UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

THAIS BEZERRA CLAUDIO

**“Estudos por RMN de ^1H das interações de
substratos carbonílicos e carboxílicos com
agentes de discriminação quiral”**

São Paulo

Data de depósito da SPG

21/06/2010

THAIS BEZERRA CLAUDIO

**“Estudos por RMN de ^1H das interações de
substratos carbonílicos e carboxílicos com
agentes de discriminação quiral”**

Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Mestre em
Química (Química Orgânica)

Orientadora: Profa. Dra. Liliana Marzorati

São Paulo
2010

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Claudio, Thais Bezerra
C615e Estudos por RMN de ^1H das interações de substratos carbonílicos
e carboxílicos com agentes de discriminação quiral / Thais Bezerra
Claudio. -- São Paulo, 2010.
140p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Marzorati, Liliana

1. Catálise por transferência de fase: Físico-química: Orgânica
2. Ressonância magnética protônica 3. Alcalóide I. T. II. Marzorati,
Liliana, orientador.

547.1395 CDD

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

“Estudos por RMN de ^1H das interações de substratos carbonílicos e carboxílicos com agentes de discriminação quiral”

Thais Bezerra Claudio

Dissertação de Mestrado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências - Área: Química Orgânica.

Aprovado (a) por:

Prof. Dra. Liliana Marzorati
(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade
IQ - USP

Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos
UFC

SÃO PAULO
30 de junho de 2010

***Aos meus pais, Valter e Rosali, com muito amor e gratidão.
Obrigada pelo carinho, apoio e incentivo.***

Ao meu noivo Paulo, meu grande amor e meu grande amigo.

À Profa. Dra. Liliana Marzorati. Muito obrigada, querida amiga e professora, por todos os ensinamentos, pela paciência e principalmente pela oportunidade do aprendizado através de seu exemplo investigativo e sempre com muita alegria, bom ânimo e otimismo frente aos desafios da Ciência e da vida!

AGRADECIMENTOS

Agradeço antes de tudo a Deus por essa oportunidade maravilhosa de aprendizado.

A toda minha família e amigos por todo amor e apoio de sempre.

Ao Prof. Dr. Claudio Di Vitta pelo aprendizado, apoio nos experimentos e pela disponibilidade do laboratório.

Ao Prof. Dr. Leandro Helgueira Andrade pelo aprendizado em biocatálise, CLAE e disponibilidade do laboratório, e a todo o seu atencioso grupo de pesquisa: Edna, Thais, Eliane, Priscila, Patrícia, Joel, Piován, Thiago e especialmente agradeço à Lidiane Araújo, pelo grande auxílio com os experimentos e equipamentos.

Aos amigos e companheiros de trabalho do Bloco 05: Derisvaldo, Leonardo, Eduardo, Juliana, Andreas, Marquinhos, Elisângela, Alessandro, Carlos, Daniel, Carol, Igor, Íris e Tico. Obrigada por toda ajuda e pelos momentos alegres de descontração no laboratório.

À Nilza, Laerte, Suzana, Claudiana e a todos os demais funcionários do Bloco 5, pela amizade, atenção e ajuda.

Aos funcionários da Central Analítica, da Seção de Pós-Graduação e da Biblioteca.

Ao Sr. Moisés Galano, da empresa Givaudan, pela gentileza em nos fornecer uma amostra da Gardamida.

Aos amigos da empresa Firmenich, pela ajuda, amizade e pelas boas risadas, especialmente agradeço ao Marcelo Sarmento, Marina Kimura, Luiz “Beleza” e Leandro Castro.

Ao Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena, muito obrigada pelos cálculos dos modelos moleculares.

Ao Prof. Dr. Paulo Olivato e Profa. Dra. Blanka Wladislaw.

Agradeço a todos os seres, visíveis e invisíveis, que de alguma forma colaboraram para que esse trabalho fosse realizado.

“Deus é a Lei e o Legislador do Universo”
Albert Einstein

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADQ: agente de discriminação quiral

AQS: agente de solvatação quiral

CTF: catálise de transferência de fase

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

CG: cromatografia gás-líquido

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

DMSO: dimetilssulfóxido

EM: espectrometria de massas

IV: infravermelho

J: constante de acoplamento

MBTE: éter metil tert-butílico

PPL: lipase de pancreas de porco

ee: excesso enantiomérico

RMN de ^1H : ressonância magnética de hidrogênio

RMN de ^{13}C : ressonância magnética de carbono

THF: tetraidrofurano

TMS: tetrametilsilano

δ : deslocamento químico

$\Delta\delta$: variação ou diferença de δ

$\Delta\Delta\delta$: variação ou diferença de $\Delta\delta$

ν_{OH} : frequência, em cm^{-1} , para deformação axial da ligação O-H

ν_{CO} : frequência, em cm^{-1} , para deformação axial da ligação C=O

RESUMO

Claudio, T. B. **Estudos por RMN de ^1H das interações de substratos carbonílicos e carboxílicos com agentes de discriminação quiral. 2010.** 140 páginas. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Química - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Os sais derivados de alcalóides da *Cinchona* têm sido muito utilizados como catalisadores de transferência de fase, em reações assimétricas. No entanto, sua performance como agentes de discriminação quiral tem sido pouco explorada. Com o objetivo de melhor compreender as bases moleculares que comandam o reconhecimento quiral dos isômeros ópticos de compostos carbonílicos e carboxílicos, quando em mistura com a quinina ou com sais de alcalóides da *Cinchona*, foi realizada uma série de experimentos, utilizando a técnica da RMN de ^1H . A atribuição dos deslocamentos químicos aos solvatos de cada enantiômero foi feita pelo registro do espectro de RMN de ^1H de misturas dos agentes de discriminação quiral com amostras enantiopuras ou enantiomericamente enriquecidas dos substratos. A estabilidade relativa dos solvatos foi estimada utilizando-se modelos moleculares, nos quais foi possível identificar a existência de interações do tipo $\pi-\pi$ e de ligações de hidrogênio.

As conclusões baseadas nos experimentos de RMN de ^1H foram concordantes com as resultantes da análise dos modelos moleculares, construídos para cada par substrato/agente de discriminação quiral.

Palavras-chave: RMN de ^1H , agentes de discriminação quiral, alcalóides, *Cinchona*, CTF assimétrica e modelos de interação molecular.

ABSTRACT

Claudio, T. B. **¹H NMR investigations of the interactions of carbonyl and carboxyl derivatives with chiral discriminating agents.** 2010. 140 p. Masters Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Salts of Cinchone alkaloids are common chiral catalysts for asymmetric phase-transfer reactions. However, studies on their performance as chiral discriminating are still scarce. In order to investigate the molecular basis of chiral recognition for such compounds, the ¹H NMR spectra of admixtures of quinine or *Cinchone* alkaloids salts with carbonyl and carboxyl derivatives were recorded and analyzed.

The relative stabilities of the solvated complexes were estimated on the basis of preferential π - π and hydrogen bonding interactions between substrates and the chiral discriminating agent.

Conclusions based on results of the ¹H NMR experiments were in line with those arising from the analysis of molecular models for the substrate/chiral discriminating agent pairs.

Keywords: ¹H NMR, chiral discriminating agents, alkaloids, *Cinchone*, asymmetric PTC and modelling interactions.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – OBJETIVOS E INTRODUÇÃO

1.1	Objetivos	13
1.2	A Catálise de Transferência de Fase	13
1.2.1	A Catálise de Transferência de Fase Assimétrica (CTFA)	17
1.3	A utilização da Ressonância Magnética Nuclear para discriminação quiral	27
1.3.1	Agentes de derivatização quiral	29
1.3.2	Agentes de deslocamento quiral	31
1.3.3	Agentes de solvatação quiral	32
1.3.4	Alcalóides e seus derivados como discriminadores quirais	41
1.3.5	A conformação preferencial da quinina e de sais de quinínio.....	46

CAPÍTULO 2 – RESULTADOS, DISCUSSÕES E CONCLUSÕES

2.1	Associação, via RMN de ^1H , entre substratos carbonílicos e carboxílicos com alcalóides e seus derivados.....	52
2.1.1	Substratos amídicos	55
2.1.1.1	<i>N,N</i> -difetil-2-fetilpropanamida	55
2.1.1.2	<i>N,N</i> -difetil-2-fetilacetoamida	69
2.1.1.3	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -etil-2-metilbutanamida	75
2.1.2	Substratos cetônicos	78
2.1.3	Substratos aldeídicos	86
2.1.4	2-fetil-1-propanol	92
2.1.5	Acetato de 2-fetilpropila.....	99
2.2	Conclusões	100
2.3	Preparação de compostos enantioméricamente enriquecidos e suas caracterizações	102
2.3.1	Síntese da (<i>R</i>)- <i>N,N</i> -difetil-2-fetilpropanamida	102
2.3.2	Síntese do (<i>R</i>)-3-fetil-2-butanona	105
2.3.3	Síntese do (<i>R</i>)-2-fetil-1-propanol	108

CAPÍTULO 3 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.1 Instrumentação	111
3.2 Metodologias para a preparação de compostos opticamente ativos..	112
3.2.1 (<i>R</i>)- <i>N,N</i> -difetil-2-fetilpropanamida	112
3.2.1.1 Preparação do cloreto (<i>R</i>)-2-fetilpropanoila	112
3.2.1.2 Tentativa de preparação da (<i>R</i>)- <i>N,N</i> -difetil-2-fetilpropanamida, utilizando o <i>N,N</i> -difetilamido de sódio	113
3.2.1.3 Preparação da (<i>R</i>)- <i>N,N</i> -difetil-2-fetilpropanamida pela reação do cloreto (<i>R</i>)-2-fetilpropanoila com <i>N,N</i> -difetilamina	113
3.2.1.4 Caracterização estrutural da (<i>R</i>)- <i>N,N</i> -difetil-2-fetilpropanamida	114
3.2.1.5 Determinação da pureza óptica da (<i>R</i>)- <i>N,N</i> -difetil-2-fetilpropanamida por CLAE e por RMN de	116
3.2.2 (<i>R</i>)- 3-fetil-2-butanona	117
3.2.2.1 Preparação da (<i>R</i>)-3-fetil-2-butanona	117
3.2.2.2 Caracterização estrutural da (<i>R</i>)- 3-fetil-2-butanona.....	118
3.2.2.3 Determinação da pureza óptica da (<i>R</i>)-3-fetil-2-butanona	118
3.2.3 (<i>R</i>)-2-fetil-1-propanol	119
3.2.3.1 Preparação do acetato de 2-fetilpropila racêmico.....	119
3.2.3.2 Preparação do (<i>R</i>)-2-fetil-1-propanol	120
3.2.3.3 Determinação da pureza óptica para o acetato de 2-fetilpropila e do ee% para acetato de (<i>S</i>)-2-fetilpropila	121
3.2.3.4 Determinação da pureza óptica para o 2-fetil-1-propanol e do ee% para o (<i>R</i>)-2-fetil-1-propanol	121
3.2.3.5 Caracterizações estruturais do (<i>R</i>)-2-fetil-1-propanol e do acetato de (<i>S</i>)-2-fetilpropila	122
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	124
ANEXOS	128

CAPÍTULO 1 – OBJETIVOS E INTRODUÇÃO

1.1 Objetivos

Os objetivos deste trabalho foram:

- (i) verificar a possibilidade de empregar a quinina e sais de alcalóides da *Cinchona* como agentes de discriminação quiral, frente a compostos carbonílicos e carboxílicos, pela técnica de RMN de ^1H .
- (ii) preparar substratos de configuração definida, os quais permitissem atribuir a estereoquímica dos solvatos de maior estabilidade.
- (iii) investigar os tipos de interações existentes nos solvatos diastereoméricos formados, e correlacionar os resultados com a performance dos sais de alcalóides da *Cinchona* em reações de catálise de transferência de fase assimétrica.

Com o intuito de situar a pesquisa ora proposta no contexto da literatura química atual, será apresentada uma pequena introdução sobre a Catálise de Transferência de Fase e, a seguir dois tópicos mais específicos, quais sejam: a Catálise de Transferência de Fase Assimétrica (CTFA) e a utilização da Ressonância Magnética Nuclear para discriminação quiral.

1.2. A Catálise de Transferência de Fase

O advento da Catálise de Transferência de Fase (CTF) tornou exeqüíveis, sob o ponto de vista sintético, reações entre reagentes inorgânicos dissolvidos em fase aquosa ou em fase sólida e substratos orgânicos, que constituem uma segunda fase imiscível. O contato entre tais reagentes é propiciado, em geral, por um sal de ônio (amônio ou fosfônio), por criptanos ou

por éteres-coroa, com influência direta sobre a cinética de tais reações. Alguns exemplos de tais catalisadores são apresentados abaixo (**Figura 1**).

FIGURA 1. Alguns exemplos de catalisadores de transferência de fase

Cabe ressaltar que as espécies, ao serem transferidas, devem encontrar-se em um estado de alta reatividade, caso contrário não se estabelecerá um ciclo catalítico, tornando necessária a utilização de uma grande quantidade de transferidor. No caso dos catalisadores de transferência de fase catiônicos, seu volume estérico faz com que, no par iônico, estejam mais afastados do ânion, tornando-o mais reativo do que quando associado a contra-íons alcalinos. No caso de éteres-coroa e criptanos, a associação se dará com o cátion que constitui o par-iônico original, sendo o ânion transportado por interação eletrostática com o solvato resultante, como exemplificado na **Figura 2**.

FIGURA 2. Mecanismo esquemático de transporte do íon cianeto para a fase orgânica

A importância da Catálise de Transferência de Fase, no panorama da Síntese Orgânica, tem sido demonstrada por inúmeros exemplos em que reações, classicamente efetuadas pelo uso de bases fortes e pirofóricas e solventes rigorosamente anidros, passaram a ser realizadas em condições mais favoráveis, sobretudo no que tange a aspectos de custo e operacionalidade industrial. Como metodologia sintética alternativa, a CTF tem merecido grande atenção, o que se reflete na publicação de importantes revisões¹⁻³ e três livros-texto⁴⁻⁶, dedicados não apenas às suas aplicações, mas também a seus aspectos cinéticos e mecanísticos.

Os sistemas mais utilizados em CTF são o sistema líquido/líquido (CTF-LL) em que uma das fases é água e a outra é orgânica e o sistema sólido/líquido (CTF-SL), em que a fase sólida é um sal ou uma base inorgânica e a fase líquida é composta por uma substância orgânica dissolvida em um solvente não aquoso. Para a CTF-LL, três são os esquemas mecanísticos propostos⁷. No primeiro deles, formulado por Starks⁸, ainda na década de 70 do século passado, o catalisador (Q^+) se distribuiria pelas duas fases, sendo responsável pelo transporte do reagente aniônico e ao retornar para a fase aquosa, completaria o ciclo catalítico (**Figura 3**).

FIGURA 3. Modelo mecanístico para CTF-LL proposto por Starks⁸.

Uma segunda proposta mecanística foi formulada independentemente por Bransdtröm⁹ e Montanari e col.¹⁰. Para estes autores, catalisadores, sobretudo os mais lipofílicos, permaneceriam na fase orgânica e o transporte da espécie aniônica ocorreria a partir da interface (**Figura 4**)

FIGURA 4. Modelo mecanístico para CTF-LL proposto por Bransdtröm⁹ e Montanari¹⁰.

Freqüentemente, em reações efetuadas por CTF-LL, uma espécie aniônica é formada pela desprotonação de uma espécie orgânica, dissolvida na fase orgânica, que também contém uma espécie eletrofílica. Nestas condições, a espécie responsável pela remoção do próton é uma base inorgânica, dissolvida na fase aquosa. Para substratos orgânicos com pKa inferior a 22, como por exemplo a acetilacetona, este reagente, quer seja na forma neutra,

quer seja na forma de enolato, pode dissolver-se, parcialmente, na fase aquosa básica. Assim sendo, por exemplo para reações de alquilação de tais substratos, em sistema CTF-LL, qualquer dos dois mecanismos apresentados anteriormente poderia ser formulado, sendo a espécie aniônica transportada diretamente para a fase orgânica ou através de uma interface. No entanto, para as mesmas reações de ácidos orgânicos com pKa entre 22 e 25, como por exemplo a fenilacetoneitrila, segundo Makoska¹¹ apenas o mecanismo interfacial seria operante. Assim, a desprotonação ocorreria na interface, com subsequente transporte para a fase orgânica, onde o enolato, associado ao catalisador, reagiria com o eletrófilo (**Figura 5**).

FIGURA 5. Modelo mecanístico proposto por Makoska¹¹ para a alquilação de ácidos orgânicos fracos.

1.2.1. Catálise de Transferência de Fase Assimétrica (CTFA)

Uma das principais motivações para o desenvolvimento de vários processos envolvendo síntese assimétrica tem sido o forte crescimento do mercado de fármacos quirais. Assim, enquanto as vendas mundiais de fármacos enantiopuros atingiam, em 1993, a casa dos 35 bilhões de dólares, um significativo aumento deste total (27%) foi registrado no ano de 1994^{12,13}. Este crescimento tem sua causa central no reconhecimento de que a utilização

de fármacos na sua forma enantiopura evita efeitos colaterais característicos do racemado e maximiza sua eficácia. Um exemplo deste último aspecto é o do (S)-(+)-Ibuprofen, medicamento anti-inflamatório que atinge concentrações terapêuticas no sangue em 12 minutos, enquanto que, para o racemado, são necessários 30 minutos¹².

Três estratégias são comuns na síntese de um composto opticamente ativo¹⁴, quais sejam:

- (i) Transformação de precursores quirais, em geral substâncias naturais como α -aminoácidos, α -hidroxiácidos, etc.
- (ii) Separação de racemados através de resolução clássica, cristalização direta ou resolução cinética utilizando enzimas.
- (iii) Síntese assimétrica não catalítica ou catalisada por enzimas, complexos quirais ou substâncias quirais de menor peso molecular e com características específicas.

Nesta última categoria, tem se destacado o uso de catalisadores de transferência de fase quirais que, em sua maioria, são derivados de alcalóides da *Cinchona*, que é um gênero de aproximadamente 25 espécies na família das Rubiaceas.

Os alcalóides derivados da *Cinchona* são um dos mais importantes exemplos de terpenóides indólicos modificados, conhecidos como quinoléicos. Um número considerável de alcalóides está presentes na casca do tronco das várias espécies de *Cinchona*, porém quatro deles somam de 30 a 60% da quantidade total. São eles a quinina, a quinidina, a cinchonina e a cinchonidina. Tais compostos são constituídos por dois pares de diastereoisômeros. A quinina e a quinidina possuem configurações opostas quanto aos dois centros

estereogênicos. A cinchonidina e a cinchonina também apresentam configurações opostas e diferem das anteriores por não apresentarem o grupo metoxila ligado ao anel quinolínico (**Figura 6**). A quinina é usualmente o maior componente (metade para 2/3 do conteúdo de alcalóides), mas as proporções dos alcalóides variam de acordo com a espécie da planta¹⁵.

FIGURA 6. Alcalóides derivados da *Cinchona*.

Os alcalóides derivados da *Cinchona* possuem uma estrutura única, que consiste em três unidades moleculares básicas: um anel aromático quinolínico, um anel quinuclidínico (uma amina terciária) e um grupo metínico hidroxilado, como elo de união entre os dois anéis mencionados (**Figura 7**).

FIGURA 7. As três unidades básicas dos alcalóides derivados da *Cinchona*.

