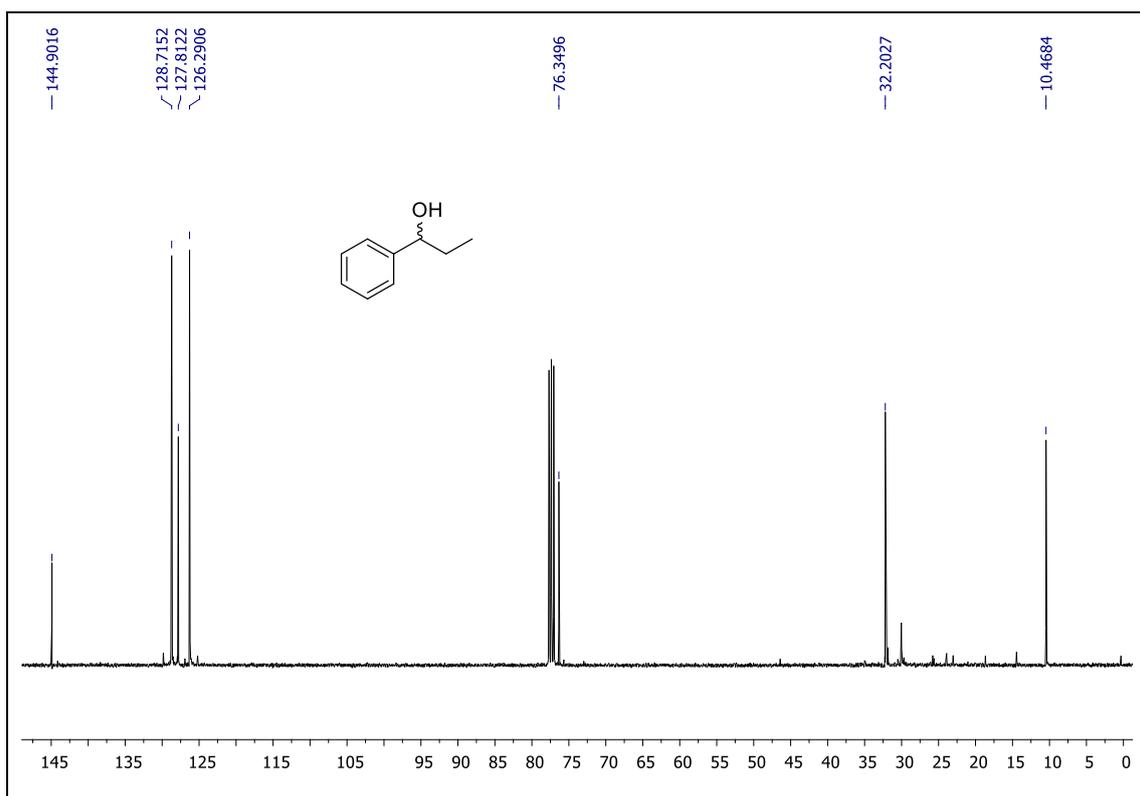
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **116b**.



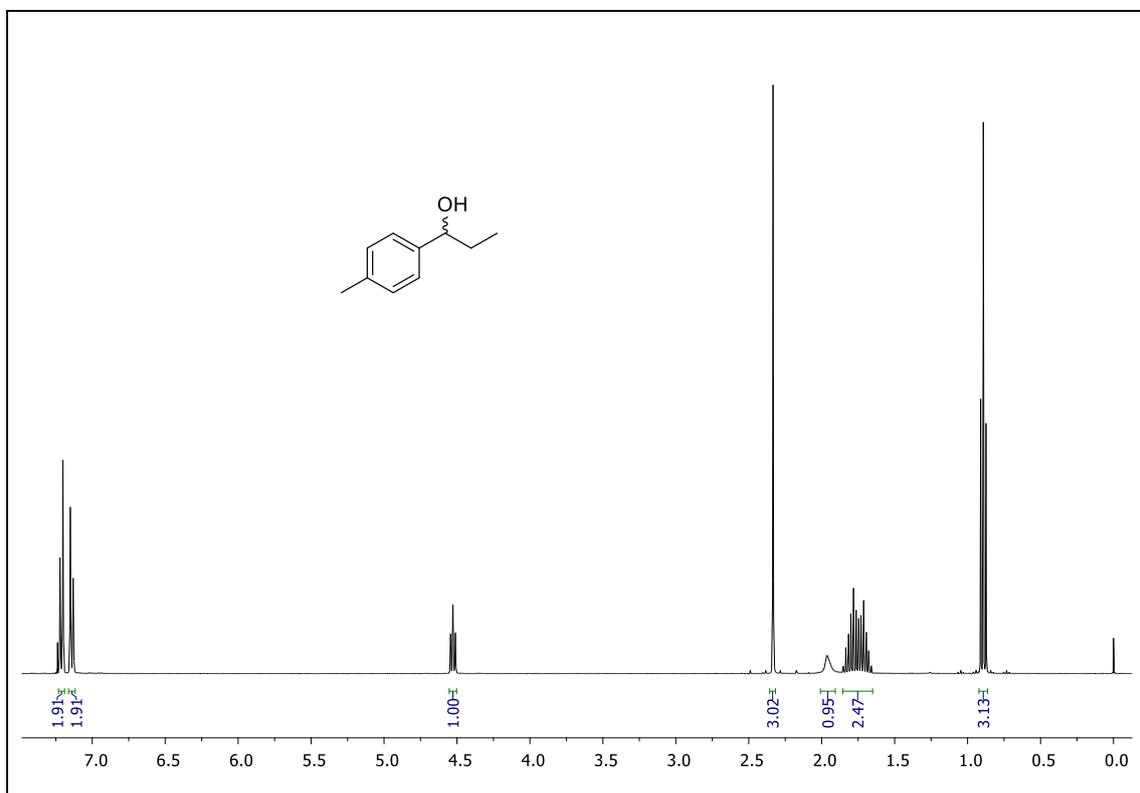
Espectro de COSY em CDCl_3 (400 MHz) do composto **116b**.



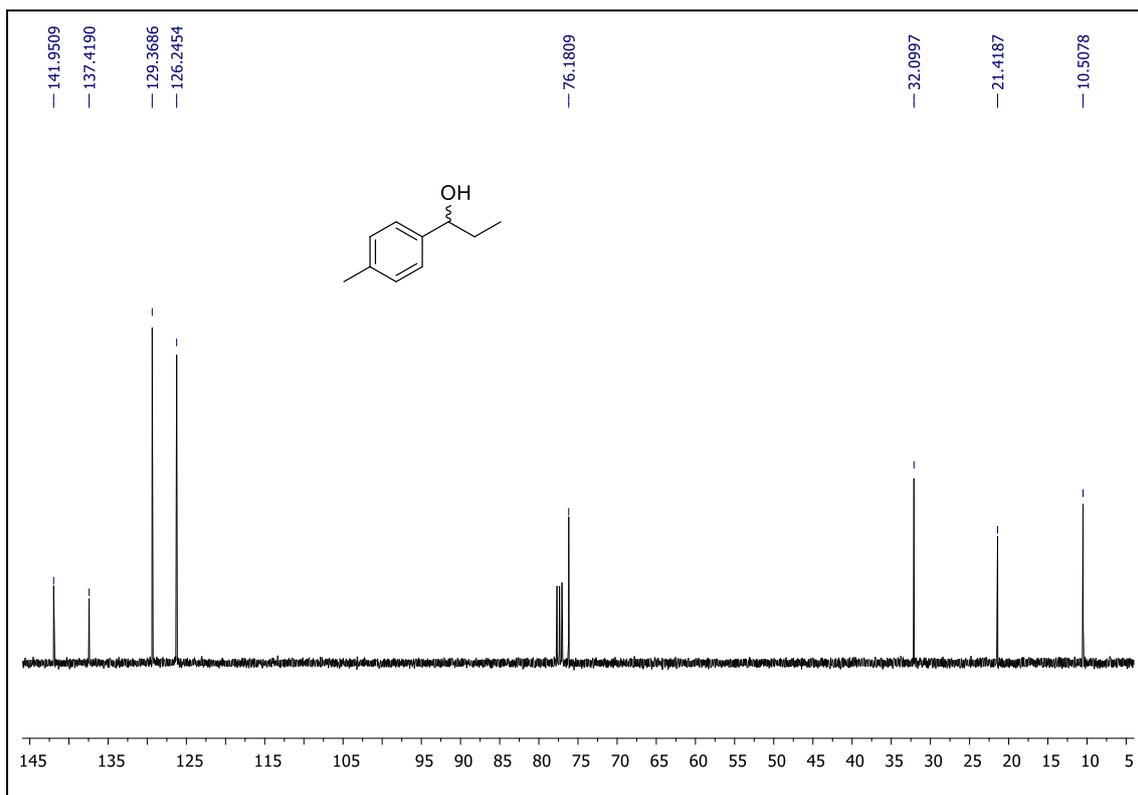
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do 1-fenilpropan-1-ol.



