INSTITUTO DE QUÍMICA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TESE DE DOUTORADO

***“Estudo da C-alquilação de Derivados Funcionais
de Ácidos Arilacéticos por Catálise de
Transferência de Fase”***

Marco Antonio da Silva

Orientadora: Profa. Dra. Liliana Marzorati

SÃO PAULO

18/12/2001

***“Estudo da C-alquilação de Derivados Funcionais
de Ácidos Arilacéticos por Catálise de
Transferência de Fase”***

MARCO ANTONIO DA SILVA

*Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Doutor em Ciências - Área: Química Orgânica.*

Aprovada por:

Profa. Dra. LILIANA MARZORATI
IQ - USP
(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. HANS VIERTLER
IQ - USP

Prof. Dr. LUIZ HENRIQUE CATALANI
IQ - USP

Prof. Dr. JOSÉ AUGUSTO ROSÁRIO RODRIGUES
IQ - UNICAMP

Profa. Dra. ANGELA REGINA ARAÚJO
IQ - UNESP - Araraquara

SÃO PAULO
18 DE DEZEMBRO 2001.

“O universo é dissimétrico: se todos os corpos que compõem o sistema solar fossem substituídos por espelhos que se movem individualmente, as imagens produzidas não poderiam ser superpostas à realidade. A vida é dominada por ações dissimétricas. Eu posso prever que todas as espécies vivas são primordialmente, em suas estruturas, em suas formas externas, funções da dissimetria cósmica”.

Louis Pasteur

“O avanço da ciência é dependente do sucesso da metodologia. Com cada novo método, nós atingimos grandes alturas de onde é possível ver a ciência com novas perspectivas.”

Ivan Pavlov (Premio Nobel de Medicina)

“Sem a convicção de uma harmonia íntima do Universo, não poderia haver ciência.”

Albert Einstein

“Deus é a lei e o legislador do Universo.”

Albert Einstein

“Penso noventa e nove vezes e nada descubro; deixo de pensar, mergulho em profundo silêncio – e eis que a verdade se me revela.”

Albert Einstein

“Nós nunca deveríamos esquecer que cada sucesso de nosso conhecimento cria mais problemas do que respostas”.

Louis de Broglie

Salmo 8

Majestade de Deus e Dignidade do Homem

Ao Mestre de canto. Segundo a melodia do cântico "Os lagares..."Salmo de Davi".

I

Ó Senhor, nosso Deus, como é glorioso vosso nome em toda a terra!

Vossa majestade se estende, triunfante, por cima de todos os céus.

Da boca das crianças e dos pequeninos sai um louvor

que confunde vossos adversários,

e reduz ao silêncio vossos inimigos.

Quando contemplo o firmamento, obra de vossos dedos,

a lua e as estrelas que lá fixastes:

Que é o homem, digo-me então, para pensardes nele?

Que são os filhos de Adão, para que vos ocupeis com eles?

II

Entretanto, vós o fizestes quase igual aos anjos,

de glória e honra o coroastes.

Destes-lhe poder sobre as obras de vossas mãos,

vós lhe submetestes todo o universo:

Rebanhos e gados,

e até os animais bravios,

pássaros do céu e peixes do mar,

tudo o que se move nas águas do oceano.

Ó Senhor, nosso Deus, como é glorioso vosso nome em toda a terra!

Aos Meus Pais José Maria da Silva e Maria Florinda da Silva,

A certeza em tempos melhores levaram dois *Imigrantes Portugueses* a atravessarem o Atlântico no dia 23 de Novembro de 1960, trazendo na bagagem as sementes do amor e do trabalho árduo, que sem os quais os meus objetivos não teriam frutificado.

Meu eterno amor e agradecimento. Que Deus vos abençoe.

Ao Meu Irmão José Carlos da Silva, pelo constante apoio e incentivo que me proporcionou na execução desta tese.

À Minha Querida Luciana,

Eu a amo não apenas pelo que você é, mas pelo que eu sou quando estou
com você.

Eu a amo não apenas pelo que você fez de si mesma, mas pelo que está
fazendo de mim.

Eu a amo porque você fez mais do que qualquer crença poderia ter feito para
me tornar bom, e mais do que qualquer destino poderia ter feito comigo para
me tornar feliz.

Você fez isso sem um toque, sem uma palavra, sem um sinal.

Você fez isso apenas sendo você mesma.

Talvez seja isso que signifique ter alguém que se ama, afinal.

Obrigado por tudo minha Princesinha.

Os meus sinceros agradecimentos aos Professores que serviram de exemplo, comportamento e dedicação científica:

À ***Profa. Dra. Blanka Wladislaw***, pelo exemplo de dedicação e espírito científico que nortearam o meu trabalho.

Ao ***Prof. Dr. Hans Viertler***, que admiro pela personalidade e pelo vasto conhecimento que tem, não somente em química orgânica, mas também nos demais ramos da química de um modo geral.

Ao ***Prof. Dr. Cláudio Di Vitta***, que admiro pela capacidade e inteligência com que lida com diversos problemas ao mesmo tempo, sejam eles de ordem científica ou não. Muito obrigado pelas muitas vezes que, sem medir esforços, me auxiliou e aconselhou, sugerindo idéias para contornar os problemas que enfrentei ao longo deste trabalho de pesquisa.

Aos amigos do Instituto de Química da USP, do passado e do presente:

Amigos ou companheiros são aqueles que nos tratam nos termos do valor ilimitado que temos para nós mesmos. São-nos mais próximos aqueles que melhor compreendem o que a vida significa para nós, que sentem por nós o que nós sentimos por nós mesmos, que ficam ligados a nós no triunfo e no desastre, que rompem o feitiço da nossa solidão.

Ao Prof. Dr. Nelso Ferreira Claro Jr., grande amigo e irmão, que sempre foi um exemplo de organização e persistência acadêmica, participando de vários momentos de minha vida no passado e no presente, ensinando-me com paciência e dedicação tudo que sei sobre técnicas de laboratório em síntese orgânica.

Aos grandes amigos do Bloco 5, minha eterna gratidão pelos momentos de trabalho, alegria e conselhos: à *Patrícia Busko Di Vitta (Patty)*, mais que uma amiga, uma irmã, que me ajudou várias vezes e me aconselhou; ao *José Luiz Feijfar*, meu grande amigo nas discussões sobre o trabalho; e aos demais amigos com os quais desfrutei momentos de trabalho e alegrias: *Marcos Carlos de Mattos, Francisco Carlos Mikula Comminos, Fábio Navarro, Francisco Biaggio, Reinaldo Vargas, Marcelo Bizarro Bjorklünd, Marcelo Hideaki Yreijo, Giovana Cappio Barazzzone, Marco Antônio Bueno Filho, Andrea Luzia Ferreira de Souza, Eliane Corrêa Pedrozo, Fabíola Mariano, Mauro Bueno Alves e Carina Loffredo.*

Aos Técnicos: *Laerte Vilela da Silva e Nilza Gomes Xavier*

À Secretária do Bloco 5 Superior: *Sandra Gomes de Oliveira*

Aos funcionários da Central Analítica, pela dedicação e auxílios constantes: *Luzia, Alessandra, Márcio, Fernando e Neuzinha*

Aos Funcionários da Secretaria de Pós-Graduação.

Aos Funcionários da Biblioteca do Conjunto das Químicas.

Meus sinceros agradecimentos à **FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO (FAPESP)**, que financiou este projeto de pesquisa.

À Minha Eterna Amiga, Orientadora e Conselheira
Profa.Dra. Lílíana Marzorati,

Na solidão, na doença, na confusão só estar consciente de que se tem uma amizade torna possível suportar tudo, ainda que a pessoa amiga esteja impotente para ajudar. Basta que ela exista. A amizade não diminui com a distância ou com o tempo, com a prisão ou com a guerra, com o sofrimento ou o silêncio. É nessas coisas que ela deita raízes ainda mais profundas. E é a partir dessas coisas que ela floresce.

Quero uma única coisa. Viver o tempo suficiente para poder retribuir de alguma maneira a sua generosidade imerecida e maravilhosa.

Muito obrigado por tudo; pelos conselhos e pela orientação acadêmica segura, conduzindo este trabalho e mostrando que a persistência e o entusiasmo são o binômio ideal para alcançarmos os nossos objetivos, seja no campo científico ou na vida como um todo.

ÍNDICE

RESUMO SUMMARY

CAPÍTULO 1

Catálise de Transferência de Fase. História, Princípios e Modelos Interpretativos. 1

1. INTRODUÇÃO. 1

1.1. A Origem da Catálise de Transferência de Fase, Vantagens e Desenvolvimento. 4

1.2. Modelos Interpretativos da Catálise de Transferência de Fase. 9

CAPÍTULO 2

REAÇÕES DE C-ALQUILAÇÃO POR CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE. C-Alquilações de Nitrilas, de Compostos Carbonílicos e de Derivados Funcionais de Ácidos Carboxílicos. 13

2. INTRODUÇÃO. 13

2.1. C-Alquilações de Nitrilas por CTF. 14

2.2. C-Alquilações de Aldeídos e Cetonas por CTF. 21

2.2.1. Aldeídos. 21

2.2.2. Cetonas. 25

2.3. C-Alquilações de derivados de ácidos carboxílicos e iminas por CTF. 33

2.3.1. Ésteres e Ácidos Carboxílicos. 33

2.3.2. C-Alquilações de imino-ésteres e imino-nitrilas. 38

2.3.3. C-Alquilações de Amidas. 45

2.4. C-Alquilação Assimétrica por Catálise de Transferência de Fase. 50

2.4.1. Os Novos Catalisadores de Transferência de Fase Assimétricos. 65

CAPÍTULO 3

Plano de Pesquisa, Apresentação e Discussão de Resultados. 79

3.1. OBJETIVOS. 79

3.2. REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO EM CONDIÇÕES DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE (CTF). 85

3.2.1. Estudo da C-Alquilação de Ésteres Arilacéticos por CTF. 85

3.2.1.1. Estudo da C-alquilação do fenilacetato de etila (24). 85

3.2.1.2. Estudo da C-alquilação do fenilacetato de fenila (25).	88
3.2.1.3. Estudo da C-alquilação do fenilacetato de t-butila (26).	95
3.2.1.4 Estudo da C-Benzilação do <i>p</i> -nitrofenilacetato de etila (27).	101
3.2.1.5 Estudo da C-alquilação do α -naftilacetato de etila (28).	105
3.2.1.6 Estudo da C-alquilação do α -fenilsulfanil-fenilacetato de etila (29).	113
3.2.2. Estudo da C-Alquilação de Arilacetamidas por CTF.	122
3.2.2.1. Estudo da C-Alquilação da <i>N,N</i> -difetil-2-fenilacetamida (30).	122
3.2.2.2. Estudo da C-Alquilação da <i>N,N</i> -difetil-2-(1-naftil)-acetamida (31).	127
3.2.3. Estudo da C-Benzilação da <i>N</i> -(difetilmetileno)-fenilacetamida (32) por CTF.	131
3.2.4. Estudo da C-Alquilação da <i>N</i> -fenilacetil- <i>N'</i> -metilhidrazona da benzofenona (33) e <i>N</i> -benzil- <i>N'</i> -fenilacetilhidrazona da benzofenona (34) via CTF.	134
3.3. Conclusões.	140

CAPÍTULO 4

<i>Parte Experimental.</i>	143
4. Aparelhagem e Reagentes Específicos.	143
4.1. Tratamento de Solventes e Preparação de Reagentes de Partida.	144
4.1.1. Preparação da <i>N,N</i> -difetil-2-fenilacetamida(30).	147
4.1.2. Preparação da <i>N,N</i> -difetil- α -naftilacetamida(31).	148
4.1.3. Sulfanilação do fenilacetato de etila (24) por CTF. Obtenção α -fenilsulfanil-fenilacetato de etila (29).	149
4.1.4. Preparação do cloreto de α -naftilacetila.	150
4.1.5. Preparação do α -naftilacetato de etila (28).	151
4.1.6. Preparação da fenilacetilhidrazina.	151
4.1.7. Preparação da fenilacetilhidrazona da benzofenona.	152
4.1.8. Preparação da difetilmetilenoimina da benzofenona.	153
4.1.9. Preparação da <i>N</i> -(fenilacil) benzofenona (32).	154
4.1.10. Preparação do Brometo de <i>N,O</i> -Dibenzilcinchonidínio (F).	155
4.1.11. Preparação dos catalisadores quirais cloreto de <i>N</i> -9-antracenilmetilquinínio e cloreto de <i>N</i> -9-antracenilmetilcinchonidínio (G).	157
4.2. Reações em Catálise de Transferência de Fase.	162
4.2.1. Tentativa de C-alquilação do fenilacetato de etila (24).	162
4.2.2. C-alquilação do fenilacetato de fenila (25).	162
4.2.3. Tentativa de C-alquilação do fenilacetato de t-butila (26).	164
4.2.4. C-Benzilação do <i>p</i> -nitrofenilacetato de etila (27).	166
4.2.6. C-Alilação do α -naftilacetato de etila (28).	167
4.2.7. C-Metilação do α -fenilsulfanilfenilacetato de etila (29).	169

4.2.8. C-Alquilação da <i>N,N</i> -difetil-2-fenilacetamida (30).	170
4.2.9. C-Alquilação da <i>N,N</i> -difetil-2-(1-naftil)-acetamida (31).	172
4.2.10. C-Benzilação da <i>N</i> -(difetilmetileno)-fenilacetamida (32).	174
4.2.11. <i>N</i> -Alquilação da 2-fenilacetilhidrazona da benzofenona via CTF.	176
4.2.11.1. C-Benzilação da <i>N</i> -fenilacetil- <i>N'</i> -metilhidrazona da benzofenona (33) e <i>N</i> -benzil- <i>N'</i> -fenilacetilhidrazona da benzofenona (34) via CTF.	177
BIBLIOGRAFIA	182
ANEXOS	

ABREVIATURAS E SIGLAS

ALIQAT 336^R: cloreto de trioctilmetilamônio

ATFE: (*R*)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol

CTF: catálise de transferência de fase

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

CG: cromatografia gás-líquido

DMSO: dimetilsulfóxido

DMF: dimetilformamida

EM: espectrometria de massas

Eu(tfc)₃: tris[3-(trifluorometil-hidroximetileno)]-(*d*)-canforato de európio

HMPA: hexametilfosforamida

LDA: diisopropilamideto de lítio

THF: tetra-hidrofurano

TMS: tetrametilsilano

TEBAC: cloreto de trietilbenzilamônio

TBAB: brometo de tetrabutilamônio

TBAH: hidrogenossulfato de tetrabutilamônio

TRITON®-X-100: éter polioxietileno (10) isooctilfenílico

RMN de ¹H: ressonância magnética de hidrogênio

RMN de ¹³C: ressonância magnética de carbono-13

aq.: aquoso

δ: deslocamento químico

η: rendimento químico isolado

t.a.: temperatura ambiente

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo central estudar, sob condições de Catálise de Transferência de Fase, as reações de C-alquilação de diversos compostos contendo em sua estrutura molecular os grupos α -fenil ou α -naftilacetila:

Nas várias reações efetuadas, foram empregados o hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (**TBAH**) e catalisadores quirais derivados de alcalóides da cinchona. Foram investigadas, para cada substrato, várias condições experimentais, tanto em sistema sólido-líquido como líquido-líquido.

Nas reações dos ésteres (24), (25) e (26) foram observados produtos derivados da hidrólise do grupo éster. No entanto, para os ésteres (27), (28) e (29) a reação de C-alquilação era preponderante, o que permitiu a extrapolação ao uso de catalisadores quirais. Para estes substratos, apenas o produto de C-alquilação do éster (28) apresentou excesso enantiomérico (8-12%). Os resultados insatisfatórios obtidos

para os 6 ésteres estudados foram atribuídos à baixa acidez dos prótons metilênicos, à enolização do produto ou a fatores estruturais.

O produto da C-benzilação da amida **(31)** foi isolado em baixo rendimento e 30% de excesso enantiomérico. Uma comparação com os resultados obtidos para amida **(30)** permitiu inferir que a substituição de um grupo fenila por um grupo naftila produz um aumento de reatividade e uma melhor interação com o catalisador quiral.

No caso da acil-imina **(32)** e das acil-hidrazonas **(33)** e **(34)** os produtos foram obtidos em rendimentos de médios a bons e apresentavam atividade óptica. No entanto, a dificuldade técnica de determinar seu excesso enantiomérico impossibilitou a avaliação da enantiosseletividade das reações de C-alquilação efetuadas com estes substratos.

O conjunto dos resultados obtido foi analisado à luz dos modelos atualmente propostos para reações de CTF assimétrica.

SUMMARY

The present work focussed on the alkylation reactions, via Phase Transfer Catalysis, of several acyl derivatives:

In order to evaluate the extension of the background reaction, several blank experiments were performed, in the absence of catalyst. The efficiency of the catalytic process was determined using as catalyst an achiral ammonium salt (**TBAH**). Experimental conditions were optimized using liquid-liquid or solid-liquid systems.

In reactions performed with the ester derivatives **(24)**, **(25)** and **(26)**, hydrolytic acyl cleavage could be observed. However, for compounds **(27)**, **(28)** and **(29)**, C-alkylated products could be isolated in reasonable yields. Reactions conducted under asymmetric PTC conditions led, in most cases, to racemic products. Esters were considered inadequate substrates for C-alkylation as a consequence of three main factors: (i) low reactivity under PTC conditions, (ii) product racemization or (iii) formation

of loose ion-pairs, or diastereomeric intermediates of equal thermodynamic stability.

Asymmetric PTC alkylation of amide **(31)** afforded a C-benzylated optically active product in low yield (ee= 30%). Improved reactivity could be observed for this substrate as compared to amide **(30)**, as a result of increasing acidity and a more favorable interaction between the catalyst and the corresponding enolate.

For compounds **(32)**, **(33)** and **(34)**, the enantiomeric excess of the corresponding C-benzylated products could not be determined, precluding a comparison of the efficiency of the stereoselective catalytic process.

For each case, results were discussed in terms of currently accepted models for the enolate/catalyst interaction.

CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE. História, Princípios e Modelos Interpretativos.

1. INTRODUÇÃO

A expressão *Catálise de Transferência de Fase* (CTF) designa um sistema em que ocorrem reações entre espécies químicas que se encontram localizadas em diferentes fases. Em geral, uma dessas fases é composta por sais dissolvidos em água ou no estado sólido; a outra fase consiste em substâncias dissolvidas em um meio orgânico. A conexão, entre estas duas fases antagônicas, é feita através da participação de um catalisador que torna possíveis e rápidas reações que, na sua ausência, não ocorreriam ou seriam muito lentas.

A catálise de transferência de fase, nos últimos 40 anos, tem sido vastamente empregada em etapas de síntese industrial de produtos farmacêuticos ou de outros, destinados à agricultura e à área de cosméticos e perfumaria, assim como na obtenção de pigmentos, surfactantes, polímeros e explosivos. Tem exercido, também, um papel importante em processos de controle da poluição ambiental, através da análise de traços de compostos orgânicos e inorgânicos, empregando métodos de derivatização e cromatografia¹.

Estes fatos fazem da CTF um campo de estudo de grande versatilidade, atingindo várias áreas da química. Um dos estudiosos desta área, Yuri Goldberg², resume e enfatiza a importância desta metodologia através das seguintes palavras: *“A Catálise de Transferência de Fase se constitui em uma ferramenta progressivamente importante para os químicos orgânicos, em função de sua universalidade, eficiência, simplicidade e efetiva redução de custos. Através da aplicação dos princípios da CTF, os químicos têm redescoberto, de forma simplificada, muitas reações aniônicas clássicas”*.

De fato, progressivamente a **CTF** tem se tornando uma área de intensa investigação do ponto de vista acadêmico e, em especial, industrial³⁻⁵. Este crescimento é evidenciado pelo gráfico da figura 1-1, que mostra o total de processos sintéticos, em **CTF**, acumulados e desenvolvidos na indústria desde dos primórdios da técnica até 1990⁶.

Figura 1-1: Processos industriais envolvendo CTF.

Neste contexto, é interessante observar o paralelismo entre a investigação acadêmica e seus reflexos tecnológicos. Assim, no período de 1971 a 1991, houve um crescimento exponencial das publicações acadêmicas sobre **CTF**, acompanhado pelo surgimento de patentes industriais (figura 1-2). Estes dados refletem as vantagens oferecidas pela técnica, sobretudo quanto à operacionalidade e menor custo de processo, com relação às condições clássicas em meio homogêneo⁶⁻⁹.

Figura 1-2: Relação entre publicações e patentes em CTF⁶.

É importante destacar o grande número de patentes relacionadas aos diversos tipos de reações químicas na área de síntese orgânica, desenvolvidas no campo industrial por mais de 50 grandes companhias do setor químico, comprovando, assim, a importância das aplicações tecnológicas da CTF no setor, conforme mostra a figura 1-3⁶.

Figura 1-3: Tipos de reação e o número de patentes em CTF.

1.1. A Origem da Catálise de Transferência de Fase, Vantagens e Desenvolvimento.

Os primeiros trabalhos em que reações orgânicas foram realizadas em condições de CTF datam da década de 60 e início da década de 70 e se devem a Starks¹⁰ e a outros pesquisadores contemporâneos a ele, como por exemplo Makosza⁴ e Brändström⁵. Tais pesquisadores são também responsáveis pela proposição de modelos mecanísticos de reações em CTF.

A CTF pode ser agrupada em três diferentes categorias, conforme o estado físico das fases participantes: *i)* líquido/líquido (CTF-LL); *ii)* sólido/líquido (CTF-SL) e *iii)* gás/líquido (CTF-GL). O termo “**Catálise de Transferência de Fase**” foi introduzido por Starks¹⁰ em 1971 e é amplamente empregado até hoje. Um outro termo, “**Método Catalítico em Duas Fases**”, foi atribuído a Makosza⁴, mas gradativamente substituído pela terminologia de Starks. Uma outra variante do método de CTF é conhecida como “**Extração do par iônico**” que, porém, é menos empregada que o método catalítico⁵.

O princípio básico da CTF baseia-se no emprego de um catalisador de transferência, por exemplo um sal quaternário de amônio ou fosfônio¹¹⁻¹³ ou, ainda, poliéteres macrocíclicos (éteres coroa)¹⁴⁻¹⁷ e poliéteres¹⁸⁻²⁰ de cadeia aberta (figura 1-4). Quando a reação requer a geração “*in situ*” de espécies aniônicas, o meio reacional utilizado inclui bases inorgânicas alcalinas (K_2CO_3 , NaOH ou KOH), em geral em meio aquoso, que substituem as bases pirofóricas, sensíveis à umidade, como alcóxidos de metais alcalinos, hidretos ou amidetos, bem como compostos organometálicos (LDA, n-BuLi ou MeLi), de difícil manuseio e convencionalmente empregados em meio homogêneo. Quanto aos solventes utilizados em reações em CTF são, em geral, apolares ou de baixa polaridade (diclorometano, clorofórmio, hexano, benzeno e tolueno) e substituem com vantagem os solventes apróticos polares (DMSO, DMF, HMPA), que requerem um pré-tratamento ou que, por vezes,

tornam trabalhosa a operação de isolamento e purificação do produto da reação.

hidrogenossulfato de tetrabutilamônio

éteres coroa

sal de 2-dialquilaminopiridínio

sal de 4-dialquilaminopiridínio

Figura 1-4: Alguns exemplos de catalisadores empregados em CTF.

Quanto à busca de novos catalisadores de baixo custo e/ou maior eficiência, tais estudos têm motivado inúmeros pesquisadores, inclusive em nosso país. Um exemplo disso, pode ser constatado no trabalho de Avellar e col.²¹ (Departamento de Química da Universidade de Brasília), que sintetizaram novos sais quaternários de amônio derivados do cardanol; um líquido extraído da castanha de caju (esquema 1.1). As reações que serviram de modelo comparativo para tal estudo foram as reações de oxidação e de síntese de éteres (Síntese de Williamson). Estas reações já haviam sido realizadas em condições de CTF²²⁻²⁴, empregando-se como catalisador o Aliquat 336®, que é um catalisador comercial. Os resultados obtidos com derivados do cardanol, em especial os iodetos de 8-(3-metóxi)-fenil-*N,N,N*-trialquil-1-octilamônio, mostraram rendimentos de reação próximos ou superiores aos obtidos com Aliquat 336® (esquema 1.2).