Os alcalóides derivados da *Cinchona* têm sido amplamente utilizados em CTF assimétrica, em função de seu baixo custo, disponibilidade em ambas as formas pseudo enantioméricas e a possibilidade de modificação estrutural, gerando variados catalisadores de transferência de fase.

Os primeiros catalisadores derivados da *Cinchona* aplicados com sucesso em catálise de transferência de fase são os chamados catalisadores da primeira geração (**Figura 8**), em que o nitrogênio quinuclidínico era substituído por grupos benzila com um substituinte R ligado ao anel aromático, que poderia ser H, ou grupos atraentes ou repelentes de elétrons.

FIGURA 8. Catalisadores de primeira geração

Dentre esses catalisadores, o brometo de N-(p-trifluorometilbenzil) cinchonínio (**1**) foi utilizado com sucesso na alquilação da 6,7-dicloro-5-metóxi-2-fenil-1-indanona, em sistema de CTF-LL, Neste trabalho, datado de 1984, Dolling *et al.*¹⁶, obtiveram o composto α -metilado em 95% de rendimento e 92% de excesso enantiomérico (**Esquema 1**).

Esquema 1

O modelo mecanístico proposto para explicar a estereosseletividade observada baseou-se em uma interação de três pontos (duas interações do tipo $\pi-\pi$ e uma ligação de hidrogênio) entre o catalisador e o enolato formado. O nucleófilo, associado ao catalisador enantiopuro, reagiria com o eletrófilo pela face livre *Re*, gerando preponderantemente, o composto alquilado de configuração definida. (**Figura 9**)

FIGURA 9. Modelo para o par iônico formado pela 6,7-dicloro-5-metóxi-2-fenil-1-indanona e o brometo de N-trifluorometilbenzil cinchonínio.

Cinco anos mais tarde, catalisadores semelhantes (**2** e **3**) foram utilizados com sucesso por O'Donnell e col.¹⁷ em reações de alquilação

assimétrica de uma imina do éster tert-butilico da glicina (**4**), em condições de CTF (**Esquema 2**). Esta reação servirá de modelo, nesta Introdução, para a comparação dos vários catalisadores utilizados em CTF assimétrica.

Esquema 2

Nos anos que se seguiram, foram empregados catalisadores cada vez mais eficientes na indução de assimetria, que são considerados catalisadores de segunda geração. Assim, no mesmo ano, Lygo *et al.*¹⁸ e Corey *et al.*¹⁹, independentemente, desenvolveram os sais de *Cinchona* N- antracenilados, quais sejam :N-9-(antracenilmetil) cinchonínio (**5**), N-9-(antracenilmetil)cinchonidínio (**6**) e 0-alil-N-9-(antracenilmetil) cinchonidínio (**7**) (**Figura 10**). A utilização destes novos catalisadores, nas reações de alquilação da imina da glicina resultou em enantioseletividade maior que a obtida com os análogos N-benzilados (**Esquema 3 e 4**).

FIGURA 10. Catalisadores de segunda geração

Esquema 3

Esquema 4

Em um artigo seminal para a formulação de modelos de atuação dos catalisadores N-metilantracenilados, Corey e col.¹⁹ sugeriram que se imaginasse o nitrogênio quinuclidínico no centro de um tetraedro (**Figura 11**), em que três das faces (F1, F3 e F4) estariam impedidas para o acesso do enolato da imina **4**. Assim, o grupo metilantracênico impediria o acesso a F1, o grupo O-alila impediria o acesso a F3 e o anel quinuclidínico bloquearia F4. A face livre, F2, acomodaria o enolato que, por sua vez, teria a face *re* bloqueada pelo anel quinolírico.

FIGURA 11. Modelo proposto por Corey e col.¹⁹ para a interação do catalisador **7** com o enolato de **4**.

À procura de uma melhoria na performance dos catalisadores existentes, Jew e col.^{20a}, em 2001, prepararam novos catalisadores diméricos de sais de cinchonidínio, os dibrometos de α,α -bis[O(9)-alilcinchonidínio]-o,-m ou p-xileno (**8-10**, **Figura 12**), em que um grupo fenila é inserido como espaçador entre as duas porções quinuclidínicas. Tais catalisadores, quando utilizados em reações de alquilação da imina da glicina, apresentaram resultados de excesso enantiomérico que permitiram estabelecer a seguinte ordem de eficiência na indução assimétrica da reação citada : **8** > **9** > monômero análogo > **10**.

FIGURA 12. Catalisadores da terceira geração

Jew e col.^{21,22} também desenvolveram outros dois catalisadores, **11** e **12** (**Figura 13**) que, quando utilizados na alquilação assimétrica da imina **4**, permitiram reduzir a quantidade de catalisador utilizada (3 mol% para o catalisador **11**) e atingir excessos enantioméricos superiores a 99%.

FIGURA 13. Catalisadores trimérico (**11**) e com espaçador naftílico (**12**).

A maior eficiência de catalisadores diméricos ou triméricos foi atribuída ao bloqueio de duas das faces do tetraedro centrado no nitrogênio quinuclidínico. Este bloqueio seria máximo para substituintes em posição meta do espaçador fenílico (**Figura 14**) ou nas posições 2,7- do espaçador naftílico.

FIGURA 14. Modelo de interação do enolato de **4** com o catalisador **11**.

Os catalisadores ditos de quarta geração, derivadas de alcalóides da *Cinchona*, possuem grupos metilarila, ligados ao nitrogênio quinuclidínico, com grupos com diferentes efeitos eletrônicos nas posições *orto*-, *meta*- e *para*- do anel benzênico. A **Figura 15** ilustra alguns resultados de excesso enantiomérico obtidos para a benzilação do substrato **4**, sob condições de CTF, empregando tais catalisadores²³.

X = H F CH ₃ OCH ₃ NO ₂	% ee		
	<i>ortho</i> (2')	<i>meta</i> (3')	<i>para</i> (4')
H	74	74	74
F	89	70	75
CH ₃	59	62	73
OCH ₃	74	71	80
NO ₂	81	78	80

FIGURA 15. Catalisadores de quarta geração

Um fato a notar é o efeito de um átomo de flúor, na posição *orto*- do substituinte metilbenzílico, que se reflete em um %ee maior do que aquela gerada por um catalisador análogo, contendo um átomo de hidrogênio na mesma posição. Tal incremento de estereosseletividade foi atribuído a um enrijecimento conformacional, resultante da formação de uma ligação de hidrogênio entre o átomo de flúor, uma molécula de água e o oxigênio do grupo O-alila do catalisador (**Figura 16**).

FIGURA 16. Estrutura de um sal de cichonidínio fluorado na posição 2' do grupo metilarila

Efetivamente, tal hipótese parece ser confirmada²⁴ pelo fato de catalisadores, portadores de grupos N-óxido (**13**) e ciano (**14**) na posição 2' do anel aromático, produzirem resultados melhores em termos de estereosseletividade do que catalisadores análogos (**15** e **16**). Assim, os grupos N-óxido e ciano seriam também responsáveis pelos mesmo tipo de interação ilustrada na **Figura 16**, com conseqüente priorização de uma conformação favorável à interação com o enolato.

FIGURA 17. Catalisadores de quarta geração, com substituintes formadores de ligação de hidrogênio e seus análogos.

1.3. A utilização da Ressonância Magnética Nuclear para discriminação quiral.

O crescente desenvolvimento de metodologias sintéticas enantiosseletivas, cada vez mais eficientes e conduzindo a produtos enantiomericamente enriquecidos, com importantes aplicações farmacêuticas ou químicas, exige que, em paralelo, sejam desenvolvidos métodos confiáveis para a determinação da configuração absoluta e/ou excesso enantiomérico de tais produtos.

Para a determinação da configuração absoluta de tais produtos, são frequentemente utilizadas a cristalografia por raios-X e os métodos quirópticos, como a rotação óptica e o dicroísmo circular. As técnicas de cromatografia líquido/gasosa (CG) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), ambas com a utilização de colunas cromatográficas quirais, se constituem em ferramentas importantes para a determinação do excesso enantiomérico obtido em determinada reação. Contudo, a técnica de RMN de ^1H e de ^{13}C , utilizando agentes de discriminação quiral (ADQs), também vem sendo objeto de intensa investigação, visto suas vantagens de ser uma técnica de alta precisão, versátil, rápida e não-destrutiva²⁵.

Em experimentos de RMN, enantiômeros, em um meio aquiral, não são distinguíveis, visto que as ressonâncias dos núcleos enantiotópicos são isocrônicas. No entanto, em um espectro de RMN, os sinais de diastereoisômeros ou complexos diastereoméricos podem apresentar deslocamentos químicos distintos. Uma forma utilizada para tornar distintos os sinais correspondentes a enantiômeros é promover sua associação a uma substância de configuração definida. Formar-se-ão assim, novos compostos, de composição definida e permanente, como por exemplo sais diastereoméricos, ou complexos diastereoméricos, caso a associação seja estabelecida via interações mais fracas.

As substâncias de configuração definida que são utilizadas recebem nomes específicos, de acordo com a forma de atuação. Os assim chamados *agentes quirais de derivatização*, promovem a formação de novos compostos, em geral sob a forma de diastereoisômeros, cuja proporção molar é a mesma que existe entre os enantiômeros que lhes deram origem. Para determinar tal

relação, escolhem-se um ou mais sinais que apresentem deslocamento químico distinto para cada diastereoisômero e determina-se o quociente das integrações dos sinais equivalentes para cada estereoisômero. Para a formação de complexos diastereoméricos, utilizam-se os chamados *agentes quirais de deslocamento* ou os *agentes quirais de solvatação*²⁵. Os primeiros, derivados de európio, praseodímio ou itérbio, possuem a propriedade de formar complexos de maior ou menor estabilidade, em função da configuração eletrônica do lantanídeo e dos grupos funcionais presentes no substrato racêmico ou enantiomericamente enriquecido a ser resolvido²⁶. Os segundos atuam via formação de interações do tipo $\pi-\pi$ e ligações de hidrogênio e incluem uma grande variedade de funcionalidades. Genericamente, neste trabalho chamaremos qualquer dos agentes mencionados de “**agente de discriminação quiral**” (ADQ).

1.3.1. Agentes de derivatização quiral

Os agentes quirais de derivatização são amplamente utilizados para a técnica de RMN e muitas vezes são preferidos por formarem compostos diastereoméricos em contraste com os complexos diastereoméricos que existem em equilíbrio na solução, e cuja interconversão é rápida quando comparada à escala de tempo do fenômeno da ressonância magnética nuclear. Tais ADQs devem ser enantiopuros, sendo os mais utilizados os mostrados na **Figura 18**.

FIGURA 18. Principais agentes quirais de derivatização.

Dentre os agentes quirais de derivatização, o mais amplamente usado é o ácido α -metoxi- α -trifluorometil fenil acético (MTPA), que por ter sido introduzido por Mosher em 1969, é muito conhecido como reagente de Mosher. É muito eficiente, pois por não possuir hidrogênio em posição alfa ao grupo carboxílico a racemização durante a derivatização torna-se impossível. O reagente de Mosher reage rapidamente com alcoóis primários e secundários ou aminas formando ésteres ou amidas diastereoméricos, que podem ser analisados por RMN de ^1H ou ^{19}F ²⁵.

Em muitos casos, a magnitude dos deslocamentos químicos de não-equivalência com MTPA e outros agentes análogos pode ser melhorada com a adição de um reagente de deslocamento aquiral derivado de lantanídeo, como $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (fod= 6,6,7,7,8,8,8-heptaflúor-2,2-dimetil-3,5-octanodiona)²⁶.

1.3.2. Agentes de deslocamento quiral

Os reagentes de deslocamento quiral a base de lantanídeos se complexam reversivelmente com uma grande variedade de compostos orgânicos. A adição de reagentes quirais de deslocamento a compostos orgânicos pode resultar em deslocamentos dos sinais de ressonância para maior ou menor frequência, sendo a sua magnitude determinada pela distância entre o hidrogênio cujo sinal se observa e um grupo doador associado ao reagente de deslocamento²⁵. A diferença de constantes de estabilidade dos complexos diastereoméricos, formados com os enantiômeros dos substratos, gera diferentes deslocamentos químicos para os sinais dos antípodos correspondentes²⁶.

Os principais reagentes dessa classe são derivados da cânfora natural, sendo muitos dos quais disponíveis comercialmente (**Figura 19**).

Grupo L em LnL_3	Lantanídeo	Abreviação ^a
	Eu	Eu[pvc] ₃
	R = CF ₃ { Eu Pr Yb	{ Eu[tfc] ₃ Pr[tfc] ₃ Yb[tfc] ₃ }
	R = C ₃ F ₇ { Eu Pr Yb	{ Eu[hfc] ₃ Pr[hfc] ₃ Yb[hfc] ₃ }
	Eu	Eu[dcm] ₃

^a pvc = canforato de d-pivaloila, tfc = canforato de d-trifluorohidroximetileno, hfc = canforato de d-heptafluorohidroximetileno; dcm = metanato de d-dicamfoila

FIGURA 19. Principais agentes quirais de deslocamento

Muitos trabalhos e revisões têm compilado detalhes das aplicações dos reagentes quirais de deslocamento²⁵⁻²⁸. A grande maioria envolve análises de RMN de ^1H , mas é também utilizada a RMN de outros núcleos, tais como ^{13}C , ^{19}F e ^{31}P .

1.3.3 Agentes de solvatação quiral

Agentes de solvatação quiral formam complexos de solvatação diastereoméricos com os enantiômeros de substratos quirais. Tais complexos, à semelhança dos formados com os agentes quirais de deslocamento, existem em equilíbrio e sua interconversão é rápida quando comparada com a escala de tempo da RMN. Em uma solução do substrato racêmico, ou enantiomericamente enriquecido, com o agente de solvatação quiral, haverá também o solvente aquiral e os sinais observados de ressonância para cada complexo diastereomérico terão um deslocamento químico que corresponderá à média populacional dos deslocamentos químicos para os solvatos quirais e aquirais, que também se interconvertem rapidamente²⁵.

A principal dificuldade do emprego de agentes quirais de solvatação é a tendência dos valores de deslocamento químico de não equivalência serem pequenos, porém com o uso de equipamentos de RMN com magnetos supercondutores essa dificuldade pode ser facilmente resolvida.

Cabe ressaltar que, mesmo no caso do emprego de um agente derivatizante, caso este esteja em excesso, a técnica deverá ser considerada como o emprego de um agente de quiral de solvatação. Um exemplo ilustrativo desta situação experimental é a do trabalho de Fulwood e Parker²⁹, em que

foram preparadas misturas de uma diamina (**17**), com ácidos carboxílicos (**18-22**) (**Figura 20**), na proporção ácido : amina 1 : 2, e seus espectros de RMN de ¹H registrados. Os resultados obtidos por aqueles autores estão apresentados na **Tabela 1**, em que $\Delta\delta H$ se refere à diferença de deslocamento químico entre os complexos diastereoméricos.

FIGURA 20. Alguns compostos estudados por Fulwood e Parker²⁹

TABELA 1. Valores de $\Delta\delta H$ para os complexos diastereoméricos de **17** com os ácidos **18-22**.

Ácido	Hidrogênio Observado	$\Delta\delta H$ (ppm)	Solvente
18	2-H	0,17	C ₆ D ₆
19	2-Me	0,27	CDCl ₃
20	2-H	0,19	CDCl ₃
21	2-H	0,10	CDCl ₃
22	H _S /H _R	0,14	CDCl ₃

Em geral, cinco fatores influenciam a observação de não equivalência de grupos dos complexos diastereoméricos formados, quais sejam: (i) a natureza do substrato racêmico ou enantiomericamente puro, (ii) a polaridade do solvente, (iii) a concentração do substrato e (iv) a concentração do agente quiral de solvatação e sua relação com a concentração do substrato e (v) a temperatura.

A dependência da anisocronia com a temperatura e com a estequiometria é ilustrada por outros resultados obtidos por Fulwood e Parker²⁹ e ilustrados na **figura 21**.

FIGURA 21. (A) dependência da diferença de deslocamento químico para os dois enantiômeros de (18), com a temperatura. (B) dependência da diferença de deslocamento químico para os dois enantiômeros de (19) com a estequiometria amina : ácido (17 : 19).

Em outro relato da literatura, Benson *et al*³⁰ observaram que era possível determinar o excesso enantiomérico da diamina (23), utilizando o ácido (*R*)-mandélico como agente de derivatização quiral. A separação entre os sinais dos hidrogênios metílicos da amina, complexada com o ácido (*R*)-mandélico, foi de 0,046 ppm, para uma estequiometria amina : ácido de 1 : 1,6. (Figura 22)

FIGURA 22 . Espectro de RMN de ^1H para 23 (ee = 29%) em presença do ácido (*R*)-mandélico.

Outro exemplo interessante de emprego de agente quiral de solvatação para a resolução de enantiômeros, por RMN de ^1H , foi apresentado por Pirkle e Sikkenga³¹. Naquele caso, misturas não racêmicas de γ -benzil- γ -metilbutirolactonas (**24-26**) (**Figura 23**), enriquecidas com o enantiômero de configuração (S), foram analisadas em presença de excesso do agente quiral de solvatação (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol. Nos espectros assim registrados, foram observados sinais não equivalentes para os hidrogênios metílicos e para os hidrogênios metilênicos dos dois enantiômeros, sob a forma de complexos diastereoméricos com o solvente. A adição do reagente de deslocamento aquiral $\text{Eu}(\text{fod})_3$ à solução, provocou um deslocamento no mesmo sentido, mas de magnitude diferente para cada um dos sinais relativos ao mesmo grupo de prótons. Tal deslocamento foi mais pronunciado para o complexo formado com o enantiômero (S), o que foi atribuído a uma diferença na constante de associação dos dois complexos (*R*)-(-)solvente/(*R*)-lactona e (*R*)-(-)solvente/(*S*)-lactona. Por outro lado, a magnitude de tal efeito seguiu a seguinte ordem : **24>25>26**.

- 24** X = NO₂, Y = NO₂
25 X = H, Y = NO₂
26 X = NO₂, Y = H

FIGURA 23. Lactonas estudadas por Pirkle e Sikkenga³¹.

Este último resultado foi atribuído à existência de uma interação $\pi-\pi$ entre o anel antranila do solvente e o grupo arila da lactona. Observando as possíveis estruturas dos dois complexos diastereoméricos, pode-se observar que o solvato de configuração *RR* pode apresentar três interações (uma $\pi-\pi$ e duas ligações de hidrogênio), enquanto que no solvato de configuração *RS* está ausente a interação $\pi-\pi$. Isto faria com que tal complexo seja mais lábil e possa ser facilmente rompido pela ação do $\text{Eu}(\text{fod})_3$.

FIGURA 24. Solvatos formados por **24** e (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol

A adição de uma espécie aquiral derivada de lantanídeo a complexos diastereoméricos foi também empregada por Wenzel e col.³². Neste caso, foi preparada uma mistura enantiomericamente enriquecida de metil *p*-tolilsulfóxido (com preponderância do isômero de configuração (*R*)) e a ela foi adicionado excesso de (*R*)-(+)-*N*(1-(1-Naftil)trifluoroacetamida. Quando se registrou o espectro de RMN de ^1H dessa mistura, verificou-se a não equivalência dos sinais dos hidrogênios do grupo metila ligado ao grupo SO. Pela adição do reagente $\text{Eu}(\text{fod})_3$ a diferença entre os deslocamentos químicos

aumentou, sendo que o deslocamento do sinal referente ao solvato *RR* foi maior, demonstrando que a interação do agente quiral de solvatação com o isômero *S* do sulfóxido era mais forte.