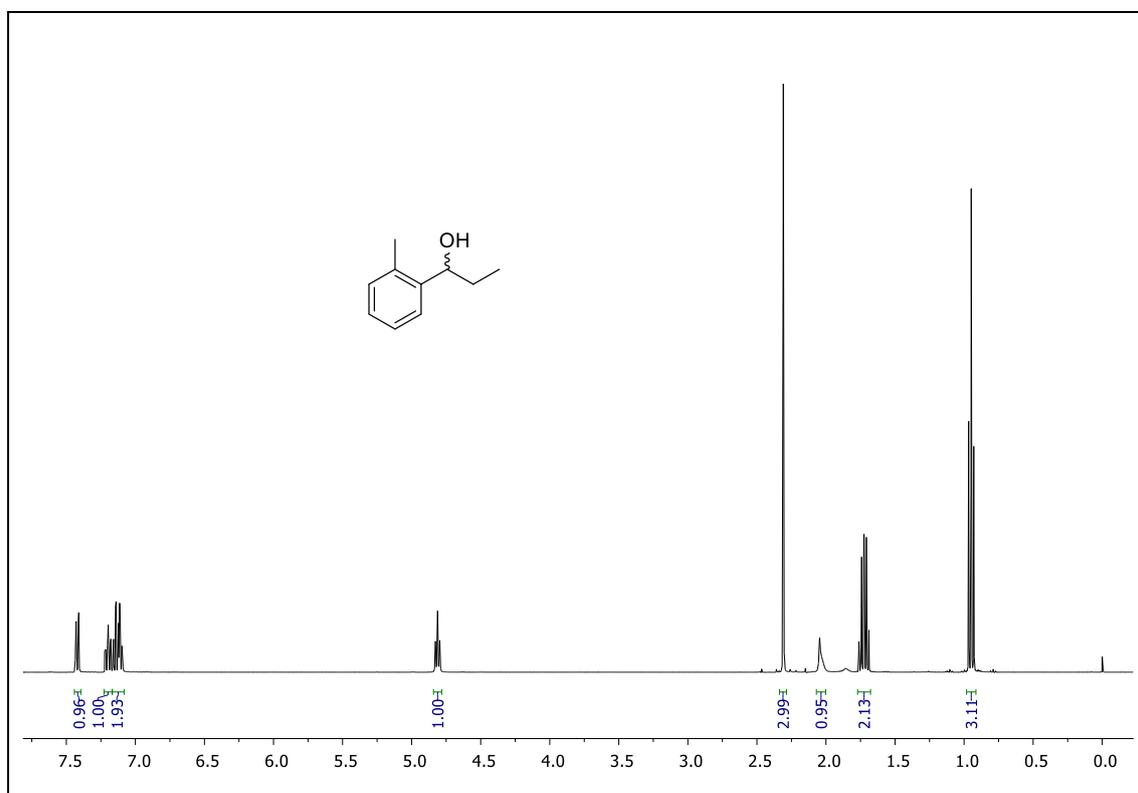
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do 1-fenilpropan-1-ol.



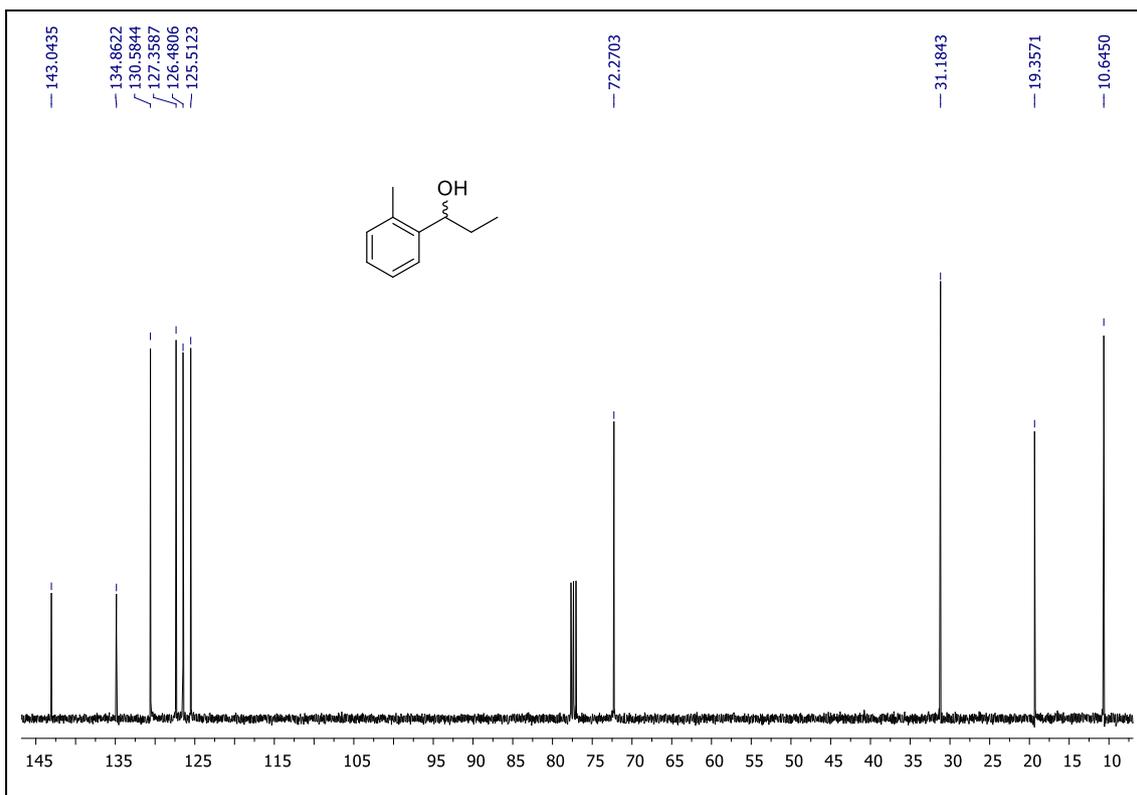
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do 1-(*p*-tolil)propan-1-ol.



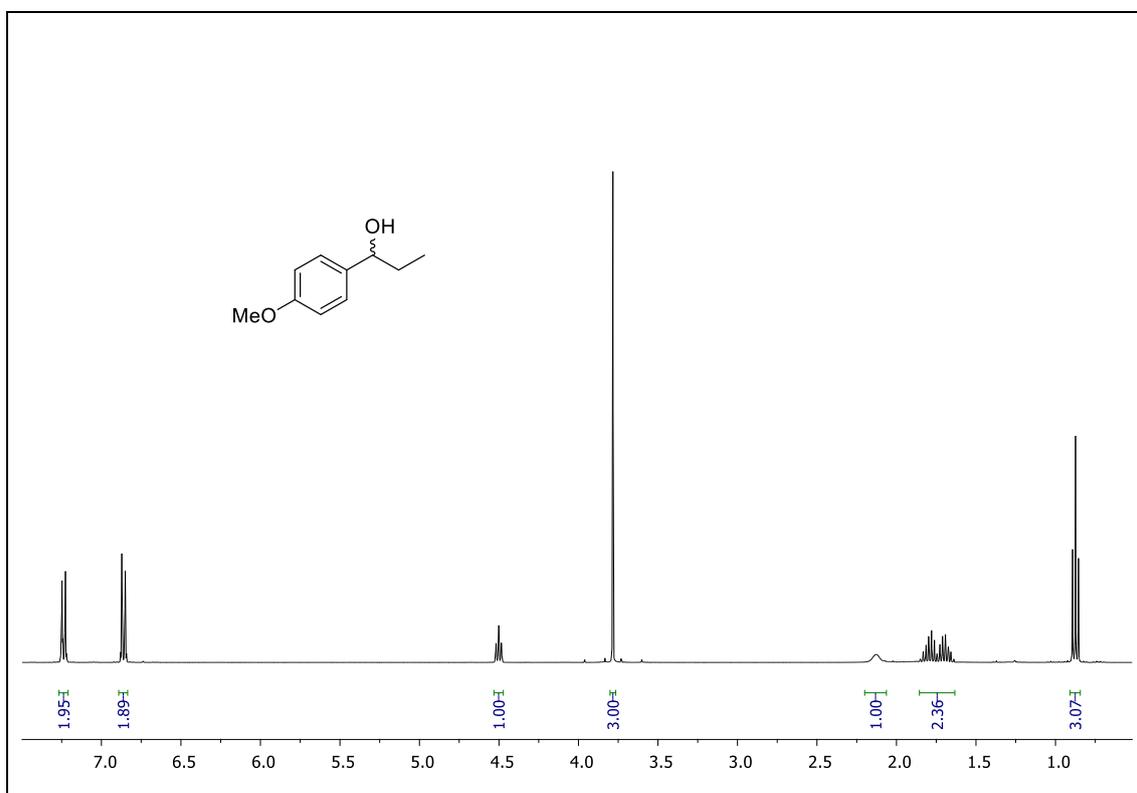
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do 1-(*p*-tolil)propan-1-ol.



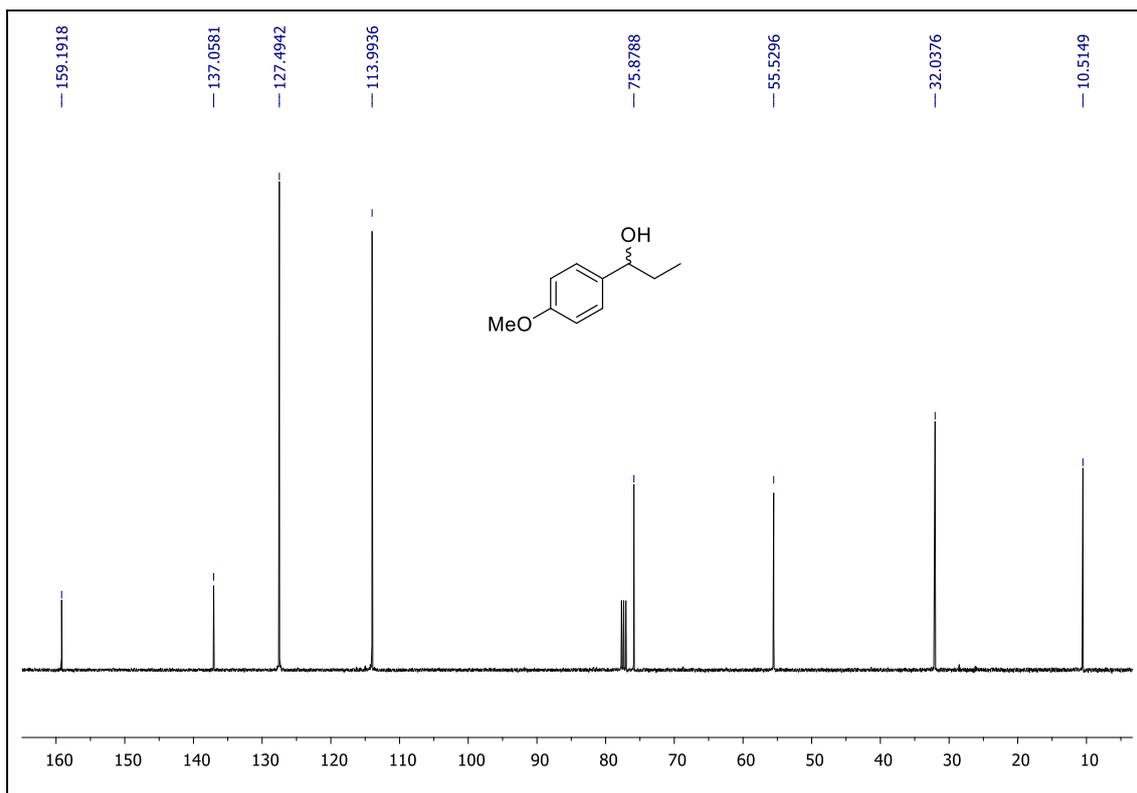
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do 1-(*o*-tolil)propan-1-ol.