Esquema 1.1

Esquema 1.2

Oxidação com KMnO_4

	rendimento (%)
iodeto de 8-(3-metóxi)-fenil <i>N,N,N</i> -trimetil-1-octilamônio	76
iodeto de 8-(3-metóxi)-fenil <i>N,N,N</i> -triethyl-1-octilamônio	78
iodeto de 8-(3-metóxi)-fenil <i>N,N,N</i> -tripropil-1-octilamônio	60
Aliquat 336 ^(R)	64

Oxidação com NaClO

	rendimento (%)
iodeto de 8-(3-metóxi)-fenil <i>N,N,N</i> -trimetil-1-octilamônio	67
iodeto de 8-(3-metóxi)-fenil <i>N,N,N</i> -triethyl-1-octilamônio	27
iodeto de 8-(3-metóxi)-fenil <i>N,N,N</i> -tripropil-1-octilamônio	26
Aliquat 336 ^(R)	40

Síntese de Williamson

	rendimento (%)
iodeto de 8-(3-metóxi)-fenil <i>N,N,N</i> -trimetil-1-octilamônio	76
iodeto de 8-(3-metóxi)-fenil <i>N,N,N</i> -triethyl-1-octilamônio	98
iodeto de 8-(3-metóxi)-fenil <i>N,N,N</i> -tripropil-1-octilamônio	84
Aliquat 336 ^(R)	60

A Catálise de Transferência de fase, no contexto da síntese orgânica, é um método que apresenta uma série de vantagens com relação aos métodos homogêneos convencionais. Resumidamente, podemos concluir que as suas principais vantagens são:

- *Uso de sistema que não necessita de solventes anidros ou apróticos.*
- *Condições de velocidade de reação favoráveis.*
- *Temperaturas de reação normalmente baixas.*
- *Facilidade no tratamento do meio reacional e na obtenção do produto final.*
- *Modificações na seletividade de diversas reações.*
- *Aumento no rendimento reacional através da eliminação de reações secundárias.*
- *Simplicidade no procedimento experimental.*
- *Um baixo consumo de energia.*
- *Minimização dos desperdícios industriais.*

Dentre estes fatores, merece destaque também o fato de a CTF atender à busca de metodologias alternativas que atendam à necessidade de preservação ambiental (*"Green Chemistry"*). Este aspecto foi apresentado como tema central em um recente artigo de Makosza²², em que o autor ressalta o fato de a CTF proporcionar uma sensível diminuição dos resíduos tóxicos liberados no meio ambiente.

Uma ampla e completa abordagem dos principais conceitos e estudos mecanísticos a respeito da CTF pode ser encontrada nas monografias de Dehmlow e Dehmlow²³, Starks e Liotta²⁴, Goldberg²⁵ e Halpern²⁶. Além disso, as várias reações já efetuadas em CTF foram reunidas por Sasson²⁷ em um manual de importante utilidade prática.

Devido à crescente importância do tema, o periódico *Tetrahedron* dedicou um de seus números inteiramente a artigos de autores convidados, cuja contribuição para o desenvolvimento da CTF foi considerada relevante²⁸. No prefácio desta publicação, destaca-se a

seguinte colocação do Prof. Tagayuki Shioiri da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Nagoya: *“...Eu acredito e espero que a Catálise de Transferência de Fase continuará a crescer e a abrir novas fronteiras na química, proporcionando o desenvolvimento de novos processos e o aprimoramento daqueles já existentes...”*.

Merece também ser mencionada a presença da CTF na Internet. Atualmente, existe uma página (<http://www.phasetransfer.com>), gerenciada por Marc Halpern, dedicada à consultoria industrial, e que sugere a solução e melhoria de processos químicos pelo emprego da CTF.

1.2. Modelos Interpretativos da Catálise de Transferência de Fase.

Em 1968 Starks publicou seu primeiro trabalho referente à catálise de transferência de fase, oficializando, de modo amplo, este termo na literatura²⁹. Na figura 1-5 é apresentado, esquematicamente, o primeiro modelo mecanístico, publicado em 1971 por Starks¹⁰, que ao estudar a reação de substituição nucleofílica entre o 1-clorooctano, dissolvido no solvente orgânico e o cianeto de sódio aquoso, observou que não havia reação ao agitar o sistema bifásico durante duas semanas a 100°C. No entanto, com a introdução de quantidades catalíticas de brometo de hexadeciltributílfosfônio ($((C_4H_9)_3P^+(C_{16}H_{33})Br^-)$), havia a formação de 1-cianooctano em um período de 2-3h, com 100% de seletividade e 100% de conversão. Segundo o modelo mecanístico proposto, o cátion quaternário de fosfônio (Q^+) atuaria transferindo o ânion cianeto para a fase orgânica e este, agora ativado pelo catalisador, reagiria com o 1-clorooctano, ali presente, produzindo 1-cianooctano e Q^+Cl^- que, então, retornaria à fase aquosa para iniciar um novo ciclo catalítico (figura 1-5).

Reação

Mecanismo

Figura 1-5: Modelo extrativo para a reação entre 1-clorooctano e NaCN (aq.)

Para as reações em que se emprega uma solução alcalina como fase aquosa, como por exemplo reações de alquilação, dois diferentes mecanismos foram propostos em função do pKa dos substratos a serem alquilados. Ácidos relativamente fortes (compostos 1,3-dicarbonílicos) seriam alquilados via um mecanismo extrativo, análogo ao anteriormente apresentado. Tanto os substratos quanto os enolatos, formados pela ação da base, seriam hidrofílicos, mas extraídos para a fase orgânica pela ação do catalisador. No entanto, para ácidos orgânicos mais fracos (pKa = 22-25), um mecanismo interfacial foi proposto por Makosza³. Assim, a desprotonação ocorreria na interfase, ou seja na região de contacto entre a fase orgânica e a base aquosa. O ânion resultante seria “ativado” pelo seu acoplamento a um cátion lipofílico (catalisador), migrando para o interior da fase orgânica, onde ocorreria a reação. Este mecanismo alternativo foi proposto por Makosza com base na baixa extractibilidade do íon OH⁻, extremamente hidrofílico. Assim, o contacto com substratos lipofílicos a serem desprotonados só poderia ocorrer na região interfacial (figura 1-6).

Figura 1-6: Mecanismo interfacial em CTF

Por fim, para reações de **CTF-SL** o mecanismo operante foi denominado por Sasson³⁰ de "**CTF de camada delgada**". Neste caso, a fase sólida é constituída por um sal ou por bases inorgânicas. A observação de que a adição de pequenas quantidades de água aceleravam dramaticamente a reação de haletos de benzila com KCN, em tolueno, levou Starks e Liotta²⁴ a proporem que a água formaria uma terceira fase entre a superfície sólida e o solvente orgânico. O catalisador agiria transferindo o nucleófilo, dissolvido na fina camada aquosa, para a fase orgânica, onde ocorreria a reação (figura 1-7).

Figura 1-7: CTF de camada de delgada

Além das aqui citadas e que foram as mais estudadas sob o ponto de vista mecanístico, a CTF abrange um conjunto extenso de várias outras modalidades, quais sejam: CTF gás-sólido, gás-líquido, inversa, por transferência de elétrons²³⁻²⁷ e na ausência de solvente³¹.

Uma modalidade interessante envolve a utilização de dois catalisadores diferentes³²⁻³⁴ (CTF dupla) em que um co-catalisador potencia a ação do principal catalisador³⁵⁻³⁷.

A adição de co-catalisadores pode conduzir a um aumento na velocidade de reação na fase orgânica de um sistema bifásico, ou pode auxiliar na ativação e aumento da velocidade de transferência de várias espécies orgânicas ou inorgânicas. Por exemplo, a adição de álcoois, particularmente dióis, aumenta significativamente a facilidade de transferência de ânions hidroxila. Outro exemplo é o da adição do ânion iodeto que aumenta a velocidade de reações de CTF em que se utiliza cloreto de benzila, provavelmente pela troca e melhoria do grupo de partida²³⁻²⁶.

Um outro interessante exemplo é o da adição de íons de tungstênio que, atuando como co-catalisadores, na presença de um sal quaternário de amônio, auxiliam na epoxidação de olefinas com H_2O_2 ³⁵⁻³⁷.

REAÇÕES DE C-ALQUILAÇÃO POR CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE. *C-Alquilações de Nitrilas, de Compostos Carbonílicos e de Derivados Funcionais de Ácidos Carboxílicos.*

2. INTRODUÇÃO

No contexto da Síntese Orgânica, destacam-se as reações que envolvem a formação da ligação C-C, de grande importância na construção do esqueleto carbônico das inúmeras moléculas orgânicas simples ou macromoléculas. Tais reações são genericamente denominadas de reações de C-alquilação, que durante décadas foram alvo de estudo e que permanecem, ainda hoje, sob intensa investigação acadêmica.

Nas reações de C-alquilação clássicas, em meio homogêneo, a geração do carbânion ou do enolato ocorre pela ação de bases inorgânicas ou orgânicas fortes, tais como amidetos, hidretos ou alcóxidos de sódio ou potássio, organometálicos (metillítio ou n-butilítio), LDA (diisopropilamideto de lítio) etc. No entanto, estas mesmas reações podem ser conduzidas por CTF, empregando bases relativamente fracas. Assim, compostos carbonílicos, carboxílicos, nitrilas, iminas ou sulfonas podem ser desprotonadas na presença de hidróxido de sódio aquoso ou mesmo carbonato de potássio sólido. Em condições de CTF em meio básico (K_2CO_3 , NaOH ou KOH), a quebra heterolítica da ligação C-H se mostra favorável, mesmo para substratos com valores de pK_a superiores a 25.²⁴

Makosza e Serafinowa³⁸ foram os pioneiros no estudo detalhado das reações de C-alquilação de compostos com grupos metilena ativos sob condições catalíticas. As três primeiras reações de C-alquilações em condições de CTF foram apresentadas numa série de artigos intitulados

“Reações de Ânions Orgânicos”, sendo estudadas as reações de C-alquilação de nitrilas benzílicas³⁹, hidrocarbonetos ativados⁴⁰ e cetonas⁴¹.

2.1. C-Alquilações de Nitrilas por CTF.

Ainda anterior ao trabalho de Makosza e Serafinowa³⁹, em 1951 Jarrousse⁴² constatou que a fenilacetoneitrila ($pK_a \approx 25$) podia ser C-alquilada na presença de brometo de benzila ou etila, empregando, para isso, NaOHaq.(50%) e como catalisador cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC). Nos anos seguintes, Makosza e Serafinowa^{38 e 39} passaram a estudar mais detalhadamente estas reações, vindo mais tarde, nos anos 70, a estabelecer as condições de otimização do processo de C-alquilação da fenilacetoneitrila⁴³ (esquema 2-1).

Esquema 2.1

Na tabela 2-1 são apresentados alguns exemplos, extraídos da literatura, que se referem a reações de mono e dialquilação de α -arilacetoneitrilas substituídas^{6 e 23-25}. Embora a acidez do próton α ao grupo ciano de uma arilacetoneitrila monoalquilada ($ArCH(R)CN$) seja menor que a do grupo CH_2 da própria arilacetoneitrila ($ArCH_2CN$), resultados experimentais indicam que agentes alquilantes tais como haletos de benzila e alila favorecem as reações de dialquilação^{43 e 44}.

Tabela 2-1: Reações de C-Alquilação de α -arilacetetonitrilas por CTF

Reação	Referência
$ \begin{array}{c} \text{R}'' \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}-\text{C}\equiv\text{N} \\ \\ \text{R} \end{array} \xrightarrow[\text{R}'''\text{X} / 250^\circ\text{C}]{\text{NaOHaq. (50\%)}} \begin{array}{c} \text{R}'' \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{C}-\text{C}\equiv\text{N} \\ \quad \\ \text{R}'''\quad \text{R} \end{array} $ <p>60-80%</p> <p>R= H ou Alquil R'= alquil, alil, benzil ou benzil substituídos R''= H e Cl</p>	46
$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}-\text{C}\equiv\text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \xrightarrow[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}]{\text{NaOHaq. (50\%)}} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{C}\equiv\text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \xrightarrow[\text{TEBAC}]{\text{NaOHaq. (50\%)}} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}-\text{C}\equiv\text{N} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array} $ <p>95%</p> <p>90%</p>	47
$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{C}\equiv\text{N} \end{array} + \text{Cl}-(\text{CH}_2)_n-\text{CN} \xrightarrow[\text{TEBAC}]{\text{NaOHaq. (50\%)}} \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}-\text{C}\equiv\text{N} \\ \quad \\ (\text{CH}_2)_n\text{CN} \end{array} $ <p>70-80%</p> <p>R= H ou Alquil</p>	48

Tabela 2-1: Reações de C-Alquilação de α -arilacetetonitrilas por CTF (continuação)

Reação	Referência
<p style="text-align: center;">R = H ou Alquil</p>	49
<p style="text-align: center;">R = H ou Alquil R' = H, CH₃ e CH₃O</p>	50

(esquema 2.1). Quando o produto de interesse é o composto dialquilado, a reação deve ser efetuada em condições de alta temperatura²³.

Nos trabalhos de Pina e col.⁴⁵, a seletividade da alquilação é também função do impedimento estérico exercido por grupos próximos ao centro reacional. Assim sendo, para tolilacetônitrilas, a posição relativa do grupo metila determina o resultado da reação. Neste caso, apenas o orto derivado, mais impedido, é levado à monoalquilação seletiva do ciano composto (esquema 2.2).

Esquema 2.2

Merecem também citação dois interessantes trabalhos de C-alquilação da fenilacetônitrila desenvolvidos por Makosza, ambos baseados na desprotonação do carbono α ao ciano grupo em condições de CTF. Um deles consiste na reação de C-vinilação⁵¹ de derivados da fenilacetônitrila e outro na reação de preparação de nitroarilderivados⁵² (nitroarilação da fenilacetônitrila), por substituição nucleofílica aromática (esquema 2.3).

Esquema 2.3

C-Vinilação

R = CH₃; C₂H₅; iso-C₃H₇;
C₅H₁₁; C₆H₅CH₂-

Olefinas R' = H 80-88%
R' = C₆H₅ 79-98%

Nitroarilação

R	posição	rendimento(%)
CH ₃	<i>p</i> -NO ₂	82
C ₃ H ₇	<i>p</i> -NO ₂	63
C ₆ H ₅	<i>p</i> -NO ₂	71
C ₆ H ₅ CH ₂	<i>p</i> -NO ₂	87
CH ₃	<i>o</i> -NO ₂	53
CH ₃	<i>p</i> -NO ₂ ; <i>o</i> -Cl	92
CH ₃	<i>p</i> -NO ₂ ; <i>o</i> -CO ₂ tC ₄ H ₉	83
CH ₃	<i>p</i> -NO ₂ ; <i>o</i> -CH ₃	88

Cabe ressaltar que, sob o ponto de vista sintético, a C-alkilação desses compostos têm aplicação na síntese de ácidos α -arilacéticos. Assim, as α -arilacetoneitrilas monoalkiladas podem ser convertidas, via hidrólise, em ácidos arilacéticos que fazem parte de uma importante classe de fármacos que atuam como agentes terapêuticos não esteroidais e que servem de modelo na busca do desenvolvimento de novas drogas com atividade analgésica⁵³ (figura 2-1)

Figura 2-1: As arilacetoneitrilas C-alkiladas como intermediários sintéticos.

Outros exemplos de processos sintéticos, que se iniciam pela C-alkilação de arilacetoneitrilas por CTF, são os que conduzem à obtenção das seguintes drogas: a pentapiperida (1)⁵⁴ (anti-espasmódico), a fenoperidina (2)⁵⁵ (analgésico), os agentes vasodiladores do tipo (3)⁵⁶ e os compostos de Reissert (4)⁵⁶, estes últimos usados na síntese de alcalóides biologicamente ativos (figura 2-2).

Pentapiperida
Anti-espasmódico

Fenoperidina
Analgésico

Vasodilatadores

Composto de
Reissert

Figura 2-2: Drogas preparadas através da C-alkilação de arilacetoneitrilas.

Em 1991, Díez-Barra e col.^{57a} desenvolveram um método seletivo de mono e dialquilação da malononitrila, na ausência de solvente. Tal seletividade mostrou ser função do alquilante empregado. Assim, as reações de monoalquilação da malononitrila ocorreram preferencialmente com todos os alquilantes, exceto o brometo de benzila e o brometo de propinila, alquilantes estes que levaram à dialquilação (esquema 2.4).

Esquema 2.4

Catalisador: TBAB (brometo de tetrabutilamônio)

RX	Base	Proporção Malonitrila:RX:Base	Tempo	$\eta(\%)$
ICH_3	t-BuOK	2:1:1	10min	79
ICH_2CH_3	K_2CO_3	2:1:1	15min	90
$\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	t-BuOK	2:1:1	5h	71
$\text{Br}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	t-BuOK	2:1:1,5	5h	66
$\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	K_2CO_3	2:1:1	12h	78
$\text{BrCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	K_2CO_3	2:1:1	5h	76
$\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	NaHCO_3	2:1:2	24h	51
$\text{BrCH}(\text{CH}_3)_2$	t-BuOK	2:1:1,5	24h	44

No mesmo ano, Díez-Barra e col.^{57b} apresentaram um trabalho em que estendiam a mesma metodologia à síntese de 1,1-diciano e $\alpha,\alpha,\omega,\omega$ -

tetracianocicloalcanos, empregando agora di-haletos de alquila (esquema 2.5).

Esquema 2.5

$\text{X(CH}_2)_n\text{X}$	Base	Proporção Malonitrila:RX:Base	Tempo	$\eta(\%)$
$\text{Br(CH}_2)_2\text{Br}$	K_2CO_3	2:1:1	4h	52
$\text{Cl(CH}_2)_2\text{Br}$	K_2CO_3	2:1:1	4h	60
$\text{Br(CH}_2)_3\text{Br}$	K_2CO_3	2:1:1	4h	34
$\text{Br(CH}_2)_3\text{Br}$	K_2CO_3	2:1:1	4h	18
$\text{Br(CH}_2)_5\text{Br}$	t-BuOK	2:1:1	10min	92
$\text{Br(CH}_2)_5\text{Br}$	t-BuOK	2:1:2	5h	42
$\text{Br(CH}_2)_{10}\text{Br}$	t-BuOK	2:1:1	5h	21
$\text{Br(CH}_2)_{10}\text{Br}$	t-BuOK	1:2,2:2,2	5h	29

2.2. C-Alquilações de Aldeídos e Cetonas.

2.2.1. Aldeídos.

Os aldeídos apresentam acidez do hidrogênio α carbonílico, favorável à desprotonação por CTF, uma vez que possuem valores de pK_a próximos de 20^{58} . No entanto, reações de auto-condensação aldólica podem competir com as reações de C-alquilação^{6, 23 e 24}. Com a finalidade de solucionar tal problema, Huang e Lin⁵⁹ empregaram aldeídos impedidos estericamente, como por exemplo o 3-metil-propanal, que foi C-alquilado na presença de cloreto de benzila, iodeto de tetrabutilamônio e NaOHaq.(30%) em tolueno (esquema 2.6).

Esquema 2.6

Outros produtos monoalquilados foram sintetizados por Nowick e Gora⁶⁰. Assim, o propanal e o butanal foram C-alquilados em condições de CTF empregando como alquilante o 2-clorometilfurano (esquema 2.7).

Esquema 2.7

Esta alquilação visava a obtenção de compostos que são empregados na indústria de cosméticos, como precursores na síntese de novas fragrâncias derivadas do furfural (figura 2-3).

$R'=R''= \text{CH}_3, \text{CHO}; \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

$R'= \text{C}_2\text{H}_5; R''= n\text{-C}_4\text{H}_9$

$Z= \text{CHO}; \text{CH}_2\text{OH}; \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

Fragrâncias

Figura 2-3: Fragrâncias derivadas do furfural

Um estudo mais detalhado sobre a C-alkilação do 3-metilpropanal foi realizado por Buschamann e Zeeh^{61a}, empregando diferentes alquilantes (iodeto de metila, propargila e haletos de benzila) e o sistema NaOH aq. concentrado/benzeno (esquema 2.8).

Esquema 2.8

Diferentemente dos resultados obtidos para o 3-metil-propanal, alguma **O-alkilação** é observada nas reações com 2-etil-hexanal, presumivelmente porque a **C-alkilação** é mais estericamente impedida neste composto do que no 3-metil-propanal. Tal fato foi constatado nos trabalhos de Dietl e Brannock^{61b}, em que os autores observaram a formação concomitante de produtos **C- e O-alkilados** (esquema 2.9).

Esquema 2.9

<i>RX</i>	<i>Temp.</i> (°C)	<i>Relação entre C- e O-Alquilação</i> <i>Produto/η (%)</i>	
(CH ₃) ₃ CHBr	20	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH} \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O} \\ 79\% \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{OCH}(\text{CH}_3)_2 \\ \quad \\ \text{C}_4\text{H}_9\text{C}=\text{C} \quad \text{H} \\ 21\% \end{array}$
C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	65	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O} \\ 55\% \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{C}_4\text{H}_9\text{C}=\text{C} \quad \text{H} \\ 45\% \end{array}$
CH ₃ CH=CHCH ₂ Cl	65	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O} \\ 75\% \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3 \\ \quad \\ \text{C}_4\text{H}_9\text{C}=\text{C} \quad \text{H} \\ 25\% \end{array}$

Posteriormente, Buschmann e Zeeh^{61a} realizaram a dibenzilação do feniletanal, com rendimentos de produto entre 19-29% (esquema 2.10).

Esquema 2.10

2.2.2. Cetonas.

As cetonas também foram C-alquiladas com sucesso, uma vez que apresentam, semelhantemente aos aldeídos, valores de pKa (15-18) favoráveis para a α -desprotonação em condições de CTF⁵⁸. O primeiro estudo a respeito das C-alquilações de cetonas data de 1971 e é devido a Makosza e col.⁴¹, que C-alquilaram a 1-fenil-2-propanona em presença de brometo de n-butila, cloreto de benziltriethylamônio, NaOH aquoso concentrado e na ausência de solvente orgânico. O rendimento alcançado na reação foi de 90% (esquema 2.11).

Esquema 2.11

Entretanto, Brandström e Junggren^{5 e 62} só conseguiram C-alquilar a 1-fenil-2-propanona, empregando iodeto de metila, através de uma técnica desenvolvida pelo próprio autor e que passou a ser denominada **“Alquilação Extrativa”**. Neste caso, o sal quaternário de amônio empregado na reação não se encontrava em quantidades catalíticas mas sim equimolares em relação ao substrato a ser C-alquilado (esquema 2.12).

Esquema 2.12

Sob condições experimentais idênticas (**“alquilação extrativa”**), Brandström e Junggren⁶³ C-alquilaram a acetilacetona ($\text{pK}_a = 9$)⁵⁸ com

iodeto de metila, obtendo 98,5% de produto monoalquilado (esquema 2.13).

Esquema 2.13

É importante salientar que a C-alkilação da 1-fenil-2-propanona foi também realizada empregando catalisadores poliméricos que possuíam, na matriz principal, um sal quaternário de fosfônio. Os primeiros trabalhos referentes a tais catalisadores foram realizados por Tundo e col.^{64a} e por Kimura e col.^{64b}, empregando poliestireno ou **PEG** na matriz polimérica. Os rendimentos da C-alkilação foram, respectivamente, 95 e 75% (esquema 2.14).

Esquema 2.14

Outra cetona, cuja C-alquilação foi objeto de detalhado estudo mecanístico, foi a 1,2-difeniletanona (desoxibenzoína)⁶⁵.

Considerando princípios de reatividade e seletividade, Halpern e col.^{65a} observaram que esta cetona sofria mais O-alquilação (esquema 2.15) quando comparada à 1,2-difeniletanona. Contudo, estes estudos mostraram que esta seletividade era devida a fatores relacionados ao meio reacional e ao tipo de catalisador empregado, que direcionavam a reação de alquilação do ânion ambidentado.