Esta metodologia para a avaliação qualitativa da força da interação baseia-se nos seguintes equilíbrios:

em que, *S* = substrato racêmico ou escalêmico

AQS = agente quiral de solvatação

L = derivado aquiral de lantanídeo

Ambos os equilíbrios são rápidos com relação à escala de tempo da RMN e cada sinal resulta da média dos valores de deslocamento químico para as espécies *S*, *AQS-S* e *L-S*.

As constantes de associação das duas espécies enantioméricas com *L* tem o mesmo valor, mas as constantes de associação de cada enantiômero com o solvente quiral são diferentes. Assim sendo, teremos :

$$\begin{array}{cc} \frac{[L(R)S]}{[AQS-(R)S] + [(R)S]} & \frac{[L(S)S]}{[AQS-(S)S] + [(S)S]} \\ \mathbf{A} & \mathbf{B} \end{array}$$

No caso de o enantiômero (*S*) estar menos associado ao *AQS*, *A* será menor do que *B* e vice-versa.

Em dois trabalhos bastante similares, Hanna e col.³³, demonstraram a influência da relação molar entre o *AQS* e o substrato sobre a resolução quiral.

Assim, Hanna e Lau-Cam^{33a} observaram, no espectro de RMN de H de uma mistura de treo-metilfenidato de metila (**27**) racêmico, na presença de (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol, em CDCl₃, sinais distintos para os hidrogênios metílicos do grupo éster dos dois solvatos (**Figura 25**).

FIGURA 25. Sinais de RMN de H para os solvatos formados por **27** e (S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol.

A função da diferenças nos deslocamentos químicos ($\Delta\Delta\delta$) para os dois solvatos, com a relação molar AQS/**27** mostrou-se crescente até determinado valor, a partir do qual permaneceu inalterada (**Figura 26**).

FIGURA 26. Variação das diferenças de deslocamento químico ($\Delta\Delta\delta$) para os hidrogênios metílicos do grupo éster do treo-fenidato de metila, em CDCl₃, com o aumento da relação molar (S)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol / **27**

Analogamente, para os solvatos de (*R*)-(+)- e (*S*)-(-)-propanolol (**28**) com (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol, Hanna e Evans^{33b} observaram um comportamento análogo, sendo as ressonâncias observadas as dos hidrogênios metílicos do substrato (dubletos). (**Figuras 27 e 28**)

FIGURA 27. Espectro de RMN de uma mistura enriquecida com o estereoisômero R de **28** e (*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol

FIGURA 28. Gráfico do deslocamento diferencial ($\Delta\Delta\delta$) para hidrogênios metílicos dos solvatos formados pelo propanolol racêmico e (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol, versus a relação molar AQS/ **28**

1.3.4. Alcalóides e seus derivados como discriminadores quirais

Os alcalóides derivados da *Cinchona*, em especial a quinina e seus derivados, têm sido muito utilizados para a determinação de excessos enantioméricos de compostos pertencentes a várias funcionalidades, como por exemplo: α -hidróxi ésteres^{34,35}, mono- e di-hidróxi-hidróxi-fosfonatos³⁶⁻³⁹ (RMN de P-31), hidróxi-fosfonatos trifluorometilados^{40,41} (RMN de ¹⁹F), bis-naftóis⁴² amidas, ésteres, β -aminoésteres⁴³, etc.

A estrutura química complexa da quinina (um grupo alcoólico secundário, dois átomos de nitrogênios básicos e um sistema heteroaromático) faz com que esta molécula seja capaz de interagir com antípodas ópticas de várias classes de compostos orgânicos, o que a torna potencialmente útil como agente de discriminação quiral (**ADQ**) ou em alguns casos, mais especificamente como agentes de solvatação quiral (**AQS**). A capacidade de alcalóides gerarem não equivalência foi descrita, originalmente, em um artigo datado de 1969, em os autores demonstraram que os espectros de RMN de ¹H, em CDCl₃, da (-) di-hidroquinina, da di-hidroquinina racêmica e de uma mistura de enantiômeros que difere da proporção 1 :1, são claramente diferentes, sugerindo que esta molécula pode gerar sua própria não equivalência em espectros de RMN. No caso de uma mistura escalêmica, observaram a duplicação dos sinais, atribuíveis a determinados hidrogênios, sendo a área de cada componente proporcional à quantidade relativa de cada enantiômero⁴⁴.

A título ilustrativo, passaremos a detalhar alguns trabalhos em que a quinina ou seus derivados foram utilizados para discriminação quiral.

Em 2003, Kafarski e Lejczak³⁸, utilizaram a quinina para determinar o excesso enantiomérico de cada um dos estereoisômeros *eritro*- e *treo*- de 1,2-di-hidroxietanofosfonatos, obtidos pela hidrólise de trans-1,2-epóxi fosfonatos. (**Esquema 5**)

Esquema 5

Para tanto, foram efetuadas misturas dos vários fosfonatos com quinina, em várias proporções, e registrados os seus espectros de RMN de ³¹P. A melhor resolução foi obtida para a proporção quinina / fosfonato de 1:4 e para concentração de fosfonato 12 mg/mL. Os valores de $\Delta\delta$ variaram entre 0,041 a 0,177 ppm para os isômeros *treo* dos vários 1,2-di-hidroxietano fosfonatos e de 0,030 a 0,120 ppm para os correspondentes isômeros *eritro*.

Na **Figura 29** são apresentados os espectros de RMN de ^{31}P de um dos 1,2-di-hidróxi-fosfatos sintetizados, sendo o da esquerda registrado na ausência da quinina e o da direita na presença do alcalóide.

FIGURA 29. Espectros de RMN de ^{31}P , para os isômeros eritro (a) e treo (b) do 1,2-di-hidróxi- (m-metilfenil)etanofosfonato.

Em um artigo mais recente⁴¹, quatro alcalóides derivados da Cinchona foram utilizados para determinação da composição enantiomérica de ésteres dos ácidos 3,3,3-trifluorometil 2-arylpropanóico 4,4,4-trifluorometil 3-arylbutanóico, além de α -aryl- α -trifluorometil carbinóis, todos contendo, no mesmo carbono, os grupos hidróxi e trifluorometila. Para tanto, os autores utilizaram a técnica de RMN de ^{19}F . A **Figura 30** ilustra os resultados de separação com o uso de quatro diferentes alcalóides, para o caso de um dos α -hidróxiésteres trifluorados estudados, sendo os espectros de RMN de ^{19}F registrados em CDCl_3 a 25°C .

FIGURA 30. Ressonâncias dos núcleos de F do grupo CF_3 , por RMN de ^{19}F , (a) na ausência de alcalóide; (b) na presença de cinchonina, (c) na presença de cinchonidina, (d) na presença de quinina, (e) na presença de quinidina

Quando aplicado a amostras enantiomericamente enriquecidas, o método mostrou ser eficiente, mesmo no caso em que o excesso enantiomérico se aproximava de 100%. Também foi observado que a razão molar do alcalóide com relação à amostra era de grande importância para a eficiência da separação, sendo que a separação dos sinais não foi satisfatória quando o composto trifluorometilado estava em excesso. Assim, era necessário empregar, no mínimo, uma relação molar de 3:1 (alcalóide:substrato).

Para ilustrar o uso de derivados da quinina como discriminadores quirais, citaremos o trabalho de Salvatori e col.⁴³, que prepararam carbamoil derivados da quinina (**29-32**) por derivatização do grupo vinila ligado ao anel quinuclidínico (**Figura 31**).

FIGURA 31. Alguns carbamoil derivados da quinina.

Estes novos derivados foram utilizados frente a uma série de funcionalidades orgânicas, sendo eficientes para a discriminação enantiomérica de ácidos, álcoois, aminas e derivados de aminoácidos. A título exemplificativo, apresentaremos, na **Figura 32**, os resultados obtidos para o composto **33**, em mistura com cada um dos quatro carbamoil derivados.

FIGURA 32. Espectros de RMN de ^1H , na região correspondente aos sinais dos hidrogênios arílicos do composto **33**, em presença de quantidade equimolar de carbamoil derivados da quinina.

Para que se possa compreender quais as bases moleculares para a boa performance da quinina como agente de discriminação quiral, é preciso que se conheçam as possíveis conformações desse alcalóide e suas populações relativas em solução. Assim sendo, o próximo tópico relata algumas conclusões da literatura a esse respeito.

1.3.5. A conformação preferencial da quinina e de sais de quinínio

A análise conformacional da quinina e seus derivados foi efetuada por duas técnicas, uma computacional⁴⁵, utilizando os métodos semi-empíricos PM3, AM1 e programas de mecânica molecular para determinar confôrmeros correspondentes a mínimos de energia, e outra, em que experimentos de NOESY e NOE diferencial permitiram investigar a proximidade de determinados grupos na molécula e, portanto, as conformações correspondentes⁴⁶⁻⁴⁹. A seguir, passaremos a detalhar as conclusões a que se chegou pelo emprego desta última técnica, já que se referem ao equilíbrio conformacional em solução e que, portanto é mais adequado à proposição de modelos de atuação de catalisadores de transferência de fase no meio reacional.

Estudando o efeito aumento de NOE, pela irradiação seletiva de hidrogênios da quinina e da cinchonidina, (alcalóides de mesma configuração nos carbonos 8 e 9), Wynberg e col.⁴⁶ concluíram que a quinina, dissolvida em benzeno ou clorofórmio adota uma única conformação, chamada aberta por apresentar o par eletrônico do nitrogênio quinuclidínico voltado para longe do anel quinolínic. No entanto, cerca de 10 anos mais tarde, Bürgi e Baiker⁴⁷,

realizando o mesmo tipo de experimento para a cinchonidina, dissolvida em acetona, concluíram que tal alcalóide existe, em solução, sob a forma de dois confôrmeros em equilíbrio (**Figura 33**).

FIGURA 33. Equilíbrio conformacional para a quinina e derivados.

Tais conclusões basearam-se nos seguintes resultados (**Tabela 2**):

TABELA 2. Resultados de aumento de NOE para hidrogênios da quinina e cinchonidina.

Par de Hs	H1-H11	H1-H9	H5-H16	H5-H9	H5-H8	ref.
Efeito	+	+	+	+	+	47
	+	nr	no	+	+	46
Confôrmero	aberto	fechado	fechado	aberto	aberto e fechado	

nr = não relatado ; no = não observado

Quanto à posição do equilíbrio conformacional, Bürgi e Baiker⁴⁷ determinaram a população conformacional em diversos solventes, utilizando para tanto a seguinte expressão:

$$^3J_{H8-H9 \text{ experimental}} = \sum P_i ^3J_{H8-H9 (i)}$$

Pi = população conformacional

Adotando-se os valores de $^3J_{H8-H9}$ de 9,5 e 1,7⁵⁰ para as conformações aberta e fechada e aplicando a expressão acima, os autores apresentaram os seguintes resultados, para o equilíbrio conformacional para a cinchonidina dissolvida em solventes de diferente constante dielétrica (**Tabela 3**) :

TABELA 3. Constantes de acoplamento vicinal para a cinchonidina e populações dos conformes aberto e fechado, em diferentes solventes.

Solvente	ϵ	$^3J_{H8-H9}$	P _{aberto}	P _{fechado}
Benzeno	2,28	5,0	0,58	0,42
Tolueno	2,43	4,1	0,70	0,30
Éter etílico	4,3	4,0	0,71	0,29
THF	7,6	4,7	0,62	0,38
Acetona	20,7	6,4	0,40	0,60
DMF	36,7	7,0	0,33	0,67
DMSO	40,0	7,5	0,27	0,73
Água	78,5	7,2	0,30	0,70
Etanol	24,3	3,5	0,77	0,23

Como se pode observar, o aumento da polaridade do solvente favorece a conformação fechada, à exceção do solvente etanol, o que foi atribuído à formação de uma ligação de hidrogênio entre o grupo OH do

solvente e o nitrogênio quinuclidínico do soluto, promovendo a estabilização do confômero aberto.

Os mesmo autores observaram que a protonação do nitrogênio quinuclidínico da cinchonidina favorece a conformação aberta. Em concordância com este resultado, Uccello-Barretta e col.⁴⁸ concluíram que para o sal cloreto de N-benzil quinínio, dissolvido em clorofórmio, prepondera a conformação aberta.

Cabe ressaltar que, tanto para a quinina^{49, 51} como para o cloreto de N-benzilquinínio⁴⁸, além dos dois confômeros preferenciais, existem, em solução, dímeros resultantes de auto-agregação, cuja concentração será tanto maior quanto mais concentrada a solução. Tais dímeros possuem estrutura semelhante, resultante da formação de uma ligação de hidrogênio entre o grupo OH de um dos monômeros e o nitrogênio quinolínico do outro, como mostrado na **Figura 34**, para a quinina.

FIGURA 34. Conformação do dímero da quinina.

Chemical structure 34 is a complex molecule featuring a quinoline ring system. The quinoline has a methoxy group (MeO) at the 6-position and a nitrogen atom at the 8-position. A side chain is attached to the 4-position of the quinoline, consisting of a chiral center bonded to an RO group (wedge bond), a hydrogen atom (dotted bond, labeled H8), and a hydrogen atom (solid bond, labeled H9). This chiral center is further connected to a bicyclic system, specifically a 1,2,3,4,5,6-hexahydro-1H-indole, which has an R' group attached to its 2-position.

Chemical structure 35 is a linear molecule consisting of a benzene ring attached to a chiral center. This chiral center is bonded to a hydroxyl group (OH) and a hydrogen atom, and is connected via a methylene group to a nitrogen atom. The nitrogen atom is part of an amide linkage, connected to a carbonyl group (C=O), which is further connected to a benzene ring substituted with two nitro groups (NO₂) at the 3 and 5 positions.

FIGURA 35. Pares (*R*)-35 / 34 e (*S*)-35 / 34, com o 34 nas conformações fechada e aberta, respectivamente.

CAPÍTULO 02 - RESULTADOS, DISCUSSÕES E CONCLUSÕES

A catálise de transferência de fase assimétrica se constitui em uma metodologia com grande potencial para aplicações industriais, em virtude do baixo custo dos catalisadores mais comumente empregados, na sua maioria derivados de alcalóides da *Cinchona* ou da *Efedra*. No entanto, assim como para outros organocatalisadores, a investigação das bases moleculares que comandam a capacidade de estereosseleção de tais compostos se constitui em um campo de pesquisa atual e desafiador.

Cabe ressaltar que a compreensão do mecanismo de interação de tais catalisadores com diferentes substratos poderia guiar a escolha do melhor catalisador para cada caso, evitando um grande número de experimentos aleatórios.

Em nosso trabalho, optamos por investigar a interação de alguns desses catalisadores com substratos de diferentes funcionalidades, empregando a técnica da ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H). Como relatado na Introdução deste trabalho, esta técnica é bastante poderosa para distinguir solvatos diastereoméricos, que devem apresentar sinais com diferentes deslocamentos químicos para um mesmo tipo de hidrogênio presente na molécula.

2.1. Associação via RMN de ^1H , entre substratos carbonílicos e carboxílicos com alcalóides e seus derivados.

Alguns dos catalisadores mais comumente empregados em CTF assimétrica são comerciais e outros, como por exemplo o cloreto de N-metilntracenilcinchonidínio (**39**), são facilmente preparados pela N-alquilação

do alcalóide precursor. Em nosso laboratório, achavam-se disponíveis, dentre outros, o alcalóide quinina e quatro sais derivados de alcalóides e que, fundamentalmente, diferiam pela presença ou não de um grupo metoxila ligado ao anel quinolínico (**36** versus **38**), pela configuração dos centros estereogênicos 8 e 9 (**36** versus **37**) ou pelo substituinte ligado ao nitrogênio quinuclidínico (**38** versus **39**) (**Figura 36**).

FIGURA 36. Agentes de discriminação quiral utilizados neste trabalho.

Considerando o modelo de interação por três pontos, proposto na literatura¹⁵ para alcalóides da *Cinchona* e seus derivados, escolhemos estudar substratos, que em maioria, possuíssem pelo menos um anel aromático (passível de interação π - π com o alcalóide) e um grupo carbonílico, carboxílico

ou carbinólico (centro básico para a formação de ligação de hidrogênio com o grupo hidroxila ligado ao carbono 9 do alcalóide).

Os escolhidos foram os representados na **Figura 37**. A inclusão, em nossos estudos de dois aldeídos não aromáticos (**46,47**), se justifica para efeitos comparativos, como será discutido mais adiante. O substrato **48** foi escolhido para que pudesse ser investigada a sua interação com o alcalóide quinina, pois este alcalóide tem sido frequentemente utilizado para a discriminação quiral de álcoois racêmicos³⁴⁻⁴².

FIGURA 37. Substratos a serem testados frente aos agentes de discriminação quiral.

2.1.1 Substratos amídicos

2.1.1.1 *N,N*-difenil-2-fenilpropanamida (**40**)

A *N,N*-difenil-2-fenilpropanamida (**40**) foi a molécula escolhida para o maior número de experimentos com os agentes de discriminação quiral (quinina e **36 - 39**).

Na misturas com o ADQ cloreto de *N*-benzilquinínio (**36**), o substrato amídico foi utilizado nas concentrações de 5 e 7 mg/mL em CDCl₃. Para cada concentração, as razões molares ADQ/substrato variaram de 0,5 até 2,5, com incrementos de 0,5. A maioria dos espectros foi registrada à temperatura ambiente. No entanto, foram também realizadas análises à temperatura de -20°C. Neste último caso, não foi possível utilizar concentrações de amida superiores a 5 mg/mL da amida em CDCl₃, em função de sua baixa solubilidade, assim como a do ADQ. As razões molares utilizadas para ambas as temperaturas foram as mesmas.

Os espectros registrados foram analisados com foco no sinal do dubleto com deslocamento químico de cerca de 1,46 ppm, referente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao carbono alfa carbonílico. Os desdobramentos resultantes da interação entre a amida racêmica e o cloreto de *N*-benzilquinínio estão reproduzidos nas **Figuras 38, 39 e 40**

FIGURA 38. Extrato dos espectros de RMN de ^1H , obtidos em temperatura ambiente, para misturas, em CDCl_3 , da *N,N*-difeníl-2-fenilpropanamida (**40**), na concentração de 5mg/mL, com o cloreto de *N*-benzilquinínio (**36**).

FIGURA 39. Extrato dos espectros de RMN de ^1H , obtidos em temperatura ambiente, para misturas, em CDCl_3 , da *N,N*-difenil-2-fenilpropanamida (40), na concentração de 7mg/mL, com o cloreto de *N*-benzilquinínio (36).

FIGURA 40. Extrato dos espectros de RMN de ^1H , obtidos a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, para misturas, em CDCl_3 , da *N,N*-difetil-2-fenilpropanamida (**40**), na concentração de 5mg/mL, com o cloreto de *N*-benzilquinínio (**36**).

Como se pode observar, não há desdobramento de sinais em relações molares inferiores a 1,0 para misturas mantidas em temperatura ambiente. No entanto, quando os mesmos espectros foram registrados a baixa temperatura, foi possível observar desdobramento já na relação molar 0,5. Este resultado pode ser atribuído ao aumento, a baixa temperatura, da população da

conformação favorável à interação, ou à maior restrição à movimentação molecular, o que aumenta a população de espécies associadas no equilíbrio.