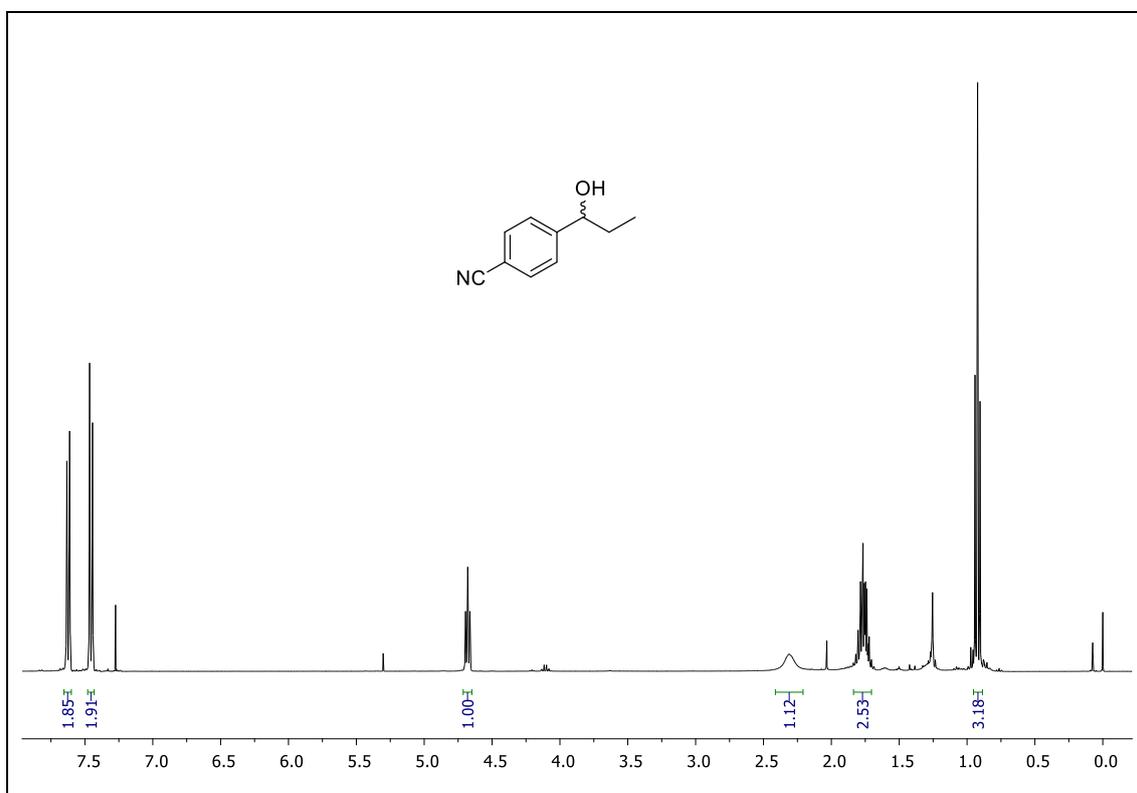
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do 1-(*o*-tolil)propan-1-ol.



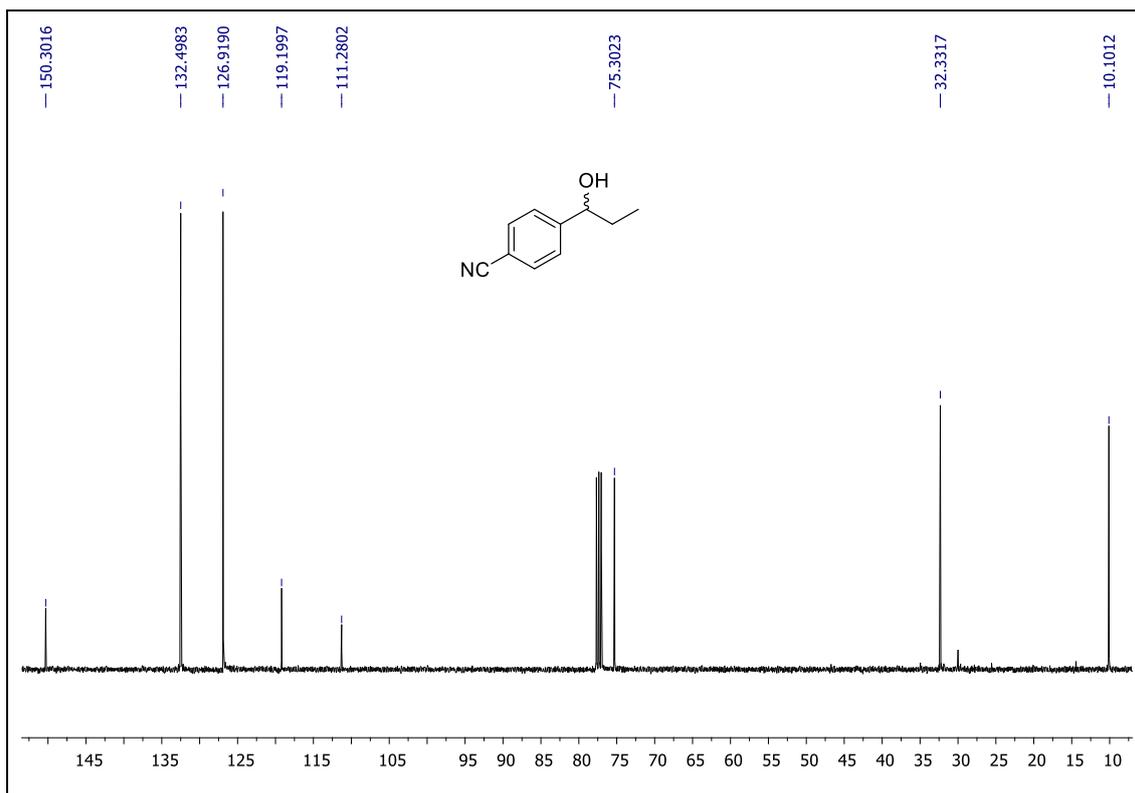
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do 1-(4-metoxifenil)propan-1-ol.



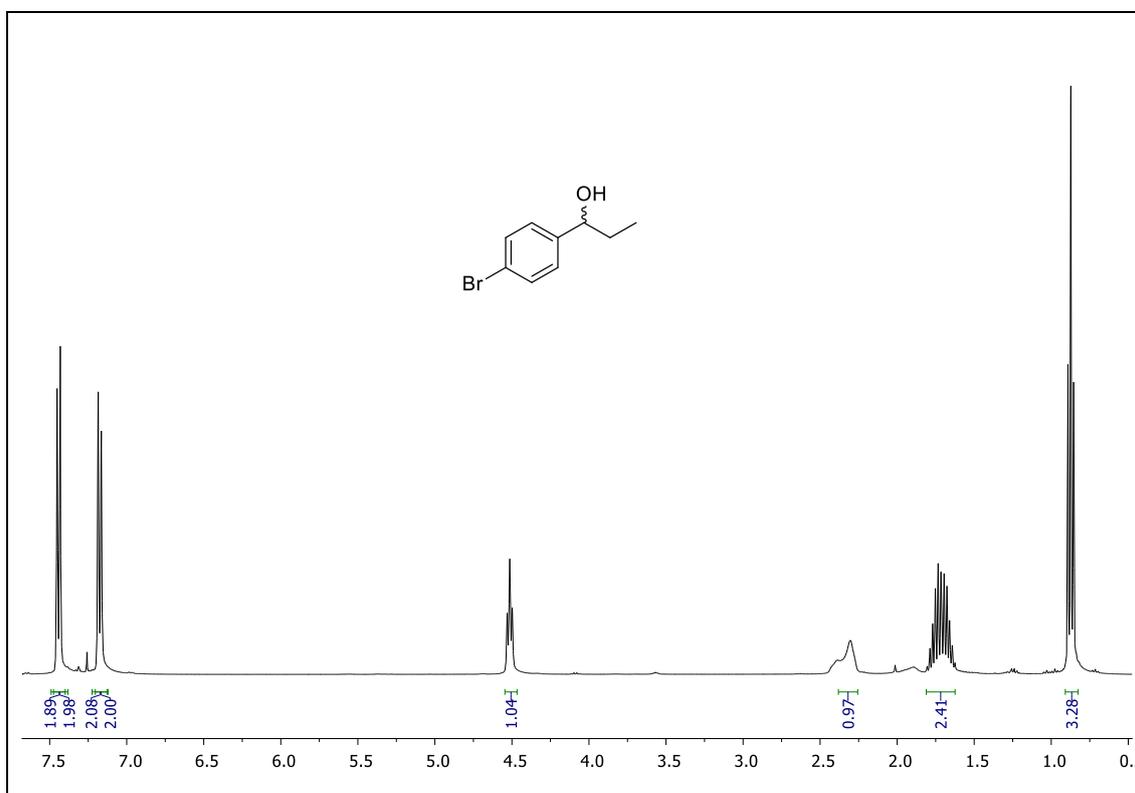
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do 1-(4-metoxifenil)propan-1-ol.