Esquema 2.15

A análise de uma série de trabalhos relativos à alquilação da desoxibenzoína^{65 e 66} permite concluir que a seletividade desta reação está associada aos seguintes fatores: *i-*) quanto mais concentrada for a solução básica, menor será a hidratação do oxigênio do enolato o que levará a um aumento da probabilidade de O-alquilação; *ii-*) a presença de catalisadores com grupos alquila mais lipofílicos torna o par iônico

enolato/catalisador mais dissociado, favorecendo a O-alkilação; *iii-*) o emprego de solventes mais polares e de alquilantes com grupos de partida associados a bases mais fracas (ânions mais duros) ($\text{CH}_3\text{SO}_4^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$) conduzem à O-alkilação do composto (figura 2.4).

Figura 2-4: a seletividade da reação de alquilação de cetonas

Em 1992 Díez-Barra e col.⁶⁷ estudaram as reações de C-alkilação da 1-fenil-2-propanona, em condições de CTF sólido-líquido, na ausência de solvente³¹. Neste caso, os resultados experimentais mostraram uma sensível diferença na seletividade da reação em função das proporções relativas de cetona, do agente alquilante e da base empregados. Segundo estes autores, para se alcançar um máximo de monoalkilação,

deve-se empregar a proporção 1:1:2, como demonstram os resultados apresentados no esquema 2.16.

Esquema 2.16

<i>RX</i>	<i>Base</i>	<i>Monoalquilado:</i> <i>Dialquilado</i>	<i>Tempo</i> <i>(h)</i>	<i>η (%)</i> <i>Monoalquilado</i>	
CH ₃ I	KOH	100:0	1	95	
CH ₃ CH ₂ I	KOH	100:0	1	94	
CH ₃ (CH ₂) ₃ Br	KOH	100:0	1	92	
CH ₃ (CH ₂) ₃ Br	t-BuOK	100:0	1	Não isolado	
C ₈ H ₇ Br	KOH	100:0	1	80	
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	KOH	100:0	1	96	
CH ₂ =CHCH ₂ Br	KOH	70:30	1	Não isolado	
Obs: Proporção Cetona:RX:Base 1:1:2					
<i>RX</i>	<i>Base</i>	<i>Proporção</i> <i>Cetona:RX:Base</i>	<i>Tempo</i> <i>(h)</i>	<i>Mono:</i> <i>Dialquilado</i>	<i>η (%)</i> <i>Dialquilado</i> <i>isolado</i>
CH ₃ I	KOH	1:4:3	24	50:50	Não isolado
CH ₃ I	KOH	1:3:4	24	0:100	82
CH ₂ =CHCH ₂ Br	KOH	1:2:3	2,5	7:93	Não isolado
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	KOH	1:2:3	5,5	0:100	80

Mais recentemente, Díez-Barra, Sansoulet, Loupy e col.⁶⁸ estudaram a alquilação da acetofenona em condições de CTF sólido-líquido, na ausência de solvente. Segundo os autores, estes resultados experimentais, acrescidos de estudos relacionados à reatividade química, cálculos de cinética de reação, mecânica molecular e métodos semi-empíricos (PM3), os levaram a concluir que a reação de dibenzilação não era exclusivamente governada pela acidez do próton benzílico da 1,3-difenil-1-propanona (produto derivado da monobenzilação), mas favorecida por interações π - π entre o brometo de benzila e a cetona monobenzilada (figura 2-5). Os resultados mostraram que havia predominância de produto dialquilado quando eram empregados alquilantes contendo, em sua estrutura molecular, elétrons π (brometos de benzila, alila ou propargila) (esquema 2. 17).

Esquema 2.17

(a)

(b)

Figura 2-5: (a):Interações $\pi-\pi$ no estado de transição da benzilação da 1,3-difenil-1-propanona; (b): Representação estereoscópica da interação alquilante-enolato.

Para visualizar a figura 2-5 , use os óculos anexo à tese.

2.3 C-Alquilações de derivados de ácidos carboxílicos e iminas por CTF.

2.3.1. Ésteres e Ácidos Carboxílicos.

Prótons α carbonílicos de ésteres apresentam pKa entre 24-25 em meio aquoso⁶⁹. Tal acidez é compatível com reações de C-alkilação em condições de CTF. No entanto, sob tais condições, podem ocorrer reações secundárias, em especial a hidrólise do grupo éster. Neste sentido, os primeiros ésteres testados em CTF foram aqueles considerados mais resistentes à hidrólise em meio básico, como por exemplo, os ésteres t-butílicos. O primeiro trabalho sobre a C-alkilação destes ésteres, em condições de CTF líquido-líquido, se deve a Makosza e Jónczyk⁷⁰ e data de 1973. Neste trabalho, o éster em estudo foi o **fenilacetado de t-butila**, que foi C-alkilado em presença de NaOHaq.(50%), TEBAC (cloreto de benziltriethylamônio à 10 mol%), 1-bromobutano e DMSO como solvente (esquema 2.18).

Esquema 2.18

Em 1975, Boudeville e Abbayes⁷¹ e também um grupo de pesquisa liderado por Fukui e col.⁷² demonstraram que é possível alquilar ésteres metílicos ou lactonas, sob condições de CTF, desde que previamente associados à espécie $\text{Cr}(\text{CO})_3$, sob a forma de um complexo temporário de interação π . A função deste complexo seria aumentar a acidez do próton α à carbonila do éster ou da lactona, tornando mais rápida a

reação de C-alkilação e minimizando, com isso, a reação de hidrólise (esquema 2.19).

Esquema 2.19

Canicio e col.⁷³ demonstraram que é possível C-alkilar, por CTF, ácidos arilacéticos. Em princípio, considerando que o próton mais ácido é no caso o hidroxílico e não o α -carbonílico, o resultado esperado seria meramente a formação do éster correspondente. No entanto, nas condições empregadas pelos autores, quais sejam: excesso de alquilante e de base, produtos C-metilados foram obtidos em bons rendimentos (esquema 2.20).

Para explicar o sucesso da reação de C-metilação dos ácidos α -arilacéticos, os autores propuseram a ocorrência de 3 reações sucessivas, que ocorreriam “*in situ*”. Seriam elas:

- **1ª. Etapa:** Esterificação do ácido carboxílico pelo alquilante $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$.
- **2ª. Etapa:** Reação de C-metilação do éster formado na 1ª etapa (α -arilacetato de metila).
- **3ª. Etapa:** Hidrólise do éster α -arilpropanoato de metila.

Esquema 2.20

De acordo com relatos de Yoshikozu e Euchiro⁷⁴, a C-metilação de alguns ésteres α -fenilacéticos *p*-substituídos pode ser efetuada em CTF líquido-líquido e em condições de “*Alquilação Extrativa*”, sem a adição de DMSO ou de agentes complexantes. Em seu estudo, os autores demonstraram que a extensão da reação de hidrólise era função do grupo alcóxila (R^1) dos ésteres $p\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$, conforme indicado no esquema 2.21 e na tabela 2.2.

Esquema 2.21

Tabela 2.2: C-metilação dos ésteres $p\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ em condições de “alquilação extrativa”.

			Produtos (%)			
			Análise por Cromatografia Gasosa sem adição de padrão interno			
% de conversão			(E1)	(E2)	(E3)	(E4)
R	R1					
H	C ₂ H ₅	18,9	17,5	2,7	69,5	10,3
H	n-C ₃ H ₇	17,1	20,5	1,8	60,1	17,6
H	i-C ₃ H ₇	15,2	50,2	8,3	21,9	19,3
H	n-C ₄ H ₉	18,8	26,1	4,4	54,3	15,2
H	i-C ₄ H ₉	22,9	55,5	1,2	29,4	13,9
H	s-C ₄ H ₉	18,8	72,7	7,5	12,3	7,5
H	C ₆ H ₁₁	23,9	61,4	2,8	24,9	10,9
H	C ₆ H ₅	43,9	0	4,8	72,8	22,5
CH ₃	C ₆ H ₁₁	14,7	69,8	0	24,5	5,8
OCH ₃	C ₆ H ₁₁	8,5	100	0	0	0
i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₁	25,3	53,9	0	38,0	8
Cl	C ₆ H ₁₁	59,5	100	0	0	0

Em 1987, Heiszman e col.⁷⁵ apresentaram resultados de C-alquilação seletiva de diésteres (ésteres malônicos), via CTF sólido-líquido. Estes autores empregaram a CTF na preparação de **ciclopropano 1,1-dicarboxilatos**, importantes intermediários sintéticos da indústria farmacêutica. Neste trabalho, a dificuldade inerente ao método, qual seja a hidrólise do grupo éster, foi contornada pelo emprego de K₂CO₃ sólido em lugar de NaOH aquoso ou KOH sólido (esquema 2.22).

Esquema 2.22

É importante mencionar um recente trabalho de Brahmachang e Kotha⁷⁶, em que α -aminoácidos cíclicos não naturais foram sintetizados em condições de CTF sólido-líquido, também na presença de K₂CO₃. Esta metodologia sintética consistiu na dialquilação do **isocianoacetato de etila**, empregando uma variedade de α,α' -dibromo o-xilenos como alquilantes (esquema 2.23).

Esquema 2.23

2.3.2. C-Alquilação de Imino-ésteres e Imino-nitrilas.

A C-alquilação de imino-ésteres, e especialmente de bases de Schiff derivadas da glicina, tem, ao longo de décadas, despertado interesse, em virtude da possibilidade de sintetizar α -aminoácidos não naturais. Neste sentido, a CTF tem sido empregada com grande sucesso, a partir de um trabalho inicial, datado de 1978, em que O'Donnell e col.⁷⁷ alquilaram o ***N*-(difenilmetileno)glicinato de etila** na presença de NaOH aq.(10%) e hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (**TBAH**), presente em quantidades equimolares com relação à base de Schiff (esquema 2.24).

Esquema 2.24

RX	α -aminoácido $\text{H}_2\text{NCH(R)CO}_2\text{H}$	η (%)
CH_3I	Alanina	89
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	Ácido α -aminobutírico	Não isolado
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	Ácido α -aminobutírico	77
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	Fenilalanina	78
$(\text{CH}_3)_2\text{CHI}$	Valina	60
$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CHI}$	Isoleucina	59

No referido trabalho, O'Donnell e col.⁷⁸ destacaram as vantagens da CTF quando comparada a processos de obtenção dos mesmos compostos em meio homogêneo anidro, que empregavam LDA em THF/HMPA e baixa temperatura (esquema 2.25). Quanto aos rendimentos de produto, a nova metodologia se mostrava competitiva.

Esquema 2.25

RX	α -aminoácido $\text{H}_2\text{NCH(R)CO}_2\text{H}$	η (%)
CH_3I	Alanina	93
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	Ácido α -aminobutírico	87
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	Ácido α -aminobutírico	Não isolado
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	Fenilalanina	85
$(\text{CH}_3)_2\text{CHI}$	Valina	73
$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CHI}$	Isoleucina	65

Com o objetivo de aprimorar as condições anteriormente empregadas, evitando-se o método extrativo, O'Donnell e Eckrich⁷⁹ estudaram as reações de C-alkilação da *N*-(difenilmetileno)acetonitrila em presença de quantidades catalíticas de cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC), gerando imino-nitrilas C-alkiladas, que foram posteriormente transformadas em α -aminoácidos (esquema 2.26).

Esquema 2.26

RX	α -aminoácido $\text{H}_2\text{NCH(R)CO}_2\text{H}$	η (%)
$(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$	Alanina	92
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	Ácido α -aminobutírico	77
$(\text{CH}_3)_2\text{CHBr}$	Valina	60
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br}$	Ácido α -aminoisoxílico	65
$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CHBr}$	Valina	59
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$	Fenilalanina	78

Como consequência da importância de tais precursores sintéticos, uma ampla variedade de **cetiminas** e **aldiminas**, ativadas por grupos benzílicos, ésteres ou nitrilas foram estudadas no final dos anos 80 por O'Donnell e col.⁸⁰.

Em função destes estudos, Yaozhong e col.⁸¹ C-alquilaram uma série **aldiminas**, ativadas por diferentes grupos éster, em condições de CTF sólido-líquido, utilizando-se bases tais como a mistura $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{KOH}$ ou somente KOH , produzindo **aldiminas mono e dialquiladas**, com rendimentos entre 41-97% (esquema 2.27). Além disso, o emprego do

sistema sólido-líquido, resultou em um aumento significativo da velocidade de reação, levando a α -aminoácidos em rendimentos de 10 a 72%, com minimização da hidrólise competitiva (esquema 2.27).

Esquema 2.27

R'	R''	RX	Base	Tempo(h)	η (%) de α -aminoácidos
H	CH ₃ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ OCH ₂ Cl	K ₂ CO ₃ /KOH	14	10
H	CH ₃ CH ₂	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	K ₂ CO ₃ /KOH	20	41
H	CH ₃ CH ₂	CH ₂ =CHCH ₂ Br	K ₂ CO ₃ /KOH	14	50
H	CH ₃ CH ₂	C ₂ H ₅ OOCCH ₂ Br	K ₂ CO ₃	8	27
H	CH ₃ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	K ₂ CO ₃ /Na ₂ CO ₃	10	72
H	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₂ CHBr	K ₂ CO ₃ /KOH	8	48
CH ₃	CH ₃	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ Cl	K ₂ CO ₃ /KOH	16	44
CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Cl	K ₂ CO ₃ /KOH	14	45
CH ₃	CH ₃	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ Br	K ₂ CO ₃ /KOH	8	47
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	K ₂ CO ₃ /KOH	14	41
CH ₃	CH ₃	CH ₂ =CHCH ₂ Br	K ₂ CO ₃ /KOH	6	68
CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ Br	KOH	8	56
CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHBr	KOH	10	19
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	KOH	10	40
CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHBr	KOH	8	43
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	KOH	10	43

As pesquisas sobre a síntese de α -aminoácidos não naturais, por CTF, voltaram-se, após estes primeiros estudos, para a tentativa de preparar α -aminoácidos quirais. Em 1988, e empregando CTF líquido-

líquido, Långström e col.⁸² trabalharam na síntese radioquímica da L-[3-¹¹C]alanina, através da reação de C-alquilação do éster *N*-(difenilmetileno)glicinato de (-)-8-fenilmentan-3-ila. O alquilante empregado foi um radioisótopo do ¹¹CH₃I, com meia-vida de 20 minutos, o que exigiu o uso de ultra-som para redução do tempo reacional. Após a hidrólise final, a L-[3-¹¹C]alanina foi produzida em 40% de rendimento, 98% de pureza radioquímica e 52% de excesso enantiomérico (esquema 2.28).

Esquema 2.28

É importante ressaltar que o estudo da síntese por CTF de α -aminoácidos não naturais e opticamente ativos foi retomada nos anos 90, desta feita pelo emprego de catalisadores quirais. Este tema será retomado, em maiores detalhes no item 2.4.

Além dos imino-ésteres aqui apresentados, outros grupos funcionais ativantes de bases de Schiff foram testados com sucesso em reações de C-alquilação via CTF. Assim, em 1992, Genêt e col.^{83a} C-alquilaram o *N*-(difenilmetileno)aminometilfosfonato de di-*t*-butila,

obtendo vários derivados em bons rendimentos (esquema 2.29). Os ácidos α -aminofosfônicos^{83b} e ^{83c} não naturais, assim obtidos, têm grande importância em processos biológicos, atuando como reguladores de crescimento vegetal, herbicidas, agentes quelantes, drogas farmacêuticas e inibidores enzimáticos.

Esquema 2.29

RX	$\eta(\%)$	$\eta(\%)$
CH_3I	72	85
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	98	80
$\text{CH}_2=\text{CBrCH}_2\text{Br}$	74	60
$\text{ClCH}_2\text{C(=CH}_2\text{)CH}_2\text{Cl}$	55	76
$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$	80	63
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH=CHCH}_2\text{Br}$	80	60

Além dos sais quaternários de amônio usuais, outros catalisadores foram empregados nas reações de C-alkilação de imino-ésteres, como por exemplo um catalisador catiônico de rutênio tetra-aminado. Este novo

catalisador foi utilizado em 1999 por Tazalis e Knochel⁸⁴ na C-alquilação do *N*-(difenilmetileno)glicinato de *t*-butila. Neste caso, as condições reacionais diferiram das até então empregadas, sendo as reações efetuadas a baixa temperatura (-78°C), o que exigiu o emprego de base mais forte (CsOH.H₂O) (esquema 2.30).

Esquema 2.30

2.3.3. C-Alquilação de Amidas.

Há poucos relatos na literatura sobre reações de C-alquilação de amidas realizadas por CTF. Isto se deve, a princípio, à maior velocidade de reações de *N*-alquilação quando comparadas às de C-alquilação, já que hidrogênios ligados ao nitrogênio amídico são muito mais ácidos que os hidrogênios α-carbônicos neste tipo de composto⁸⁵, conduzindo a uma maior concentração da espécie amino-aniônica (figura 2-6).

Figura 2-6: valores de pKa em amidas

Muitos compostos contendo nitrogênio, como por exemplo heterocíclicos, tem prótons suficientemente ácidos para a desprotonação em condições de CTF líquido-líquido. Tal fato leva à geração de ânions de nitrogênio potencialmente disponíveis para participar de reações de substituição nucleofílica em sistemas de CTF sólido-líquido ou CTF líquido-líquido. Uma série de reações deste tipo é descrita em textos especializados^{2, 23-27}.

Quanto aos valores de pKa de hidrogênios metilênicos ligados ao grupo carbonila de amidas⁸⁶, variam em função da estrutura (amida ou lactama) e dos grupos ligados ao nitrogênio amídico (figura 2.7).

Figura 2-7: valores de pKa de algumas amidas em DMSO

A C-alquilação de amidas é classicamente efetuada empregando bases fortes como NaNH₂ em NH₃ líquida ou LDA em THF anidro. Assim, na década de 60, Meyer e Hauser⁸⁷, bem como Gassman e Fox⁸⁸, efetuaram reações de C-alquilação da fenilacetamida, da *N,N*-

dimetilacetamida, da *N,N*-dimetilpropanamida e da *N*-metil- γ -butirolactama, com bons rendimentos, utilizando amideto de sódio em amônia líquida (esquema 2.31).

Esquema 2.31

Os primeiros estudos sobre a C-alkilação de amidas por CTF foram realizados por Makosza e Fedorynski⁸⁹, no ano de 1971, em que derivados indólicos foram C-alkilados, com sucesso, em condições de transferência de fase (esquema 2.32).

Esquema 2.32

Um segundo relato sobre C-alkilação de amidas via CTF líquido-líquido foi apresentado em 1982 por Torosyan e Gekchyan⁹⁰. Neste trabalho, derivados da acetilacetamida *N,N*-di-substituídas foram C-alkilados na presença de um sal quaternário de amônio denominado *KataminAB*. Tais reações resultaram em misturas em que predominava o produto mono e dialquilado (esquema 2.33).

Esquema 2.33

2.4. C-Alquilação Assimétrica por Catálise de Transferência de Fase.

A obtenção de substâncias enantiomericamente puras tem sido objeto de intensa investigação em **Química Orgânica Sintética**, em função da crescente necessidade de se utilizar compostos opticamente puros em processo terapêutico. Drogas racêmicas frequentemente apresentam efeitos colaterais indesejáveis como é o caso da droga **talidomida** (figura 2-8), cujo enantiômero (**S**) provoca alterações genéticas.

Figura 2-8: Enantiômeros da talidomida e seus efeitos.

Neste contexto, a necessidade crescente de obtenção de compostos opticamente puros, como intermediários ou produtos finais na síntese de fármacos⁹¹, tem constituído um dos principais desafios da **Química Orgânica Sintética** atual e incentivado a busca de rotas sintéticas alternativas e metodologias inovadoras. Acompanhando esta tendência, surgiu na década de 80 a **Catálise de Transferência de Fase Assimétrica**. Como exemplo pioneiro do emprego desta nova metodologia, podemos citar os trabalhos de Dolling e col⁹² que, entre 1984-1986, publicaram trabalhos referentes à síntese do fármaco **Indacrinona ((S)-(+)-6,7-dicloro-5-metóxi-2-metil-2-fenil-1-indanona)** via CTF e empregando um catalisador quiral (esquema 2.34).

Esquema 2.34

Os catalisadores mais empregados em CTF assimétrica são sais derivados de alcalóides da cinchona e da efedra. Recentemente, passou a ser empregada uma nova geração de catalisadores modificados, também derivados de alcalóides da cinchona e que foram sintetizados e empregados com sucesso em reações de alquilação assimétrica⁹²⁻¹⁰⁸ (figuras 2-9A e 2-9B).

Figura 2-9A: Catalisadores quirais empregados em CTF Assimétrica

(8S;9R) Brometo de N-Benzil-O-Alilcinchonidínio

(8S;9R) Brometo de N,O-Dibenzilcinchonidínio

(8S;9R) Cloreto de N-(9-antracenilmetil)cinchonidínio

(8R;9S) Cloreto de N-(9-antracenilmetil)cinchonidínio

(8S;9R) Brometo de N-(9-antracenilmetil)-O-Benzilcinchonidínio

(8S;9R) Brometo de N-(9-antracenilmetil)-O-Alilcinchonidínio

Figura 2-9B: Catalisadores quirais empregados em CTF Assimétrica

Com base nos resultados obtidos na alquilação da **6,7-dicloro-5-metóxi-2-fenil-1-indanona** (vide esquema 2.34), Dolling e col.⁹², propuseram um modelo para a interação entre o catalisador quiral e o substrato e que se baseava na existência de interações secundárias, tais como ligações de hidrogênio e do tipo $\pi-\pi$, estabelecidas entre o enolato do substrato e o catalisador, como ilustra a figura 2-10.

Figura 2-10: (a) Interação enolato/catalisador segundo a proposta de Dolling e col.⁹²; (b): Representação estereoscópica da interação enolato/catalisador.

Para visualizar a figura 2-10 , use os óculos anexo à tese.

O sucesso da C-metilação enantiosseletiva da 6,7-dicloro-5-metóxi-2-fenil-1-indanona por CTF (esquema 2.34) fez com que Dolling e col.¹⁰⁸, em parceria com a Merck & Co., empregassem a mesma metodologia em uma das etapas de preparação do ácido **R-fluoreniloxiacético (1)**, uma droga destinada ao tratamento de edemas cerebrais (figura 2-11).

Figura 2-11:Ácido R-fluoreniloxiacético no tratamento de edemas cerebrais

A etapa que emprega CTF assimétrica é a de C-alkilação da 6,7-dicloro-2,3-diidro-5-metóxi-2-propil-1H-inden-1-ona (**2**) em presença do catalisador quiral, o cloreto de (**8S;9R**)-3,4-diclorobenzilcinchonidínio (**3**) e um surfactante não-iônico, que atua como co-catalisador (Triton X-405 (X=40)) (esquema 2.35).

Esquema 2.35

O emprego de um co-catalisador conduziu a um melhor rendimento final do produto desejado (99% de rendimento), bem como a um aumento da enantiosseletividade de reação. Assim, o excesso enantiomérico passou de 60%, sem o emprego do co-catalisador, para 80% na presença deste agente.

Diante destes sucessos iniciais, a CTF assimétrica ganhou um grande impulso nos anos 90. Um exemplo interessante desta nova fase deve-se a Lee e Wong¹⁰⁹, que desenvolveram a síntese assimétrica de oxindóis, intermediários na síntese total da (-) Fisostigmina (4), usada no tratamento de glaucoma (figura 2-12).

Figura 2-12: A (-)Fisostigmina utilizada no tratamento de glaucoma

Novamente, a etapa reacional em que se empregou CTF foi a C-alquilação, neste caso do oxindol (5), realizada com diferentes catalisadores quirais derivados da cinchonina (esquema 2.36). O excesso enantiomérico obtido nas várias reações era função do substituinte presente na porção benzílica do catalisador.

Esquema 2.36

R'	R''	(S)-(5); % de e.e.
H	H	10
2-CF ₂	H	4
3-CF ₃	H	69
4-CF ₃	H	72
3-Br	H	48
4-Br	H	68
4-Cl	H	69
3,4-Br ₂	H	77
3,4-Cl ₂	H	78
2,6-Cl ₂	H	0
H	CH ₃ O	39
3,4-Cl ₂	CH ₃ O	77

Ainda nos anos 90, a CTF assimétrica foi aplicada à síntese estereosseletiva de α -aminoácidos. Em uma série de trabalhos sobre este tema, O'Donnell e col.⁹³⁻⁹⁶ relataram a C-alkilação do *N*-(difenilmetileno)glicinato de *t*-butila (6) e do *N*-(fenilmetileno)- α -metilglicinato de *t*-butila (7), em presença dos catalisadores quirais (A) e

(C), indicados na figura 2-9A. Estes estudos derivaram-se de investigações preliminares⁹³⁻⁹⁵ em que os excessos enantioméricos eram promissores, mas ainda insatisfatórios em termos de síntese assimétrica (esquemas 2.37 e 2.38).