Com base nos valores da constante de acoplamento, foi possível determinar o valor do deslocamento químico atribuível a cada um dos complexos diastereoméricos e calcular o valor de $\Delta\delta$, em ppm, que se refere à diferença entre o deslocamento químico dos prótons metílicos de um dos enantiômeros, associado ao ADQ, em relação ao valor do deslocamento químico do substrato racêmico na ausência de ADQ.

O valor de $\Delta\delta$ é um parâmetro muito importante para se avaliar o comportamento de cada enantiômero em presença do ADQ nas várias razões molares, pois sua magnitude é indicativa da intensidade da interação da interação molecular.

Com base nos dados espectrais, foi também calculado o valor de $\Delta\Delta\delta$, em ppm, que é a diferença entre os valores de $\Delta\delta$ para os enantiômeros *R* e *S*, em associação com o ADQ e em determinada condição de concentração, estequiometria, temperatura e solvente. Esse valor é um importante indicativo de avaliação da separação entre os enantiômeros com a variação da razão molar.

A **Tabela 4** reúne os dados coletados e calculados a partir dos espectros registrados.

TABELA 4. Valores de δ (ppm), $\Delta\delta$ (ppm) e $\Delta\Delta\delta$ (ppm), para os complexos diastereoméricos do substrato *N,N*-difetil-2-fetilpropanamida (**40**), em mistura com o ADQ (**36**).

Auxiliar Quiral: Cloreto de <i>N</i> -benzilquinínio / Substrato: <i>N,N</i> -difetil-2-fetilpropanamida										
Razão Molar: Auxiliar Quiral/Substrato	Concentração = 5mg/mL (Tamb)					Concentração = 7mg/mL (Tamb)				
	δ (ppm), 1	δ (ppm), 2	$\Delta\delta$ (ppm), 1	$\Delta\delta$ (ppm), 2	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)	δ (ppm), 1	δ (ppm), 2	$\Delta\delta$ (ppm), 1	$\Delta\delta$ (ppm), 2	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)
0	1,4645	1,4645	0,0000	0,0000	0,0000	1,4645	1,4645	0,0000	0,0000	0,0000
0,5	1,4604	1,4604	0,0041	0,0041	0,0000	1,4575	1,4575	0,0070	0,0070	0,0000
1	1,4598	1,4553	0,0047	0,0092	0,0046	1,4584	1,4523	0,0060	0,0122	0,0062
1,5	1,4584	1,4512	0,0060	0,0133	0,0072	1,4570	1,4489	0,0075	0,0156	0,0081
2	1,4572	1,4488	0,0073	0,0157	0,0084	1,4546	1,4446	0,0098	0,0199	0,0100
2,5	1,4568	1,4475	0,0077	0,0170	0,0092	1,4521	1,4395	0,0123	0,0250	0,0126

Concentração = 5mg/mL (T-20°C)				
δ (ppm), 1	δ (ppm), 2	$\Delta\delta$ (ppm), 1	$\Delta\delta$ (ppm), 2	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)
1,4764	1,4764	0,0000	0,0000	0,0000
1,4722	1,4628	0,0042	0,0136	0,0093
1,4697	1,4531	0,0067	0,0234	0,0166
1,4671	1,4436	0,0093	0,0328	0,0235
1,4645	1,4396	0,0119	0,0398	0,0279
1,4625	1,4315	0,0139	0,0449	0,0310

Para que se pudesse confirmar inequivocamente a atribuição dos sinais observados para os dois solvatos diastereoméricos, decidimos preparar o substrato amídico em sua forma enantiomericamente pura, conforme metodologia descrita na página 112.

Tendo em mãos a (*R*)-*N,N*-difetil-2-fetilpropanamida, foi então possível atribuir um dos dubletos ao solvato resultante da associação do ADQ com o enantiômero *R* da amida. Para tanto, comparou-se os valores de δ dos dubletos no espectro do substrato racêmico na concentração de 5 mg/mL em CDCl_3 e na razão molar 2 amida : cloreto de *N*-benzil quinínio, com o valor de δ do dubleto obtido para o substrato *R*, nas mesmas condições. (**Figura 41**)

FIGURA 41. Espectros comparativos para os sinais dos hidrogênios metílicos da *N,N*-difenil-2-fenilpropanamida racêmica(superior) e enantiomericamente pura (inferior).

Assim sendo, os dados de $\delta 1$, $\Delta\delta 1$, $\delta 2$ e $\Delta\delta 2$, constantes da **Tabela 4**, devem ser atribuídos, respectivamente, aos solvatos formados com o enantiômero S e R da amida **40**.

Com a atribuição dos sinais dos espectros já efetuada para cada enantiômero e de posse dos valores de $\Delta\delta$ (ppm) e $\Delta\Delta\delta$ (ppm) apresentados na **Tabela 4**, foi possível construir gráficos $\Delta\delta$ versus a razão molar do ADQ, para duas concentrações de amida e em duas diferentes temperatura (**Figura 42**)

Figura 42. Valores de $\Delta\delta$ (ppm) versus a variação da razão molar de ADQ / substrato, (1) na concentração de 5 mg/mL e em temperatura ambiente, (2) na concentração de 7 mg/mL e em temperatura ambiente e (3) na concentração de 5 mg/mL e a -20°C

Para os gráficos da **Figura 42**, foi utilizado um ajuste polinomial pelo programa Origin® Pro 8 para a construção das curvas. As curvas com pontos em vermelho representam o enantiômero *R*. Para os três gráficos apresentados é possível observar que para o enantiômero *R* amida, a variação do deslocamento químico é sempre maior do que para o enantiômero *S*. Por outro lado, esta variação cresce com o aumento da relação molar, mas, com

um coeficiente de variação maior para o enantiômero *R*. Estas observações experimentais poderiam indicar que a interação do ADQ com os dois enantiômeros é diferenciada, sendo provavelmente mais favorável com o enantiômero *R*.

Para os gráficos da **Figura 42**, a diferença entre as duas retas é a resolução espectral, $\Delta\Delta\delta$, cujos valores, em função da relação molar ADQ/amida, estão representados na **Figura 43**, para duas diferentes concentrações e temperaturas.

Figura 43. Valores de $\Delta\Delta\delta$ (ppm) versus a variação da razão molar de ADQ / substrato, na concentração de 5 mg/mL e em temperatura ambiente (em preto), na concentração de de 7 mg/mL e em temperatura ambiente (em vermelho) e na concentração de 5 mg/mL e a -20°C (em azul/verde).

Como se pode observar, pelo gráfico da **Figura 43** e pelos dados numéricos da **Tabela 4**, a separação entre os sinais dos solvatos diastereoméricos é favorecida com o aumento da concentração e a diminuição da temperatura, sendo o efeito da diminuição da temperatura mais pronunciado do que o gerado pelo aumento da concentração.

Os dados experimentais, obtidos até aquele momento pareciam indicar que as interações entre o ADQ e os dois antípodas ópticos da amida são diferenciadas. No entanto, uma análise mais detalhada de tais interações só poderia ser feita pela proposição de modelos. Para tanto, era necessário determinar a conformação preferencial da amida **40**, o que foi feito utilizando os cálculos semi-empíricos AM-1(CS MOPAC[®] PRO) ou B3LYP*, com o conjunto de bases cc-pVDZ (triplo zeta de valência). Os resultados obtidos pelos dois métodos foram bastante concordantes, com uma diferença de apenas 10 ° nos vários ângulos diédricos da molécula. Para o cloreto de N-benzilquinínio, adotou-se a conformação aberta que prepondera, em solução, de acordo com relatos da literatura⁴⁸.

Para a construção dos modelos apresentados nas **Figuras 44-46**, utilizou-se o programa Chem3D[®] Ultra, versão 8.0. A sobreposição das moléculas de substrato e ADQ, bem como os ângulos para visualização das interações foram ajustadas manualmente, de forma a facilitar a visualização das possíveis interações moleculares.

Em todos os modelos que serão apresentados neste trabalho, a figura à esquerda representará sempre o solvato com o enantiômero *R*, este último colorido em roxo. A figura à direita representará o solvato com o enantiômero *S*, colorido de verde. O agente de discriminação quiral estará sempre posicionado atrás do substrato.

*B3LYP: Funcional de troca de Becke com três parâmetros híbridos – B3; Funcional de correlação de Lee, Yang e Pan-LYP. Os cálculos foram realizados pelo Prof. Dr. Claudio Francisco Tormena.

FIGURA 44 . Modelo de interação para os enantiômeros da *N,N*-difenil-2-fenilpropanamida (40) com cloreto de *N*-benzil quinínio. Enantiômero *R* (roxo) à direita e *S* (verde) à esquerda.

No modelo de interação representado na **Figura 44**, os enantiômeros da amida foram sobrepostos ao cloreto de *N*-benzilquinínio de forma a que, para ambos houvesse sobreposição da fenila do grupo benzila com o anel quinolínico do ADQ (interação $\pi-\pi$). Assim também, para ambos os enantiômeros, foi assinalada com uma linha tracejada, a possível ligação de hidrogênio entre o oxigênio carbonílico da amida e o grupo hidroxila ligado ao carbono 9 do ADQ. O grupo metila, colorido em amarelo e evidenciado com seta, é o ligado ao carbono benzílico. Como se pode observar, este último grupo está melhor posicionado no solvato com o enantiômero *R*. Por outro

lado, o posicionamento deste grupo no solvato com o enantiômero *S* parece provocar interações estéricas com o ADQ. Além disso, a distância para a formação da ligação de hidrogênio, no solvato *S*^{*} é maior do que aquela para a formação da mesma ligação no solvato *R*^{*}.

Um segundo modelo de interação é o representado na **Figura 45**:

FIGURA 45. Modelo de interação para os enantiômeros da *N,N*-difenil-2-fenilpropanamida com cloreto de *N*-benzil quinínio. Enantiômero *R* (roxo) à direita e *S* (verde) à esquerda.

* Assim como já utilizado na figura 42, passaremos a designar por solvato *R* aquele formado pelo ADQ e pelo enantiômero *R* do substrato. O mesmo vale para o solvato *S*.

Para o modelo da **Figura 45**, o grupo fenila que no modelo da **Figura 44** estava à direita está agora, à esquerda. Por outro lado, uma das fenila ligadas ao nitrogênio da amida está, agora, à direita, podendo interagir com o anel quinolínico do sal de quinínio. Neste novo modelo, para o solvato R há duas interações efetivas (ligação de hidrogênio e interação $\pi-\pi$), enquanto que para o solvato S parece haver interações estéricas com o anel quinuclidínico.

Em uma terceira e última possibilidade, devemos considerar a sobreposição de um dos anéis da amida com o anel do substituinte ligado ao nitrogênio quinuclidínico (**Figura 46**).

FIGURA 46. Modelo de interação para os enantiômeros da *N,N*-difetil-2-fenilpropanamida com cloreto de *N*-benzil quinínio. Enantiômero *R* (roxo) à direita e *S* (verde) à esquerda.

Para este último modelo, o grupo carbonila de ambos os enantiômeros da amida está muito afastado do grupo hidroxila do ADQ, o que demonstra que este modelo é o menos provável.

Descartando-se o terceiro modelo, para os dois anteriores o enantiômero *R* parece estabelecer interações moleculares mais efetivas, o concorda com os resultados dos experimentos de RMN de ^1H , em que o solvato formado com este estereoisômero apresentou um maior valor de $\Delta\delta$, com relação ao solvato *S*. Neste caso, o enantiômero *S* estaria pouco associado e, portanto, a média dos deslocamentos químicos entre as espécies associadas e não associadas estaria, para o solvato resultante, muito próxima do deslocamento químico da espécie livre.

Com o objetivo de se testar a influência do solvente sobre a discriminação quiral, foram testadas misturas, nas temperaturas ambiente e -20°C , e nas razões molares de 0,5 à 2,5 (com incrementos de 0,5) do mesmo ADQ com o composto **40** nas concentrações de 5 e 7 mg/mL, mas substituindo-se o solvente (CDCl_3), por metanol e para dimetilsulfóxido. Para ambos os solventes não foram observados resultados de anisocronia, mesmo na concentração e razão molar mais altas e à temperatura de -20°C . A explicação se deve ao fato de que o aumento da polaridade pode provocar dois efeitos: (i) mudança conformacional de um ou ambos os componentes do solvato⁴⁷ e (ii) diminuição da interação ADQ/substrato, pela ação competitiva do solvente²⁵.

Para esse mesmo substrato, foram também testados outros ADQs disponíveis (quinina, **38 e 39**), não se observando nenhuma duplicação do

dubleto referente ao grupo metila. Este resultado pode ser interpretado à luz das seguintes hipóteses:

- (i) O grupo hidroxila nos sais **36-39** é mais ácido do que na quinina, em função do efeito elétron-atraente do nitrogênio quinuclidínico quaternizado. Seria assim previsível que os sais 36-39 fossem melhores ADQs do que a quinina, frente ao substrato amídico. No entanto,
- (ii) O grupo metoxila, presente na estrutura molecular de 36, e ausente nos demais sais, altera o caráter eletrônico do anel quinolínico, favorecendo interações do tipo $\pi-\pi$.

Cabe ressaltar que para os experimentos análogos, utilizando o sal **37** foi necessário utilizar o solvente DMSO, em função da pouca solubilidade deste ADQ em CDCl_3 . Não se tendo obtido qualquer desdobramento, não é possível, no entanto, atribuir este resultado exclusivamente a fatores estruturais.

2.1.1.2. *N,N*-difetil-2-fetilacetamida (41)

O segundo substrato do grupo de amidas a ser testado foi a *N,N*-Difetil-2-fetilacetoamida (**41**). Embora este substrato não possua centros esterogênicos, tínhamos interesse em investigar sua interação com catalisadores de transferência de fase quirais, pois, em nosso laboratório, haviam sido testadas reações de alquilação desse substrato em condições de CTF assimétrica clássica.

Os experimentos de ^1H RMN foram realizados à temperatura ambiente e a -20°C , com o substrato na concentração de 5 mg/mL em CDCl_3 . O ADQ

utilizado foi o **36**, escolhido por ter apresentado os melhores resultados com o substrato anterior, de estrutura análoga. As razões molares ADQ/substrato variaram de 0,5 até 2,5 com incrementos de 0,5.

A análise dos espectros registrados para as várias misturas foi focada no sinal referente ao grupo metilênico, que é um singlete em cerca 3,66 ppm. As Figuras **47** e **48** foram organizadas de forma a mostrar a evolução da anisocronia com o aumento da razão molar ADQ/**41**.

FIGURA 47. Extrato dos espectros de RMN de ^1H , obtidos em temperatura ambiente para misturas, em CDCl_3 , da *N,N*-difetil-2-fenilacetamida (**41**), na concentração de 5mg/mL, com o cloreto de *N*-benzilquinínio (**36**).

FIGURA 48. Extrato dos espectros de RMN de ^1H , obtidos a -20°C , para misturas, em CDCl_3 , da *N,N*-difetil-2-fenilacetamida (**41**), na concentração de 5mg/mL, com o cloreto de *N*-benzilquinínio (**36**).

Tanto para as análises à temperatura ambiente (**Figura 47**) como a -20°C (**Figura 48**) foram observados desdobramentos do sinal referente ao grupo metilênico, a partir da relação molar 0,5 de quinínio. Nessa razão molar e à temperatura ambiente, o singlete foi desdobrado em um falso tripleto, que na verdade corresponde a dois dubletos acumulados. Tal resultado se explica

considerando que os hidrogênios enantiotópicos do grupo metilênico, quando da interação com o cloreto de *N*-benzil quinínio tornaram-se diastereotópicos. Em analogia ao observado para a amida **40**, há um aumento da anisocronia com o aumento da relação molar e com a diminuição da temperatura. Assim, à temperatura de -20°C, na relação molar ADQ/**41**=1, os dois dubletos já são claramente separados.

Com os valores δ obtidos para cada um dos sinais dos prótons diastereotópicos, foram calculados os valores de $\Delta\delta$ (ppm) e $\Delta\Delta\delta$ (ppm). A **Tabela 5** sumariza estes resultados.

TABELA 5. Valores de δ (ppm), $\Delta\delta$ (ppm) e $\Delta\Delta\delta$ (ppm), para os hidrogênios metilênicos (1 e 2) do substrato **41** em mistura com **36**.

<i>N,N</i> -difetil-2-fenilacetamida										
Razão Molar: Auxiliar Quiral/Substrato	Concentração = 5mg/mL (Tamb)					Concentração = 5mg/mL (T-20°C)				
	δ (ppm), 1	δ (ppm), 2	$\Delta\delta$ (ppm), 1	$\Delta\delta$ (ppm), 2	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)	δ (ppm), 1	δ (ppm), 2	$\Delta\delta$ (ppm), 1	$\Delta\delta$ (ppm), 2	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)
0	3,6643	3,6643	0,0000	0,0000	0,0000	3,6851	3,6851	0,0000	0,0000	0,0000
0,5	3,6639	3,6232	0,0004	0,0412	0,0407	3,6824	3,6306	0,0027	0,0545	0,0518
1	3,6621	3,6124	0,0023	0,0519	0,0497	3,6778	3,6041	0,0073	0,0810	0,0737
1,5	3,6563	3,6055	0,0080	0,0588	0,0508	3,6724	3,5820	0,0128	0,1032	0,0904
2	3,6512	3,5954	0,0131	0,0689	0,0558	3,6596	3,5669	0,0255	0,1183	0,0927
2,5	3,6499	3,5934	0,0145	0,0709	0,0565	3,6588	3,5431	0,0263	0,1420	0,1157

Os valores de $\Delta\Delta\delta$, em ppm, representativos da separação entre os sinais dos hidrogênios diastereotópicos, quase que duplicam quando se passa da temperatura ambiente para -20°C, a partir da razão molar 1. Além disso, se comparados com os valores de $\Delta\Delta\delta$ para a amida **40**, temos agora uma resolução espectral quase 4 vezes maior, se considerados os maiores valores para cada amida (0,0310 e 0,1157).

Para uma melhor visualização, os dados da **Tabela 5** foram transformados para a forma gráfica, com ajuste polinomial via o programa Origin® Pro (**Figura 49**).

FIGURA 49. Valores de $\Delta\delta$ (ppm) *versus* a variação da razão molar de ADQ / substrato, (1) na concentração de 5 mg/mL e em temperatura ambiente , (2) na concentração de 5 mg/mL e a -20°C.

O aumento da resolução espectral, em função da diminuição da temperatura e aumento da relação molar ADQ/41, pode também ser claramente visualizado pela análise da **Figura 50**.

FIGURA 50. Valores de $\Delta\Delta\delta$ (ppm) versus a variação da razão molar de ADQ / substrato, na concentração de 5 mg/mL e em temperatura ambiente (em preto) e na concentração de 5 mg/mL e à temperatura de -20°C (em vermelho).

Em trabalhos anteriores do nosso grupo⁵³, a amida *N,N*-difenil-2-fenilacetamida foi metilada via catálise de transferência de fase, na presença do catalisador cloreto de *N*-benzilcinchonidínio(**38**), o qual possui a mesma estereoquímica que o *N*-benzilquinínio (**36**). Apesar do excesso enantiomérico ter sido muito baixo, o sinal da rotação óptica do produto ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0,61 \text{ } ^{\circ}\text{D}$; metanol) indica que em tal reação formou-se preferencialmente o isômero *R* da amida alquilada, cujo autêntico foi por nós preparado no presente trabalho. Esse resultado parece sugerir que a interação mais efetiva catalisador/substrato se dá pela face *Si* do enolato de **41**, deixando livre a face *Re* para a reação com o eletrófilo.