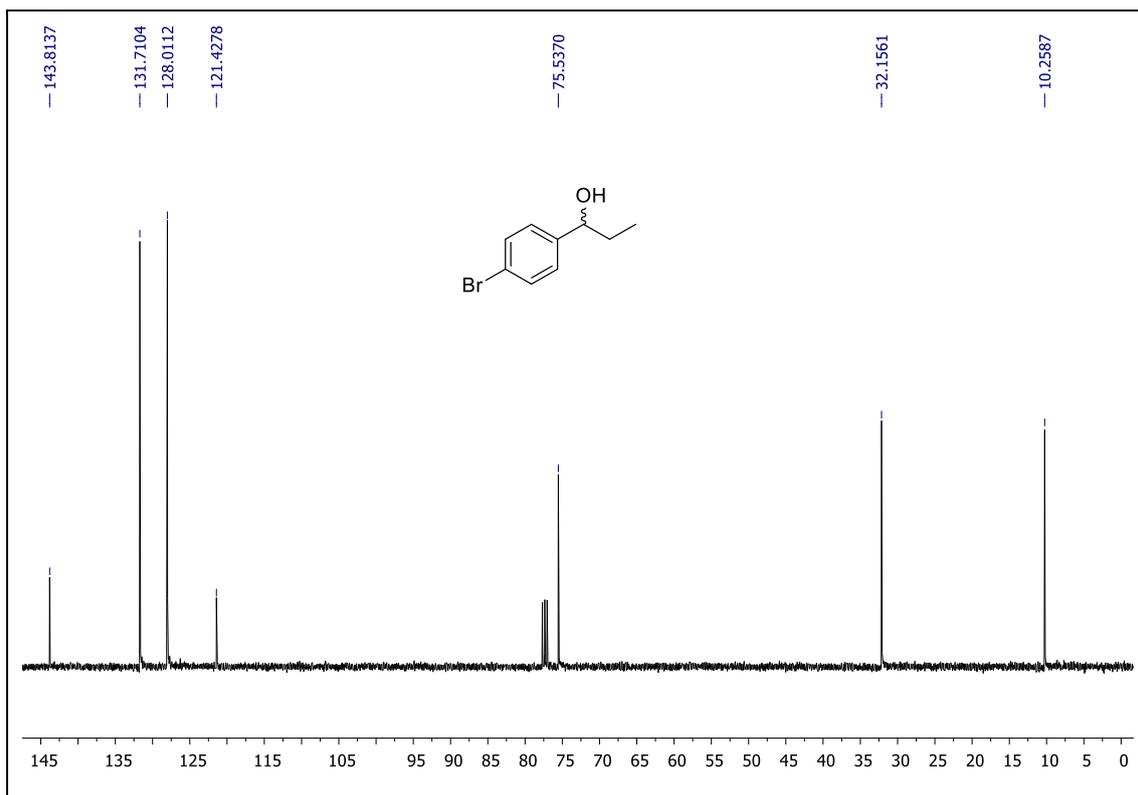
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do 4-(1-hidroxipropil)benzonitrila.



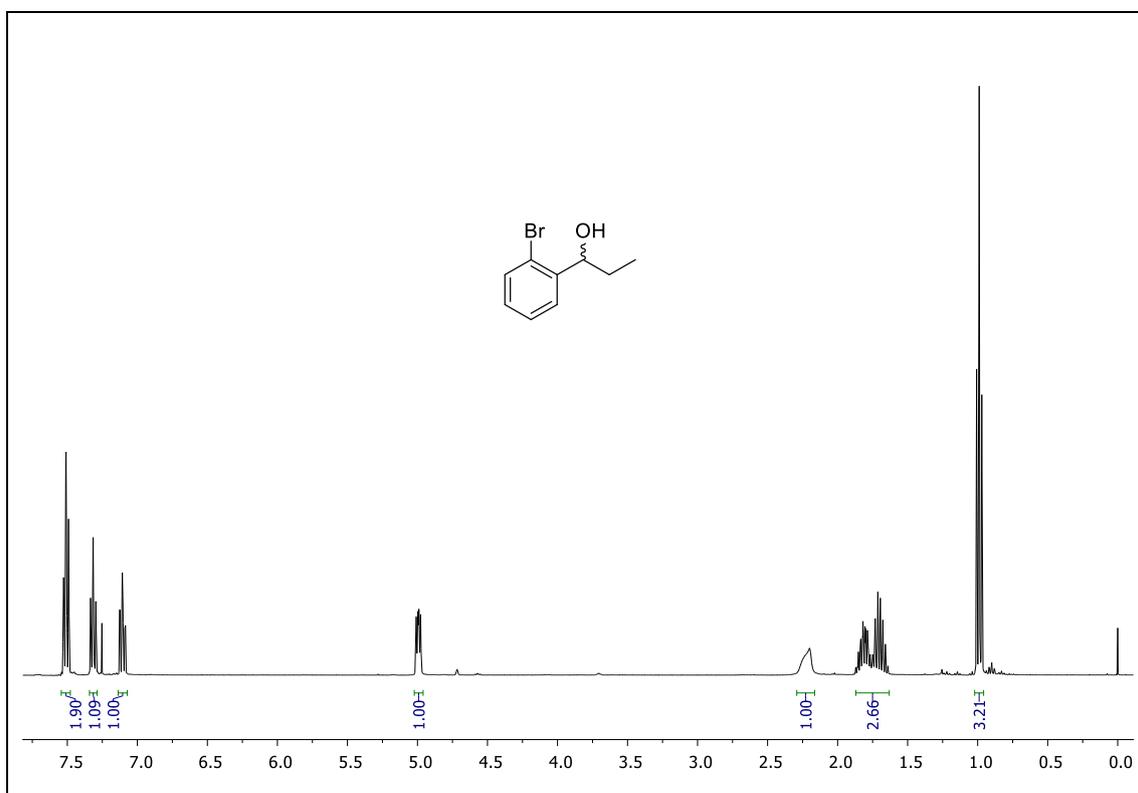
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do 4-(1-hidroxipropil)benzonitrila.



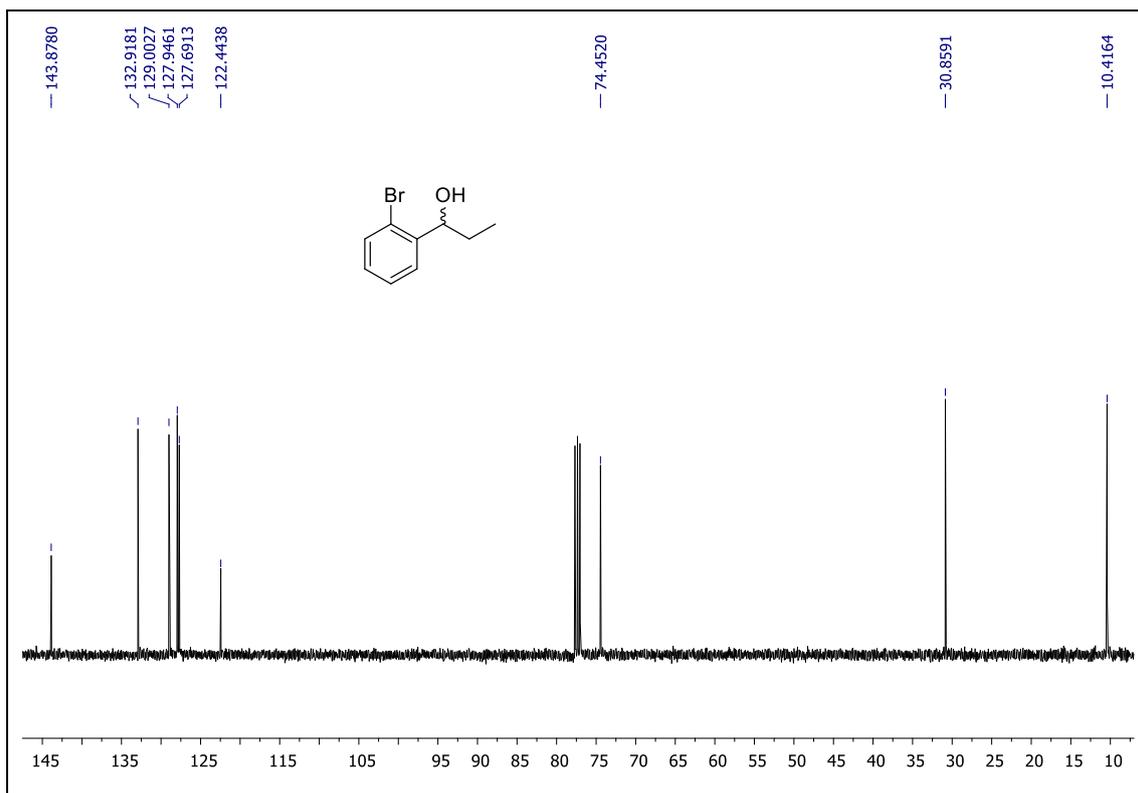
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do 1-(4-bromofenil)propan-1-ol.



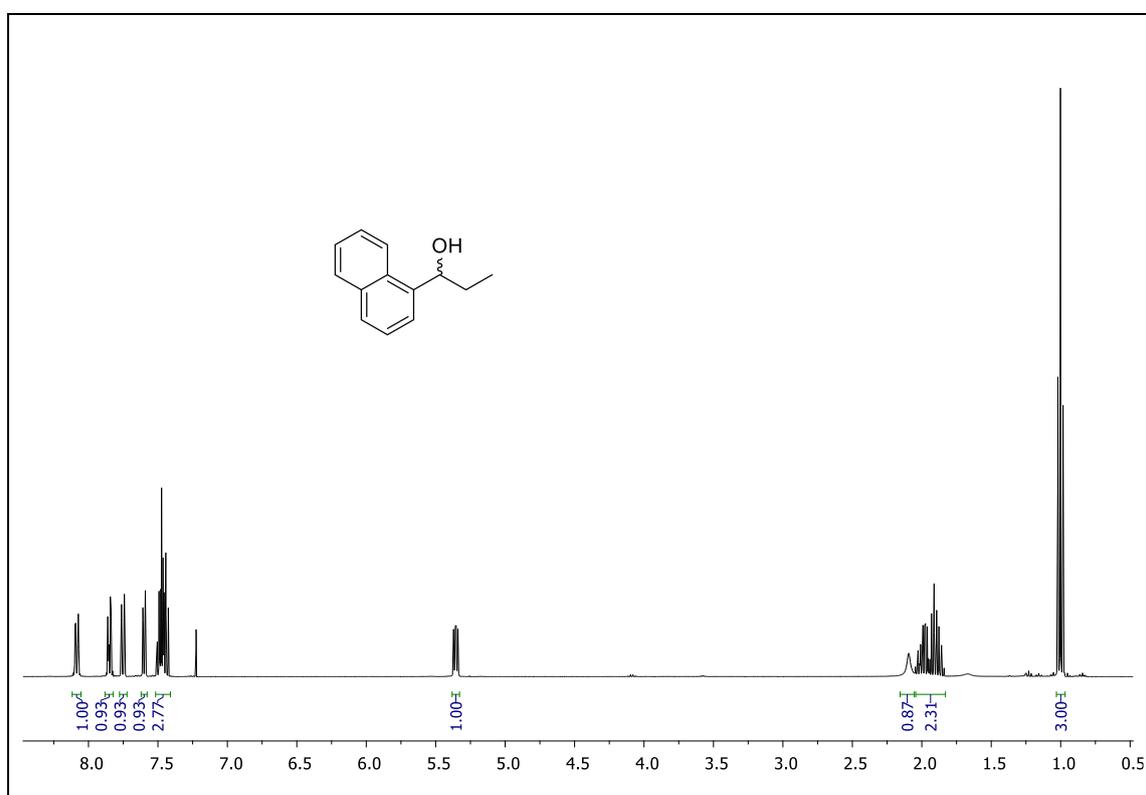
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do 1-(4-bromofenil)propan-1-ol.