Esquema 2.37

Esquema 2.38

Paralelamente, Imperiali e Fisher¹¹⁰ obtiveram pela alquilação estereosseletivamente o éster (S) N -(difenilmetileno)- α -amino-(2,2'-bipiridina)-6-propanoato de t -butila (8), que é empregado na síntese de polipeptídios. O produto desta reação apresentou 53% de excesso enantiomérico, sendo empregados como reagentes o N -(difenilmetileno)

glicinato de t-butila (**6**), a 6-(bromometil)-2,2'-bipiridina e, como catalisador quiral, o cloreto de (8*S*, 9*R*)-(-)-*N*-benzilcinchonidínio (**A**) (esquema 2. 39).

Esquema 2.39

Buscando elucidar o mecanismo das reações de C-alquilação do *N*-(difenilmetileno)glicinato de t-butila (**6**), O'Donnell e col.⁹⁶, em 1994, sugeriram que as verdadeiras espécies catalíticas seriam os sais quaternários de amônio quirais O-alkilados. Esta alquilação do grupo hidroxila, originalmente presente no catalisador, ocorreria “*in situ*”, sob as condições reacionais empregadas. De fato, o emprego de catalisadores hidroxilados (**A** e **C**) ou de um catalisador previamente alquilado (**F**), conduziu a resultados comparáveis (esquema 2.40).

Esquema 2.40

Catalisadores Quirais

No mesmo trabalho, O'Donnell e col.⁹⁶ apresentaram um esquema mecanístico geral, aplicável a todas as reações aniônicas efetuadas na presença de catalisadores quirais (esquema 2.41).

Esquema 2.41

No esquema acima estão representados os processos indesejáveis que podem comprometer a estereosseletividade da reação, quais sejam: *i*) alquilação concomitante do par iônico responsável pelo estado de transição de mais alta energia (passo c); *ii*) reações secundárias como a racemização (passo f) e a dialquilação (passo g); *iii*) alquilação interfacial, sem participação do catalisador (passo e); *iv*) transformação química do catalisador gerando um catalisador menos eficiente (passos (a) e (b), resultando no passo d). Um exemplo deste último processo seria a decomposição dos catalisadores em meio básico. Segundo O'Donnell e col.⁹⁶, a desprotonação da hidroxila dos catalisadores (**A**) ou (**C**), em meio básico, levaria a três possíveis reações competitivas: *i*) geração “*in situ*” do alcóxido (**A1**); *ii*) decomposição do catalisador a partir do alcóxido (**A1**), gerando uma oxirana (**A2**), que seria inativa cataliticamente; *iii*) O-alquilação do alcóxido, formando um novo catalisador quiral (**E**) ou (**F**) e que também poderia sofrer eliminação de Hofmann em meio básico, formando as olefinas (**E1**) ou (**F1**). Cabe ressaltar que a alquilação do nitrogênio

amínico das espécies (E1) ou (F1) geraria catalisadores ineficientes (E1') ou (F1'), que poderiam conduzir a produto racêmico (esquema 2.42).

Esquema 2.42

Consequentemente, tais reações poderiam conduzir a duas situações adversas: (i) impurificação do produto final por substância opticamente ativa (A2) o que levaria a resultados falsos se baseados exclusivamente em medidas de $[\alpha]_D^{111}$; (ii) racemização do produto final

opticamente ativo pela ação da base gerada no meio reacional (A1) e (iii) geração de produto racêmico pela ação de catalisadores não quirais.

Em uma interessante série de experiências, O'Donnell e col⁹⁶ comprovaram que a base zwitteriônica (A1), gerada *"in situ"*, era efetivamente um agente racemizante. Assim, os autores investigaram a C-alkilação do *N*-(difenilmetileno)glicinato de *t*-butila (6), opticamente ativo (S-(6)), sob as condições experimentais apresentadas no esquema 2.43 e sumariadas na tabela 2.3.

Esquema 2.43

Tabela 2.3:

Exp.	Catalisador	Alquilante $C_6H_5CH_2Br$	Produto %(S)-6	Racemização (%)
1	$(n-Bu)_4N^+Br^-$ (TBAB)	Ausente	100	0
2	Ausente	Ausente	100	0
3	(8R;9S)-cloreto de N-benzilcinchonínio	Ausente	64	72
4	(8S;9R)-cloreto de N-benzilcinchonidínio	Ausente	65	70
5	(8S;9R)-cloreto de N-benzilcinchonidínio	Presente	100	0
6	(8S;9R)-brometo de N,O-dibenzilcinchonidínio	Ausente	100	0

Como se pode notar, o emprego de hidróxido aquoso não provocou racemização do substrato opticamente ativo (experiências 1 e 2). Por outro lado, em presença de catalisador hidroxilado e na ausência

de agente alquilante, ocorreu racemização de (S)-(6) em extensão significativa (experiências 3 e 4). Contrariamente, ao se empregar o catalisador (F), O-alkilado, não houve racemização, o que demonstrou que, de fato, a base *zwitteriônica* (A1) poderia atuar com agente racemizante. A experiência 5 demonstrou que a presença de agente alquilante, no meio reacional, evita a ação de (A1), já que sua alquilação deve ser rápida e completa.

Outro substrato, além da imina da glicina (6), também foi estudado em condições de CTF assimétrica. Trata-se do trabalho desenvolvido por Arai e col.⁹⁷, que investigaram a C-alkilação da α -fluorotetralona empregando para tal sais quaternários de amônio quirais derivados da cinchonina. Os resultados alcançados na C-alkilação atingiram valores próximos a 91% de excesso enantiomérico (esquema 2.44).

Esquema 2.44

2.4.1. Novos Catalisadores de Transferência de Fase Assimétricos

Em 1997 Lygo e col.⁹⁹ prepararam dois novos catalisadores de transferência de fase assimétricos, cloreto de *N*-9-metilantracenilcinchonínio (H) e o cloreto de *N*-9-metilantracenilcinchonidínio (G) e os aplicaram à C-alkilação do *N*-(difenilmetileno)-glicinato de *t*-butila (6). Os autores observaram um aumento significativo no excesso enantiomérico, quando comparado ao obtido, na mesma reação, pelo emprego de catalisadores *N*-benzilados tradicionais (esquema 2.45).

Esquema 2.45

Dando continuidade a estes trabalhos, Lygo e col.¹⁰⁰⁻¹⁰² empregaram estes novos catalisadores, contendo o grupo *N*-9-metilantracenila, na síntese de bis- α -aminoácidos (9), partindo da imina da glicina (6). Os ésteres alquilados, assim obtidos, eram importantes intermediários na síntese de peptídeos hematoreguladores (10) (figura 2-13).

Destacam-se também, na C-alkilação assimétrica da imina da glicina (**6**), os recentes trabalhos de Corey e col.^{103 e 104}, cujo objetivo era a síntese de α -aminoácidos funcionalizados abertos ou cíclicos. O catalisador utilizado nestas reações enantiosseletivas foi um sal de cinchonidínio modificado, no qual o grupo hidroxila fôra O-alilado (catalisador (**J**)); (figura 2-14).

(8S;9R) Brometo de N-(9-antracencilmetil)-O-alilcinchonidínio (**J**)

Figura 2-14

Além de C-alkilações (esquemas 2.47 e 2.48) executadas neste trabalho, os autores efetuaram reações de adição de Michael (esquemas 2.49 e 2.50), sempre utilizando como reagente de partida a imina da glicina (**6**). Os rendimentos de reação, bem como os excessos enantioméricos, foram elevados. É importante salientar, também, que as condições experimentais não foram aquelas utilizadas na maioria dos trabalhos anteriores. Assim, as reações foram efetuadas a baixa temperatura e empregando, como base inorgânica, o $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Esquema 2.47

Esquema 2.48

Esquema 2.49

Esquema 2.50

Os exemplos citados acima, que supõem o uso de um sal quaternário de amônio *N,O*-dissubstituído (J), constituem alternativa viável para a obtenção de substratos C-alquilados com alto excesso enantiomérico. Quanto ao bom desempenho deste novo catalisador quiral, ele se deve, segundo Corey^{103 e 104}, às modificações introduzidas em sua estrutura. Assim, o nitrogênio do sal quaternário de cinchona ocuparia o centro de um tetraedro (figura 2-15), com três de suas faces estericamente bloqueadas e com uma quarta face suficientemente aberta para permitir a interação iônica entre o enolato da imina da glicina (6) e o nitrogênio positivado do catalisador. Esta última face funcionaria, à semelhança do que ocorre no processo enzimático, como um sítio receptor. Adicionalmente à interação iônica, as interações de *van der Waals* garantiriam a formação do par iônico íntimo enolato/catalisador.

Figura 2-15. As três faces estericamente bloqueadas do catalisador quiral (J)

Esta nova visão parece eliminar a hipótese de interações via ligações de hidrogênio, originalmente proposta por Dolling e col.⁹², uma vez que nestes novos catalisadores o grupo hidroxila está alquilado e seu efeito é exclusivamente o de bloquear uma das faces de aproximação ao catalisador. Tal modelo representativo constitui-se em uma nova maneira de interpretar o processo enantiosseletivo de C-alkilação em CTF assimétrica.

Além disso, destacam-se outros trabalhos realizados por Corey e col.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ em condições de CTF assimétrica. Trata-se da síntese de dois novos compostos empregando os catalisadores quirais (I) e (J) (figura 2.9; vide página 52) contendo, porém, contra-íons inorgânicos modificados. Em um deles (esquema 2.51-A) é apresentada a síntese de ésteres de β -hidróxi- α -aminoácidos (11), através da condensação aldólica do trimetilsililenoléter (12), derivado do *N*-(difenilmetileno)-glicinato de *t*-butila, com o 2-metilpropanal. No outro é apresentada a preparação (esquema 2.51-B) da subunidade quiral 1,3-diamino-2-hidróxidopropano (13), que é o fragmento central da molécula de vários inibidores de protease, empregados no combate ao HIV. Neste trabalho Corey e Zhang visavam, especificamente, a síntese do fármaco Amprenavir¹⁰⁶.

Esquema 2.51

Motivado pelos excelentes resultados obtidos na C-alquilação da base de Schiff (6), Corey e col.¹¹² submeteram o éster β,γ -insaturado (15) a reações análogas, na presença do catalisador (I) (figura 2-9), obtendo produtos com excessos enantioméricos entre 94-98% (esquema 2.52).

Esquema 2.52

Em uma interessante variação da metodologia até então empregada, O'Donnell e Schwesinger⁹⁸ estudaram as reações de CTF assimétrica em meio homogêneo, empregando bases orgânicas não-iônicas derivadas de fosfazanas (figura 2-16), de mesma força básica quando comparadas a KOH ou NaOH. Nestes trabalhos, tais bases foram utilizadas em associação a sais quaternários de amônio quirais, derivados de alcalóides de cinchona e foram efetivas para promover reações de C-alquilação enantiosseletiva da imina da glicina (**6**).

BASES DE SCHWESINGER

Catalisadores Quirais utilizados em associação a bases de Schwesinger

Figura 2-16

Conforme relatado, os resultados foram promissores: bons rendimentos (87-96%) em tempos curtos de reação (3,5-7h) e excelentes excessos enantioméricos (83-97%) (esquema 2.53).

Esquema 2.53

No mesmo trabalho, os autores propõem que a indução assimétrica observada resultaria de uma troca do contra-íon do enolato. Assim a base protonada, originalmente associada ao nucleófilo seria substituída pelo cátion quiral (Q^+), dando origem a um par iônico-íntimo, capaz de ser alquilado estereosseletivamente (esquema 2.54).

Esquema 2.54

A década de 90 caracterizou-se, também, pela busca de catalisadores quirais alternativos àqueles derivados de alcalóides de cinchona. Assim, por exemplo, Belokon e col.¹¹³ empregaram como

catalisador de transferência de fase quiral o **NOBIN (16)** ((*R*) ou (*S*) 2-hidróxi-2'-amino-1,1'-binaftilo), na C-alkilação de uma aldimina do éster isopropílico da alanina (**17**). Em tais reações foram empregadas as bases NaOH ou NaH, tolueno como solvente e temperatura ambiente. A (*S*)- α -alquilalanina foi obtida com excesso enantiomérico máximo de 68% (esquema 2.55).

Esquema 2.55

Outro catalisador empregado por Belokon e col.¹¹⁴, no mesmo tipo de reação, foi o **TADDOL (18)** ((*4R*, *5R*) ou (*4S*, *5S*)-2,2-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol). Os resultados obtidos na síntese de α -dialquil- α -aminoácidos foram bastante satisfatórios em termos de enantiosseletividade, alcançando-se valor máximo de e.e. de 82% (esquema 2.56).

Esquema 2.56

Seguindo esta mesma metodologia sintética de preparação de catalisadores quirais alternativos, destaca-se o trabalho de Maruoka e col.¹¹⁵, em que é relatada a síntese de α,α -dialquil- α -aminoésteres (19) com alta enantiosseletividade, a partir de uma aldimina do éster t-butílico da glicina (20) e empregando o sal quaternário de amônio quiral (21) (esquema 2.57).

Esquema 2.57

Outro exemplo recente, em que o foco central é um novo catalisador quiral, se deve a Belokon e col.¹¹⁶, que prepararam um complexo de Cu, (SALEN (22)). Tal catalisador foi empregado na C-alquilação assimétrica do éster metílico da *N*-benzilideno alanina (23), o que propiciou a obtenção de α-metil-α-aminoácidos, com excesso enantiomérico máximo de 86% (esquema 2.58)

Esquema 2.58

Ainda, no campo da utilização de novos catalisadores quirais, merece destaque o trabalho desenvolvido por Manabe¹¹⁷, que estudou a

C-alquilação assimétrica do 2-oxociclopentanocarboxilato de t-butila empregando sais quaternários de fosfônio quirais com múltiplos sítios disponíveis para ligação de hidrogênio. O autor obteve produtos C-benzilados com excesso enantiomérico máximo de 50%. Este último resultado foi obtido a baixa temperatura e com prolongado tempo de reação (esquema 2.59).

Esquema 2.59

De modo geral, como se pode observar pelos exemplos relatados, a CTF assimétrica vem sendo aplicada a problemas centrais na Síntese Orgânica, tais como a construção de anéis ou intermediários acíclicos em que a estereoquímica é definida com alto grau de estereosseletividade, através de processos catalíticos. Tais processos apresentam vantagens práticas e econômicas com relação a metodologias tradicionais que utilizam auxiliares quirais, frequentemente introduzidos na estrutura molecular através de processos de multi-etapas.

PLANO DE PESQUISA, APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

3.1. OBJETIVOS

O objetivo central de nosso trabalho foi a investigação da alquilação de derivados funcionais do ácido fenilacético, sob condições de transferência de fase. Cabe ressaltar que ácidos fenilacéticos α -metilados, **na sua versão homoquiral (S)(-)**, constituem a base estrutural de diversos anti-inflamatórios não esteróidicos, genericamente denominados **PROFENS**^{118a}(figura 3-1).

Figura 3-1: PROFENS

Para estabelecer possíveis comparações em termos de reatividade, foi inicialmente definida uma gama de compostos, constituída por ésteres, amidas, aciliminas e acilhidrazonas, contendo um grupo benzila. Contemplando estas funcionalidades, foi por nós estudada a alquilação dos compostos representados na figura 3-2.

Figura 3.2: substratos-modelo

Uma vez definidas as condições ideais para a alquilação dos compostos de (24) a (34), utilizando catalisadores aquirais tais como **TEBAC** e hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (**TBAH**), era de nosso interesse investigar o mesmo tipo de reação utilizando, desta feita, catalisadores quaternários de amônio quirais. Esta segunda parte de nosso trabalho visava contribuir para a compreensão dos mecanismos de indução assimétrica, resultante da interação dos enolatos, gerados *“in situ”*, com o catalisador catiônico. Além disso, os resultados assim obtidos, poderiam ser aplicados, em trabalhos futuros, à síntese de moléculas de interesse farmacológico, especialmente o anti-inflamatório, analgésico e anti-térmico: **(S)-Naproxen (Ácido-(S)-2-(6-metóxi-2-naftilpropiónico)**.

É interessante destacar que a síntese do **(S)-Naproxen** tem sido alvo de intensa investigação¹¹⁸, pois corresponde à quinta droga terapêutica mais comercializada no mercado internacional. As

metodologias industriais empregadas na produção do (S)-Naproxen incluem processos não catalíticos e catalíticos. Como exemplo de um processo não catalítico, citaremos o chamado processo *Zambom*, que faz uso de uma estratégia estereoconvergente em que se utiliza o ácido tartárico como auxiliar quiral¹¹⁹ (esquema 3.1)

Esquema 3.1

Alternativamente, o chamado **Processo Monsanto**, que emprega como etapa chave uma hidrogenação catalítica em meio homogêneo em presença de organometálico quiral, apresenta grande economia de etapas com relação ao anteriormente descrito¹¹⁹ (esquema 3.2).

Esquema 3.2

Um outro método interessante para a síntese do **(S)-Naproxen** emprega a protonação catalítica e enantiosseletiva do enolato pró-quiral, gerado pela adição de tipo Michael de um tiol ao α -naftilacrilato de isopropila¹²⁰. A espécie doadora de próton é um sal quaternário de amônio quiral gerado, no meio reacional, pela desprotonação do tiol pela base química (esquema 3.3).

Esquema 3.3

Dentre os métodos propostos para a síntese do (S)-Naproxen, apenas um faz uso da alquilação enantiosseletiva de um derivado do ácido 6-metóxi-2-naftilacético. Assim, em trabalho que data do final dos anos 80, Fuji e col.¹²¹ prepararam o éster binaftílico do referido ácido, que foi metilado em meio homogêneo. O emprego desta metodologia clássica, em que o auxiliar quiral está inserido na estrutura molecular, conduziu ao produto desejado com bom excesso enantiomérico (esquema 3.4)

Esquema 3.4

Em vista da total ausência, na literatura química, de estudos de alquilação de derivados de ácidos arilacéticos por catálise de transferência de fase assimétrica, decidimos empreender um estudo detalhado de tais reações, empregando, de início, catalisadores quirais disponíveis comercialmente.

3.2. REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO EM CONDIÇÕES DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE FASE (CTF).

3.2.1. Estudo da C-Alquilação de Ésteres Arilacéticos por CTF.

Pareceu-nos conveniente iniciar nossos estudos pela C-alquilação de ésteres arilacéticos, já que o pKa dos hidrogênios α carbonílicos de tais compostos é compatível com o emprego de condições de CTF. Além disso, a simples hidrólise dos produtos assim obtidos conduziria a ácidos arilacéticos α -alquilados.

Cabe lembrar que existem, para tais reações, apenas quatro precedentes de literatura que empregam condições pouco adequadas para extrapolação à CTF assimétrica, quais sejam extração de par iônico (*página 35*), solvente polar (*página 33*), agentes complexantes (*página 34*) ou refluxo do solvente empregado (*página 36*).

3.2.1.1. Estudo da C-alquilação do éster fenilacetato de etila (24).

O estudo da C-alquilação, via CTF, do fenilacetato de etila (24) objetivou estabelecer as melhores condições reacionais para este substrato, quer seja em sistema sólido-líquido ou líquido-líquido, variando-se o tipo de base e o agente alquilante (esquema 3.5).

Esquema 3.5

Os resultados dos 5 experimentos realizados estão sumariados na tabela 3.1.

Esquema 3.5

Tabela 3.1: Estudo da Calquiação do éster fenilacetato de etila (24)

Exp.	Base	Proporção Éster(24):Base:Alquilante	Temperatura(°C)/ Tempo(h)	Solvente	Catalisador	Resultados ^a
1	K ₂ CO ₃ (s)	1:1:1(CH ₃) ₂ SO ₄	Ambiente/ 6	ausente	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ TBAH (20mol%)	Recuperação integral dos reagentes de partida
2	K ₂ CO ₃ (s)	1:1:1(CH ₃) ₂ SO ₄	Ambiente/ 24	ausente	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ TBAH (20mol%)	Recuperação integral dos reagentes de partida
3	K ₂ CO ₃ (s)	1:1:1(CH ₃) ₂ SO ₄	60/ 24	ausente	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ TBAH (20mol%)	69% de (24) 29% (24b) 2% impurezas
4	K ₂ CO ₃ (s)	1:1:1(CH ₃ l)	40/ 24	ausente	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ TBAH (20mol%)	56% de (24) 26% (24c) 10% (24a) 8% impurezas
5	KOH(s)	1:2:2(CH ₃) ₂ SO ₄	refluxo/ 6	CH ₂ Cl ₂	TEBAC (20mol%)	45% de (24) 11% (24c) 15% (24a) 10% (24d) 19% impurezas

^a produtos identificados por **CG/EM** e quantificados sem padronização interna.

Inicialmente, optamos pelo emprego de base $K_2CO_3(s)$ em sistema sólido-líquido para evitar a eventual hidrólise básica do éster em estudo. O catalisador empregado, nestes casos, foi **TBAH** (hidrogenossulfato de tetrabutilamônio), que devido a sua alta lipofilicidade é bastante efetivo no processo de extração do enolato que repousa sobre a base sólida. Mantidas estas duas variáveis, foram empregados diferentes tempos reacionais e diferentes temperaturas obtendo-se, em todos os casos, uma mistura complexa, composta de reagente de partida (**24**), seu análogo metílico (**24b**) ou os ésteres metílico (**24c**) e etílico (**24a**) C-metilados.

Cabe ressaltar que uma experiência (**exp.5**) em que se empregou uma base mais forte ($KOH(s)$) produziu resultado semelhante ao obtido pelo emprego de $K_2CO_3(s)$, observando-se, no entanto, um pequeno percentual de produto de hidrólise (**24d**).

Os produtos obtidos nas várias experiências por nós realizadas foram identificados por espectrometria de massas, como se segue.

• Espectrometria de Massas:

Composto	CG/EM <i>m/z</i>	Composto	CG/EM <i>m/z</i>
<p>(24a)</p>	<p>178 (5%; M^+; $\phi CH(CH_3)CO^+OC_2H_5$)</p> <p>105 (100%; $\phi CH(CH_3)^+$)</p> <p>91 (5%; ϕCH_2^+)</p>	<p>(24c)</p>	<p>164 (1%; M^+; $\phi CH(CH_3)CO^+OCH_3$)</p> <p>119 (100%; $\phi C(CH_3)_2^+$)</p> <p>105 (17%; $\phi CHCH_3^+$)</p>
<p>(24b)</p>	<p>150 (25%; M^+; $\phi CH_2CO^+OCH_3$)</p> <p>119 (2%; ϕCH_2CO^+)</p> <p>91 (100%; ϕCH_2^+)</p>	<p>(24d)</p>	<p>150 (10%; M^+; $\phi CH(CH_3)CO^+O_2H$)</p> <p>105 (100%; $\phi CHCH_3^+$)</p> <p>91 (23%; ϕCH_2)</p>

3.2.1.2. Estudo da C-alkilação do éster fenilacetato de fenila (25).

A escolha do fenilacetato de fenila (25), para dar continuidade a nossos estudos, baseou-se nas seguintes premissas:

- i) Este éster deveria apresentar maior reatividade do que o fenilacetato de etila (24) em função de um pKa mais favorável. Assim, enquanto o pKa do fenilacetato de etila (24), em DMSO, é 22,6, o pKa do fenilacetato de fenila (25), no mesmo solvente é 18,7⁸⁶.
- ii) A presença de dois grupos aromáticos na molécula poderia favorecer um maior número de interações $\pi-\pi$ com o catalisador quiral a ser empregado posteriormente (*vide página 53; figura 2.10*).

Inicialmente, efetuamos uma tentativa de alquilação com CH_3I , empregando sistema sólido-líquido em que a base era $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ e o catalisador era TBAH. Esta reação foi efetuada à temperatura ambiente e conduziu à recuperação integral do éster de partida. Em vista desse resultado, decidimos empregar um sistema de força básica intermediária entre $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ e $\text{KOH}(\text{s})$, já que este último poderia provocar a hidrólise do éster que possuía, agora, um melhor grupo de partida. O sistema por nós escolhido foi o sistema bifásico $\text{NaOHaq.}(50\%)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Usando esta metodologia foram efetuadas 7 experiências cujos resultados estão sumariados na tabela 3.2 (esquema 3.6).