Cabe ressaltar que uma interação análoga à considerada preferencial para a amida **40**, qual seja com o grupo fenila do grupo benzila do enolato sobreposto ao anel quinolínico do catalisador, justificaria o resultado estereoquímico da reação de alquilação.

2.1.1.3. N-metil-N-fenil-2-metilbutanamida (42)

A terceira e última amida testada foi uma molécula contendo somente um anel aromático, ao invés de três anéis como as amidas anteriores.

A *N*-metil-*N*-fenil-2-metilbutanamida (**42**) é um importante composto utilizado na indústria de aromas e fragrâncias. Conhecida como Gardamida, sua síntese assimétrica é particularmente importante, visto que enquanto o enantiômero *R* possui um forte aroma de grapefruit, o enantiômero *S* possui um fraco aroma de grapefruit misturado a notas olfativas amadeiradas e canforadas⁶⁴.

Os experimentos para este substrato foram realizados utilizando-se o cloreto de *N*-benzilquinínio (**36**) como ADQ, à temperatura ambiente e a -20°C. A concentração do substrato foi de 5 mg/mL em CDCl₃ e as razões molares ADQ/substrato variaram de 0,5 até 2,5 com incrementos de 0,5.

Na *N*-metil-*N*-fenil-2-metilbutanamida (**42**) temos, assim como para a *N,N*-difetil-2-fenilpropanamida (**40**), um grupo metila ligado ao carbono alfa carbonílico. O sinal referente a esse grupo é um dubleto com deslocamento químico em cerca de 1,00 ppm e que à temperatura ambiente, mesmo na maior razão molar (2,5) não foi desdobrado. Já para as análises a -20°C, desdobramentos foram evidenciados a partir da razão molar 1 (**Figura 51**). Estes resultados demonstram que as interações entre este substrato e o ADQ são menos diferenciadas do que nos casos anteriores.

FIGURA 51. Extrato dos espectros de RMN de ^1H , obtidos a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, para misturas, em CDCl_3 , da *N*-metil-*N*-fenil-2-metilbutanamida (**42**), na concentração de 5mg/mL, com o cloreto de *N*-benzilquinínio (**36**).

Abaixo estão os valores numéricos de δ (ppm), $\Delta\delta$ (ppm) e $\Delta\Delta\delta$ (ppm). É possível de se avaliar que novamente os deslocamentos em relação ao sinal do composto sem ADQ $\Delta\delta$ ocorrerem para frequências mais baixas, com uma maior proteção/blindagem dos hidrogênios do grupo metila.

A **Tabela 5** e as **Figuras 52 e 53** apresentam os dados obtidos para este substrato. A sua análise evidencia que a resolução espectral é muito inferior para este caso, quando comparado aos anteriores, o que se deve,

provavelmente, à ausência de um grupo fenila ligado ao carbono alfa carbonílico, que parece ser fundamental para uma interação do tipo $\pi-\pi$ com o anel quinolínico do ADQ. A associação, nos solvatos, seria menos rígida, ocorrendo apenas via uma ligação de hidrogênio entre o grupo carbonila do substrato e a grupo hidroxila do ADQ.

TABELA 5, Valores de δ (ppm), $\Delta\delta$ (ppm) e $\Delta\Delta\delta$ (ppm), para os solvatos diastereoméricos do substrato **42** em mistura com **36**.

Auxiliar Quiral: Cloreto de <i>N</i> -benzilquinínio / Substrato: <i>N</i> -metil- <i>N</i> -fenil-2-metilbutanamida					
Razão Molar: Auxiliar Quiral/Substrato	Concentração = 5mg/mL (T-20°C)				
	δ (ppm), 1	δ (ppm), 2	$\Delta\delta$ (ppm), 1	$\Delta\delta$ (ppm), 2	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)
0	1,0275	1,0275	0,0000	0,0000	0,0000
0,5	1,0262	1,0262	0,0012	0,0012	0,0000
1	1,0253	1,0226	0,0021	0,0048	0,0027
1,5	1,0241	1,0202	0,0033	0,0073	0,0039
2	1,0232	1,0182	0,0042	0,0093	0,0051
2,5	1,0224	1,0162	0,0050	0,0113	0,0063

Figura 52. Valores de $\Delta\delta$ (ppm) versus a variação da razão molar de ADQ / substrato na concentração de 5 mg/mL e à temperatura de -20°C.

Figura 53. Valores de $\Delta\Delta\delta$ (ppm) versus a variação da razão molar de ADQ / substrato na concentração de 5 mg/mL e à temperatura de -20°C .

2.1.2. Substratos cetônicos

Para ambos os substratos (**43**) e (**44**), as análises de ^1H RMN foram realizadas em temperatura ambiente e a -20°C . A concentração do substrato foi de 5 mg/mL em CDCl_3 e as razões molares ADQ/substrato variaram de 0,5 até 2,5 com incrementos de 0,5.

Os sinais observados foram os referentes aos hidrogênios do grupo metila (dubleto em cerca de 1,38 ppm) para o substrato **43** e referente aos hidrogênios metilênicos (singleto em cerca de 3,6 ppm) para o substrato **44**.

Diferentemente do que foi observado com a amida *N,N*-difetil-2-fenilpropanamida (**40**) e sua análoga não metilada *N,N*-difetil-2-fenilacetamida (**41**), não foram observados desdobramentos para os sinais dos hidrogênios metilênicos da cetona não metilada (**44**), mesmo na razão molar 2,5 e a -20°C ,

Nas duas figuras que se seguem abaixo, estão apresentados os espectros para o substrato (**43**), na região de interesse (**Figura 54**).

FIGURA 54. Extrato dos espectros de RMN de ^1H , registrados à temperatura ambiente para a 3-fenil-2-butanona (**43**), na concentração de 5 mg/mL, em CDCl_3 , na presença de **36**.

FIGURA 55. Extrato dos espectros de RMN de ^1H , registrados a -20°C para a 3-fenil-2-butanona (**43**), na concentração de 5 mg/mL, em CDCl_3 , na presença de **36**.

Pelos valores de acoplamento J , verificamos que os sinais referentes aos solvatos diastereoméricos formados apresentam sinais de RMN de ^1H intercalados e que mesmo com a maior razão molar (2,5) e a -20°C não houve melhoria da resolução espectral a ponto dos sinais passarem a ser adjacentes ao invés de intercalados.

Com os valores δ obtidos para cada um dos solvatos diastereoméricos, foram calculados os valores de $\Delta\delta$ (ppm) e $\Delta\Delta\delta$ (ppm). A **Tabela 6** sumaria estes resultados.

TABELA 6. Valores de δ (ppm), $\Delta\delta$ (ppm) e $\Delta\Delta\delta$ (ppm), para os complexos diastereoméricos da cetona (**43**), em mistura com o ADQ (**36**).

Auxiliar Quiral: Cloreto de <i>N</i> -benzilquinínio / Substrato: 3-fenil-2-butanona										
Razão Molar: Auxiliar Quiral/Substrato	Concentração = 5mg/mL (Tamb)					Concentração = 5mg/mL (T-20°C)				
	δ (ppm), 1	δ (ppm), 2	$\Delta\delta$ (ppm), 1	$\Delta\delta$ (ppm), 2	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)	δ (ppm), 1	δ (ppm), 2	$\Delta\delta$ (ppm), 1	$\Delta\delta$ (ppm), 2	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)
0	1,3915	1,3915	0,0000	0,0000	0,0000	1,3942	1,3942	0,0000	0,0000	0,0000
0,5	1,3906	1,3906	0,0009	0,0009	0,0000	1,3911	1,3911	0,0031	0,0031	0,0000
1	1,3888	1,3873	0,0027	0,0042	0,0015	1,3908	1,3859	0,0034	0,0083	0,0049
1,5	1,3884	1,3861	0,0031	0,0055	0,0023	1,3899	1,3823	0,0043	0,0119	0,0076
2	1,3874	1,3845	0,0041	0,0070	0,0029	1,3897	1,3810	0,0045	0,0132	0,0087
2,5	1,3865	1,3832	0,0050	0,0084	0,0033	1,3884	1,3801	0,0058	0,0140	0,0083

Como se pode observar, o valor de $\Delta\Delta\delta$, para esta cetona, é muito inferior quando comparado ao obtido para a amida **40**, à mesma temperatura (0,008 *versus* 0,0310). Uma possível explicação para este fato reside na menor basicidade do oxigênio da carbonila cetônica, com relação ao da carbonila amídica. No grupo funcional amida, o efeito de ressonância interna justificaria este aumento de densidade eletrônica sobre o oxigênio amídico.

Com o objetivo de determinar a configuração do enantiômero que, associado a **36**, resultou em sinal com o maior $\Delta\delta$, decidimos sintetizar o composto **43** em sua forma enantio pura, como descrito à página 117.

O valor de excesso enantiomérico para a (*R*)-3-fenil-2-butanona, assim preparada, foi de 82%. O registro do espectro de RMN de H deste composto, em presença de **36**, na proporção molar 2,5, permitiu atribuir os sinais relativos ao solvato assim formado (**Figura 56**).

FIGURA 56. Extrato do espectro de RMN de ^1H da (*R*) 3-fenil-2-propanona (**43**) na presença de **36**, à temperatura de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ e razão molar de 2,5.

Uma vez conhecida a estereoquímica dos solvatos que geraram cada um dos sinais observados, foi possível também atribuir, a cada solvato diastereomérico, as curvas obtidas para os valores de $\Delta\delta$ e $\Delta\Delta\delta$, em função da relação molar ADQ/substrato (**Figuras 57 e 58**).

FIGURA 57. Valores de $\Delta\delta$ (ppm) versus a variação da razão molar de ADQ / substrato, na concentração de 5 mg/mL. Em temperatura ambiente (1) e à temperatura de -20°C (2).

Figura 58. Valores de $\Delta\Delta\delta$ (ppm) *versus* a variação da razão molar de ADQ / substrato na concentração de 5 mg/mL. Em preto, curva correspondente a temperatura ambiente e em vermelho, curva à -20°C.

Como se pode observar pela análise da **Figura 58**, o coeficiente de variação é muito maior para o solvato *R*, o que poderia ser atribuído a uma maior população deste solvato no equilíbrio, como resultado de interações moleculares mais eficientes. A fim de confirmarmos esta hipótese, foram propostos modelos de interações entre a 3-fenil-2-butanona e o cloreto de *N*-benzilquinínio (**Figuras 59 e 60**). As propostas de modelos de interação, mostradas a seguir, foram construídas utilizando-se o programa Chem3D[®] Ultra, versão 8.0, com otimização conformacional calculada pelo programa CS MOPAC[®] PRO, versão 8.0, via o método semiempírico AM1.

FIGURA 59. Modelo de interação para os enantiômeros da 3-fenil-2-butanona (**43**) com cloreto de *N*-benzil quinínio (**36**). Enantiômero *R* (roxo) à direita, e enantiômero *S* (verde) à esquerda.

O primeiro modelo de interação proposto para o substrato 3-fenil-2-butanona foi construído de maneira a que o anel aromático da cetona se sobrepusesse ao anel quinolínico do cloreto de *N*-benzil quinínio.

Na **Figura 59** os grupos metila, ligados ao carbono alfa carbonílico, foram coloridos de amarelo e evidenciados com seta, para uma melhor visualização. Nesta figura, é possível observar que para o enantiômero *R*, a ligação de hidrogênio formada entre o oxigênio carbonílico da cetona e a hidroxila do ADQ é mais curta e portanto mais efetiva, quando comparada

aquela formada pelo outro. Adicionalmente, na associação do enantiômero *R* com o ADQ não há qualquer constrição estérica, à diferença do que ocorre para o enantiômero *S*, em que o grupo metila ligado ao carbono alfa carbonílico está voltado para a molécula do ADQ.

Uma segunda possibilidade de interação pode ser representada pelo modelo da **Figura 60**. Nesse modelo, é proposta uma interação do tipo π - π entre o grupo fenila e o grupo benzila ligado ao anel quinuclidínico do sal de quinínio.

FIGURA 60. Modelo de interação para os enantiômeros da 3-fenil-2-butanona (**43**) com cloreto de *N*-benzil quinínio (**36**). Enantiômero *R* (roxo) à direita, e enantiômero *S* (verde) à esquerda.

Nesse modelo, tanto para o enantiômero *R* como para o enantiômero *S* o oxigênio carbonílico do substrato está muito afastado do grupo hidroxila do

ADQ, tornando pouco provável o estabelecimento de uma ligação de hidrogênio estável entre tais elementos.

Portanto, podemos considerar que para esse substrato o modelo de interação representado pela **Figura 59** é o mais adequado. Como já citado, o solvato *R* parece ser favorecido pela ausência de tensão estérica e por interações mais efetivas, o que concorda com o sugerido pelos resultados de deslocamento químico para este solvato.

2.1.3. Substratos aldeídicos

A fim de investigarmos a importância de possíveis interação do tipo $\pi-\pi$ na formação de solvatos com sais derivados de alcalóides da *Cinchona*, selecionamos, para nossos experimentos, além de um aldeído com um grupo fenila em sua estrutura (**45**), dois aldeídos alifáticos, um com uma ligação C-C insaturada (**46**) e o outro com somente ligações simples em sua cadeia carbônica (**47**).

Os ADQs utilizados com estes três substratos foram o cloreto de *N*-benzil quinínio e a quinina, ambos nas razões molares de 0,5 até 2,5 (com incrementos de 0,5) com os substratos em concentração de 5 mg/mL em CDCl₃. As análises de ¹H RMN foram realizadas em temperatura ambiente e a -20°C.

Somente o substrato 2-fenil-1-propanal (**45**) apresentou anisocronia e, assim como a 3-fenil-2-butanona, somente com o cloreto de *N*-benzil quinínio (**36**).

Considerando que para os outros dois aldeídos, (**46**) e (**47**), como não foi observado qualquer desdobramento de sinal podemos concluir que para

que se formem solvatos estáveis não é suficiente o estabelecimento de ligações de hidrogênio. A interação por um segundo ponto parece ser indispensável, o que reforça a importância das interações do tipo π - π entre anéis aromáticos do substrato e do ADQ.

Os espectros obtidos em temperatura ambiente e a -20°C , para o substrato 2-fenil-1-propanal (**45**) em mistura com **36** estão apresentados nas Figuras 61 e 62 .

FIGURA 61. Espectros de RMN de ^1H , registrados em temperatura ambiente para 2-fenil-1-propanal (**45**), na concentração de 5 mg/mL, em CDCl_3 , na presença de **36**.

FIGURA 62. Espectros de RMN de ^1H , registrados a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ para 2-fenil-1-propanal (**45**), na concentração de 5 mg/mL, em CDCl_3 , na presença de **36**.

Os valores de $\Delta\delta$ e $\Delta\Delta\delta$ para estes dois experimentos foram então calculados e estão sumariados na **Tabela 7**.

TABELA 7. Valores de δ (ppm), $\Delta\delta$ (ppm) e $\Delta\Delta\delta$ (ppm), para os complexos diastereoméricos do aldeído (**45**), em mistura com o ADQ (**36**).

Auxiliar Quiral: Cloreto de <i>N</i> -benzilquinínio / Substrato: 2-fenil-1-propanal										
Razão Molar: Auxiliar Quiral/Substrato	Concentração = 5mg/mL (Tamb)					Concentração = 3mg/mL (T-20°C)				
	$\delta(\text{ppm}), 1$	$\delta(\text{ppm}), 2$	$\Delta\delta(\text{ppm}), 1$	$\Delta\delta(\text{ppm}), 2$	$\Delta\Delta\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm}), 1$	$\delta(\text{ppm}), 2$	$\Delta\delta(\text{ppm}), 1$	$\Delta\delta(\text{ppm}), 2$	$\Delta\Delta\delta(\text{ppm})$
0	1,4474	1,4474	0,0000	0,0000	0,0000	1,4593	1,4593	0,0000	0,0000	0,0000
0,5	1,4472	1,4472	0,0002	0,0002	0,0000	1,4590	1,4590	0,0004	0,0004	0,0000
1	1,4448	1,4448	0,0027	0,0027	0,0000	1,4571	1,4559	0,0022	0,0035	0,0013
1,5	1,4442	1,4434	0,0032	0,0040	0,0008	1,4567	1,4531	0,0027	0,0062	0,0035
2	1,4431	1,4409	0,0044	0,0065	0,0021	1,4555	1,4513	0,0039	0,0081	0,0042
2,5	1,4418	1,4394	0,0056	0,0080	0,0024	1,4549	1,4500	0,0044	0,0093	0,0049

Os valores de $\Delta\delta$ e $\Delta\Delta\delta$ registrados na **Tabela 7**, foram transformados em gráficos em função da variação da razão molar ADQ/substrato (**Figuras 63, 64**)

FIGURA 63. Valores de $\Delta\delta$ (ppm) *versus* a variação da razão molar de ADQ / (45) , na concentração de 5 mg/mL em temperatura ambiente (1) e na concentração de 3 mg/mL na temperatura de -20°C (2).

Figura 64. Valores de $\Delta\Delta\delta$ (ppm) *versus* a variação da razão molar de ADQ /(45). Na concentração de 5 mg/mL em temperatura ambiente (curva em preto) e na concentração de 3 mg/mL em temperatura de -20°C (curva em vermelho).

Como se pode observar, analisando os dados numéricos da Tabela 7 e seus correspondentes gráficos, o solvato isomérico atribuído como

número 2, apresenta uma variação de deslocamento químico mais pronunciada do que o solvato 1. Idealmente, a atribuição da configuração destes dois solvatos deveria ser feita pela comparação dos sinais do aldeído sob a forma enantio pura. No entanto, a preparação desse composto não se mostrou viável. O método descrito para a oxidação do álcool correspondente, utilizando PCC, conduz a uma mistura de difícil separação do aldeído desejado, com outro produto majoritário, resultante de rearranjo⁶⁶. Assim sendo, decidimos inferir a configuração dos solvatos citados pela simulação de modelos, empregando o programa Chem3D[®] Ultra, versão 8.0, com otimização conformacional calculada pelo programa CS MOPAC[®] PRO, versão 8.0, via o método semiempírico AM1. As **Figuras 65 e 66** representam os modelos citados.

FIGURA 65. Modelo de interação para os enantiômeros do 2-fenil-1-propanal (**45**) em associação com cloreto de *N*-benzil quinínio (**36**). Enantiômero *R* (roxo) à direita, e enantiômero *S* (verde) à esquerda. As setas identificam o hidrogênio metínico.

O modelo apresentado na **Figura 65** para o substrato aldeídico mostra certa semelhança com o apresentado na **Figura 59** para a 3-fenil-2-butanona e novamente, temos para o solvato *R* uma interação com ligação de hidrogênio um pouco mais efetiva, visto a visível maior proximidade entre o oxigênio carbonílico do aldeído e a hidroxila do ADQ. No entanto, desta vez não há para nenhum dos dois solvatos, interações estéricas significativas já que, o volume estérico do hidrogênio metínico, voltado para o ADQ no solvato *S*, não pode ser considerado significativo. Desta forma, não deve haver grande diferença de estabilidade entre os dois solvatos, que tendo constantes de associação semelhantes, não devem ser facilmente distinguíveis por experimentos de RMN de ¹H. Desta forma, justificam-se as pequenas diferenças de $\Delta\delta$ para os dois solvatos deste substrato.