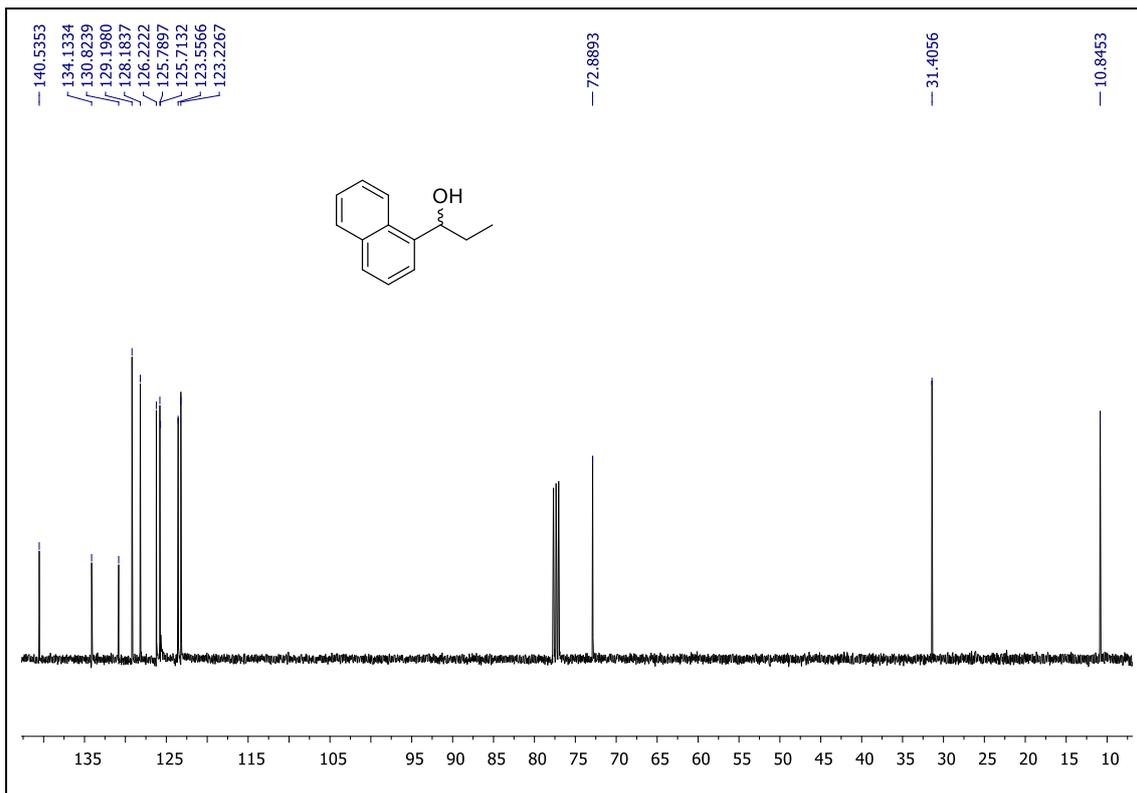
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do 1-(2-bromofenil)propan-1-ol.



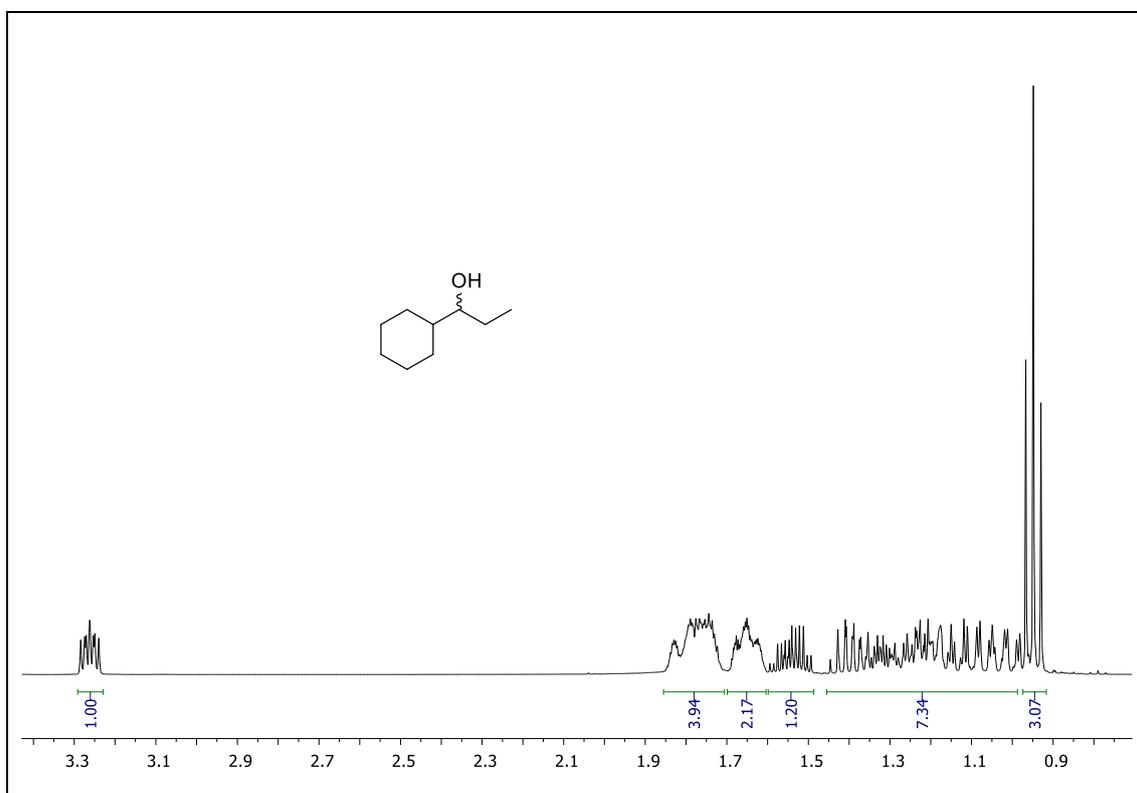
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do 1-(2-bromofenil)propan-1-ol.



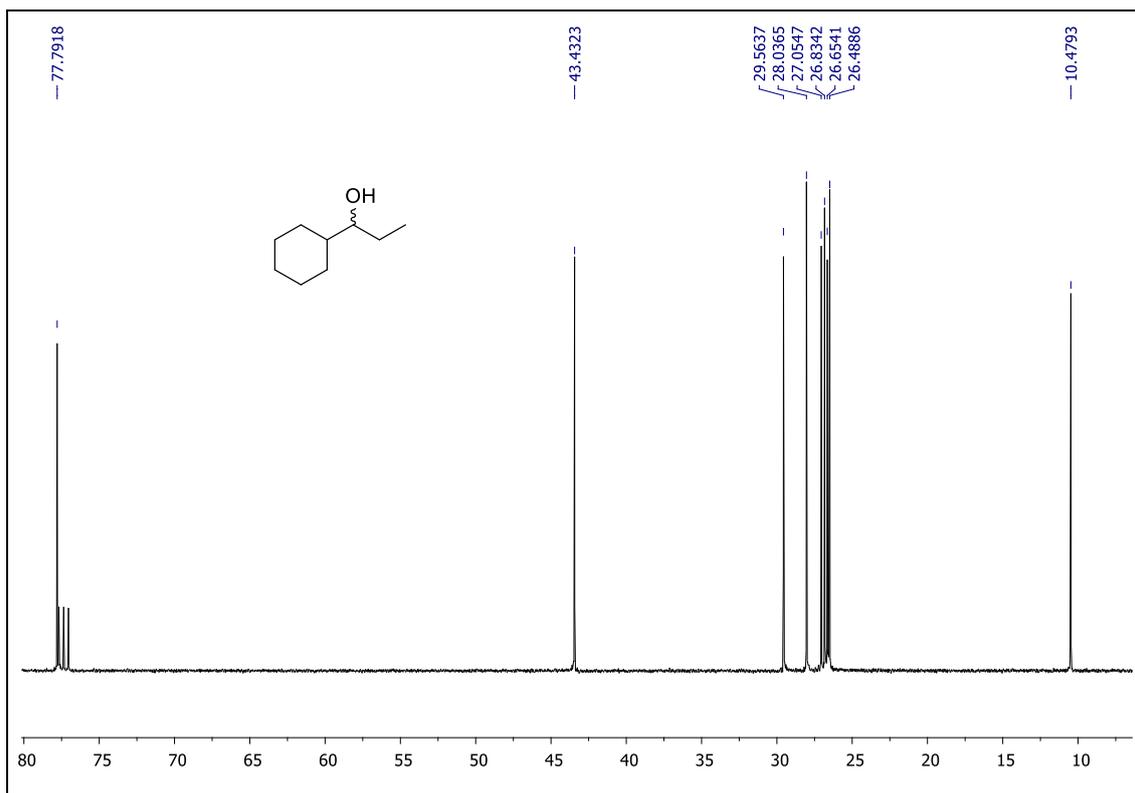
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do 1-(naftalen-1-il)propan-1-ol.



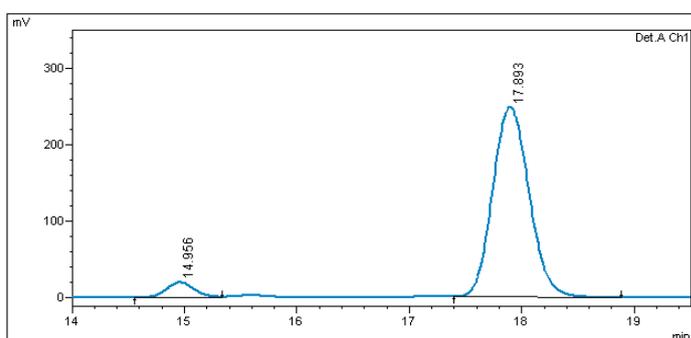
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do 1-(naftalen-1-il)propan-1-ol.



Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do 1-cicloexilpropan-1-ol.

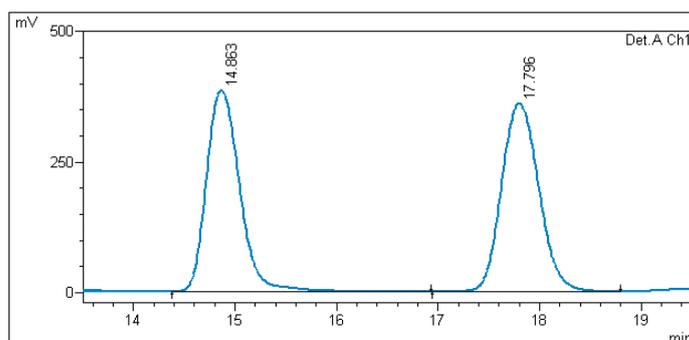


Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do 1-cicloexilpropan-1-ol.

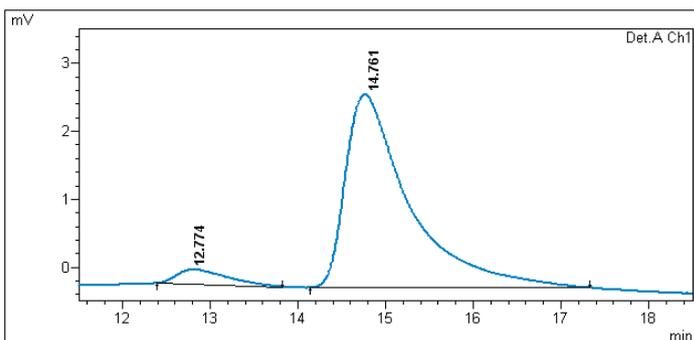


| Pico | Área (%) | Tempo (min) |
|--------------|----------|-------------|
| (<i>R</i>) | 5,482 | 14,956 |
| (<i>S</i>) | 94,518 | 17,893 |

Cromatograma de CLAE do 1-fenilpropan-1-ol (coluna Chiracel OD-H, hexano:isopropanol 95:5, $0,5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 220 nm).

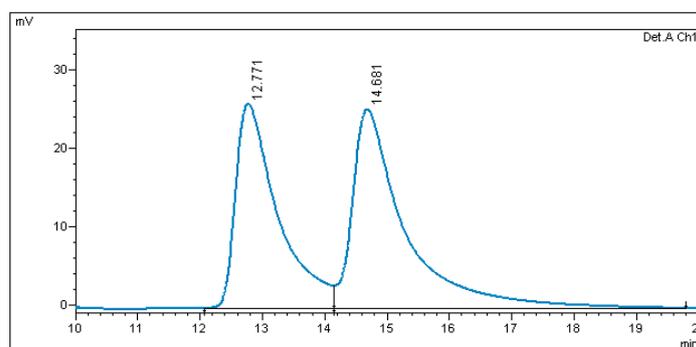


Cromatograma de CLAE do padrão racêmico do 1-fenilpropan-1-ol.

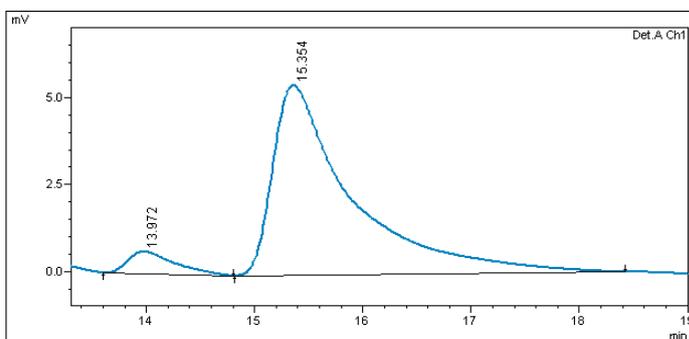


| Pico | Área (%) | Tempo (min) |
|------|----------|-------------|
| (R) | 5,546 | 12,774 |
| (S) | 94,454 | 14,761 |

Cromatograma de CLAE do 1-(*p*-tolil)propan-1-ol (coluna Chiracel AD-H, hexano:isopropanol 98:2, 1,0 mL.min⁻¹, 254 nm).

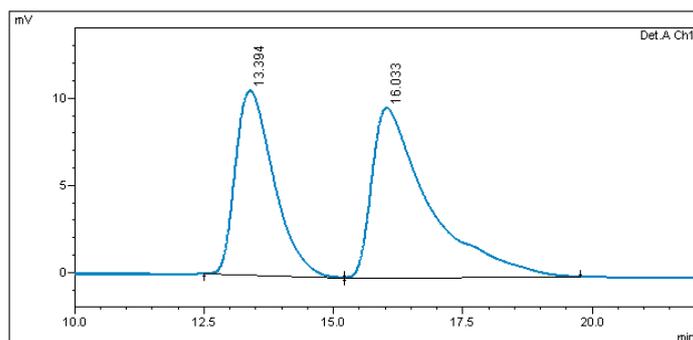


Cromatograma de CLAE do padrão racêmico do 1-(*p*-tolil)propan-1-ol.

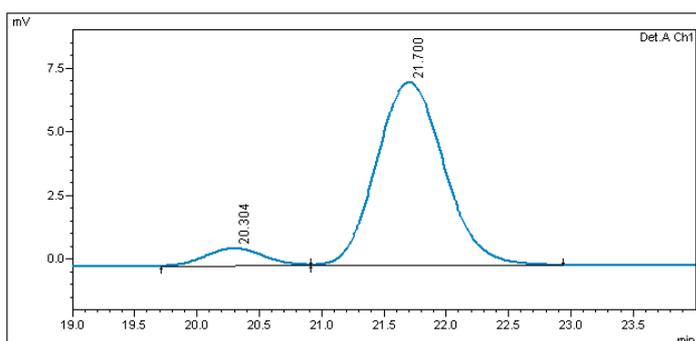


| Pico | Área (%) | Tempo (min) |
|------|----------|-------------|
| (R) | 6,412 | 13,972 |
| (S) | 93,588 | 15,354 |

Cromatograma de CLAE do 1-(*o*-tolil)propan-1-ol (coluna Chiracel AD-H, hexano:isopropanol 99:1, 1,0 mL.min⁻¹, 254 nm).

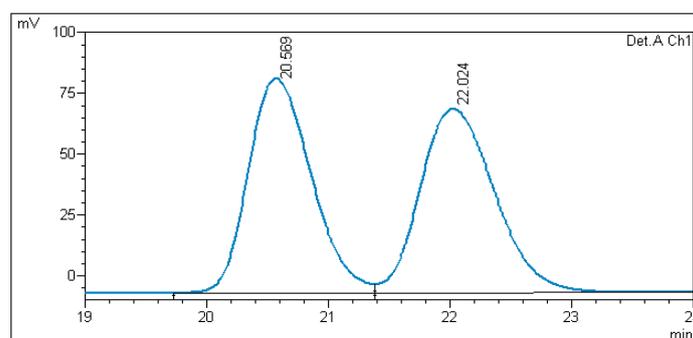


Cromatograma de CLAE do padrão racêmico do 1-(*o*-tolil)propan-1-ol.

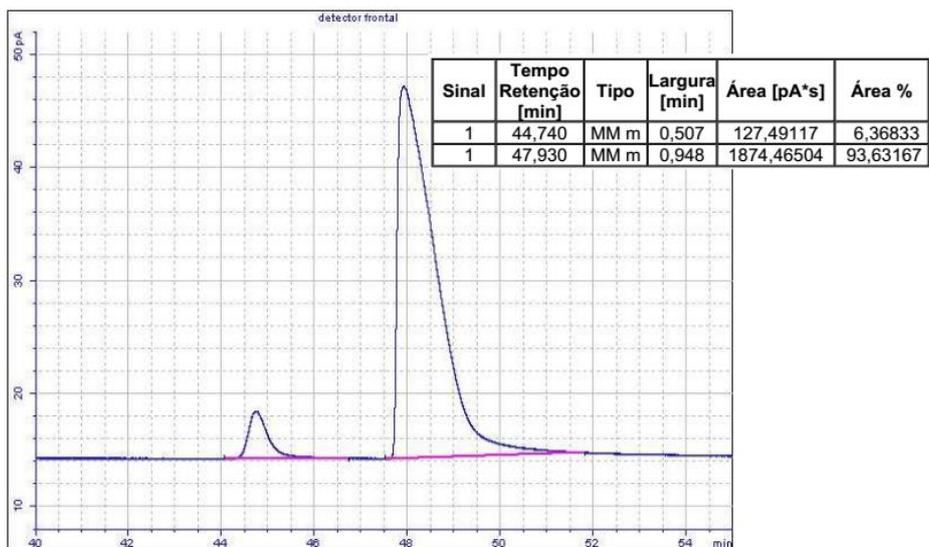


| Pico | Área (%) | Tempo (min) |
|------|----------|-------------|
| (R) | 7,568 | 20,304 |
| (S) | 92,432 | 21,700 |

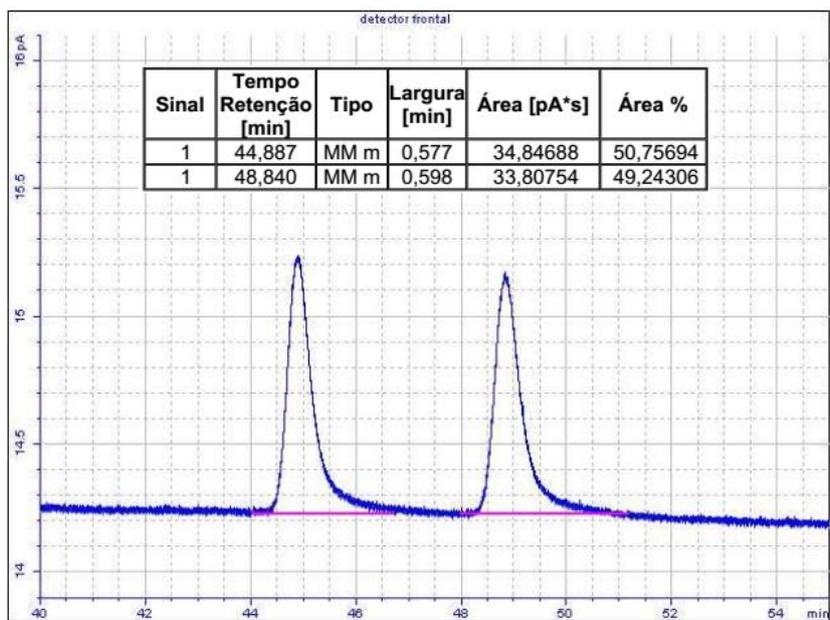
Cromatograma de CLAE do 1-(4-metoxifenil)propan-1-ol (coluna Chiracel OD-H, hexano:isopropanol 95:5, 0,5 mL.min⁻¹, 254 nm).