Esquema 3.6

Esquema 3.6

Tabela 3.2: Estudo da C-alkilação do éster fenilacetato de fenila (25)

Exp.	Base	Proporção Éster(25):Base:Alquilante	Temp(°C)/ Tempo(h)	Solvente	Catalisador	Resultados ^{a,b}
1	NaOH	1:aq. (50%):1,5(CH ₃ l)	Ambiente/6	CH ₂ Cl ₂	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	η= 50% (25a)
2	NaOH	1:aq. (50%):2(CH ₃ l)	Ambiente/12	CH ₂ Cl ₂	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	11% de C ₆ H ₅ CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃ (25c) 72% de (25a) 18% de (25b)
3	NaOH	1:aq. (50%):1,5(φCH ₂ Br)	Ambiente/3	CH ₂ Cl ₂	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	η= 70% (25a')
4	NaOH	1:aq. (50%):1,5(CH ₃ l)	Ambiente/6	CH ₂ Cl ₂	Ausência de Catalisador	Recuperação integral dos reagentes de partida
5	NaOH	1:aq. (50%):1,5(φCH ₂ Br)	ambiente/3	CH ₂ Cl ₂	Cloreto de N- benzilquinínio (B) (20mol%)	80% de C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₅ 20% de (25c')
6	KOH(s):K ₂ CO ₃ (s)	1:2:1,5(φCH ₂ Br)	ambiente/3	CH ₂ Cl ₂	Cloreto de N- benzilquinínio (B) (20mol%)	89% de C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₅ 11% de (25c')
7	NaOH	1:aq. (50%):1,5(φCH ₂ Br)	ambiente/3	CH ₂ Cl ₂	Cloreto de N- benzilquinínio (B) (20mol%) e TRITON-X(X=10) (10mol%)	77% de C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₅ 6% de (25c') e 7% de C ₆ H ₅ CH ₂ Br

^a produtos não isolados: identificados por CG/EM e quantificados sem padronização interna.

^b produtos isolados: cromatografia em coluna de sílica, hexano:acetona (8:2) ou (9:1)

Cloreto *N*-benzilquinínio (B)

TRITON-X(X=10)

Catalisador quiral e o TRITON-X empregado na tabela 3.2

Em uma primeira experiência, empregamos um tempo de reação de 6h e temperatura ambiente. Desta forma foi possível isolar o éster fenílico do ácido 2-fenilpropionico (**25a**) em rendimento de 50%. Objetivando aumentar a taxa de conversão nesta reação, efetuamos uma nova experiência em que o tempo de reação foi aumentado para 12h. De fato, a análise cromatográfica revelou a formação de 72% do éster C-metilado (**25a**). No entanto, este produto era acompanhado de porcentuais razoáveis do éster metílico do ácido 2-fenilpropionico (**25c**) e do produto de dialquilação (**25b**) (exp.2). Estes subprodutos foram identificados por espectrometria de massas, como se segue.

- **Espectrometria de Massas:**

<i>Composto</i>	<i>CG/EM m/z</i>
<p>(25a)</p>	<p>226 (1%, M⁺•, C₆H₅CH(CH₃)CO⁺•OC₆H₅) 132 (45%, C₆H₅CH(CH₃)CO⁺) 105 (100%, C₆H₅CH(CH₃)⁺)</p>
<p>(25b)</p>	<p>240 (2%, M⁺•, C₆H₅C(CH₃)₂CO⁺•OC₆H₅) 147(2%, C₆H₅C(CH₃)₂CO⁺) 119 (100%, C₆H₅C(CH₃)₂⁺)</p>
<p>(25c)</p>	<p>164 (1%; M⁺; φCH(CH₃)CO⁺•OCH₃) 119 (100%; φC(CH₃)₂⁺) 105 (17%; φCHCH₃⁺)</p>

Em vista dos resultados obtidos na experiência 1, em que não havia formação de subprodutos, elegemos as condições ali utilizadas como ideais.

Para completar esta série de experiências preliminares, efetuamos a alquilação do fenilacetato de fenila (**25**) com brometo de benzila em sistema líquido-líquido e a temperatura ambiente, obtendo-se bom rendimento (70%) do produto C-benzilado (**25a'**), inédito na literatura (exp.3) (Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C ; Anexo 1).

Para que as condições reacionais por nós estabelecidas pudessem ser extrapoladas a reações em que fosse empregado o catalisador quiral, era necessário, de antemão, verificar se a reação de alquilação era catalítica ou resultante de um processo interfacial (não catalítico). Este último processo conduziria a produto racêmico, interferindo na eventual estereosseletividade da reação. Neste sentido, efetuamos uma quarta experiência nas mesmas condições das 3 anteriores, mas na ausência de catalisador, recuperando-se os reagentes de partida.

Em vista dos resultados até então obtidos, iniciamos o estudo da reação de alquilação do fenilacetato de fenila (**25**), pela reação de benzilação deste éster, em sistema bifásico ($\text{NaOH}_{\text{aq.}}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), à temperatura ambiente e utilizando cloreto de *N*-benzilquinínio (**B**) (exp.5). Surpreendentemente, o produto principal, formado em rendimento cromatográfico de 80% foi o **benzil fenil éter**, identificado por espectrometria de massas.

- **Espectrometria de Massas:**

Composto	CG/EM
m/z 184(5%, M^+ , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} + \text{C}_6\text{H}_5$) 91(100%, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$)

Uma hipótese para explicar a formação do benzil fenil éter, nesta reação, seria a ocorrência preferencial da hidrólise básica do fenilacetato de fenila (**25**), seguida da alquilação do íon fenolato liberado, promovida pelo catalisador ora empregado (figura 3-3).

Figura 3-3: A hidrólise do éster (25) em presença de catalisador.

É interessante destacar que além da formação do **benzil fenil éter**, identificou-se, como produto secundário (20%), o éster 2-fenilpropionato de benzila (**25c'**), identificado por espectrometria de massas.

- **Espectrometria de Massas:**

Composto	CG/EM m/z
316(1%, M ⁺ , C ₆ H ₅ CH(CH ₂ C ₆ H ₅)CO ⁺ ·OCH ₂ C ₆ H ₅)
	225(2%, C ₆ H ₅ CH(CH ₂ C ₆ H ₅)CO ⁺ ·O)
	181(38%, C ₆ H ₅ CH(CH ₂ C ₆ H ₅) ⁺)
	91(100%, CH ₂ C ₆ H ₅ ⁺)

A ocorrência deste produto minoritário demonstra que ocorreu a C-alquilação do éster de partida, embora em muito pequena extensão. Tal produto alquilado também sofreria hidrólise básica no meio reacional seguida de O-benzilação do grupo carboxilato.

Para tentar explicar a diferença no curso da reação quando se empregou o **TBAH** ou cloreto de *N*-benzilquinínio (**B**) é preciso lembrar que dados de literatura demonstram que ânions “duros”, tais como íon hidroxila, são melhor transportados por catalisadores “duros”, cuja carga positiva está menos blindada por cadeias alifáticas²⁴. Neste contexto, o catalisador quiral por nós empregado poderia ser considerado mais “duro” do que o **TBAH**. Reforça tal asserção o fato de o nitrogênio quinuclidínico, neste catalisador, estar mais exposto também em função da geometria do próprio anel. Assim sendo, a reação de hidrólise seria intensificada pelo transporte preferencial dos íons hidroxila, para a fase orgânica, como função de uma estrutura favorável do catalisador quiral empregado.

Cabe ressaltar que outras tentativas empregando catalisador quiral, quer seja em sistema sólido-líquido ($\text{KOH-K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), quer seja utilizando um co-catalisador (**TRITON-X**), conduziram à formação quase que exclusiva do **benzil fenil éter** (experimentos 6 e 7).

3.2.1.3 Estudo da C-alquilação do éster fenilacetato de t-butila (26).

Na literatura ésteres t-butilicos têm sido empregados, em reações de C-alquilação, de preferência a ésteres metílicos ou etílicos, devido a sua maior resistência à hidrólise básica²⁴. Devido a este último fato, decidimos prosseguir nossos estudos de C-alquilação de ésteres utilizando, como substrato, o fenilacetato de t-butila (**26**)(esquema 3.7).

Esquema 3.7

Neste caso, efetuamos 11 experiências cujos resultados estão sumariados na tabela 3.3 e que passaremos a discutir a seguir.

Inicialmente, efetuamos duas experiências de C-benzilação do éster em questão, utilizando sistema líquido-líquido (NaOHaq./CH₂Cl₂) e como catalisador o **TBAH**. Na primeira destas experiências, efetuada à temperatura ambiente, observou-se a formação do produto C-benzilado (**26a**), em rendimento cromatográfico de 36%. A análise cromatográfica do produto bruto desta reação mostrou a existência de dois outros componentes, um deles o éster de partida (**26**) (39%) e outro que foi identificado por espectrometria de massas, como benzil t-butil éter.

• Espectrometria de Massas:

Composto	CG/EM m/z
	164(1%, M ⁺ , C ₆ H ₅ CH ₂ OC(CH ₃) ₃); 107(25%, C ₆ H ₅ CH ₂ O ⁺) 91(97%, C ₆ H ₅ CH ₂ ⁺); 92(100%, CH ₃ C ₆ H ₅ ⁺)

Esquema 3.7

Tabela 3.3: Estudo da C-alkilação do éster fenilacetato de t-butila (26)

Exp.	Base	Proporção Éster(26):Base:Alquilante	Temperatura ^a C/ Tempo(h)	Solvente	Catalisador	Resultados ^a
1	NaOH	1:aq.(50%):1(ϕ CH ₂ Br)	Ambiente/ 24	CH ₂ Cl ₂	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	39% de (26); 36% (26a) 19% de éter benzil t-butilico
2	NaOH	1:aq.(50%):1(ϕ CH ₂ Br)	refluxo/ 24	CH ₂ Cl ₂	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	39% de (26); 42% (26a) 19% de éter benzil t-butilico
3	NaOH	1:aq.(50%):1(ϕ CH ₂ Cl)	Ambiente/ 24	Benzene	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	32% de (26); 45% (26a) 11% de éter benzil t-butilico
4	NaOH	1:aq.(50%):1(ϕ CH ₂ Cl)	60/ 24	Benzene	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	2% de (26); 61% (26a) 15% de éter benzil t-butilico
5	NaOH	1:aq.(50%):2(CH ₃ I)	Ambiente/ 24	Benzene	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	88% de (26); 11% (26a) 1% de impurezas
6	KOH(s)	1:2:2(CH ₃ I)	Ambiente/ 24	Benzene	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	87% de (26) 13% (26a)
7	KOH(s)	1:1:2(CH ₃ I)	refluxo/ 24	CH ₂ Cl ₂	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	46% de (26); 32% (26a) 22% de impurezas
8	KOH(s)	1:2:2(CH ₃ I)	Ambiente/ 6	Benzene	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%); DMSO (catalítico)(10mol%)	77% de (26); 22% (26a) 1% de impurezas
9	KOH(s)	1:2:2(CH ₃ I)	Ambiente/ 24	Benzene	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%); DMSO (catalítico)(10mol%)	73% de (26); 26% (26a) 1% de impurezas
10	NaOH	1:aq.(50%):2(CH ₃ I)	Ambiente/ 6	DMSO	TEBAC (20mol%)	η = 46% (26a) ^b
11	NaOH	1:aq.(50%):2(CH ₃ I)	Ambiente/ 6	DMSO	Ausência De Catalisador	100% (26a)

^a produtos não isolados: identificados por CG/EM e quantificados sem padronização interna; ^b produto isolado: destilação horizontal (Kugelrohr).

Como se pode observar, a taxa de conversão era bastante insatisfatória, o que poderia ser atribuído ao fato do éster possuir pKa desfavorável à desprotonação no sistema de base utilizado. A acidez dos prótons metilênicos neste derivado pôde ser comparada com a dos dois ésteres anteriormente estudados, através da análise de seus espectros de RMN de ^1H . Assim, os prótons metilênicos do fenilacetato de t-butila (26) produzem um sinal de ressonância em deslocamento químico bastante próximo àquele observado para o fenilacetato de etila (24), mas inferior ao do fenilacetato de fenila (25). A partir desses dados foi possível estabelecer uma ordem de acidez aproximada (tabela 3.4).

Tabela 3.4: Valores de δ_{CH_2} para os ésteres (24), (25) e (26).

Composto	$\delta(\text{ppm})/\text{CDCl}_3/\text{TMS}$
<chem>CCOC(=O)Cc1ccccc1</chem> (24)	3,60
<chem>c1ccccc1COC(=O)Cc2ccccc2</chem> (25)	3,86	<u>Ordem de</u> <u>Acidez</u> (25)>(24)>(26)
<chem>CC(C)(C)OC(=O)Cc1ccccc1</chem> (26)	3,50	

Na segunda de nossas experiências, utilizamos as mesmas condições anteriormente empregadas mas, desta feita, a reação foi efetuada à temperatura de refluxo do solvente (CH_2Cl_2) (**exp.2**). A taxa de conversão em produto C-benzilado foi ligeiramente superior (42%), mas ainda insatisfatória. Em vista deste resultado, decidimos passar a utilizar benzeno em lugar de CH_2Cl_2 , o que nos permitiria operar em temperatura mais alta. De fato, como se pode observar pela análise do resultado da experiência 4, houve uma considerável aceleração da reação, com formação de 61% de produto alquilado (**26a**).

Tentativas de isolar o produto C-benzilado, através de separação em coluna de sílica, conduziram a um produto isolado com grau de pureza insatisfatório (85%). No entanto, foi possível comprovar a identidade deste componente majoritário através de RMN de ^1H (**anexo 2**).

Quando em lugar de um haleto de benzila foi empregado MeI (**exp.5**), o produto C-metilado foi formado em apenas 11% de rendimento cromatográfico, o que nos forçou a efetuar as tentativas de metilação subseqüentes em um sistema de maior força básica, qual seja sistema sólido-líquido ($\text{KOH(s)}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) (**experiências 6 e 7**). Ainda uma vez as taxas de conversão foram insatisfatórias, mesmo quando se utilizou a temperatura de refluxo de CH_2Cl_2 (**exp.7**).

Em uma nova tentativa para aumentar a taxa de conversão em produto C-metilado, repetimos a experiência 6 adicionando, ao meio reacional, uma pequena quantidade de **DMSO**. Esta estratégia baseava-se no trabalho Bentley e col.¹²² que, ao efetuarem a epoxidação do furfural em presença de KOH e DMSO, demonstraram que além da formação interfacial da ilida de enxofre, ocorria a formação concomitante do dimisilcarbânion ($\text{:CH}_2\text{SOCH}_3$) (esquema 3.8). Esta última espécie exerceria o papel de base dissolvida em fase orgânica, aumentando a velocidade de reação. No nosso caso, a formação “*in situ*” do dimisilcarbânion poderia aumentar a concentração de enolato formado,

com conseqüente aumento de rendimento de produto C-metilado. No entanto, os resultados obtidos foram insatisfatórios.

Esquema 3.8

Intrigados com um precedente de literatura em que Makosza e Jónczyk⁷⁰ efetuaram a **C-butilação** do fenilacetato de t-butila, em presença de um quaternário de amônio e de **DMSO** (página 33), decidimos efetuar uma reação de **C-metilação (exp.10)** nas exatas condições empregadas por aqueles autores. Esta experiência nos permitiu isolar o **2-fenilpropanoato de t-butila (26a)** em 46% de rendimento. Cabe no entanto ressaltar, que tal reação não pode ser considerada uma reação catalítica, ao contrário do que afirmavam os autores citados, já que ocorre à compleição na ausência de catalisador (exp.11).

O conjunto de nossos resultados demonstrou que o rendimento da reação de C-alquilação do fenilacetato de t-butila (**26**), sob condições de

CTF, não é satisfatório, o que tornou inexequível a extrapolação desta reação à CTF assimétrica.

3.2.1.4 Estudo da C-Benzilação do *p*-nitrofenilacetato de etila (27).

Os resultados obtidos para os três ésteres poderiam ser racionalizados da seguinte forma: no caso do éster (24), a baixa reatividade do substrato frente à C-alquilação dava lugar à ocorrência de uma hidrólise básica competitiva. Esta última reação tornou-se prevalente quando se utilizou catalisador quiral e um substrato com bom grupo de partida (25). Por outro lado, o substrato (26) mostrou-se relativamente resistente à hidrólise, mas apresentava fortes limitações quanto à sua reatividade.

Neste ponto, era necessário buscar um éster de pKa adequado a uma fácil desprotonação, o que aumentaria a velocidade de reação de C-alquilação, tornando-a competitiva frente à hidrólise básica. Com esse objetivo sintetizamos o *p*-nitrofenilacetato de etila (27), que apresentou um sinal de RMN, para os prótons α metilênicos, em 4,89 ppm. Este substrato parecia ser, portanto, muito mais ácido do que os anteriormente estudados.

Utilizando este éster, foram efetuadas 5 experiências em sistema bifásico (NaOHaq./CH₂Cl₂) (esquema 3.9) e cujos resultados estão sumariados na tabela 3.5.

Esquema 3.9

Esquema 3.9

Tabela 3.5: Estudo da C-benzilação do éster *p*-nitrofenilacetato de etila (27)

Exp.	Base	Proporção Éster(27):Base:φCH ₂ Br	Temperatura(°C)/ Tempo(h)	Solvente	Catalisador	Resultados ^{a,b}
1	NaOH	1:50%aq.:1,5	Ambiente/ 24 Agitação Magnética	CH ₂ Cl ₂	Ausência de Catalisador	94% de (27); 1% de (27a) e 5% de (27b)
2	NaOH	1:50%aq.:1,5	Ambiente/ 24 Agitação Magnética	CH ₂ Cl ₂	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (10mol%)	23% de φCH ₂ Br; 34% de (27a) e 43% de (27b)
3	NaOH	1:50%aq.:1,5	Ambiente/ 10 Agitação Mecânica	CH ₂ Cl ₂	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (10mol%)	η=72% de (27b)
4	NaOH	1:50%aq.:1	Ambiente/ 4 Agitação Mecânica	CH ₂ Cl ₂	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (10mol%)	η=76% de (27a) (98% de pureza)
5	NaOH	1:50%aq.:1,5	Ambiente/ 4 Agitação Mecânica	CH ₂ Cl ₂	Brometo de (8S, 9R) N-(9-antracenil)-O-benzilcinchonidínio (I) (10mol%)	12% de (27); 68% de (27a); 10% de (27b) e 10% φCH ₂ Br η=62% de (27a) (96% de pureza) [α] _D ²⁰ = -4,60 (7,7; CHCl ₃)

^a produtos não isolados: identificados por CG/EM e quantificados sem padronização interna.

^b produtos isolados: cromatografia em coluna de sílica, hexano:éter etílico (7:3).

Em função da elevada acidez α - do *p*-nitrofenilacetato de etila (**27**), efetuamos uma primeira reação na ausência de catalisador, já que a alquilação deste substrato poderia ocorrer via um processo interfacial não catalítico. Uma vez verificado que este processo não ocorria nas condições empregadas, efetuou-se uma nova experiência, desta feita na presença de quantidades catalíticas de **TBAH** (exp.2). O produto isolado em uma terceira experiência, em que se utilizou agitação mecânica (10h), era o éster α,α' -dibenzilado (**27b**), que foi obtido em 72% de rendimento e completamente caracterizado.

Imaginando que a segunda alquilação pudesse ser minimizada utilizando-se um menor tempo de reação, efetuou-se uma quarta experiência, idêntica à anterior, exceto no que tange ao tempo reacional (4h). De fato, o produto monobenzilado foi agora isolado em 76% de rendimento.

Uma vez encontradas as condições ideais para a obtenção do *p*-nitrofenilacetato de etila α -monobenzilado, decidimos efetuar a reação utilizando um catalisador quiral (exp.5). Com este objetivo, preparamos um catalisador que tem apresentado excelentes resultados, em relatos recentes da literatura⁹⁹⁻¹⁰⁷, qual seja o brometo de (8*S*,9*R*)-*N*-(9-antracenil)-*O*-benzilcinchonidínio (**I**).

Efetivamente, nesta última experiência foi possível isolar o éster monobenzilado (62%), sem que fossem observados produtos decorrentes da hidrólise básica do reagente de partida. O produto isolado apresentava atividade óptica. No entanto, lembrando que em reações de maior duração havia a formação de produto dibenzilado, passamos a considerar a possibilidade de enolização “*in situ*” do produto monobenzilado. Assim sendo, decidimos testar a estabilidade óptica do produto por nós obtido no mesmo meio reacional em que havia sido preparado. Para tanto, o produto opticamente ativo foi adicionado a uma mistura contendo NaOHaq., CH₂Cl₂ e quantidade catalíticas de **TBAH**.

Após 4h de agitação dessa mistura, o éster (**27a**) foi isolado, verificando-se forte diminuição de seu valor de $[\alpha]_D$ (esquema 3.10).

Esquema 3.10

Em função da ocorrência de enolização no meio reacional, não houve interesse na determinação do excesso enantiomérico do produto isolado em nossa quinta experiência.

3.2.1.5 Estudo da C-alkilação do éster α -naftilacetato de etila (28).

Ao longo de nosso trabalho havíamos sintetizado o éster etílico do ácido α -naftilacético (28), que poderia apresentar interações π - π mais adequadas com os catalisadores quirais disponíveis. Ao analisar o deslocamento químico (RMN de ^1H) dos prótons α -metilênicos deste éster, verificamos que sua acidez seria intermediária entre a do fenilacetato de etila(24) e a do *p*-nitrofenilacetato de etila(27) (tabela 3.6).

Tabela 3.6: Valores de δ_{CH_2} para os ésteres (24), (27) e (28).

Composto	$\delta(\text{ppm})/\text{CDCl}_3/\text{TMS}$
<chem>CCOC(=O)Cc1ccccc1</chem> (24)	3,60
<chem>CCOC(=O)Cc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem> (27)	4,89	<u>Ordem de</u> <u>Acidez</u> (27)>(28)>(24)
<chem>CCOC(=O)Cc1cccc2ccccc12</chem> (28)	4,30	

Com este substrato efetuamos um série de 11 experimentos em que foram empregados diferentes bases e sistemas de CTF (esquema 3.11) e cujos resultados estão sumariados na tabela 3.7.

Esquema 3.11

Tabela 3.7: Tentativa de C-alkilação do éster α -naftilacetato de etila (28)

Exp.	Base/RX	Proporção éster:RX:Base	T(°C) / t(h)	Catalisador	Resultados ^{a,b}
1	K ₂ CO ₃ (s) / CH ₂ =CHCH ₂ Br	1:2:2	ambiente / 6	ausente	Recuperação integral dos reagentes de partida
2	K ₂ CO ₃ (s) / CH ₂ =CHCH ₂ Br	1:2:2	ambiente / 6	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	Recuperação integral dos reagentes de partida
3	NaOH(aq.) / CH ₂ =CHCH ₂ Br	1:2:(50%)	ambiente / 24	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (10mol%)	54% (28a); 31% (28) 15% subprodutos
4	NaOH(s) / CH ₂ =CHCH ₂ Br	1:2:2	ambiente / 12	ausente	Recuperação integral dos reagentes de partida
5	NaOH(s) / CH ₂ =CHCH ₂ Br	1:2:2	ambiente / 12	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	η =48% (28a)
6	NaOH(s) / CH ₂ =CHCH ₂ Br	1:2:2	ambiente / 24	Cloreto de N-benzilcinchonidínio (A) (20mol%)	η =51% (28a) 12% de excesso enantiomérico; [α] _D ²⁵ = -1,82 (2,6; éter etílico)
7	KOH(s) / CH ₂ =CHCH ₂ Br	1:2:2	ambiente / 6	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (10mol%)	85% (28a); 4% (28) 11% subprodutos
8	KOH(s) / CH ₂ =CHCH ₂ Br	1:2:2	ambiente / 6	ausente	η =87% (28a)
9	KOH(s) / CH ₂ =CHCH ₂ Br	1:2:2	0°C / 6	ausente	Recuperação integral dos reagentes de partida
10	KOH(s) / CH ₂ =CHCH ₂ Br	1:2:2	0°C / 1	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (10mol%)	75% (28); 21% (28a) 2% de brometo de alila
11	KOH(s) / CH ₂ =CHCH ₂ Br	1:2:2	0°C / 7	Cloreto de N-benzilcinchonidínio(A) (20mol%)	η =68% (28a) 8% de excesso enantiomérico; [α] _D ²⁵ = -1,10 (2,0; éter etílico)

^a produtos não isolados: identificados por CG/EM e quantificados sem padronização interna.