Um segundo modelo também foi proposto para o 2-fenil-1-propanal de forma a que o anel aromático do aldeído interagisse com a fenila do grupo benzila do sal de quinínio. Para esse modelo, tanto para o enantiômero *R* como para o enantiômero *S*, há um forte impedimento estérico à associação, gerado pela proximidade do grupo metila, ligado ao carbono estereogênico, e o anel quinuclidínico do ADQ (**Figura 66**).

FIGURA 66. Modelo de interação para os enantiômeros do 2-fenil-1-propanal (**45**) em associação com cloreto de *N*-benzil quinínio (**36**). Enantiômero *R* (roxo) à direita, e enantiômero *S* (verde) à esquerda. A cor amarela identifica o grupo metila ligado ao carbono quiral de cada enantiômero.

2.1.4. 2-fenil-1-propanol (**48**)

O substrato (**48**) possui estrutura semelhante à dos demais substratos já estudados. Trata-se de um composto com aplicações para fragrâncias, sendo que, enquanto o enantiômero *R* possui uma fragrância floral, o enantiômero *S* não possui impressão olfativa⁶⁴.

Novamente, os hidrogênios metílicos foram analisados via RMN de ¹H para se verificar a ocorrência de anisocronia quando da adição de um ADQ (quinina ou **36**), em razões molares que variaram de 0,5 até 2,5 (com incrementos de 0,5).

A concentração do substrato foi de 5 mg/mL em CDCl_3 para os testes tanto com o cloreto de *N*-benzilquinínio (**36**) como com a quinina, à temperaturas ambiente e a -20°C . Porém, somente a quinina promoveu desdobramentos dos sinais dos prótons do grupo metila ligado ao centro estereogênico.

De fato, é comum encontrarmos na literatura relatos da utilização bem sucedida da quinina como agente de discriminação quiral para compostos quirais que possuam um ou mais grupos hidroxila, como os di-hidróxi - fosfonatos³⁶⁻³⁹, hidróxi-fosfonatos trifluorometilados^{40,41} e ésteres α -hidroxilados^{34,35}.

Os espectros RMN de ^1H , registrados à temperatura ambiente e a -20°C na região dos sinais dos hidrogênios metílicos do 2-fenil-1-propanol estão reproduzidos nas **Figuras 67 e 68**.

FIGURA 67. Espectros de RMN de ^1H , registrados à temperatura ambiente, para 2-fenil-1-propanol (**48**), na concentração de 5 mg/mL, em CDCl_3 , na presença de quinina.

FIGURA 68. Espectros de RMN de ¹H, registrados a -20 °C, para 2-fenil-1-propanol (**48**), na concentração de 5 mg/mL, em CDCl₃, na presença de quinina.

Tanto para os testes em temperatura ambiente como a -20 °C os desdobramentos começaram a se tornar evidentes a partir da razão molar 1.

No entanto, contrariamente ao ocorrido para os substratos anteriores, os sinais deslocaram-se para valores de δ maiores.

Para este substrato, os valores de $\Delta\delta$ e $\Delta\Delta\delta$, ambos em ppm, estão reunidos na **Tabela 8**. Cabe esclarecer que para verificarmos a reprodutibilidade de nossos resultados, preparamos duas mostras para cada relação molar e registramos seus espectros a -20 °C. O desvio

médio, para estas duas análises incidiu sobre a quarta decimal da medida, coerente com a incerteza inerente às medidas no instrumento que é, para uma janela de 15 ppm e a 32K, 0,0005 ppm/ponto⁶⁵.

TABELA 8. Valores de δ (ppm), $\Delta\delta$ (ppm) e $\Delta\Delta\delta$ (ppm), para os complexos diastereoméricos do álcool (**48**), em mistura com a quinina.

Auxiliar Quiral: Quinina / Substrato: 2-fenil-1-propanol					
Razão Molar: Auxiliar Quiral/ Substrato	Concentração = 5mg/mL (Tamb)				
	δ (ppm), 1	δ (ppm), 2	$\Delta\delta$ (ppm), 1	$\Delta\delta$ (ppm), 2	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)
0	1,2552	1,2552	0,0000	0,0000	0,0000
0,5	1,2797	1,2797	0,0000	0,0000	0,0000
1	1,2781	1,2768	0,0016	0,0030	0,0013
1,5	1,2766	1,2745	0,0031	0,0052	0,0020
2	1,2747	1,2723	0,0051	0,0074	0,0024
2,5	1,2731	1,2701	0,0067	0,0096	0,0030

Auxiliar Quiral: Quinina / Substrato: 2-fenil-1-propanol										
Razão Molar: Auxiliar Quiral/ Substrato	Concentração = 5mg/mL (T-20°C) - Análise 1					Concentração = 5mg/mL (T-20°C) - Análise 2				
	δ_1 (ppm), 1	δ_1 (ppm), 2	$\Delta\delta_1$ (ppm), 1	$\Delta\delta_1$ (ppm), 2	$\Delta\Delta\delta_1$ (ppm)	δ_2 (ppm), 1	δ_2 (ppm), 2	$\Delta\delta_2$ (ppm), 1	$\Delta\delta_2$ (ppm), 2	$\Delta\Delta\delta_2$ (ppm)
0	1,2680	1,2680	0,0000	0,0000	0,0000	1,2681	1,2681	0,0000	0,0000	0,0000
0,5	1,2845	1,2845	0,0000	0,0000	0,0000	1,2847	1,2847	0,0000	0,0000	0,0000
1	1,2857	1,2811	-0,0012	0,0034	0,0046	1,2855	1,2813	-0,0008	0,0034	0,0043
1,5	1,2860	1,2804	-0,0015	0,0042	0,0057	1,2857	1,2806	-0,0010	0,0041	0,0051
2	1,2857	1,2793	-0,0011	0,0052	0,0064	1,2861	1,2796	-0,0014	0,0051	0,0066
2,5	1,2856	1,2788	-0,0011	0,0057	0,0069	1,2860	1,2789	-0,0013	0,0058	0,0071

Desvios		Média dos desvios
$\delta_1 1 - \delta_2 1$	$\delta_1 2 - \delta_2 2$	
-0,0002	-0,0002	-0,0002
-0,0002	-0,0002	
0,0002	-0,0002	
0,0003	-0,0003	
-0,0005	-0,0003	
-0,0004	-0,0001	

Os dados da **Tabela 8**, sob forma gráfica, utilizando o mesmo ajuste polinomial empregado anteriormente, estão reunidos na **Figura 69**.

Figura 69. Valores de $\Delta\delta$ (ppm) *versus* a variação da razão molar de quinina /(48), na concentração de 5 mg/mL e à temperatura ambiente (1) e à temperatura de -20°C (2). Valores de $\Delta\Delta\delta$ (ppm) *versus* a variação da razão molar de quinina /(48), (3), em concentração de 5 mg/mL à temperatura ambiente (curva em vermelho) e à temperatura de -20°C (curva em preto).

O solvato nomeado como 2 apresentou valores de $\Delta\delta$ superiores aos obtidos para os do solvato nomeado como 1. Em temperatura de -20°C , pode-se observar que, a partir da razão molar 1, o deslocamento químico do solvato 1 praticamente não se altera, o que resulta em um aumento bastante significativo na resolução espectral a esta temperatura.

Com o objetivo de atribuir a estereoquímica dos solvatos 1 e 2, decidimos preparar o álcool (48) em sua forma enantiomericamente enriquecida. Para tanto utilizamos um procedimento biocatalítico, como descrito à página 119, e que produziu uma mistura escalêmica, enriquecida no enantiômero *R*. O excesso enantiomérico do produto obtido foi determinado utilizando-se RMN de ^1H e a quinina como discriminador quiral, já que empregando a técnica da CLAE, com coluna quiral, não foi possível obter uma separação adequada para os dois enantiômeros. A **Figura 70**, apresenta a região do espectro de RMN de H que permitiu a análise do excesso enantiomérico no valor de 27,4% para o (*R*)-2-fenil-1-propanol.

FIGURA 70. Espectro do 2-fenil-2-propanol (**48**) preparado via biocatálise na razão molar de 3,5 quinina/**48**.

Com a mistura de enantiômeros enriquecida com o enantiômero *R* foi então possível atribuir estereoquímica aos solvatos diastereoméricos, concluindo-se que o solvato nomeado como 2 corresponde ao formado com o enantiômero *R*.

A fim de verificarmos se de fato o enantiômero *R* era o que melhor interagiria com a quinina, foram construídos modelos, utilizando o programa Chem3D[®] Ultra, versão 8.0, com otimização conformacional de menor energia, via o programa computacional CS MOPAC[®] PRO, versão 8.0, com o método semiempírico AM1. (Figura **70**).

No primeiro modelo proposto para o substrato 2-fenil-1-propanol, em interação com a quinina, o anel aromático do álcool, em qualquer dos dois enantiômeros, está posicionado sobre o anel quinolínico da quinina, favorecendo uma interação do tipo π - π . Quanto as ligações de hidrogênio, sua

formação é claramente mais favorável para o enantiômero *R* que, via seu grupo hidroxila alcoólico, pode estabelecer ligações de hidrogênio, tanto com o nitrogênio quinuclidínico como com o oxigênio da hidroxila da quinina. Este último tipo de interação é menos provável para o enantiômero *S*, pois o grupo metila, ligado ao centro estereogênico, está voltado para a molécula de quinina, exercendo um efeito estérico que tende a afastar o substrato do ADQ (**Figura 70**). Podemos assim concluir que o solvato entre a quinina e o enantiômero *R* é o mais estável e, portanto, o que deve apresentar uma maior variação de deslocamento químico.

FIGURA 70. Modelo de interação para os enantiômeros do 2-fenil-1-propanol (**48**) em associação com a quinina. Enantiômero *R* (roxo) à direita, e enantiômero *S* (verde) à esquerda. As setas identificam o grupo metila (em amarelo), ligado ao centro estereogênico.

2.1.5. Acetato de 2-fenilpropila (49)

O último substrato testado foi o acetato de 2-fenilpropila, que assim como os demais substratos possui, ligados ao carbono gama carbonílico, um grupo fenila e um grupo metila.

Os testes foram realizados com quinina e com cloreto de *N*-benzil quinínio (**36**), com as variações molares de 0,5 até 2,5, com incrementos de 0,5. A concentração do substrato foi de 5 mg/mL em CDCl₃ e os testes foram realizados à temperatura ambiente e a -20°C. Em tais experimentos não foi possível observar qualquer desdobramento do sinal referente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao centro estereogênico. Uma possível explicação para este fato reside na menor basicidade do oxigênio carbonílico de um grupo éster, quando comparado ao oxigênio amídico e mesmo ao oxigênio cetônico. Considerando que a ligação de hidrogênio entre o grupo carbonila do substrato e o grupo hidroxila do ADQ, é a interação mais importante na formação do solvato, é possível prever que as interações mais significativas ocorram na ordem amida > cetona > éster, que é a ordem de basicidade do oxigênio carbonílico nestes compostos.

A título de resumo, apresentamos uma tabela comparativa dos valores de resolução espectral para os vários substratos investigados, frente aos diferentes ADQs (**Tabela 9**).

TABELA 9.Valores comparativos de resolução espectral para os substratos investigados neste trabalho.

Substrato	Próton	$\Delta\Delta\delta$, Menor valor		$\Delta\Delta\delta$, Maior valor	
		ppm	Hz	ppm	Hz
<i>N,N</i> -difetil-2-fenilpropanamida	metílico	0,0046	1,38	0,031	9,30
<i>N,N</i> -difetil-2-fenilacetoamida	metilênico	0,0407	12,21	0,1157	34,71
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -etil-2-metilbutanamida	metílico	0,0027	0,81	0,0063	1,89
3-fenil-2-butanona	metílico	0,0015	0,45	0,0083	2,49
2-fenil-1-propanal	metílico	0,0008	0,24	0,0049	1,47
2-fenil-1-propanol	metílico	0,0013	0,39	0,0071	2,30

2.2. Conclusões

Como base no conjunto de resultados de nossas investigações sobre a formação de solvatos entre os substratos **40** a **49** e a quinina ou os sais **36** a **39**, utilizando a técnica da RMN de ¹H, pode-se concluir que:

Para os compostos que possuem em sua estrutura molecular um grupo fenila e um grupo metila ligados ao centro estereogênico,

(i) a variação de deslocamento químico para os solvatos, com relação ao substrato racêmico (anisocronia), e a resolução espectral aumentaram na seguinte ordem: aldeído < cetona < amida

(ii) para a *N,N*-difetilpropanamida (**40**) e para a 3-fenil-2-butanona (**43**), para as quais foram preparados compostos autênticos de configuração definida e simulados modelos de interação, o enantiômero *R* deve formar um solvato mais estável.

(iii) o 2-fenil-1-propanal apresentou o menor valor de $\Delta\Delta\delta$ entre os dois solvatos. Pela simulação de modelos de interação, é possível concluir que as interações dos dois enantiômeros desse substrato com o ADQ (**36**) são muito semelhantes o que resulta em baixa discriminação quiral.

Para a *N,N*-difetilacetamida (**41**), a interação com o ADQ (**36**) tornou diastereotópicos os hidrogênios do grupo metilênico. Modelos para os possíveis solvatos sugerem que a alquilação desse substrato deve ocorrer pelo ataque da face *re* do enolado ao agente alquilante. Este resultado concorda com o relatado por Silva⁵³ para a metilação de **41**.

Para o álcool **48**, houve discriminação quiral apenas na presença da quinina. A formação de ligação de hidrogênio concomitante entre o grupo OH alcoólico do substrato com o nitrogênio quinuclidínico e com o grupo hidroxila da quinina, parece estabilizar preferencialmente o solvato formado com enantiômero *R* do substrato. Esta proposição é reforçada pelo fato de, uma vez preparada uma amostra escalêmica, com preponderância do enantiômero *R*, se ter verificado que seu solvato é o que apresenta maior variação de deslocamento químico, quando comparado ao do composto racêmico.

Quanto ao poder discriminativo dos ADQs testados, observa-se que o sal derivado de quinina (**36**) é mais efetivo do que os derivados de cinchonina ou cinchonidina. Isto se deve, provavelmente, à presença de um grupo metoxila, ligado ao anel quinuclidínico de **36** e ausente nos demais sais. Este grupo altera o caráter eletrônico do anel quinolínico, favorecendo interações do tipo $\pi-\pi$.

2.3. Preparação de compostos enantioméricamente enriquecidos e suas caracterizações

2.3.1 Síntese da (*R*)-*N,N*-difetil-2-fenilpropanamida

A primeira etapa para a preparação da (*R*)-*N,N*-difetil-2-fenilpropanamida consistiu na obtenção do cloreto (*R*)-2-fenil propionila, a ser convertido, a seguir, na amida em questão, pela reação com a *N,N*-difetilamina. Para a preparação do cloreto de ácido citado, optamos por um método descrito na literatura⁵² para o mesmo composto, em que o ácido (*R*)-2-fenil propanóico era feito reagir com cloreto de tionila, em éter etílico anidro, à temperatura ambiente. Em uma primeira tentativa, utilizando o ácido 2-fenilpropanóico racêmico e, como solvente THF anidro, em lugar do éter etílico, o cloreto de ácido foi isolado em muito baixo rendimento. Em função deste resultado, decidimos determinar a melhor condição reacional, sempre utilizando o ácido de partida racêmico, para só então aplicá-la ao ácido enantiomericamente puro (**Esquema6**).

Esquema 6

Em nova tentativa, utilizamos 400% de excesso de cloreto de tionila, efetuando a reação à temperatura ambiente e sob refluxo. Para monitorar o progresso da reação, registraram-se os espectros no infravermelho do produto bruto das reações à temperatura ambiente e sob refluxo, após 10 horas e 5 horas, respectivamente. Após este tempo, em ambos os casos, não se

constatou a presença da banda de estiramento das ligações O-H e C=O, na frequência esperada para o ácido carboxílico, verificando-se, outrossim, o surgimento da banda característica do estiramento da ligação C=O do cloreto de ácido esperado. Em função desses resultados, decidimos efetuar a reação, com o substrato opticamente ativo, à temperatura ambiente já que, sob tais condições brandas, a racemização do reagente ou do produto poderia ser minimizada.

Estabelecida a metodologia para a primeira etapa da síntese, o cloreto de (*R*)-2-fenilpropionila, assim preparado, seria utilizado, sem prévia purificação, na reação com a *N,N*-difenilamina (**Esquema 7**).

Esquema 7

Para esta reação, tornava-se também necessário estabelecer as melhores condições experimentais, visto trata-se de composto ainda não descrito na literatura. Em uma primeira tentativa, empregando o cloreto de ácido racêmico, efetuou-se a reação com a amina em THF anidro, à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por cromatografia gás-líquido e constatou-se que, mesmo sob agitação durante mais de 24 horas, a reação não evoluiu, com formação de produto em quantidade pouco significativa.

Testou-se, então, o mesmo procedimento, mas na condição de refluxo e, pelo cromatograma de uma alíquota, retirada após 10 horas de reação, verificou-se ter havido 45% de conversão.

Com o objetivo de evitar aquecimento do meio reacional, que poderia, eventualmente, facilitar a racemização do produto, resolveu-se testar a reação do cloreto de 2-fenil propionila com *N,N*-difenilamideto de sódio, gerado a partir da amina e hidreto de sódio, em THF anidro e atmosfera inerte de argônio (**Esquema 8**). Porém, mesmo após agitação por mais de 24 horas, não se observou, via cromatografia gás/líquido, a formação de qualquer porcentagem da amida esperada.

Esquema 8

Diante de tais resultados, efetuamos a reação do cloreto de ácido enantiomericamente enriquecido com a amina, sob refluxo de THF, obtendo-se a (*R*)-*N,N*-difetilpropanamida em 21% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna no modo relâmpago com gel de sílica (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano:éter etílico (7:3). Para a caracterização da (*R*)-*N,N*-difetil-2-fetilpropanamida, os valores de ponto de fusão bem como de deslocamento químico de RMN de ^1H e

^{13}C foram comparados com os anteriormente descritos para o composto racêmico⁵³.

Uma análise por RMN de ^1H , em presença de cloreto de *N*-benzilquinínio, permitiu verificar que não houve qualquer racemização do produto. Para visualização dos espectros vide pg. 61 (**FIGURA 41**. Espectros comparativos para os sinais dos hidrogênios metílicos da *N,N*-difenil-2-fenilpropanamida racêmica e enantiomericamente pura), cuja obtenção de ambos foi realizada com a concentração de 5 mg/mL do substrato em CDCl_3 e razão molar 2:1 (cloreto de *N*-benzil quinínio : amida).