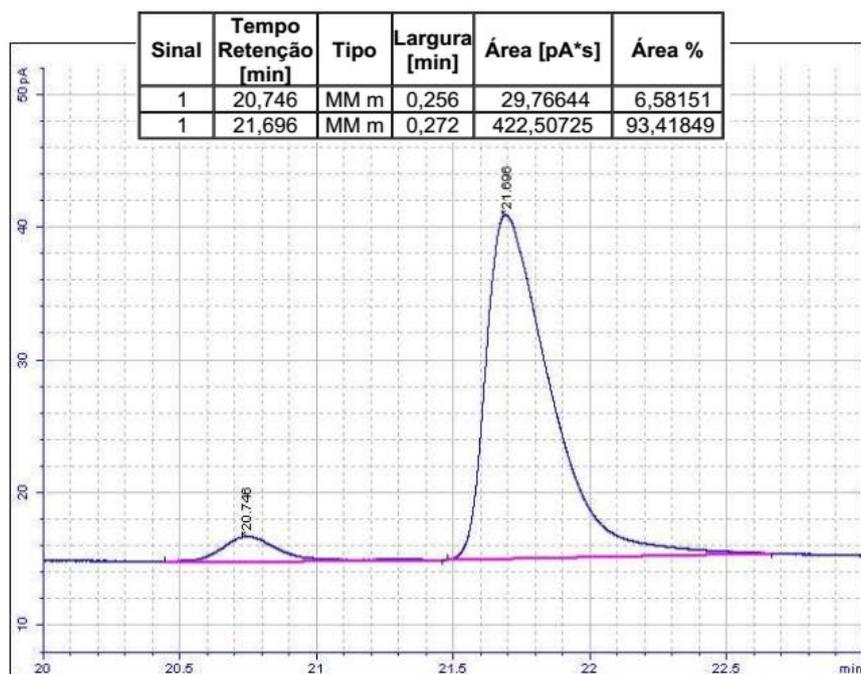
Cromatograma de CLAE do padrão racêmico do 1-(4-metoxifenil)propan-1-ol.



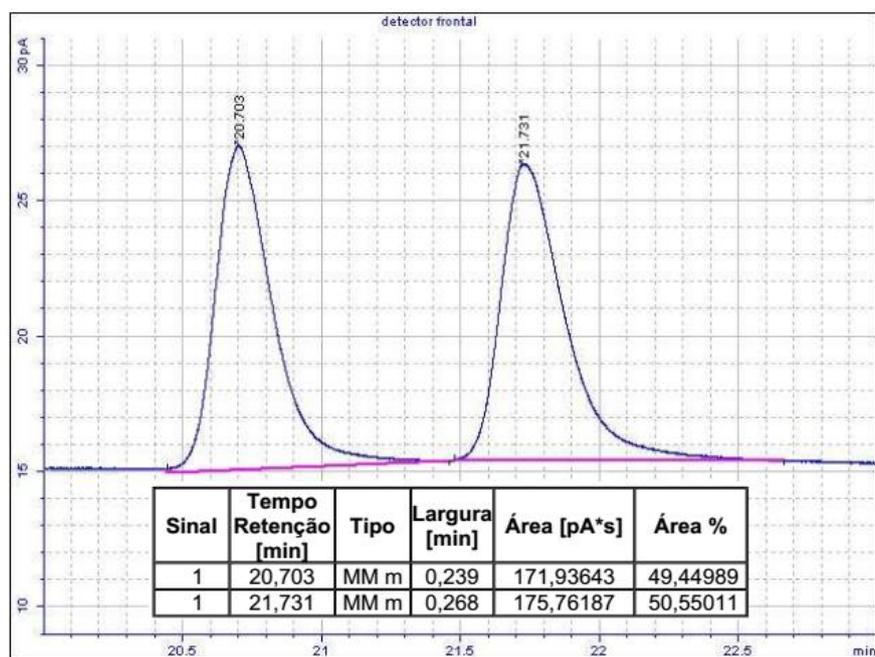
Cromatograma de CG-FID do 4-(1-hidroxipropil)benzoni-trila (coluna Hydrodex- β -3P, 160 °C, constante).



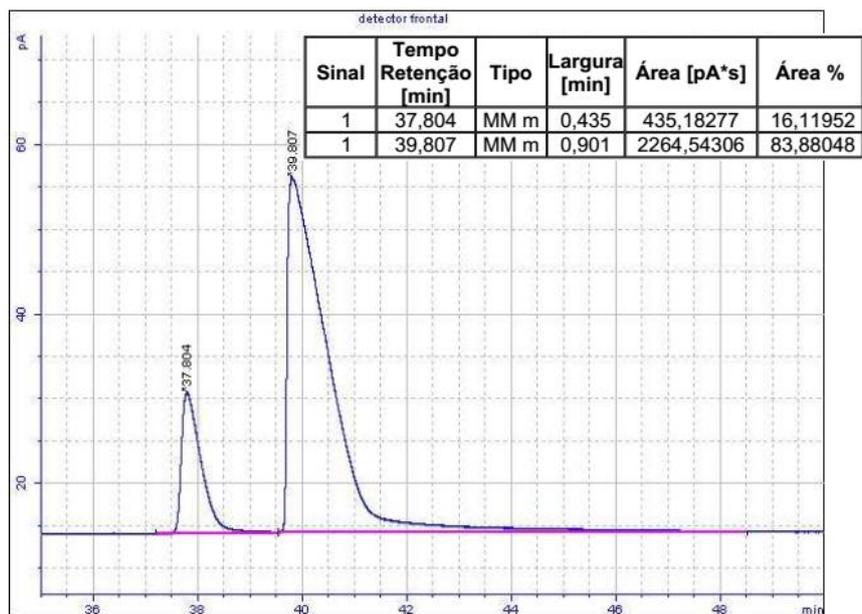
Cromatograma de CG-FID do padrão racêmico do 4-(1-hidroxipropil)benzoni-trila.



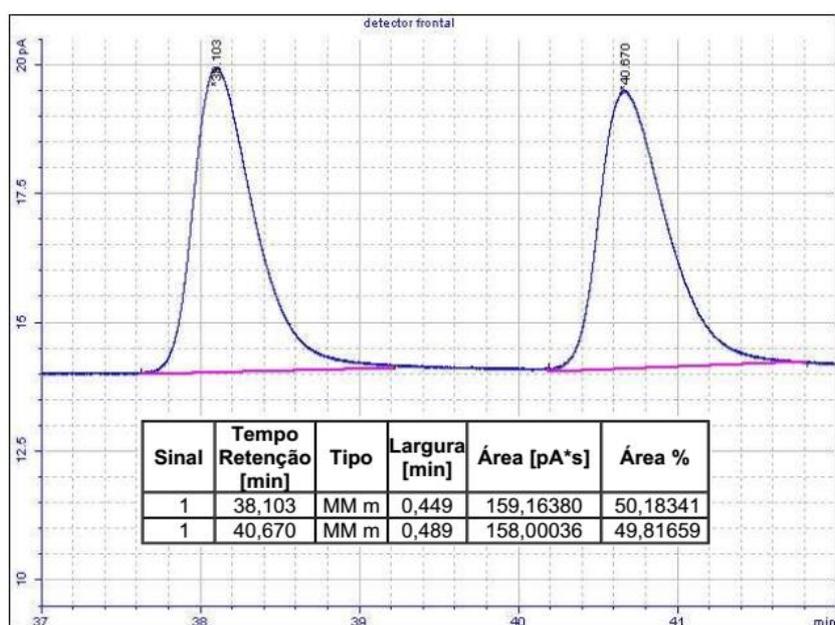
Cromatograma de CG-FID do 1-(4-bromofenil)propan-1-ol (coluna Hydrodex- β -3P, 160 °C, constante).



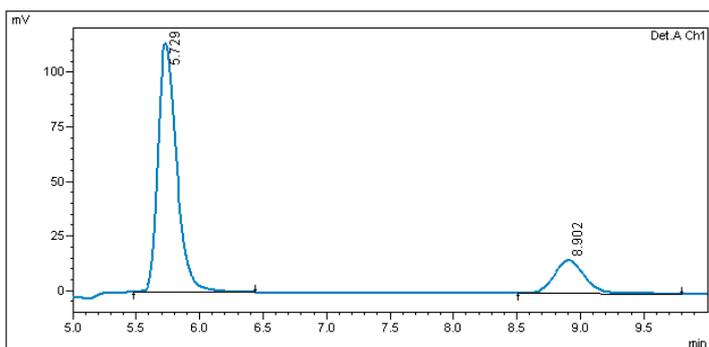
Cromatograma de CG-FID do padrão racêmico do 1-(4-bromofenil)propan-1-ol.



Cromatograma de CG-FID do 1-(2-bromofenil)propan-1-ol (coluna Hydrodex- β -3P, 140 °C, constante).

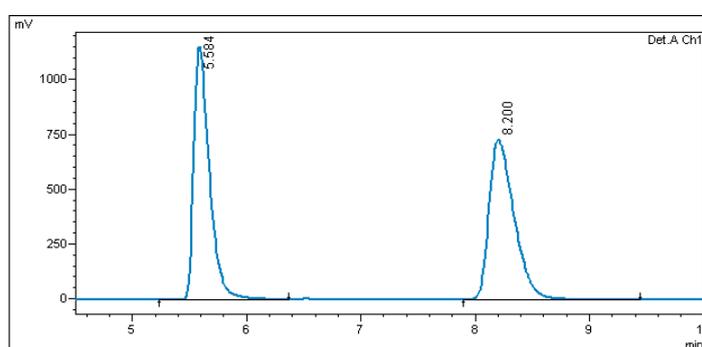


Cromatograma de CG-FID do padrão racêmico do 1-(2-bromofenil)propan-1-ol.