^b produtos isolados: cromatografia em coluna de sílica, hexano:éter etílico (gradiente até 30% de éter etílico).

Em função de um provável maior caráter ácido deste éster, julgamos possível efetuar a reação de alquilação em sistema **sólido-líquido**, empregando, como base $K_2CO_3(s)$ (**exps.1 e 2**). O uso deste sistema básico teria a vantagem de minimizar as reações de racemização e hidrólise alcalina. No entanto, verificamos que, mesmo na presença de **TBAH** (**exp. 2**), os reagentes de partida eram recuperados integralmente. Tornou-se assim necessário utilizar uma base mais forte. Optamos pelo sistema $NaOH_{aq.}$ (**exp.3**), que já havíamos empregado para os ésteres anteriormente estudados. Neste caso, obtivemos uma taxa de conversão a produto monoalquilado de 50%. Procurando aumentar esta conversão, optamos pelo uso de sistema sólido-líquido ($NaOH(s)/CH_2Cl_2$).

Cabe ressaltar que a escolha deste último sistema foi guiada por um relato da literatura¹²³ que estabeleceu uma ordem empírica de basicidade das bases utilizadas em CTF (figura 3-4).

FORÇA DA BASE

$CsOH(s) > KOH(s) + K_2CO_3(s) > KOH(s) > KOH_{aq.}(supersaturado) >$
 $> NaOH(s) + KF \sim NaOH(s) + K_2CO_3(s) > NaOH(s) >$
 $> NaOH_{aq.}(supersaturado) > NaOH_{aq.}(50\%) + K_2CO_3 >$
 $> NaOH_{aq.}(50\%) > K_2CO_3(s).$

Figura 3-4: forças das bases em CTF.

Os resultados das experiências 4 e 5 demonstraram que o uso de $NaOH(s)$ elevava a taxa de conversão, mas apenas na presença de catalisador (**exp.5**). Assim, esse sistema nos pareceu conveniente para um ensaio utilizando catalisador quiral, o cloreto de *N*-benzilcinchonidínio (**A**) (**exp.6**). De fato, o produto isolado nesta reação apresentou atividade óptica. Considerando que não havíamos observado qualquer traço de produto dibenzilado, nos parecia improvável a possibilidade de ocorrência de racemização nas condições reacionais empregadas.

(A) ^1H NMR spectrum in CDCl_3 . The spectrum shows several peaks with the following chemical shifts (ppm): 1.204, 1.181, 1.163, 1.111, 1.107, 1.129, 1.176. The chemical structure of the complex is shown above the spectrum.

(B) ^1H NMR spectrum in $\text{DMSO}-d_6$. The spectrum shows several peaks with the following chemical shifts (ppm): 1.204, 1.181, 1.163, 1.111, 1.107, 1.129, 1.176. The chemical structure of the complex is shown above the spectrum.

(C) ^1H NMR spectrum in D_2O . The spectrum shows several peaks with the following chemical shifts (ppm): 1.204, 1.181, 1.163, 1.111, 1.107, 1.129, 1.176. The chemical structure of the complex is shown above the spectrum.

108

Para tentar interpretar este resultado, fizemos uma analogia com o trabalho de Lygo e col.¹²⁴. Estes autores, para explicar a enantiosseletividade observada em reações de C-alkilação do éster t-butílico da *N*-(difenilmetileno)-glicina (**6**), propuseram dois possíveis pares iônicos enolato/catalisador, que conduziriam aos enantiômeros da imina alquilada (figura 3.6).

Figura 3.6: Os dois possíveis pares iônicos do enolato (**E**) da imina da glicina (**6**) com o catalisador quiral.

Naquele caso, o estado de transição diastereomérico de mais baixa energia teria a participação do par iônico (**I**), que foi considerado mais estável com base nos seguintes fatores:

- maior interação eletrostática entre o oxigênio do enolato e o nitrogênio catiônico do catalisador, mais próximos no par iônico (**I**) do que no (**II**);
- a existência no par iônico (**I**) de interação do tipo π - π , ausente no par iônico (**II**).

No nosso caso, é possível propor pares iônicos diastereoméricos (figura 3.7), análogos aos propostos por Lygo e col.¹²⁴. Cabe lembrar que esta analogia é feita considerando-se a interação do catalisador com o

enolato de configuração (**E**) do éster (**28**). Neste aspecto, é bastante evidente que a aproximação do enolato (**Z**) ao catalisador seria desfavorecida por fatores estéricos. Considerando-se que a CTF ocorre em condições de equilibração de enolatos, a proposição deste modelo interativo nos parece razoável.

Figura 3.7: Os dois possíveis pares iônicos do enolato (**E**) do éster α -naftilacetato de etila (**28**) com o catalisador quiral.

Em primeira instância, poderíamos imaginar que os pares iônicos (III) e (IV) apresentariam uma diferença de estabilidade tal que conduziria a uma alta estereosseletividade.

Em vista da baixa estereosseletividade observada, passamos a analisar os fatores que poderia ter originado este resultado. Uma primeira hipótese focaliza a estrutura do grupo alcóxi. Nesse sentido, cabe lembrar que o O'Donnell e col.¹²⁵ obtiveram um aumento da enantiosseletividade da reação de alquilação do imino-éster (**6**) com o aumento do volume estérico do grupo alcóxi (tabela 3.8).

Tabela 3.8: efeito do grupo alcóxi sobre a alquilação assimétrica, por CTF, da imina da glicina (6).

Grupo R	e.e.(R)%	Grupo R	e.e.(R)%
C ₆ H ₅ CH ₂	28	CH ₃ CH ₂	36
4-NO ₂ -C ₆ H ₅ CH ₂	22	(CH ₃) ₂ CH	42
4-MeO-C ₆ H ₅ CH ₂	30	(CH ₃) ₃ C	56
1-C ₁₀ H ₇ CH ₂	28	(CH ₃) ₃ CCH ₂	44
(C ₆ H ₅) ₂ CH	14	(CH ₃ CH ₂) ₃ C	40
CH ₃	30		

Levando em consideração este fator, um grupo carboxila, de menor volume estérico, seria pouco efetivo na diferenciação energética das estruturas (III) e (IV) (figura 3.7).

Por outro lado, cabe lembrar que o catalisador por nós utilizado era um sal quaternário de amônio *N*-benzilado, cuja 2^a face (vide página 70) é relativamente desimpedida e pouco estereosseletiva.

Além disso, preocupava-nos o longo tempo necessário para obter o produto em rendimento razoável. Esta preocupação derivava do fato de catalisadores quirais sofrerem progressiva decomposição em meio básico, gerando novas espécies catalíticas quirais menos efetivas na indução de quiralidade (vide página 61).

Para contornar este problema, decidimos utilizar um sistema de maior força básica. De fato, utilizando KOH(s), a velocidade da reação era sensivelmente aumentada (exp.7). No entanto, ao repetirmos a reação na ausência de catalisador, verificamos que ela ocorria de forma pronunciada, através de um processo interfacial não catalítico (exp.8). A solução encontrada foi efetuar a mesma reação à temperatura de 0°C, já que nesta temperatura a presença de catalisador se fazia necessária

(**exps.9 e 10**). Além disso, mesmo a esta temperatura, o produto era isolado em bom rendimento, após apenas 6 horas de reação.

Desta forma, havíamos estabelecido condições reacionais que permitiriam a extrapolação à CTF assimétrica.

Uma experiência de alquilação do éster (**28**), utilizando KOH(s) e o catalisador quiral cloreto de *N*-benzilcinchonidínio (**A**), permitiu o isolamento do produto C-alilado opticamente ativo, em 68% de rendimento (**exp.11**). No entanto, o excesso enantiomérico determinado pelo uso de reagente de deslocamento quiral (**Eu(tfc)₃**) era de apenas 8%.

3.2.1.6 Estudo da C-alquilação do α -fenilsulfanil-fenilacetato de etila (29).

O fato de termos obtido menor excesso enantiomérico para o éster (28) quando utilizamos um sistema de maior força básica (KOH(s); exp.11; tabela 3.7) reacendeu nossa preocupação quanto à possível enolização “*in situ*” deste produto.

Para eliminar esta variável, decidimos investigar a C-alquilação de um éster contendo em sua estrutura um carbono metínico em lugar de carbono metilênico. A alquilação de um tal substrato geraria um carbono quaternário, estável sob o ponto de vista stereoquímico.

O substrato por nós escolhido foi o α -fenilsulfanil-fenilacetato de etila (29). Adicionalmente, este novo éster apresentaria a vantagem de possuir um hidrogênio α -carbonílico bastante ácido ($\delta_{\text{CH}_2} = 4,90$ ppm/ CDCl_3/TMS), o que poderia propiciar uma maior reatividade.

O éster α -sulfanilado foi por nós preparado pela reação de α -sulfanilação, por CTF, que havíamos desenvolvido em nossa Dissertação de Mestrado¹²⁶ (esquema 3.12)

Esquema 3.12

Para a alquilação deste substrato foram testadas diversas condições reacionais (esquema 3.13; tabela 3.9), tais como o emprego de $K_2CO_3(s)/CH_2Cl_2$ e $KOH(s)/CH_2Cl_2$ (experiências 1-4). Todas estas condições mostraram-se inadequadas para a CTF assimétrica, quer seja pelo baixo rendimento de produto isolado, quer seja pela pronunciada ocorrência de processo interfacial na ausência de catalisador (**exp.4**). No entanto, o emprego de sistema líquido-líquido (NaOHaq.) mostrou-se eficiente. Nestas condições, era necessário o uso de catalisador (**TBAH**) e o produto C-metilado podia ser isolado em bom rendimento (**exps. 5 e 6**). Assim sendo, decidimos empregar esta condição experimental em uma nova reação, em que se substituiu o **TBAH** pelo cloreto de *N*-benzilquinínio.

Esquema 3.13

Quando se utilizou o mencionado catalisador quiral, isolamos o α -fenilsulfanil-2-fenilpropionato de etila (**29a**) em 77% de rendimento (**exp.7**). Embora este produto apresentasse atividade óptica ($([\alpha]_D^{25} = -0,81 (3,6 ; \text{éter etílico}))$), o excesso enantiomérico, calculado a partir do valor de $[\alpha]_D$ do produto homoquiral¹²⁷, era de apenas 2%.

Esquema 3.13

Tabela 3.9: C-Metilação do éster α -fenilsulfanilfenilacetato de etila (29)

Experimento	Base/CH ₃ I	Proporção éster:CH ₃ I:Base	T(°C) / t(h)/ Solvente	Catalisador	Resultado ^{a,b,c}
1	K ₂ CO ₃ /CH ₃ I	1:2:2	40°C / 24/ Benzeno	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	η = 20% de (29a)
2	K ₂ CO ₃ /CH ₃ I	1:2:2	40°C / 24/ Benzeno	Sem Catalisador	Recuperação integral dos reagentes de partida.
3	KOH/CH ₃ I	1:2:1	ambiente/ 6/ CH ₂ Cl ₂	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	η = 68% de (29a)
4	KOH/CH ₃ I	1:2:1	ambiente/ 6/ CH ₂ Cl ₂	Sem Catalisador	η = 62% de (29a)
5	NaOH/CH ₃ I	1:2:(50%)aq.	ambiente/ 6/ CH ₂ Cl ₂	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	η = 80% de (29a)
6	NaOH/CH ₃ I	1:2:(50%)aq.	ambiente/ 6/ CH ₂ Cl ₂	Sem Catalisador	80% de (29); 13% de (29a) 7% de impurezas
7	NaOH/CH ₃ I	1:2:(50%)aq.	ambiente/ 6 /CH ₂ Cl ₂	Cloreto de N- benzilquinínio (B) (20mol%)	η = 77% de (29a) e.e = 1% [α] _D ²⁵ = -0,81** (3,6 ; éter etílico)

^a produtos não isolados: identificados por CG/EM e quantificados sem padronização interna.

^b produtos isolados: cromatografia em coluna de sílica, benzeno.

^c Literatura ¹²⁷: ([α]_D²⁵ = -89,8 (3,6 ; éter etílico)).

A análise das estruturas (V) e (VI), que representam os pares iônicos diastereoméricos formados pelo enolato do éster (29) com o catalisador quiral, torna evidente que não há possibilidade de formação de um par iônico íntimo, já que fatores estéricos impedem uma aproximação adequada entre os centros aniônico e catiônico (figura 3.8)

Figura 3.8: Os dois possíveis pares iônicos do enolato (**Z**) do éster α -fenilsulfanil-fenilacetato de etila (**29**) com o catalisador quiral.

Considerando que o uso do cloreto de *N*-benzilquinínio propiciou um bom rendimento de produto, somos levados a concluir que o catalisador foi eficiente na transferência do enolato e no aumento da velocidade da reação em fase orgânica. No entanto, a reação ocorreria através da formação de um par iônico pouco direcionado e, portanto, pouco eficiente na indução de assimetria.

Neste estágio de nosso trabalho havíamos concluído que era necessária a convergência de três fatores para que a C-alkilação assimétrica de derivados de ácidos arilacéticos fosse bem sucedida. Tais fatores seriam:

- i) reação de hidrólise pouco pronunciada,
- ii) velocidade de enolização reduzida, garantindo a estabilidade stereoquímica do produto de reação,
- iii) estrutura molecular que permitisse um encaixe adequado na cavidade catalítica do catalisador (4^a face, vide página 70).

Com base nestes princípios, elaboramos uma lista de compostos potencialmente adequados (figura 3.9).

Figura 3.9: Novos substratos para o estudo da C-alkilação assimétrica.

As amidas **(30)** e **(31)** poderiam apresentar as seguintes vantagens, quando comparadas aos ésteres anteriormente estudados: *i)* maior resistência à hidrólise básica, *ii)* menor tendência a enolização.

Quanto à interação dessas amidas com o catalisador quiral, citaremos, a seguir, dois precedentes experimentais que pareciam sugerir a formação de um par iônico direcionado para os substratos citados.

Primeiro precedente: Resultados anteriores de nosso laboratório¹²⁸ demonstraram que o análogo α -bromado da amida (**30**) reagia com feniltiolato de sódio em presença de cloreto de *N*-benzilquinínio (**B**), produzindo a α -fenilsulfanil-*N,N*-difenil-fenilacetamida, opticamente ativa (esquema 3.14).

Esquema 3.14

Esta resolução cinética foi atribuída a existência de três pontos de interação entre o catalisador e o substrato bromado, quais sejam: uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e o oxigênio amídico e duas interações π - π entre os grupos aromáticos do substrato e do catalisador.

Segundo precedente: Após sintetizar o composto (**30**), efetuamos a seguinte experiência: preparamos uma mistura quase equimolar (85 mol %) desta amida com cloreto de *N*-benzilquinínio, dissolvido em CDCl_3 . Ao registrarmos o espectro de RMN de ^1H desta mistura, observamos o

desdobramento do sinal atribuído aos prótons metilênicos, que se transformou em dois singletos largos (figura 3.10).

Figura 3.10: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3/TMS) do substrato (30):

A: puro; B: em mistura com o cloreto de *N*-benzilquinínio.

Este último resultado demonstrava que a amida (**30**) associava-se fortemente ao sal quaternário quiral, de tal forma a tornar diastereotópicos os prótons metilênicos originalmente enantiotópicos. Esta associação poderia ocorrer de duas maneiras, conforme ilustrado nas figuras abaixo:

Para visualizar as figuras 3.11 e 3.12, use os óculos anexo à tese.

A comparação destas duas possibilidades parecia indicar que a interação proposta na figura 3.11 era a mais efetiva, já que resultava em uma ligação de hidrogênio e interações $\pi-\pi$ melhor direcionadas.

Uma consequência imediata do acima exposto é que os grupos fenila e naftila dos substratos **(30)** e **(31)** poderiam interagir com o anel quinolínico do catalisador alquilado, o que resultaria em um encaixe adequado na cavidade catalítica.

Colocadas estas premissas, decidimos iniciar o estudo da C-alquilação da *N,N*-difetil-2-fenilacetamida **(30)**. Cabe ressaltar que existem apenas três precedentes de literatura para a C-alquilação de amidas, por CTF^{89, 90 e 109} (vide página 48, 49 e 54).

3.2.2. Estudo da C-Alquilação de Arilacetamidas por CTF.

3.2.2.1. Estudo da C-Alquilação da amida *N,N*-difenil-2-fenilacetamida (30).

O deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos do substrato (30) ($\delta = 3,65$ ppm) indicava que eram pouco ácidos. No entanto, o emprego de condições adequadas, incluindo aquecimento moderado, poderia conduzir à C-alquilação, sem a hidrólise do grupo amídico.

Com o objetivo de estabelecer as condições adequadas e testar nossas hipóteses, foram realizadas 6 experiências (esquema 3.15, tabela 3.10).

Esquema 3.15

Esquema 3.15

Tabela 3.10: C-alkilação da amida *N,N*-difetil-2-fenilacetamida (30)

Exp.	Proporção Amida(30):KOH: Alquilante	Temp(°C)/ Tempo(h)	Catalisador	Resultados ^a
1	1:2:2 CH ₃ I	refluxo/ 24	Ausente	Recuperação integral dos reagentes de partida
2	1:2:2 CH ₃ I	refluxo/ 24	(<i>n</i> -Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	η= 80% de (30a)
3	1:2:2 CH ₃ I	refluxo/ 24	Cloreto de <i>N</i> -benzilcinchonidínio (catalisador (A); figura 2.9) (20mol%)	η= 95% de (30a) [α] _D ²⁵ = -0,61 (6,5; metanol)
4	1:2:2 (φCH ₂ Br)	refluxo/ 24	(<i>n</i> -Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	η= 61% de (30b)
5	1:2:2 (φCH ₂ Br)	refluxo/ 24	Cloreto de <i>N</i> -benzilcinchonidínio (catalisador (A); figura 2.9) (20mol%)	η= 68% de (30b) [α] _D ²⁵ = -0,47 (6,5; metanol)
6	1:2:2 (φCH ₂ Br)	refluxo/ 24	Brometo de <i>N,O</i> - dibenzilcinchonidínio (catalisador (F); figura 2.9)	η= 68% de (30b) [α] _D ²⁵ = -0,18 (6,5; metanol)

^a produtos isolados: cromatografia em coluna de sílica, hexano:éter etílico (7:3).

Nosso estudo, para este substrato, iniciou-se por reações de C-metilação utilizando KOH(s) à temperatura ambiente, na ausência e na presença de TBAH. Neste dois casos, a amida (30) foi integralmente recuperada. No entanto, à temperatura de 40°C, e na presença de TBAH (exp. 2) o produto C-alkilado foi obtido em 80% de rendimento. Cabe ressaltar que na ausência deste catalisador não ocorreu reação (exp.1). As experiências 1 e 2 demonstraram que o mecanismo da reação era do tipo CTF de camada delgada^{24,30} e que o sal quaternário de amônio era indispensável para efetuar a transferência do enolato formado na interfase (esquema 3.16).

Esquema 3.16

Passo 1: Desprotonação do substrato na interfase (camada delgada):

Passo 2: Extração do enolato, promovida pelo catalisador:

Passo 3: Reação em fase orgânica:

Uma vez provado tratar-se de uma reação catalítica, substituímos o TBAH pelo cloreto de *N*-benzilcinchonidínio (exp.3). Neste caso, o rendimento de produto isolado foi excelente (95%), e este produto apresentava atividade óptica. Entretanto, ao determinarmos o excesso

enantiomérico, usando **CLAE** com coluna quiral, verificamos que o produto era praticamente racêmico.

Este resultado poderia ser explicado através da ocorrência, a quente, de eliminação de Hofmann no catalisador *O*-alquilado, gerado "*in situ*", seguida da *N*-alquilação da olefina resultante. Este processo geraria espécies catalíticas, eficientes na transferência do enolato, mas ineficientes na indução de assimetria (vide página 61). Cabe ressaltar que utilizando como alquilante brometo de benzila em lugar de iodeto de metila, foram obtidos resultados análogos (**exps.3 e 5**).

A comparação dos resultados obtidos nas experiências 5 e 6, em que se utilizou o cloreto de *N*-benzilcinchonidínio ou o brometo de *N,O*-dibenzilcinchonidínio, respectivamente, reforça a hipótese de *O*-alquilação "*in situ*" da hidroxila do catalisador quiral, já que o produto de *C*-alquilação foi obtido em idêntico rendimento nos dois experimentos.

Em paralelo aos estudos de *C*-alquilação da amida *N,N*-difetil-2-fenilacetamida (**30**), havíamos preparado a *N,N*-difetil-2-(1-naftil)-acetamida (**31**). Este novo substrato apresentava um sinal de **RMN** para os prótons metilênicos em **4,09 ppm**, o que parecia indicar que esta amida, mais ácida, poderia ser *C*-alquilada sob condições mais brandas, evitando-se assim a decomposição do catalisador.

Antes de iniciar as experiências de *C*-alquilação propriamente ditas, decidimos verificar se este novo substrato interagiria eficientemente com um catalisador quiral, por exemplo, o cloreto de *N*-benzilquinínio. Para tanto, registramos o espectro de **RMN** de ^1H de uma mistura quase equimolar deste catalisador com a amida (**31**). Assim como no caso da amida (**30**), o sinal referente aos prótons metilênicos apresentou-se desdobrado em dois novos singletos largos mas, neste caso, melhor separados (figura 3.13).

Figura 3.13: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3/TMS) do substrato (31):

A: puro; B: em mistura com o cloreto de *N*-benzilquinínio.

Animados por este bom resultado, iniciamos os estudos de C-alquilação da *N,N*-difetil-2-(1-naftil)-acetamida(31) como relataremos a seguir.

3.2.2.2. Estudo da C-Alquilação da amida *N,N*-difênil-2-(1-naftil)-acetamida (31).

Para estudar a C-alquilação da amida (31) efetuamos 4 experimentos (esquema 3.17, tabela 3.11).

Esquema 3.17

Inicialmente, efetuamos uma reação de C-metilação da amida (31) empregando KOH(s) à temperatura ambiente na ausência de catalisador (exp.1), isolando-se o composto monoalquilado (31a) em 65% de rendimento. Em função deste resultado, decidimos verificar se a reação interfacial não catalisada poderia ser evitada utilizando-se um sistema de menor força básica (NaOHaq.). Efetivamente, uma experiência realizada na ausência de catalisador conduziu ao produto C-alquilado em apenas 10% (exp.2). Outrossim, o uso de TBAH, nas mesmas condições, produziu o composto C-alquilado em 52% de rendimento, o que demonstrou a necessidade de um agente transferidor de enolato para que a reação ocorresse em extensão apreciável.

Esquema 3.17

Tabela 3.11: C-alkilação da amida N,N-difenil-2-(1-naftil)-acetamida (31)

Exp.	Base	Proporção Amida(31):Base:RX	Temp(°C)/ Tempo(h)	Catalisador	Resultados ^{a,b}
1	KOH(s)	1:3:3 CH ₃ I	ambiente/ 24	ausente	η=65% (31a)
2	NaOHaq.(50%)	1:50%:2 (φCH ₂ Br)	ambiente/ 24	ausente	10% de (31b), 79% de (31) e 11% de impurezas
3	NaOHaq.(50%)	1:50%:2 (φCH ₂ Br)	ambiente/ 36	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻ (20mol%)	η= 52% de (31b) (pureza de 89%)
4	NaOHaq.(50%)	1:50%:2 (φCH ₂ Br)	ambiente/ 36	Cloreto de N-benzilquinínio (catalisador (B); figura 2.9) (20mol%)	η= 30% de (31b) (pureza de 90%) Excesso enantiomérico ^c :30%

^a produtos não isolados: identificados por CG e quantificados sem padronização interna.

^b produtos isolados: cromatografia em coluna de sílica, hexano:éter dietílico (7:3).

^c A análise de e.e. foi realizada empregando reagente de solvatação quiral (ATFE)((R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol).