2.3.2 Síntese da (*R*)-3-fenil-2-butanona

Na literatura é possível encontrar várias metodologias para sínteses assimétricas de cetonas. No caso específico da 3-fenil-2-butanona, a metodologia mais comum é a resolução cinética biocatalítica, com a utilização das enzimas monooxigenases BVMO, PAMO e HAPMO. Na utilização de tais enzimas, as condições de pH, temperatura, solvente e co-solvente são bastante críticas para que se alcancem as condições ideais de se obter bons valores de excesso enantiomérico. Porém, devido ao elevado custo e longo tempo de importação das enzimas a serem utilizadas, era necessário buscar metodologias alternativas para a preparação da cetona desejada em sua forma enantiopura. Outras metodologias biocatalíticas para a preparação da (*R*)-3-fenil-2-butanona poderiam ser propostas. Uma delas, descrita na literatura⁵⁴, utiliza fermento (*Saccharomyces cerevisiae*) para a redução enantiosseletiva da enona α -metileno-3-fenil-propanona. Pelo fato de esta metodologia exigir a preparação prévia da enona e principalmente por

conduzir a excesso enantiomérico muito baixo para o produto da redução, consideramos que não seria adequada aos nossos objetivos. Assim também, o emprego de estearases ou lipases, partindo de um álcool ou um éster não nos pareceu conveniente já que, embora houvesse a possibilidade de serem alcançados bons valores de excesso enantiomérico, o fato de existirem dois centros estereogênicos tanto para o álcool como para o éster, permitiria a formação simultânea de 4 estereoisômeros, embora com esperada seletividade.

À procura de um método direto de obtenção da (*R*)-3-fenilpropanona, optamos por testar uma reação de metilação assimétrica da metilbenzilcetona, utilizando condições de CTF e empregando como catalisador o cloreto de *N*-benzil quinínio. (**Esquema 9**).

Esquema 9

Esta reação foi efetuada sem solvente, com base no descrito por Aranda *et al*⁶⁵. A proporção molar 2-fenil-2-propanona: iodeto de metila :hidróxido de potássio empregada foi 1:1:2, e a reação efetuada na presença de 10% de catalisador. O mesmo procedimento foi repetido duas vezes, em benzeno deuterado, e variando-se a base de carbonato de potássio para hidróxido de potássio. A cinética das duas reações foi acompanhada por RMN de ¹H,

registrando-se o espectro de alíquotas retiradas a 4, 6, 8 e 10 horas de reação. Embora o produto pudesse ser obtido em bom rendimento, tratava-se em ambos os casos da cetona metilada racêmica.

A seguir, decidimos testar a alquilação do ácido (*R*)-2-fenilpropanóico com metilítio, como descrito por Mislow e Brenner⁵⁶, utilizando-se a proporção molar 1:4 (ácido : MeLi) (**Esquema 10**). Registrou-se o cromatograma gás-líquido de uma alíquota retirada após 30 minutos de reação, e verificou-se a formação de 19% da 3-fenilbutanona. Porém, um acompanhamento cromatográfico da mesma reação após 1 e 2 horas revelou a presença de um contaminante, formado em detrimento da cetona metilada formada inicialmente. É possível que este contaminante fosse o 2-metil-3-fenil-2-butanol, embora nem o espectro de massas nem o de RMN de ¹H da mistura permitissem sua identificação inequívoca.

Esquema 10

Para tentar evitar a formação do contaminante citado, decidimos reduzir a proporção de MeLi, de 4 para 2, com relação ao ácido 3-fenilpropanóico. Cabe ressaltar que outros relatos⁵⁷⁻⁶¹ da literatura preconizavam proporções menores do que as utilizadas por Mislow e Brenner. Nestas condições experimentais, a reação foi interrompida após 30 minutos, sendo observado, após a purificação

do produto final, que a quantidade de contaminante era inferior à da cetona de interesse (12 mg do contaminante para 26 mg para a cetona), que foi obtida em apenas 13% de rendimento, mostrando que o tempo de reação havia sido insuficiente para consumo total do ácido de partida.

Quando as condições experimentais descritas acima foram empregadas na reação do ácido (*R*)-3-fenilpropanóico com MeLi, embora o produto esperado fosse obtido em baixo rendimento, foi possível purificá-lo por cromatografia em camada delgada empregando-se como eluente hexano:éter etílico (9:1).

Como se pôde observar pelo registro do espectro de RMN de ^1H do produto isolado e em presença de cloreto de N-benzil quinínio (pág. 82, **FIGURA 56**. Extrato do espectro de RMN de ^1H da (*R*) 3-fenil-2-propanona (**43**) na presença de **36**, à temperatura de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ e razão molar de 2,5), havia ocorrido pouca racemização, sendo o valor de excesso enantiomérico cerca de 82%, valor este bastante próximo do calculado a partir do valor experimental de atividade óptica ($[\alpha]^{24}_{\text{D}} -345,7^\circ$), em comparação com o valor de literatura⁶² para (*S*)-3-fenil-2butanona, ($[\alpha]^{24}_{\text{D}} +368^\circ$, ee%=99).

2.3.3. Síntese do (*R*)-2-fenil-1-propanol

Para a síntese do (*R*)-2-fenil-propanol, a metodologia utilizada foi uma adaptação do procedimento de resolução cinética biocatalítica, análoga à empregada por Abate *et al*⁶³ para a preparação do mesmo composto (**Esquema 11**).

Esquema 11

Primeiramente, foi realizada a preparação do acetato de 2-fenilpropila racêmico, para que pudesse ser estabelecido um método para a determinação da pureza óptica do éster de configuração *S*, obtido na reação biocatalítica (Esquema 12).

Esquema 12

Para testes iniciais de resolução cinética biocatalítica, foram feitas reações em hexano e *tert*-butil metiléter, com 3 horas de reação. Os resultados obtidos para o éster foram: 10% ee, 14% de rendimento e 74% de ee, 21% de rendimento, respectivamente, quando foram utilizados hexano ou *tert*-butil

metiléter. Os valores de excesso enantiomérico foram determinados via CLAE em coluna quiral e os valores de rendimento foram estimados por cromatografia líquido/gasosa.

Com base em tais resultados, optou-se pelo emprego do éter como solvente, deixando-se a reação sob agitação por 17 horas. Nestas condições houve leve decréscimo do excesso enantiomérico do éster formado (cerca de 3%), porém o rendimento deste produto foi cerca de 30% maior, quando comparado ao da reação com 3 horas de duração.

Cabe ressaltar que, apesar de termos efetuado vários testes para a separação dos enantiômeros do 2-fenil-1-propanol via CLAE quiral, não foi possível, utilizando as colunas quirais disponíveis, obter uma separação satisfatória. Assim, somente após o isolamento e purificação do álcool, foi possível calcular seu excesso enantiomérico, empregando, para tanto, a RMN de ^1H e a quinina como agente de discriminação quiral, para cujo espectro vide pág. 97 (**FIGURA 70**. Espectro do 2-fenil-2-propanol (48) preparado via biocatálise na razão molar de 3,5 quinina/48).

Os valores de ee e rendimento para o (*R*)-2-fenil-propanol foram cerca de 27% e 64%, respectivamente.

CAPÍTULO 03 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.1 Instrumentação

Para as metodologias sintéticas que se seguem, o acompanhamento das reações e a caracterização dos compostos sintetizados foram realizados através das seguintes técnicas e equipamentos:

- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C .

Os experimentos foram realizados em equipamentos de 200, 300 e 500MHz da marca Bruker[®], modelos AC-200, DPX-300 e DRX-500 e da marca Varian[®], modelo INOVA300. Como padrão interno foi utilizado tetrametilsilano (TMS).

- Análise Elementar

Para a determinação percentual de carbono, hidrogênio e nitrogênio, foi utilizado um analisador elementar Perkin-Elmer[®] CHN 2400.

- Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Para as análises de massas de alta resolução, foi utilizado o equipamento MicroTOF Ic Bruker Daltonics[®] com ionização por eletronebulização (ou *ESI – electrospray ionization*) e analisador de tempo de vôle, com precisão de massas esperada melhor do que ± 5 mDa.

- Espectrofotometria de Infravermelho

As análises de infravermelho foram realizadas no equipamento FTIR Bomem[®] MB100, com faixa de operação entre 350 à 4000 cm^{-1} .

- Atividade Óptica

Os valores de rotação óptica, para os compostos sintetizados, foram obtidos com um polarímetro digital da marca Jasco[®], modelo DIP-370.

- Cromatografia Gás/Líquido.

As análises de cromatografia gasosa foram realizadas em cromatógrafo Hewlett-Packard®, modelo 5890 e modelo 5890-série II, ambos com detetor de ionização de chama.

- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Os cromatogramas por CLAE foram obtidos em um instrumento da marca Shimadzu®, contendo duas bombas LC-10AD, um módulo de comunicação CBM-10AD, um injetor automático Rheodine, um detetor espectrométrico UV-Vis SPD-10AV e um software Class LC10-AD para estocagem de dados e controle do sistema.

- Ponto de Fusão

As medidas de ponto de fusão foram efetuadas em um aparelho Electrothermal®, modelo 9100.

3.2 Metodologias para a preparação de compostos opticamente ativos

3.2.1 *(R)*-*N,N*-difenil-2-fenilpropanamida

3.2.1.1 Preparação do cloreto *(R)*-2-fenilpropanoila

Em um balão de 25mL, munido de condensador protegido com tubo secante, contendo cloreto de cálcio, foram adicionados 300 mg (1,99 mmol) de ácido 2-fenil propanóico racêmico. A seguir, adicionou-se cloreto de tionila em excesso (6mL), previamente destilado. A mistura foi deixada sob agitação em temperatura ambiente por 10 horas. O produto bruto, isolado pela destilação do excesso de cloreto de tionila sob pressão reduzida, foi utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.

- ácido 2-fenilpropanóico (IV, filme, cm^{-1}) 3100-2550 (ν_{OH}), 1702 (ν_{CO}). (anexo 01)
- cloreto de 2-fenilpropanoila (IV, filme, cm^{-1}) 1782(ν_{CO}). (anexo 01)

O mesmo procedimento foi adotado para a preparação do (*R*)-cloreto de 2-fenilpropanoila, a partir do ácido (*R*)-2-fenilpropanóico.

3.2.1.2 Tentativa de preparação da (*R*)-*N,N*-difênil-2-fenilpropanamida, utilizando o *N,N*-difênilamideto de sódio

Em um balão, de 50 mL, mantido sob atmosfera inerte de argônio, foram pesados 46 mg (2,0 mmol) de hidreto de sódio, previamente lavado com éter etílico para remoção do óleo mineral, e acrescentados 5 mL de THF anidro. A seguir, dissolveram-se 408 mg de *N,N*-difênilamina, em 5 mL de THF para então adicionar, lentamente, esta solução ao hidreto de sódio contido no balão. A mistura permaneceu sob agitação em atmosfera inerte de argônio por 15 minutos. Decorrido este tempo, a suspensão de *N,N*-difênilamideto de sódio, foi adicionada a um balão contendo cloreto de 2-difênil propionila (2,0 mmol), previamente dissolvido em 5mL de THF anidro. A reação permaneceu sob agitação em atmosfera inerte de argônio por mais de 24 horas sem que se observasse a formação de quantidade significativa de produto.

3.2.1.3 Preparação da (*R*)-*N,N*-difênil-2-fenilpropanamida pela reação do cloreto (*R*)-2-fenilpropanoila com *N,N*-difênilamina.

Ao cloreto de (*R*)-2-fenilpropanoila bruto, anteriormente preparado, foram acrescentados 5 mL de THF anidro e essa solução foi gotejada sobre 408 mg (2,00 mmol) de *N,N*-difênilamina, contida em um balão de 25 mL e

mantida sob atmosfera inerte de argônio. A reação permaneceu em agitação magnética, em refluxo, por 12 horas. Ao término deste tempo, a solução reacional foi transferida para um funil de separação, ao qual foram acrescentados 30 mL de água destilada. Foram realizadas três extrações com diclorometano (cerca de 15mL para cada extração). O extrato foi lavado com solução aquosa de carbonato de sódio 5% e, a seguir, o extrato orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado.

Foram assim obtidos 384 mg de produto bruto, sob a forma de sólido branco, que foi purificado por cromatografia em coluna no modo relâmpado de gel de sílica (230-400 mesh), empregando-se como eluente hexano:éter etílico (7:3).

Ao final desta purificação, foram obtidos 125mg (0,42 mmol) da (*R*)-*N,N*-difetil-2-fenilpropanamida pura, com rendimento de 21%.

3.2.1.4 Caracterização estrutural da (*R*)-*N,N*-difetil-2-fenilpropanamida.

As análises para a caracterização da (*R*)-*N,N*-difetil-2-fenilpropanamida foram RMN de ^1H (anexo 06) e ^{13}C (anexo 07), ponto de fusão, rotação óptica, espectrometria de massas de alta resolução e análise elementar.

RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm) = 1,46 (3H, d, $J = 6,9\text{Hz}$); 3,83 (2H, d, $J=6,9\text{Hz}$); 7,19-7,39 (15H, m).

RMN de ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm) = 20,36; 44,29; 126,72; 127,55; 128,43; 141,71 e 174,12.

Ponto de Fusão: 110 – 111°C

Rotação óptica:

Para o cálculo da rotação óptica $[\alpha]_D$, foi utilizada uma cela de 0,1 dm, com a concentração do composto de 0,02 g/mL ($c=2$) em metanol espectroscópico Merck® e a uma temperatura de 24°C. Foi obtido o valor de -147,5 °, podendo-se assim concluir que o enantiômero *R* é levogiro ou levorotatório, responsável por uma rotação do plano da luz polarizada para a esquerda (-). Visto tratar-se de um composto ainda não relatado na literatura, o valor de rotação óptico não pode ser comparado.

Espectrometria de massas de alta resolução e análise elementar:

Os resultados experimentais de ambas as análises foram condizentes com os valores teóricos.

A análise de espectrometria de massas de alta resolução foi realizada nas condições de 4000V de voltagem capilar, pressão do nebulizador de 0,4 bar e velocidade do gás seco (N₂) de 5,0L/min.

Espectrometria de Massas de Alta Resolução		
<i>(R)-N, N-difenil-2-fenilpropanamida</i>	<i>Teórico</i>	<i>Experimental</i>
$[C_{21}H_{19}NO]^+ = [M]^+$	301,1467	-----
$[M + H]^+$	302,1539	302,1533
$[M + Na]^+$	324,1359	324,1358

Análise Elementar		
<i>C₂₁H₁₉NO</i>	<i>Teórico</i>	<i>Experimental</i>
% Carbono	83,69	83,23
% Hidrogênio	6,35	6,50
% Nitrogênio	4,65	4,78

3.2.1.5 Determinação da pureza óptica da (R)-N,N-difenil-2-fenilpropanamida por CLAE e por RMN de ^1H .

Para a separação dos enantiômeros, por CLAE quiral, foi utilizada a coluna Chiralcel OD (250 x 4,6 mm), com fase móvel 98:2 (hexano:isopropanol), fluxo de 0,8 mL/min, volume de injetado de 20 μL , pressão de 14Kgf/cm e comprimento de onda (λ) 254 nm.

O cromatograma (anexo 02), previamente obtido para o composto racêmico, é constituído por dois sinais referentes aos dois enantiômeros, em 11,063 e 17,175 min. Para o cromatograma do composto por nós sintetizado foi observado apenas um sinal, a 17,003 min que, por tanto, corresponde ao sinal do composto de configuração *R* (anexo 03).

Para a discriminação dos enantiômeros por RMN de ^1H , foram realizadas as análises a 300MHz, temperatura ambiente e utilizado o cloreto de *N*-benzil quinínio como agente de discriminação quiral, na proporção molar de 1:2 (composto puro: cloreto de *N*-benzil quinínio). A concentração da *N,N*-difenil-2-fenilpropanamida foi de 7mg/mL em CDCl_3 .

Para o composto racêmico, havia no espectro de RMN de ^1H (anexo 06) um dubleto em 1,460 ppm, referente aos hidrogênios do grupo metila ($\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2)$). Para o composto racêmico em mistura com cloreto *N*-benzil quinínio os sinais para os hidrogênios metílicos dos complexos diastereoméricos apresentaram deslocamentos químicos distintos, a $\delta = 1,458$ ppm e 1,449 ppm, ambos com $J = 6,9$ Hz. Para a amida por nós sintetizada, em mistura com cloreto *N*-benzil quinínio, o resultado da análise por RMN de H (**Figura 41**) confirmou sua pureza óptica. Considerando tratar-se do composto

de configuração *R*, foi possível atribuir a este enantiômero o sinal de $\delta=1,449$ ppm e $J=6,9$ Hz.

3.2.2 (*R*)- 3-fenil-2-butanona

3.2.2.1 Preparação da (*R*)-3-fenil-2-butanona

Em um balão de 25mL, previamente flambado, foram adicionados 225mg (1,5 mmol) do ácido (*R*)-2-fenilpropanóico. Com o balão vedado por septo, foram adicionados, via seringa, 6,5 mL de THF anidro. A esta solução, adicionou-se, por gotejamento, 1,5 mL de metilítio de concentração 2 mol/L em dietoximetano. O meio reacional foi mantido sob agitação, à temperatura ambiente, durante 30 min. Após este tempo, o conteúdo do balão foi vertido em um béquer de 50 mL contendo gelo e aproximadamente 10mL de solução aquosa de HCl 5%. O conteúdo do béquer foi transferido para um funil de separação e foram realizadas três extrações com 15 mL de diclorometano cada. A seguir, o extrato orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado.

O produto bruto foi purificado em cromatografia em coluna no modo relâmpado com gel de sílica (230-400 mesh), e empregando-se como eluente hexano:éter etílico (9:1). Foram obtidos 26 mg de (*R*)-3-fenil-2-butanona, sendo o rendimento de 13%.

3.2.2.2. Caracterização estrutural da (R)- 3-fenil-2-butanona

Para a caracterização da (R)-3-fenil-2-butanona foram realizadas análise de RMN de ^1H (anexo 08) e de ^{13}C (anexo 09). Foi também determinada a rotação óptica.

RMN de ^1H : (200 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm) = 1,39 (3H, d, $J = 6,9\text{Hz}$); 2,04 (3H, s); 3,74 (1H, q, $J=6,9\text{Hz}$); 7,19-7,39 (5H, m).

RMN de ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ (ppm) = 17,18; 28,31; 53,74; 127,14; 127,80; 128,92; 140,60; 208,76.

Rotação óptica:

Para o cálculo da rotação óptica $[\alpha_D]$, foi utilizada uma cela de 0,1 dm, com a concentração do composto de 0,07 g/mL ($c=7$) em benzeno espectroscópico Merck[®] e a uma temperatura de 24°C. Foi obtido o valor de -346° , podendo-se assim concluir que o enantiômero *R* é levogiro ou levorotatório, responsável por uma rotação do plano da luz polarizada para a esquerda (-). O valor encontrado na literatura⁶² para a (S)-3-fenil-2butanona, foi de $[\alpha]^{24}_D +368^\circ$, para um $ee\%=99$.

3.2.2.3. Determinação da pureza óptica da (R)-3-fenil-2-butanona

Para a discriminação dos enantiômeros por RMN de ^1H , foram realizadas as análises a 300MHz, temperatura ambiente e utilizado o cloreto de *N*-benzil quinínio como agente de discriminação quiral, na proporção molar de 1:2,5 (composto puro: cloreto de *N*-benzil quinínio). A concentração da *N,N*-difenil-2-fenilpropanamida foi 5mg/mL em CDCl_3 .

Os deslocamentos químicos encontrados para os enantiômeros *S* e *R* foram respectivamente 1,387 e 1,381 ppm, com $J=6,9$ Hz (**Figura 70**, pg.97). A relação de integrações resultou em 9,1 % para o enantiômero *S* e 90,9% para o enantiômero *R*, resultando em um valor de ee de 81,8, a favor do enantiômero *R*.