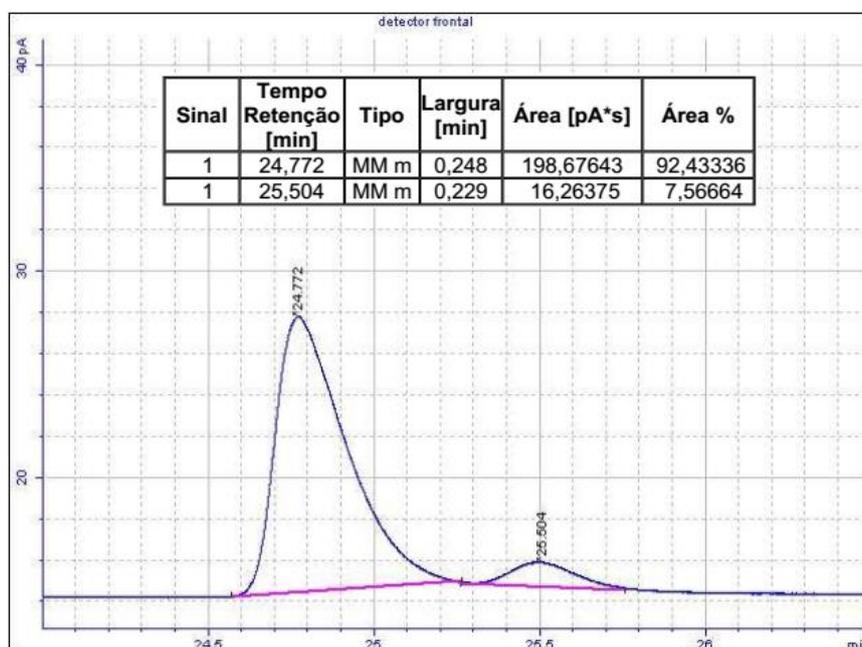


| Pico | Área (%) | Tempo (min) |
|------|----------|-------------|
| (R) | 7,568 | 20,304 |
| (S) | 92,432 | 21,700 |

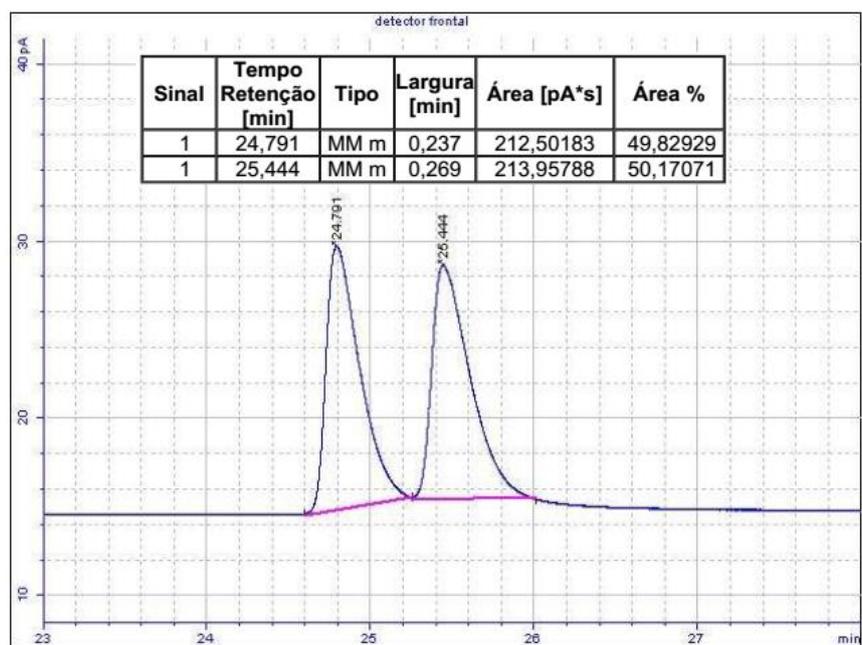
Cromatograma de CLAE do 1-(naftalen-1-il)propan-1-ol (coluna Chiracel OD-H, hexano:isopropanol 90:10, 1,0 mL.min⁻¹, 254 nm).



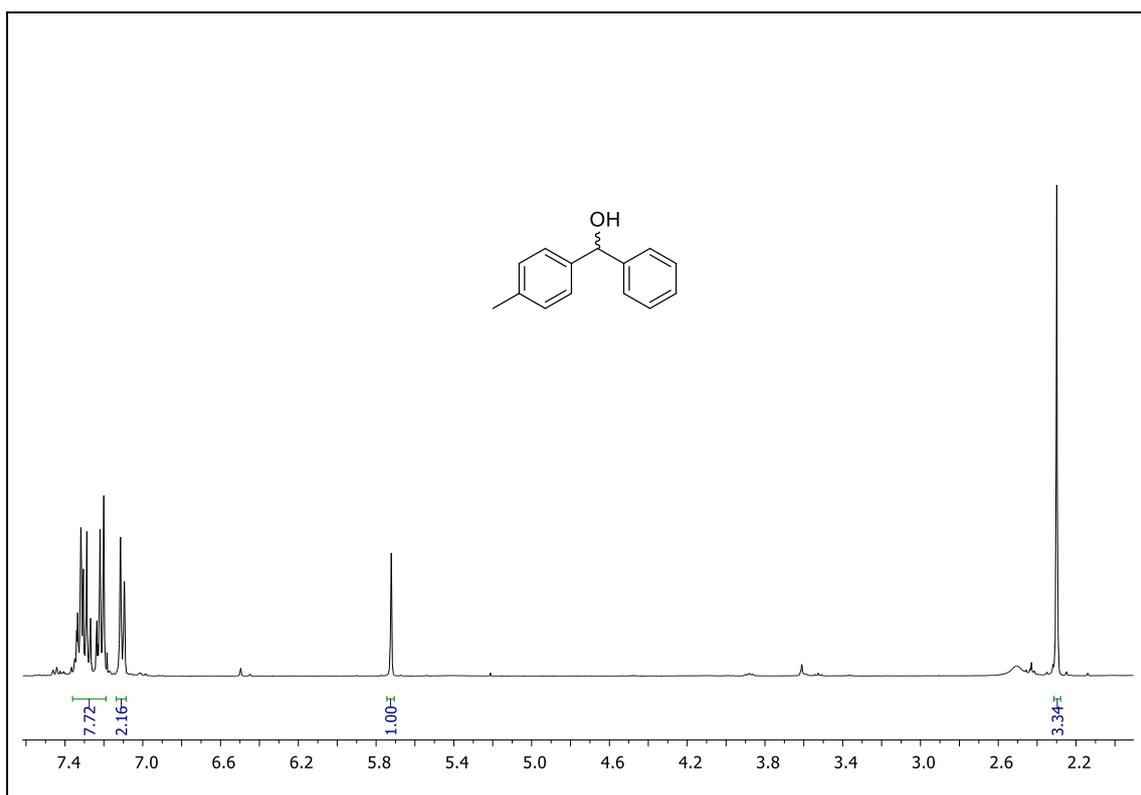
Cromatograma de CLAE do padrão racêmico do 1-(naftalen-1-il)propan-1-ol.



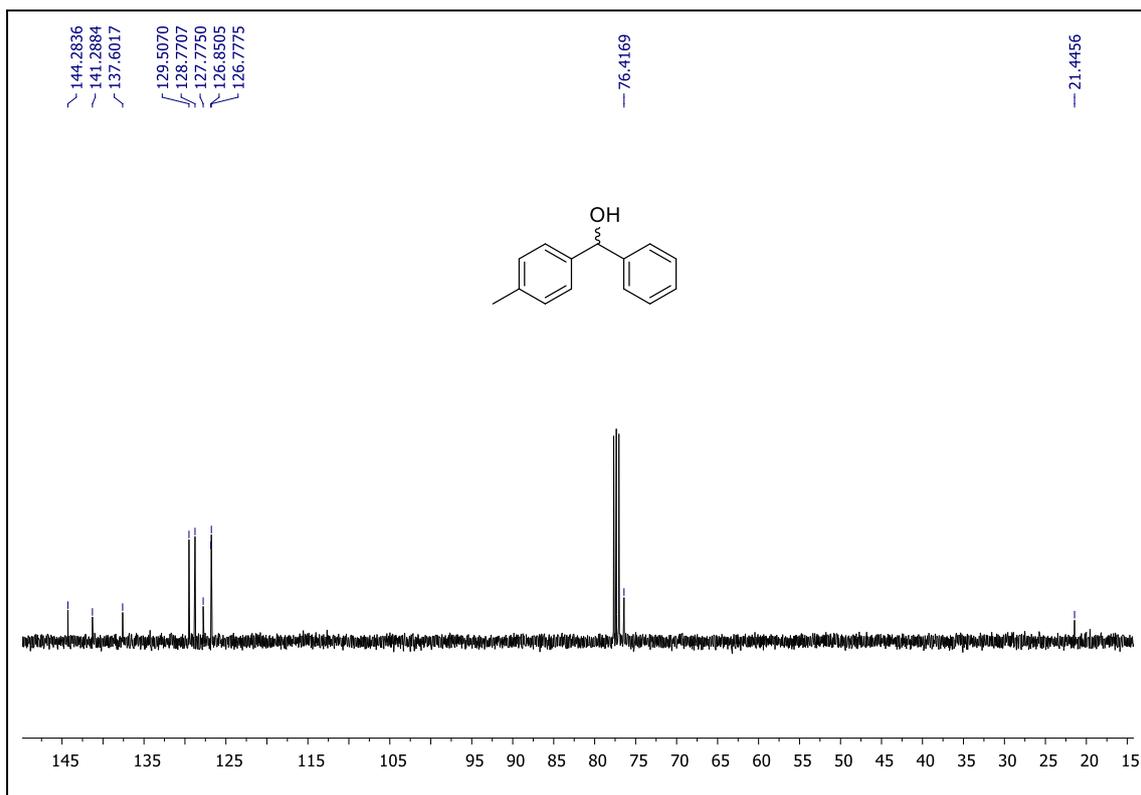
Cromatograma de CG-FID do 1-cicloexilpropan-1-ol (coluna Hydrodex-β-3P, 100 °C a 130 °C, 0,5 °C.min⁻¹).



Cromatograma de CG-FID do padrão racêmico do 1-cicloexilpropan-1-ol.



Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **130**.



Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **130**.