Neste ponto de nosso estudo efetuamos uma última experiência em que o **TBAH** foi substituído pelo cloreto de *N*-benzilquinínio (**exp.4**). O produto C-benzilado foi isolado em 30% de rendimento e possuía excesso enantiomérico de aproximadamente 30%, conforme verificado pelo emprego de um reagente de solvatação quiral, o (R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol (RMN de ^1H). O emprego deste álcool produziu dois sinais referentes a um dos prótons benzílicos, parcialmente superpostos (figura 3.14).

Figura 3.14: Espectro de RMN de $^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ do substrato (31b):

A: racêmico + ATFE; **B:** produto da **exp.4** + ATFE.

O fato de ter ocorrido a formação preferencial de um enantiômero de **(31b)**, mesmo que em baixo excesso enantiomérico, pode ser atribuído à predominância do par iônico diastereomérico **(VII)**, em que há interação entre as nuvens eletrônicas dos grupos naftila e quinoíla (figura 3.15).

Figura 3.15: Os dois possíveis pares iônicos do enolato (**E**) da *N,N*-difeníl-2-(1-naftil)-acetamida (**31**) com o catalisador quiral.

É digno de nota que na experiência 4, em que utilizamos o cloreto de *N*-benzilquinínio (**B**), observamos, durante a reação, desenvolvimento de intensa coloração vermelha no meio reacional. Além disso, o isolamento do produto **(31b)**, através de coluna de sílica, foi dificultado pela co-eluição de uma substância avermelhada. Este fenômeno foi observado com frequência nas reações em que este catalisador quiral era empregado e foi por nós atribuído a uma possível decomposição oxidativa de sais derivados da quinina¹²⁹. É portanto provável que, caso fosse empregado o cloreto de *N*-benzilcinchonidínio (**I**), mais resistente à oxidação, fossem obtidos melhores resultados, tanto em termos de rendimento como de excesso enantiomérico.

3.2.3. Estudo da C-Benzilação da *N*-(difenilmetileno)-fenilacetamida (32) por CTF.

A análise de modelos moleculares dos dois pares diastereoméricos, formados pelo catalisador quiral e a *N*-(difenilmetileno)-fenilacetamida (**32**), parecia indicar que um deles (**IX**) era preferencial. Este par iônico apresentaria interações do tipo eletrostática e π - π bastante adequadas, ao contrário de seu diastereoisômero em que haveria forte interação estérica entre um dos anéis aromáticos e o anel quinuclidínico (figura 3.15).

R= H, OMe

Figura 3.15: Os dois possíveis pares iônicos do enolato (**E**) da *N*-(difenilmetileno)-fenilacetamida (**32**) com o catalisador quiral.

Diante deste prognóstico positivo, preparamos a referida acil-imina, de acordo com método descrito na literatura¹³⁰. Este composto apresentou um sinal de RMN para os prótons metilênicos em 3,56 ppm.

Em função da baixa acidez deste substrato, era previsível a necessidade de utilizarmos um sistema bastante básico. Assim sendo, escolhemos o sistema sólido-líquido, em que a base era uma mistura de $K_2CO_3(s)$ e $Cs_2CO_3(s)$ e o alquilante, o brometo de benzila (esquema 3.18).

Esquema 3.18

Com a acil-imina (32) foram efetuadas 5 experiências (tabela 3.12).

Tabela 3.12: Estudo da C-benzilação da N-(difenilmetileno)-fenilacetamida (32)

Exp.	Catalisador (20mol%)	Tempo(h)/(η ;%; 32b) ^a	$[\alpha]_D$
1	ausente	Recuperação dos reagentes de partida	---
2	$(n-Bu)_4N^+HSO_4^-$	24/ 50	-----
3	(A)	24/ 12	-6,98 (1,70; $CHCl_3$)
4	(F)	24/ 20	-6,70 (0,90; $CHCl_3$)
5	(852R) cloreto de N-β-antracenoil e 10-quinolínio	42/ 48	-1,42 (0,80; $CHCl_3$)

^aProporção: (32): $K_2CO_3(s)$: $Cs_2CO_3(s)$: ϕCH_2Br (1:2:2:2).

Após verificar que a reação ocorria apenas na presença de um catalisador de transferência de fase (**exps.1 e 2**), substituímos o **TBAH** pelo cloreto de *N*-benzilcinchonidínio e também pelo seu análogo *O*-benzilado (**exps. 3 e 4**). Ao efetuarmos o isolamento e purificação dos produtos destas duas últimas reações, em coluna de sílica, ocorreu a hidrólise do grupo imínico. O produto formado, em ambos os casos, era a 2,3-difenilpropanamida(**32b**). Este produto, isolado em baixo rendimento, apresentava atividade óptica. No entanto, não foi possível determinar o excesso enantiomérico do produto, embora vários métodos fossem tentados, tais como: **CLAE** quiral e o emprego de reagentes de deslocamento ou de solvatação quirais.

Em nossos estudos empregamos, também, um terceiro catalisador quiral, o cloreto de *N*-9-metilantracenilquinínio (**exp.5**). Este catalisador apresentaria um grupo de maior impedimento estérico bloqueando sua segunda face e poderia conduzir a melhores resultados de indução assimétrica. Surpreendentemente, o valor de α_D do produto obtido nesta última experiência foi muito inferior. Este último resultado pode ser explicado pela eventual decomposição oxidativa já por nós anteriormente verificada para sais derivados da quinina. De fato, esta reação também apresentou uma intensa coloração avermelhada, uma evidência experimental deste processo de decomposição (**vide página 130**).

3.2.4. Estudo da C-Alquilação da *N*-fenilacetil-*N'*-metilhidrazona da benzofenona (33) e *N*-benzil-*N'*-fenilacetilhidrazona da benzofenona (34) via CTF.

Novamente, a análise de modelos moleculares dos pares diastereoméricos, formados pelos compostos (33) ou (34) com o cloreto de *N*-benzilcinchonidínio (A), sugeria a possibilidade de a C-alquilação de tais substratos ocorrer de forma enantiosseletiva (figura 3.16).

Figura 3.16: Os dois possíveis pares iônicos do enolato (E) das *N*-acilhidrazonas (33) e (34) com o catalisador quiral.

Cabe ressaltar que os enolatos de (33) e (34) se constituíam nos extremos de uma série comparativa, em que haveria um cerne comum e *N*-substituintes cada vez mais afastados da cavidade catalítica. Esta série estrutural havia sido por nós planejada para que fosse possível estudar a influência de fatores estéricos sobre a coesão do par iônico (figura 3.17).

Figura 3.17: Uma comparação dos pares iônicos mais favoráveis para os substratos (30), (32), (33) e (34).

As *N*-acil-hidrazonas (33) e (34) foram por nós preparadas em analogia a método descrito na literatura¹³¹, acrescido de uma passo de *N*-alquilação efetuado sob condições de CTF (esquema 3.19).

Esquema 3.19

Cabe ressaltar que experiências preliminares de C-alkilação, empregando os precursores em que o átomo de nitrogênio não estava protegido, demonstraram que a velocidade de *N*-alkilação é superior à de C-alkilação. Conhecedores deste fato experimental, decidimos preparar diretamente as *N*-acil-hidrazonas *N*-alkiladas.

Uma vez preparadas as *N*-acil-hidrazonas desejadas, registramos seu espectro de RMN de ^1H , que apresentava sinal para os prótons metilênicos em aproximadamente 4,10 ppm para ambos os compostos. Este deslocamento químico poderia ser indicativo de um *pKa* favorável ao estudo que pretendíamos realizar.

Para os substratos (33) e (34) foram efetuadas 4 experiências comparativas (esquema 3.20), cujos resultados estão expressos na tabela 3.13.

Esquema 3.20

Tabela 3.13: Estudo da C-benzilação das *N*-acil-hidrazonas (33) e (34).

Exp.	Catalisador	R= CH ₃		R= CH ₂ C ₆ H ₅	
		tempo(h)/ η(%) ^a	[α] _D	24h/ η(%) ^b	[α] _D
1	ausente	24/ recuperação integral dos reagentes		recuperação integral dos reagentes	
2	(n-Bu) ₄ N ⁺ HSO ₄ ⁻	24/ 93		50	
3		38/ 64	-5,95(3,4; CHCl ₃)	70	-16,7(2,6; CHCl ₃)
4	(8S,9R) cloreto de N-(9-antracênil)quinínio	44/ 79	-1,62(1,8; CHCl ₃)	77	-0,72(1,2; CHCl ₃)

^a: (33):KOH(s):C₆H₅CH₂Br= 1:3:1,5

^b: (34):KOH(s):C₆H₅CH₂Br= 1:5:1,5

O primeiro sistema catalítico por nós testado foi o sistema bifásico (NaOH_{aq}/CH₂Cl₂/TBAH), recuperando-se integralmente os reagentes de partida. Assim sendo, passamos a empregar o sistema catalítico sólido-líquido (KOH(s)/CH₂Cl₂/TBAH), em que a reação de C-alkilação demonstrou ser catalítica (exps. 1 e 2).

Uma vez definido o sistema a ser empregado, substituímos o TBAH pelo brometo de *N*,*O*-dibenzilcinchonidínio (F) (exp.3) e pelo cloreto de *N*-9-metilantracenilquinínio (exp.4), catalisadores estes por nós preparados.

Tanto para o substrato (33) como para (34), os produtos de C-alkilação, isolados em bom rendimento, apresentaram atividade óptica.

No entanto, para os dois compostos o emprego do catalisador cloreto de *N*-9-metilantracenilquinínio conduziu a valores de α_D sensivelmente mais baixos do que os obtidos quando se empregou o catalisador *N,O*-dibenzilado. Este fato experimental foi por nós atribuído à formação de um par iônico mais dissociado, em função do volume estérico do substituinte ligado ao nitrogênio quinuclidínico do catalisador (figura 3.18).

Figura 3.18: Os dois possíveis pares iônicos do enolato (**E**) das *N*-acil-hidrazonas (**33**) e (**34**) com o cloreto de *N*-9-metilantracenilquinínio.

Outra possível causa seria a provável decomposição oxidativa do cloreto de *N*-9-metilantracenilquinínio, que conduziria à cetona correspondente. Cabe ressaltar que, no caso da base livre, foi observada muta-rotação^{129b} (esquema 3.21). A conjugação destes eventos resultaria na perda de um centro quiral e racemização de outro, respectivamente. O catalisador resultante seria, portanto, ineficiente em termos de indução assimétrica.

Esquema 3.21

Infelizmente, não foi possível determinar o excesso enantiomérico dos compostos C-benzilados (33a) e (34a), embora fossem empregados todos os métodos disponíveis, quais sejam: uso de reagente de deslocamento e solvatação quirais e CLAE quiral. Além disso, os valores de α_D obtidos devem ser analisados com reserva, já que os produtos apresentavam pureza entre 90-94%, mesmo após duas colunas cromatográficas em sílica.

3.3. Conclusões.

O estudo da C-alquilação de ésteres demonstrou que o sucesso desta reação é dependente de três fatores, quais sejam: *i)* acidez dos prótons metilênicos, *ii)* facilidade de hidrólise em função da natureza do grupo alcóxila e *iii)* propensão do produto C-alquilado à enolização.

Nossos resultados demonstraram que ésteres com hidrogênios metilênicos menos ácidos ((**24**) e (**26**)) exigiam longo tempo de reação, tornando a hidrólise competitiva. Esta última reação não pôde ser evitada mesmo quando se utilizou o fenilacetato de t-butila (**26**) e tornou-se exclusiva em condições de alta extractibilidade de íons hidroxila (éster (**25**), na presença de catalisador quiral). Para os três ésteres (**24**), (**25**) e (**26**), o sucesso da reação de C-alquilação foi comprometido por fatores (i) e (ii) adversos.

Para ésteres de pKa mais favorável ((**27**), (**28**) e (**29**)), tornou-se possível um estudo da reação de C-alquilação em presença de catalisadores quirais. A importância da possível enolização do produto C-alquilado (fator iii) tornou-se evidente para o éster *p*-nitro-substituído (**27**) e se constitui em uma hipótese plausível para a baixa enantiosseletividade observada na C-alquilação do éster 1-naftilacético (**28**). Por outro lado, fatores de natureza estrutural podem comprometer a formação de pares iônicos íntimos e, conseqüentemente, a enantiosseletividade da reação, como parece ser o caso da interação do enolato derivado do éster (**29**) com o catalisador quiral por nós empregado.

Os resultados obtidos para a amida (**31**), evidenciaram que existe uma interação $\pi-\pi$ adequada entre o anel quinolínic de catalisadores derivados de alcalóides da cinchona e um grupo naftila presente no substrato. Por outro lado, o nitrogênio amídico di-alquilado apresenta volume estérico adequado para induzir a formação preferencial de um dos dois possíveis pares iônicos diastereoméricos (enolato/catalisador).

Apesar do baixo excesso enantiomérico presente no produto **(31a)**, é possível que o emprego de um catalisador mais resistente à decomposição oxidativa conduza a melhores resultados.

Quanto ao estudo realizado com a acil-imina **(32)** e as acil-hidrazonas **(33)** e **(34)**, as dificuldades encontradas na determinação dos excessos enantioméricos dos produtos C-alquilados não permitiram concluir acerca da adequação estrutural destes substratos na interação enantiosseletiva com os catalisadores empregados.

Quanto à proposição de um modelo que justifique o conjunto de resultados por nós obtidos podemos concluir que, em reações de C-alquilação empregando catalisadores quirais derivados da cinchona,

- a) a espécie catalítica presente no meio reacional é o sal quaternário de amônio O-alquilado. Esta conclusão deriva do fato de termos obtido igual rendimento de produto ao utilizarmos tanto catalisadores hidroxilados como O-benzilados. Tal resultado exclui o modelo de interação por três pontos entre o catalisador e o enolato, em que um dos pontos de associação resultaria da formação de uma ligação de hidrogênio.
- b) a diferença de estabilidade entre os dois possíveis pares iônicos diastereoméricos, formados pelo catalisador quiral e o enolato, parece ser função de dois fatores fundamentais, quais sejam: a possibilidade de acesso à cavidade catalítica, a formação de ligações $\pi-\pi$ efetivas e a proximidade dos centros catiônico e aniônico. Considerando a seguinte estrutura básica, comum a todos os nossos substratos:

parece adequado empregar compostos em que o grupo **R** seja aromático e policondensado, como por exemplo os grupos α - ou β -naftila e grupos **R'** de maior volume estérico.

Os nossos resultados sugerem que, em futuros estudos visando a síntese do Naproxen ou de seus pró-fármacos, sejam empregados substratos do tipo:

R' = Ot-Bu ou N(φ)₂

Este tipo de substrato poderia apresentar resultados superiores ao por nós obtidos, já que relatos da literatura demonstraram que: *i)* grupos R aromáticos contendo substituintes elétron-repelentes tornam mais efetiva a interação eletrostática no par iônico¹¹², com significativo aumento no excesso enantiomérico do produto e *ii)* substratos com grupo R β-naftílico são alquilados com muito maior grau de enantiosseletividade dos que análogos com o grupo α-naftílico⁹⁵.

PARTE EXPERIMENTAL**4. Aparelhagens e Reagentes Específicos.**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN de ^1H e ^{13}C) foram registrados em um instrumento **Bruker** modelo **AC-200** ou **300** ou **Varian** modelo **AC-300**, utilizando como solventes CDCl_3 ou CCl_4 (**TMS**).

As separações de enantiômeros foram tentadas em um cromatógrafo de **CLAE**, modelo **Shimadzu (HIC-6A-CHROMAT)** provido de um sistema de controle de bombas modelo **LC-10AS**. As colunas quirais utilizadas para a realização de tais análises foram: i) coluna quiral composta de partículas de β -ciclodextrina (**Column: Lchrocart-250-4(Chiradex)**) suportadas em sílica gel (superfície específica de 300-600 m^2/g ; velocidade de fluxo de 0,8-0,100 mL/min e pH 3,0-7,5); ii) colunas quirais do tipo “Pirkle”¹³² de (**R**)-**N**-(3,5-dinitrobenzoil)fenilglicina (coluna de 5 μm ; **SUPELCOSIL-(LC-(R)-DNB-PG)**); 25cm x 4,6 mm e uma coluna de (**R**)-**feniluréia** (5 μm ; 25cm x 4,6 mm) **SUPELCOSIL-(LC-(R)-PHENYL UREA)**, ambas tendo como suporte de composição partículas de sílica gel.

O aparelho de análise elementar utilizado foi um analisador **Perkin Elmer** modelo **2400 CHN**.

As análises por cromatografia gasosa foram desenvolvidas em um cromatógrafo **Hewlett Packard** modelo **5890** provido de coluna com

goma metilsiliconada (10m x 0,53mm x 2,65mm), detector de ionização de chama e nitrogênio como gás de arraste. Nos casos onde a cromatografia gasosa foi empregada na análise dos excessos enantioméricos, as colunas utilizadas foram a α , β ou γ -ciclodextrina (*supelco*; 30m x 0,25mm x 0,25 μ m) suportadas em composição de sílica. A detecção foi realizada num detetor de ionização de chama empregando como gás de arraste o nitrogênio.

As separações e purificações por cromatografia em coluna foram realizadas em sílica gel (**70-230 mesh ou 230-400 mesh(Flash)**) da **Fluka Chemika** ou **Aldrich**.

Os espectros de massas foram obtidos utilizando-se os espectrômetros **Finnigan** modelo **ITD-800** e **INCOS-50** e **Hewlett Packard**, modelo **HP 58901**.

As determinações de ponto de fusão foram realizadas em um aparelho **Electrothermal** modelo **9100**.

A determinação de excessos enantiomérico via Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H) foi realizada na presença de reagentes de deslocamento quiral: **tris-[3-(trifluorometilhidroximetileno)]-(d)-canforato de európio** (**Eu(tfc)₃**) ou para alguns substratos na presença reagente de solvatação quiral o **(R)-1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol (ATFE)**¹³³.

As determinações de atividade óptica foram executadas em polarímetro digital **JASCO** modelo **DIP-370**.

4.1. Tratamento de Solventes e Preparação de Reagentes de Partida

O difenildissulfeto, de procedência **ALDRICH**, foi recristalizado em hexano e secado em dessecador a vácuo em presença de P_2O_5 ¹³⁴. Determinou-se o ponto de fusão, que coincidiu com o indicado pelo fabricante, ou seja 58-60°C (Aldrich: 58-60°C).

O dimetilsulfato ((CH₃)₂SO₄) foi inicialmente secado sobre Na₂SO₄ anidro, sendo em seguida destilado à pressão atmosférica (188°C) e guardado em frasco escuro, pois este alquilante sofre decomposição fotoquímica¹³⁵.

Os alquilantes cloreto de benzila, brometo de benzila e o brometo de alila, de procedência **ALDRICH**, foram destilados à pressão ambiente, respectivamente a 177-181°C, 197-198°C, 70-71°C¹³⁵. No entanto, o alquilante 9-(clorometil)antraceno, utilizado na síntese de catalisadores quirais, não foi submetido a nenhum tratamento prévio.

O benzeno foi refluxado sobre NaH durante 6h, sendo em seguida destilado em coluna de **Vigreux** e guardado em presença de fio de Na¹³⁶.

O cloreto de tionila (SOCl₂) foi destilado em coluna de **Vigreux** entre 75-77°C, à pressão atmosférica¹³⁶.

O éter etílico foi previamente secado sobre MgSO₄ anidro e depois destilado. O destilado foi refluxado em presença de Na e destilado novamente sob atmosfera de N₂ seco¹³⁶.

O ácido fenilacético e o ácido naftilacético foram previamente secados em dessecador a vácuo contendo H₂SO₄ por 24h¹³⁷.

A difenilamina foi recristalizada em hexano, filtrada e secada em dessecador a vácuo contendo P₂O₅¹³⁷.

O *t*-butanol foi refluxado em presença de CaH₂ durante 24h, sendo em seguida destilado a 82°C e guardado em frasco contendo peneira molecular ativada (4A)¹³⁷.

O Mg foi lavado com éter para a remoção de gorduras na superfície do metal. Secou-se e ativou-se o metal à 100°C sobre vácuo. Após resfriamento, este foi devidamente guardado em dessecador a vácuo, contendo NaOH¹³⁷.

O metanol e o etanol absolutos foram preparados na presença de raspas de magnésio e quantidades catalíticas de iodo e, posteriormente destilados.¹³⁷

O fenol foi destilado a pressão reduzida (84-86°C/15mmHg) e, em seguida, foi recristalizado de benzeno (40-60°C). Mantiveram-se os cristais em dessecador à vácuo contendo P₂O₅¹³⁷.

Os ésteres fenilacetato de etila (**24**)¹³⁸, *p*-nitrofenilacetato de etila (**27**)¹³⁹ e o fenilacetato de metila¹³⁶ foram preparados, em ambos os casos, via reação clássica de esterificação entre os ácidos carboxílicos correspondentes, excesso de etanol absoluto (ésteres fenilacetato de etila e *p*-nitrofenilacetato de etila) ou metanol absoluto (éster fenilacetato de metila) em condições de refluxo e sob catálise ácida. Os rendimentos dos ésteres isolados foram, respectivamente 80%, 82% e 80%.

O cloreto de fenilacetila foi preparado, segundo método da literatura, produzindo rendimento de produto isolado de 90%, quando de sua destilação a 92°C/2,5mmHg (literatura¹⁴⁰: 95% à 94-95°C/12mmHg).

O éster fenilacetato de *t*-butila (**26**) foi preparado mediante reação do cloreto de fenilacetila com *t*-butóxido de sódio em presença de benzeno absoluto e em condições de refluxo por um período 24h. Tal procedimento experimental, que foi adaptado da literatura, levou a um rendimento final de 64%, sendo que o isolamento do éster foi realizado por destilação a pressão reduzida (108-110°C/9mmHg) (literatura¹⁴¹: 75%; 107-112°C/12mmHg).

A preparação do éster fenilacetato de fenila (**25**) seguiu procedimento experimental conforme indicado na literatura¹⁴². Fez-se reagir o cloreto de fenilacetila com fenol na presença de Mg a refluxo de benzeno absoluto durante período de 2h. A reação, ao ser finalizada, rendeu 62% após recristalização de etanol-água. O estado de pureza deste éster foi analisado via ponto de fusão: 42-43°C (literatura¹⁴²: 40-41°C, 98%)

O CCl_4 foi secado sobre P_2O_5 e destilado à pressão atmosférica entre 75-78°C. O solvente foi guardado sob peneira molecular ativada 4A¹³⁵.

A benzofenona, de procedência **ALDRICH**, foi secada em dessecador a vácuo contendo P_2O_5 ¹³⁷.

A hidrazina de, procedência **ALDRICH**, utilizada na preparação da fenilacetilhidrazina, apresentava-se 35% hidratada¹³⁶.

A benzonitrila foi destilada em coluna de **Vigreux** à pressão atmosférica e a 190°C, sendo posteriormente guardada sobre peneira molecular ativada (5A)¹³⁷.

O bromobenzeno foi destilado em coluna de **Vigreux** à pressão ambiente entre 154-156°C, sendo posteriormente guardado sobre peneira molecular ativada (5A)¹³⁷.

Os catalisadores aquirais, hidrogenossulfato de tetrabutilamônio ($(\text{n-Bu})_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$; **TBAH**), cloreto de trietilbenzilamônio (**TEBAC**) e o **Aliquat 336**[®] (cloreto de tricaprilmetilamônio) eram de procedência **ALDRICH**.

Os catalisadores quirais, (8*R*,9*S*) cloreto de *N*-benzilcinchonínio, (8*S*,9*R*) cloreto de *N*-benzilcinchonidínio, (8*S*, 9*R*) e o cloreto de *N*-benzilquinínio são de procedência **ALDRICH e Fluka Chemika**.

4.1.1. Preparação da amida *N,N*-difetil-2-fenilacetamida (30)¹⁴³.

Em um balão tritubulado de 300mL provido de condensador de refluxo, funil de adição com equalizador e tubo secante contendo cloreto de cálcio, foram reunidos 50mL de benzeno absoluto e 13,0g (76,8mmols) de difenilamina. No funil de adição foram colocados 10,0g (64,7mmols) de cloreto de fenilaceta que foram adicionados à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos. Após o término da adição, o sistema reacional foi submetido a refluxo por 12h. Em seguida, após resfriamento, a fase orgânica foi lavada com água, solução

de Na₂CO₃ a 5% e água. Secou-se a fase orgânica em MgSO₄ anidro sendo depois filtrada. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo. O sólido formado foi recristalizado de éter etílico produzindo 14,5g (77%) da *N,N*-difetil-2-fenilacetamida (**30**) (literatura¹⁴³: 83%). Analisou-se a amida por ponto de fusão e RMN de ¹H.