3.2.3 (*R*)-2-fenil-1-propanol

3.2.3.1 Preparação do acetato de 2-fenilpropila racêmico

Em um balão monotubulado de 25 mL com septo, foram adicionados 681 mg (5 mmol) do álcool 2-fenil-1-propanol, 1531 mg (15mmol) de anidrido acético, 1186 mg (15 mmol) de piridina e 30,54 mg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Após 12 horas de reação, foi verificado por cromatografia de camada delgada que o álcool havia reagido totalmente e então foi adicionado 1 mL de diclorometano e porções de 5mL de solução aquosa de sulfato de cobre, de concentração 2 mol/L, para a extração da piridina e do DMAP, até que a solução de extraído apresentasse a mesma coloração azul que a solução estoque de sulfato de cobre. Após total extração de piridina, secou-se a solução com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi então purificado por cromatografia em coluna no modo relâmpago com gel de sílica (230-400 mesh), empregando-se como eluente hexano:acetato de etila (90:10).

Foram obtidos 740 mg de produto purificado que foi analisado via cromatografia gás/líquido, nas condições de temperatura inicial de 80°C, rampa de 5°C/min até 220°C, temperatura do injetor e detector 220°C e 250°C,

respectivamente, e nitrogênio como gás de arraste. A pureza cromatográfica, sem padronização foi de 98,8%, com rendimento de 82%.

3.2.3.2 Preparação do (R)-2-fenil-1-propanol (adaptação do procedimento usado por Abate *et al*⁶³)

Em tubo Falcon[®] de 15 mL, foram pesados 68,1 mg (0,5 mmol) de 2-fenil-1-propanol racêmico e 40mg de Lipase PPL (Porcine Pancreas Type II - Sigma[®] L3126). Foram acrescentados 10 mL de tert-butil metiléter (MBTE) e 200 µL de acetato de vinila. Seguindo este procedimento, foram utilizados oito tubos Falcon[®] de 15 mL, somando-se ao todo 4 mmol de 2-fenil-1-propanol.

Os tubos foram fechados e simultaneamente deixados por 17 horas em agitador térmico (Thermomixer da marca Eppendorf[®]), na temperatura de 30°C e agitação de 650 ppm. Após este tempo, o conteúdo de cada tubo foi filtrado, lavado com acetato de etila e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi então purificado por cromatografia em coluna no modo relâmpago com gel de sílica (230-400 mesh), empregando-se como eluente hexano:acetato de etila (90:10).

Foram obtidos 281,8 mg (2,07 mmol) de (R)-2-fenil-1-propanol e 216 mg (1,21 mmol) de acetato de (S)-2-fenilpropila. Considerando os valores das purezas enantioméricas obtidas para o (R)-2-fenil-1-propanol e para o acetato de (S)-2-fenilpropila, descritas nos itens abaixo, temos 1,32 mmol de formação do álcool e 1,035 mmol de formação do éster, o que resulta em rendimentos de 65,92% e 51,77% respectivamente.

3.2.3.3 Determinação da pureza óptica para o acetato de 2-fenilpropila e do ee% para acetato de (S)-2-fenilpropila.

Para a separação dos enantiômeros foi utilizada coluna Chiralcel OJ-H (250 x 4,6 mm), com fase móvel 98:2 (hexano:isopropanol) , fluxo de 1 mL/min, volume de injetado de 20 μ L, pressão de 36 Kgf/cm e comprimento de onda (λ) de 254 nm.

O cromatograma (anexo 04) previamente obtido, para o composto racêmico, apresentou dois sinais, cada um referente a um dos enantiômeros, em 11,048 e 11,770 min. O cromatograma do composto puro por nós isolado da reação biocatalítica, (anexo 05), apresentou somente os sinais correspondentes aos dos enantiômeros em 11,048 min com 90958 de área e 11,770 min com 539556 de área, respectivamente, o que corresponde a uma pureza óptica de 14,4% e 85,6% para o enantiômero *R* e *S*, respectivamente, resultando um excesso enantiomérico de 71,2%.

3.2.3.4 Determinação da pureza óptica para o 2-fenil-1-propanol e do ee% para o (R)-2-fenil-1-propanol

Para a discriminação dos enantiômeros por RMN de ^1H , foram realizadas análises em instrumento operando a 300 MHz e em temperatura ambiente, utilizado quinina como agente de discriminação quiral na proporção molar de 1:3,5 (composto puro : quinina). A concentração do (*R*)-2-fenil-1-propanol foi 5mg/mL, em CDCl_3 .

Os deslocamentos químicos encontrados para os enantiômeros *S* e *R*, determinados para o composto racêmico, foram respectivamente 1,2771 e 1,2631 ppm, com $J = 6,9$ Hz. A proporção das integrações dos sinais

correspondentes foram 36,3% para o enantiômero S e 63,7% para o enantiômero R. O excesso enantiomérico para o (*R*)-2-fenil-1-propanol foi de 27,4%.

3.2.3.5. Caracterizações estruturais do (*R*)-2-fenil-1-propanol e do acetato de (*S*)-2-fenilpropila.

Para caracterizar o álcool e o éster, foram realizadas análises de RMN de ^1H e de ^{13}C , além de registro do espectro de massas de alta resolução. Nas análises de espectrometria de massas de alta resolução, foram obtidos, para ambos os compostos, os íons pseudo-moleculares, formados a partir dos adutos dos íons- moleculares com íons sódio $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Os valores experimentais obtidos foram condizentes com os valores teóricos.

(*R*)-2-fenil-1-propanol (anexos 10 e 11)

RMN de ^1H : (200 MHz, CDCl_3/TMS) $\delta(\text{ppm})$ = 1,25 (3H,d, $J=6,9\text{Hz}$); 1,81 (1H,s); 2,91 (1H,q, $J=6,9\text{Hz}$); 3,65 (2H, d, $J=6,9\text{ Hz}$) ; 7,19-7,39 (5H,m).

RMN de ^{13}C : (75 MHz, CDCl_3/TMS) $\delta(\text{ppm})$ = 17,51; 42,34; 68,56; 126,55; 127,41; 128,52;143,68.

acetato de (*S*)-2-fenilpropila (anexo 12).

RMN de ^1H : (200 MHz, CDCl_3/TMS) $\delta(\text{ppm})$ = 1,30 (3H, d, $J=7,0\text{Hz}$); 2,01 (3H, s); 3,09 (1H, sexteto, $J=7,0\text{Hz}$); 4,07-4,25 (2H, m); 7,19-7,36 (5H, m)

Espectrometria de massas de alta resolução :

Espectrometria de Massas de Alta Resolução		
<i>(R)-2-fenil-1-propanol</i>	<i>Teórico</i>	<i>Experimental</i>
$[C_9H_{12}O]^+ = [M]^+$	136,0888	-----
$[M + Na]^+$	159,0780	159,0782

Espectrometria de Massas de Alta Resolução		
<i>(S)-éster-2-fenilpropil acético</i>	<i>Teórico</i>	<i>Experimental</i>
$[C_{11}H_{14}O_2]^+ = [M]^+$	178,0994	-----
$[M + Na]^+$	201,0886	201,0886

Referências Bibliográficas

1. Montanari, F.; Landini D. e Rolla, F. **Top. Curr. Chem.** 1982, 101, 162;
2. Makoska, M. e Fedorynski, M. **Adv. Catal.** 1987, 35, 375;
3. Dehmlow, E. V. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 1997,16 (8), 493;
4. Dehmlow, E. V. e Dehmlow, S. S. "*Phase Transfer Catalysis*", 3^a ed., Verlag Chemie, Weinheim, 1993;
5. Starks, C. M.; Liotta, C. L. e Halpern, M. "*Phase Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications & Industrial Perspectives*", Chapman & Hall, N. York, 1994;
6. Goldberg, Y. "*Phase Transfer Catalysis: Selected Problems and Applications*", 2^a ed., Gordon and reach Science Publs., Amsterdam, 1992;
7. Lucchese, A. M. e Marzorati, L. **Química Nova.** 2000, 23, 641;
8. (a) Starks, C. M. **J. Am. Chem. Soc.** 1971, 93, 195 (b) Starks, C. M. e Owens, R. M. **J. Am. Chem. Soc.** 1973, 95, 3613;
9. Bransdtröm, A. **Adv. Phys. Org. Chem.** 1977,15, 267;
10. Landini,D.; Maia A. e Montanari, F. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.** 1977, 112;
11. Makoska, M. **Pure Appl. Chem.** 1975, 43, 439;
12. Stinson, S. **Chem. Eng. News.** 1994, 72, 38;
13. Stinson, S.C. **Chem. Eng. News.** 1995, 73, 44;
14. Giordano, C.; Castaldi, G.; Cavicchioli, S. e Vielo, M. **Tetrahedron**, 1989, 45, 4243;
15. Dewick , P. M. "*Medicinal natural products: a biosynthetic approach*", 2^a ed., John Wiley & Sons Ltd, Enland, 2002;
16. Dolling, U.-H.; Davis, P. e Grabowski, E.J.J. **J. Am. Chem. Soc.** 1984, 106, 446;
17. (a) O'Donnell, M.J.; Bennett, W. D. e Wu, S. **J. Am. Chem Soc.** 1989, 111, 2353. (b) Lipkowitz, K. B.; Cavanaugh, M. W.; Baker, B. e O'Donnell, M.J. **J. Org. Chem.** 1991, 56, 5181, (c) Esikova, I. A.; Nahreini, T. S. e O'Donnell, M.J. em "*Phase Transfer Catalysis*", M.E. Halpern (Ed), *ACS Symposium Series 659*, American Chemical Society, Washington, DC, 1997, Cap. 7;

18. (a) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8595. (b) Lygo, B.; Crosby, J.; Lowdon, T. R.; Wainwright, P. G. ***Tetrahedron***. 2001, 57, 2391. (c) Lygo, B.; Crosby, J.; Lowdon, T. R.; Peterson, J. A.; Wainwright, P. G. ***Tetrahedron***. 2001, 57, 2403. (d) Lygo, B.; Andrews, B. I.; Crosby, J.; Peterson, J. A. ***Tetrahedron Lett.*** 2002, 43, 8015;
19. Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. ***J. Am. Chem. Soc.*** 1997, 119, 12414;
20. (a) Jew, S.-s.; Jeong, B.S.; Yoo, M.S.; Hun, H. e Park, H.-g. ***Chem. Commun.*** 2001, 1244. (b) Lee, J.-H.; Yoo, M.S.; Jung, J.-H.; Jew, S.-s.; Park, H.-g. e Jeong, B.S. ***Tetrahedron***. 2007, 63, 7906;
21. Park, H.-g.; Jeong, B.S.; Yoo, M.S.; Park, H.-g.; Hun, H. e Jew, S.-s. ***Tetrahedron Lett.*** 2001, 42, 4645;
22. Park, H.-g.; Jeong, B.S.; Yoo, M.S.; Lee, J.-H., Park, H.-g.; Lee, Y.-J.; Kim, M.-J e Jew, S.-s. ***Angew. Chem. Int. Ed.*** 2002, 41, 3036;
23. Jew, S.-s.; Yoo, M.S.; Jeong, B.S.; Park, I. Y. e Park, H.-g. ***Org. Lett.*** 2002, 4, 4245;
24. Yoo, M.S.; Jeong, B.S.; Lee, J.-H.; Park, H.-g. e Jew, S.-s. ***Org. Lett.*** 2005, 7, 1129;
25. Parker, D. ***Chemical Reviews***. 1991, 91, 1441;
26. Seco, J. M.; Quinoá, E. e Riguera, R. ***Chemical Reviews***. 2004, 104, 17;
27. Pirkle, W. H. e Adams, P.E. ***J. Org. Chem.*** 1980, 45, 4111; idem, ibid, 4117;
28. Preite, M.D. ***Química Nova***. 1994, 17 (2), 137;
29. Fulwood, R. e Parker, D. ***Tetrahedron : Asymmetry***. 1992, 3, 25;
30. Benson, S.C.; Cai, P.; Colon, M.; Haiza, M. A.; Tokles, M. e J. K. Snyder, ***J. Org. Chem.*** 1988, 53, 5335;
31. Pirkle, W. H.; Sikkenga D. L. e Pavlin, M. S. ***J. Org. Chem.*** 1977, 42, 384;
32. Wenzel, T. J.; Morin, C. A. e Brechting, A. A. ***J. Org. Chem.*** 1992, 57,3594;
33. (a) Hanna, G. M. e Lau-Cam, C. A. ***J. Pharm. Biom. Analysis***.1993, 11, 665. (b) Hanna, G. M e Evans, F. E. ***J. Pharm. Biom. Analysis***. 2000, 24, 189;
34. Pini, D.; Mastantuono, A. e Salvatori, P. ***Tetrahedron: Asymmetry***. 1994, 5, 1875;

35. Uccello-Barretta, G.; Pini, D.; Mastantuono, A. e Salvatori, P. ***Tetrahedron:Asymmetry***. 1995, 6,1965;
36. Yuan, C.; Li, J. e Zhang, W. ***J. Fluor. Chem.*** 2006, 127, 44;
37. Maly, A.; Lejczak B. e Kafarski, P. ***Tetrahedron: Asymmetry***. 2003, 14, 1019;
38. Kafarski, P. e Lejczak, B. ***J. Mol.Catalysis (B)***. 2001, 29, 99;
39. Nixon, T. D.; Dalgarno, S.; Ward, C. V.; Jiang, M.; Halcrow, M. A.; Kilner., C.; Thornton-Pett, M. e Kee, T. P. ***Chimie***. 2004, 7, 809;
40. Zhang, Y.; Li, J-f e Yuan, C-y. ***Tetrahedron***. 2003, 59, 473;
41. Abid, M. e Torok, B. ***Tetrahedron:Asymmetr***. 2005, 16, 1547;
42. Rosini, C.; Uccello-Barretta, G.; Pini, D.; Abete, C. e Salvatori, P. ***J. Org. Chem.***1988, 53, 4579;
43. Uccello-Barretta, G.; Mirabella, F.; Balzano, F. e Salvatori, P. ***Tetrahedron:Asymmetry***. 2003, 14, 1511;
44. Williams, T.; Pitcher, R. G.; Bommer, P.; Gutzwiller, J. e Uskokovic, M. ***J. Am. Chem. Soc.*** 1969, 91, 1871;
45. (a) Silva, T. H. A.; Oliveira, A. B. e de Almeida, W. B. ***Strctural Chem.*** 1997 8, 95. (b) Caner, H.; Biedermann P.U. e Agranat, I. ***Chirality***. 2003, 15, 637;
46. Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M. e Wynberg, H. ***Rec. Trav. Chim. Pays-Bas***. 1989, 108, 195;
47. Burgi, T. e Baiker, A. ***J. Am. Chem. Soc.*** 1998, 120, 12920;
48. Uccello-Barretta, G.; Balzano, F.; Quintavalli C. e Salvatori, P. ***J. Org. Chem.*** 2000, 65, 3596;
49. Uccello-Barretta, G.; Balzano F. e Salvatori, P. ***Chirality***. 2005, 17, S243.
50. Karplus, M. J. ***J. Chem. Phys.*** 1959, 30, 11;
51. Uccello-Barretta, G.; Di Bari L.; e Salvatori, P. ***Magn. Res. Chem.*** 1992, 30, 1054;
52. Bartschat, D.; Maas, B.; Smietana, S. e Mosandl, A. ***Phytochemical Analysis***. 1996, 7, 131;
53. Silva, Marco A. “*Estudo da C-alquilação de Derivados Funcionais de Ácidos Arilacéticos por Catálise de Transferência de Fase*”. Tese de Doutorado, Instituto de Química-USP, 2001;

54. Siqueira Filho, E. P.; Rodrigues, J. A. R. e Moran, P. J. S.. ***Tetrahedron: Asymmetry***. 2001, 12, 847;
55. Aranda, A., Diaz, A., Diez-Barra, Enrique, de la Hoz, A., Moreno, A. e Sánchez-Verdú, P. ***J. Chem. Soc. Perkin Trans. I***. 1992, 18, 2427;
56. Mislow, K. e Brenner, J. ***ibid.*** 1953, 75, 2318;
57. Zhang, W-Y; Jakiela, D. J.; Maul, A.; Knors, C.; Lauher, J. W.; Helquist, P. e Ended, D. ***J. Am. Chem. Soc.*** 1988, 110, 4652;
58. Levine, R. e Karten, M. J. ***J. Org. Chem.*** 1976, 41, 1976;
59. Maurer, P. J.; Knudsen, C. G.; Palkowitz, A. D. e Rapoport, H. ***J. Org. Chem.*** 1985, 50, 325;
60. Wiberg, K. B.; Ross, B. S.; Isbell, J. J. e McMurdie, N. ***J. Org. Chem.*** 1993, 58, 1372;
61. Burgess, K.; Liu, L. T. e Pal, B. ***J. Org. Chem.*** 1993, 58, 4158;
62. Clark, D. R. e Mosher, H. S. ***J. Org. Chem.*** 1970, 56, 1114;
63. Abate, A.; Brenna, E.; Fuganti, C.; Gatti, F. G.; Giovenzana, T.; Malpezzi, L. e Serra, S. ***J. Org. Chem.*** 2005, 70, 1281;
64. <http://www.leffingwell.com/chirality/chirality.htm>, página acessada em maio de 2010;
65. Oppenheim, A. P. e Schafer, R. W. “***Discrete-Time Digital Processing***”. Prentice Hall, Inc., 1999;
66. Fernandes, R. A. e Kumar, P. ***Tetrahedron Letters***. 2003, 44, 1275.

ANEXOS

A)

B)

C)

ANEXO 01. Espectros no Infravermelho dos compostos puros em filme:
A) Ácido 2-fenilpropanóico; B) Cloreto de 2-fenilpropanoil; C) Comparação
entre A e B.

*** Peak Report ***

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO
1	11.063	728616	13106		
2	17.175	737847	11536		

2056889

50833

ANEXO 02. Cromatograma (CLAE) para o composto *N,N*-difenil-2-fenilpropanamida racêmico.

*** Peak Report ***

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO
1	17.003	2962762	45480		

2962762	45480
---------	-------

ANEXO 03. Cromatograma (CLAE) para o composto (R)-N,N-difenil-2-fenilpropanamida.

*** Peak Report ***

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO
1	11.127	206195	6306		
2	11.972	191068	5313	V	

789688 16093

ANEXO 04. Cromatograma (CLAE) para o composto acetato de 2-fenilpropila racêmico.

*** Peak Report ***

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO
1	11.048	90958	3021		
2	11.770	539556	15314	V	

1034859 36851

ANEXO 05. Cromatograma (CLAE) para o composto enantiomericamente enriquecido acetato de (S)-2-fenilpropila.

ANEXO 06. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) do composto (R)-N,N-difenil-2-fenilpropanamida em CDCl₃

*Pureza óptica por RMN de ¹H.

ANEXO 07. Espectro de RMN de ¹³C (300 MHz) do composto (R)-N,N-difenil-2-fenilpropanamida em CDCl₃

ANEXO 08. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz) do composto 3-fenil-2-butanona em CDCl₃

^{*}Pureza óptica por RMN de ¹H.

ANEXO 09. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz) do composto 3-fenil-2-butanona em CDCl_3

ANEXO 10. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz) do composto 2-fenil-1-propanol em CDCl₃

*Pureza óptica por RMN de ¹H.

ANEXO 11. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz) do composto 2-fenil-1-propanol em CDCl_3

ANEXO 12. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto acetato de 2-fenilpropila em CDCl_3 .

*Pureza óptica por CLAE.