- Ponto de Fusão: 73-75°C (literatura¹⁴³: 73-74°C)
- RMN de ¹H (200MHz; CDCl₃); δ(ppm):

3,65 (2H, s, C₆H₅CH₂CON(C₆H₅)₂);
7,08-7,35 (15H, m, C₆H₅CH₂CON(C₆H₅)₂).

4.1.2. Preparação da amida *N,N*-difetil-2-(1-naftil)-acetamida (**31**)

Obs: Procedimento adaptado e análogo ao composto (**30**), uma vez que não há relatos na literatura a respeito de tal composto.

Em um balão tritubulado de 300mL, provido de condensador de refluxo, funil de adição com equalizador e tudo secante contendo cloreto de cálcio, foram reunidos 50mL de benzeno absoluto e 8,11g (48,00mmols) de difetilamina. No funil de adição foram colocados 9,80g (48,00mmols) de cloreto de α-naftilacetila que foram adicionados à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos. Após o término da adição, o sistema reacional foi submetido a refluxo por 12h. Em seguida, após resfriamento, a fase orgânica foi lavada com água, solução de Na₂CO₃ a 5% e água. Secou-se a fase orgânica em MgSO₄ anidro sendo depois filtrada. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo. O sólido formado foi recristalizado de hexano produzindo 12,24g (75%) da *N,N*-difetil-2-(1-naftil)-acetamida (**31**). Analisou-se a amida por ponto de fusão, RMN de ¹H e análise elementar.

- Ponto de Fusão: 101,0-101,5°C
- Análise Elementar:

	Experimental	Teórico
C(%)	85,29	85,54
H(%)	5,79	5,63

- RMN de ^1H (300MHz; CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$ (anexo 7):

4,08 (2H, s, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$);
7,14-7,80 (17H, m, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

- RMN de ^{13}C (75MHz; CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$ (anexo 7):

C-1: 40,23; C-2: 171,09; C-3: 142,80; C-4: 123,75; C-5: 128,58; C-6: 125,27; C-7: 125,48; C-8: 128,58; C-9: 142,80; C-10: 127,58; C-11: 127,48; C-12: 126,60; C-13: 126,03; C-14: 129,22; C-15: 133,76; C-16: 132,13; C-19: 131,66; C-20: 127,58.

4.1.3. Sulfanilação do éster fenilacetato de etila (24) por Catálise de Transferência de Fase. Obtenção do α -fenilsulfanil-fenilacetato de etila (29)¹²⁶.

Reuniram-se em um balão monotubulado de 10mL, provido de tubo secante contendo sílica azul, 0,50g (3,00mmols) do éster fenilacetato de etila, 0,65g (3,00mmols) de difenildissulfeto, 0,82g (6,00mmols) de K_2CO_3 anidro previamente macerado e 0,20g de hidrogenossulfato de tetrabutylamônio ($(\text{n-Bu})_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$). Esta mistura reacional foi agitada vigorosamente a 60°C por 24h na ausência de solvente. Em seguida, tratou-se o meio reacional adicionando-se 20mL de diclorometano, que foi lavando 3 vezes com 10mL de água. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 anidro durante um dia. Em seguida, evaporou-se o solvente em um evaporador rotativo e isolou-se o produto bruto por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh), empregando como eluente benzeno ou tolueno. Obtiveram-se 0,51g (63%) do α -fenilsulfanil-fenilacetato de etila (29), que foi caracterizado e

identificado por RMN de ^1H , Espectrometria de Massas e Análise Elementar.

- RMN de ^1H (200MHz; CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$:

1,14 (3H, t, $J = 8 \text{ Hz}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{SC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

4,06-4,15 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{SC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

4,90 (1H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{SC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

7,22-7,47 (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{SC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

- Espectrometria de Massas (m/z):

272 (44%, M^+); 199 (100%); 91(34%)

- Análise Elementar:

	Experimental	Teórico
C(%)	70,73	70,58
H(%)	5,99	5,88

4.1.4. Preparação cloreto de α -naftilacetila¹⁴⁴

Em um balão tritubulado de 125mL, provido de condensador de refluxo, contendo tubo secante com CaCl_2 anidro e funil de adição com equalizador, reuniram-se 10,00g (53,70mmols) de ácido α -naftilacético e 10mL de benzeno absoluto. Em seguida, sob vigorosa agitação, foram adicionados lentamente 9,58g (80,00mmols; 5,88mL) de cloreto de tionila. Após o término da adição de todo o cloreto de tionila, o meio reacional foi deixado sob agitação em banho-maria até que a maior parte de todo HCl tivesse sido eliminado. Em seguida, procedeu-se à destilação, à pressão reduzida em trompa d'água, do benzeno excedente, com torre secante (NaOH-sílica azul) de proteção. O cloreto de α -naftilacetila foi destilado à pressão reduzida (164°C/6mmHg; literatura¹⁴⁴: 167°C/10mmHg), rendendo 9,50g (89%) (literatura¹⁴⁴: 92%).

- RMN de ^1H (200MHz; CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$:

4,50 (2H, s, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{COCl}$); 7,33-7,57 (3H, 4H, 5H e 6H, m, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{COCl}$); 7,89-7,90 (1H, 2H e 7H, m, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{COCl}$).	
---	--

4.1.5. Preparação do éster α -naftilacetato de etila (28)¹⁴⁵.

Em balão tritubulado de 300mL, provido de condensador de refluxo, funil de adição com equalizador e tudo secante contendo cloreto de cálcio, foram reunidos 9,00g (43,90mmols) de cloreto de α -naftilacetila, que foram adicionados à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos em 50mL de etanol absoluto. Após o término da adição o sistema reacional foi submetido a refluxo de 2h. Em seguida, evaporou-se o etanol excedente e adicionou-se éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água, solução aquosa de NaHCO_3 à 10% e, por fim, água. Secou-se a fase orgânica em Na_2SO_4 anidro, filtrou-se a fase orgânica e, em seguida, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. O produto bruto obtido foi destilado a 164-166°C/11mmHg (lit.¹⁴⁵: 165°C/10mmHg), rendendo 7,79g do α -naftilacetato de etila (28) (83%)(lit.¹⁴⁵: 92%). Analisou-se o éster por RMN de ^1H :

- RMN de ^1H (200MHz; CDCl_3); δ (ppm):

1,14 (3H, t, J = 7Hz, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,06 (2H, q, J = 7Hz, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,30 (2H, s, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,39-7,53 (3H, 4H, 5H e 6H, m, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,70-8,0(1H, 2H e 7H, m, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
---	--

4.1.6. Preparação da fenilacetil-hidrazina¹⁴⁶.

Em um balão tritubulado de 300mL, provido de condensador de refluxo e funil de adição com equalizador, foram reunidos 0,16mols de hidrazina (14,65g de $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ à 35%) e 100mL de metanol. Em seguida, sob agitação vigorosa e à temperatura ambiente, foram adicionados lentamente 16,00g (0,10mols) do éster fenilacetato de metila. Após a adição, o meio reacional foi refluxado por 6h. Logo após o período citado, esfriou-se o sistema e o metanol foi evaporado por meio de um evaporador rotativo. Formaram-se cristais impuros da

fenilacetilhidrazina, que logo em seguida foram recristalizados de etanol. Os cristais foram filtrados a vácuo e depois lavados com etanol gelado. Os cristais foram secados em aparelho de *Abderhalden*, contendo P_2O_5 e à $30^\circ C/1mmHg$ durante 12h. No final, foram obtidos 11,85g (74%) da fenilacetil-hidrazina, que foi analisada por RMN de 1H e ponto de fusão.

- RMN de 1H (300MHz; $CDCl_3$); $\delta(ppm)$:

3,57 (2H, s, $C_6H_5CH_2CONHNH_2$);

3,85 (2H, s, $C_6H_5CH_2CONHNH_2$);

6,76 (1H, s, $C_6H_5CH_2CONHNH_2$);

7,24-7,37 (5H, m, $C_6H_5CH_2CONHNH_2$).

- Ponto de Fusão: $115-117^\circ C$ (literatura¹⁴⁶: $115-116^\circ C$).

4.1.7. Preparação da fenilacetil-hidrazona da benzofenona¹⁴⁷

OBS: as referências citadas em 147 serviram de modelo sintético para a preparação da fenilacetilhidrazona da benzofenona, uma vez que não foi encontrado nenhum relato bibliográfico a respeito especificamente desta hidrazona.

Em um balão monotubulado de 200mL, provido de condensador de refluxo, contendo tubo secante com $CaCl_2$ anidro, reuniram-se 10,00g (0,07mols) de fenilacetilhidrazina, 100mL de etanol absoluto (excesso), 5mL de ácido acético glacial, 2,00g de acetato de potássio e 12,74g de benzofenona. Em seguida, sob agitação magnética, o sistema reacional foi refluxado por 10h. Após o término desse período, o sistema foi resfriado e o etanol retirado por meio de um evaporador rotativo. Os cristais impuros formados foram duas vezes recristalizados de etanol/água e posteriormente secos em aparelho de *Abderhalden*, contendo P_2O_5 à $30^\circ C/1mmHg$ durante 8h. Obtiveram-se, ao final, 13,20g (60%) da fenilacetil-hidrazona da benzofenona, que foi identificada e caracterizada por RMN de 1H e ^{13}C , ponto de fusão e análise elementar.

- RMN de 1H (300MHz; $CDCl_3$); $\delta(ppm)$:

4,11 (2H, s, $C_6H_5CH_2CONHN=C(C_6H_5)_2$);

7,13-7,50 (15H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONHN}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$);

8,34 (15H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONHN}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

- RMN de ^{13}C (75MHz; CDCl_3); $\delta(\text{ppm})$:

C-1: 130,28; **C-2:** 135,22; **C-3:** 129,92; **C-4:** 130,23; **C-5:** 129,85; **C-6:** 128,09;
C-7: 40,04; **C-8:** 173,26; **C-9:** 150,90; **C-10:** 137,21; **C-11:** 128,77; **C-12:** 127,91; **C-13:** 128,09; **C-14:** 128,84; **C-15:** 127,70; **C-16:** 136,85; **C-17:** 128,72;
C-18: 127,91; **C-19:** 127,98; **C-20:** 128,72; **C-21:** 127,14.

- Ponto de Fusão: 163-164°C.
- Análise Elementar da fenilacetil-hidrazona da benzofenona:

	Experimental	Teórico
C(%)	80,46	80,25
H(%)	6,00	5,73
N(%)	8,71	8,89

4.1.8. Preparação da Difenilmetilenoimina da benzofenona¹⁴⁸.

Em um balão tritubulado de 500mL, equipado de agitador mecânico, condensador de refluxo com tubo secante contendo CaCl_2 anidro e funil de adição equalizado, foram reunidos 10,00g de raspas de Mg (0,41mols) e 100mL de éter etílico absoluto. Iniciou-se agitação mecânica e adicionaram-se lentamente 4mL de bromobenzeno através do funil equalizador (foi adicionado também um cristal de iodo para desencadear a reação). Logo em seguida a agitação foi aumentada e

iniciou-se o refluxo, bem como a adiço de uma soluo de 60,07g de bromobenzeno (0,38mols, perfazendo um total de 66,03g ou 0,42mols de bromobenzeno) em 50mL de ter etlico absoluto. A soluo foi refluxada por 45 minutos e depois resfriada temperatura ambiente. Sob intensa agitao foi adicionada lentamente uma soluo de 38,43g (0,37mols) de benzonitrila em 50mL de ter etlico absoluto em refluxo moderado. Aps a adio da benzonitrila, a mistura reacional contendo um lquido amarelo-plido e um slido branco foi refluxada por 6h. A mistura reacional foi resfriada at a temperatura ambiente e o complexo *Grignard-nitrila* foi decomposto, cuidadosamente, com a adio vagarosa de 100mL de metanol absoluto.

Aps a adio de todo o metanol, a mistura reacional foi agitada temperatura ambiente por 30 minutos e rapidamente filtrada. O metanol foi evaporado por meio de um evaporador rotativo e o resduo destilado presso reduzida em coluna de *Vigreux*. A imina benzofenona foi destilada a 147-148C/4mmHg (*literatura*¹⁴⁸: 127-128C/3,5mmHg ou 151-152C/8mmHg) rendendo 43,33g (65%; *literatura*¹⁴⁸: 61-81%).

- RMN de ¹³C (75MHz;CDCl₃);(ppm):

.(C-N/ppm): C-1: 139,71; C-2: 128,59; C-3: 128,66; C-4: 130,29; C-5: 128,54; C-6: 130,50; C-7: 178,43; C-8: 139,71; C-9: 128,66; C-10: 128,54; C-11: 130,50; C-12: 128,59; C-13: 130,29.

4.1.9. Preparao da N-(difenilmetileno)-fenilacetamida (32)¹⁴⁹

Em um balo tritubulado de 300mL, provido de funil de adio equalizado e tubo secante contendo CaCl₂ anidro, foram reunidos 10,58g (58,40mmols) da imina benzofenona, 5,90g (58,40 mmols) de trietilamina e 50mL de benzeno absoluto. A temperatura do sistema reacional foi

diminuída até 0°C e, em seguida, foi adicionada lentamente, sob agitação magnética vigorosa, uma solução de 9,03g (59,40mmols) de cloreto de fenilacetila em 30mL de benzeno absoluto. Após o término da adição, o banho de gelo foi retirado e o sistema reacional agitado à temperatura ambiente por 48h. Em seguida, o cloreto de trietilamônio produzido foi filtrado sob sucção e lavado cuidadosamente com benzeno. A solução orgânica de benzeno foi evaporada em evaporador rotativo e o produto bruto, em forma de óleo, foi submetido a cristalização em hexano. O sólido obtido foi filtrado sob sucção e secado em dessecador a vácuo. A ***N*-(difenilmetileno)-fenilacetamida (32)** isolada rendeu 10,54g (60%) (literatura.¹⁴⁹: 80%). O composto foi caracterizado e identificado por RMN de ¹H e ponto de fusão:

- **Ponto de Fusão:** 58-61°C (lit.¹⁴⁹: 62-63°C).

- **RMN de ¹H (300MHz;CDCl₃):**

3,56 (2H, s, C₆H₅CH₂CON=C(C₆H₅)₂);

7,17-7,50 (15H,m , C₆H₅CH₂CON=C(C₆H₅)₂).

4.1.10. Preparação do Brometo de *N,O*-Dibenzilcinchonidínio(F) (figura 2.9)⁹⁶

Procedimento Geral: Em um balão monotubulado de 100 mL, provido de agitador mecânico, foram reunidos 3,10g (7,36mmols) de cloreto de *N*-benzilcinchonidínio dissolvidos em 50mL de CH₂Cl₂, brometo de benzila (21,36mmols) e adicionaram-se 5mL KOH_{aq}.(50%) (47,00mmols). A mistura reacional foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente durante 4h. Em seguida, a mistura reacional foi diluída com 80mL de água e extraída com CH₂Cl₂ (3X50mL). Os extratos orgânicos foram secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados à 20-30mL. Em seguida, adicionou-se 150mL de éter etílico à mistura reacional. Filtrou-se o sólido amarelado de cloreto de *N*-benzilcinchonidínio. Tal sólido foi recristalizado, conforme indicado na

literatura, mas também várias vezes lavado com éter etílico. Secou-se o catalisador em aparelho *Abderhalden*, contendo P_2O_5 ($30^\circ C/1\text{mmHg}$, 24h), rendendo 3,58g (90%) de brometo de N,O-dibenzilcinchonidínio.

- **Brometo de N,O-dibenzilcinchonidínio (F):**
- **Ponto de Fusão:** $215-218^\circ C$ (literatura⁹⁶: $215-216^\circ C$);
- **Análise Elementar:**

	<i>Teórico</i>	<i>Experimental</i>
%C	71,36	69,56
%H	6,35	6,30
%N	5,04	4,72

Obs: O cálculo da % de C acrescido de 1 molécula de água fornece uma porcentagem teórica de carbono de 69,12% e de hidrogênio 6,36%.

- **Polarimetria:** Na literatura não é indicado α_D do catalisador N,O-dibenzilado.

$$[\alpha]_D^{25^\circ C} = -139,85 \text{ (C= 1,3; CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

- **Espectrometria de Massas:**

• RMN de ^1H δ (300MHz; CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$: 1,47 (1H, m); 1,78 (1H, m); 2,05 (1H, s); 2,10-2,30 (2H, m); 2,56 (1H, m); 3,17 (2H, m); 4,11 (1H, d, $J=11,7\text{Hz}$); 4,33 (1H, m); 4,40 (1H, d, $J=11,4\text{Hz}$); 4,61 (1H, m); 4,88 (1H, d, $J=13,5\text{Hz}$); 4,93 (1H, m); 4,96 (1H, m); 5,30 (1H, d, $J=17,4\text{Hz}$); 5,62-5,73 (1H, m); 6,19 (1H, d, $J=11,7\text{Hz}$); 6,26 (1H, s); 7,37-7,50 (8H, m); 7,65 (2H, d, $J=6,3\text{Hz}$); 7,78 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$); 7,93 (1H, m); 8,14 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$); 8,75 (1H, d, $J=8,10\text{Hz}$); 9,02 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$).

• RMN de ^{13}C δ (75MHz; CDCl_3):

$\delta(\text{C-N}^\circ/\text{ppm})$: **C-1**: 124,66; **C-2**: 148,58; **C-3**: 126,98; **C-4**: 130,41; **C-5**: 124,66; **C-6**: 129,00; **C-7**: 148,58; **C-8**: 118,32; **C-9**: 139,91; **C-10**: 76,76; **C-11**: 71,46; **C-12**: 15,27; **C-13**: 26,93; **C-14**: 59,54; **C-15**: 37,73; **C-16**: 61,88; **C-17**: 51,12; **C-18**: 136,25; **C-19**: 118,32; **C-20**: 65,83; **C-21**: 135,59; **C-22**: 126,96; **C-23**: 129,23; **C-24**: 128,00; **C-25**: 128,98; **C-26**: 127,98; **C-27**: 59,54; **C-28**: 130,41; **C-29**: 134,03; **C-30**: 132,00; **C-31**: 127,29; **C-32**: 128,23; **C-33**: 128,21.

4.1.11. Preparação dos catalisadores quirais: cloreto de N-9-antracenilmetilquinínio e cloreto de N-9-antracenilmetilcinchonidínio(G)¹⁰³ (figura 2.9)

1. Cloreto de N-9-antracenilmetilquinínio:

Procedimento Experimental: Em um balão monotubulado de 100mL, contendo 50mL de tolueno, foram reunidos 4,00g (12,32mmols) de quinina e 2,94g (13,00mmols) de 9-(clorometil)antraceno que foram refluxados sobre vigorosa agitação durante 2h. Após este período, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente, sendo em seguida adicionado 200mL de éter dietílico. Após a adição do éter houve a formação de um sólido de coloração alaranjada que, logo em seguida, foi filtrado. Este sólido foi submetido a recristalização de CH₂Cl₂/éter dietílico à -24°C (CCl₄/CO₂(s)). Os cristais de coloração levemente alaranjada foram filtrados a frio, rendendo 5,76g (85%) de cloreto de N-9-antracenilmetilquinínio, que foi caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C, análise elementar, ponto de fusão e polarimetria.

OBS: Cabe ressaltar que, não foram encontradas, na literatura, constantes físicas referentes a este composto.

- **Ponto de Fusão:** 170-175°C.
- **Análise Elementar:** é importante destacar que a molécula se encontra com 3,3 moléculas de H₂O de cristalização.

	<i>Teórico</i>	<i>Experimental</i>
%C	81,55	73,31
%H	6,79	6,45
%N	5,43	4,75

- **Polarimetria:** Na literatura não é indicado o α_D do composto.

$$[\alpha]_D^{25} = -567,87 \text{ (C= 0,073; CHCl}_3\text{)}.$$

- **RMN de ^1H (300MHz;CDCl₃):**

$\delta(\text{ppm})$: 1,25 (1H, m); 1,44 (1H, m); 1,86 (1H, m); 1,95 (1H, s); 2,01-2,09 (2H, m); 2,21-2,26 (2H, m); 2,65 (1H, dd, $J = 1,8\text{Hz}$; $J = 10,5\text{Hz}$); 2,85 (2H, m); 3,27 (1H, s); 3,45-3,49 (1H, m) 3,94 (3H, s); 4,94 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$); 4,97 (1H, m); 5,11 (1H, m); 5,30 (2H, s); 5,46-5,57 (1H, m); 6,16 (1H, s); 6,21 (1H, s); 6,93 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$); 7,09 (1H, s) 7,26-8,01 (14H, m); 8,42 (1H, s); 8,52 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$); 8,61 (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$); 9,08 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$).

- **RMN de ^{13}C (75MHz;CDCl₃):**

$\delta(\text{C-N}^\circ/\text{ppm})$: C-1: 124,00; C-2: 143,70; C-3: 99,06; C-4: C-5: C-6: 118,05; C-7: 145,28; C-8: 121,06; C-9: 144,29; C-10: 55,14; C-11: 72,22; C-12: 73,02; C-13: 22,36; C-14: 25,41; C-15: 61,10; C-16: 52,52; C-17: 30,92; C-18: 55,14; C-19: 136,57; C-20: 117,66; C-21: 57,02; C-22: 130,87; C-23: 132,88; C-24: 131,94; C-25: 124,00; C-26: 133,28; C-27: 131,15; C-28: 125,75; C-29: 125,07; C-30: 125,75; C-31: 125,65; C-32: 126,83; C-33: 128,25; C-34: 126,43; C-35: 118,05.

2. Cloreto de *N*-9-antracenilmetilcinchonidínio(G)¹⁰³:

Procedimento Experimental: Em um balão monotubulado de 50mL, contendo 20mL de tolueno, foram reunidos 1,00g (3,39mmols) de cinchonidina e 0,83g (3,69mmols) de 9-(clorometil)antraceno que foram refluxados sob vigorosa agitação durante 2h. Após este período, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente, sendo em seguida adicionados 200mL de éter dietílico. Após a adição do éter, formou-se um sólido de coloração amarelada, que foi filtrado. Este sólido foi submetido a recristalização de CH₂Cl₂/éter dietílico a -24°C (CCl₄/CO₂(s)). Filtrou-se a frio um sólido de coloração levemente amarelada, rendendo 1,18g (68%) (literatura¹⁰³: 97%) de cloreto de *N*-9-antracenilmetilcinchonidínio, que foi caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C, análise elementar, ponto de fusão e polarimetria.

- **Ponto de Fusão:** 170-172°C (literatura¹⁰³= 168°C (decompõem))
- **Análise Elementar:** é importante destacar que a molécula se encontra com 2,8 moléculas de H₂O de cristalização.

	<i>Teórico</i>	<i>Experimental</i>
%C	84,08	76,16
%H	6,80	6,29
%N	5,77	4,75

- **Polarimetria:**

$$[\alpha]_{25}^D = -352,89 \text{ (C= 0,8; CHCl}_3\text{);}$$

$$\text{(literatura}^{103}\text{)= } [\alpha]_{25}^D = -363,00 \text{ (C= 0,81; CHCl}_3\text{))}$$

- RMN de ^1H (300MHz; CDCl_3):

$\delta(\text{ppm})$: 1,04 (1H, m); 1,14 (1H, m); 1,68 (1H, s); 1,84 (2H, m); 2,10 (1H, s); 2,59 (1H, t, $J=11,1\text{Hz}$); 3,97 (1H, d, $J=11\text{Hz}$); 4,67 (2H, m); 4,90 (1H, d, $J=10,2\text{Hz}$); 5,23 (1H, m); 5,30 (1H, m); 5,37-5,46 (2H, m); 6,74 (1H, s); 7,16 (2H, m); 7,26 (4H, m); 7,44 (1H, m); 7,65 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$); 7,67-7,73 (1H, m); 8,04 (1H, d, $J=6\text{Hz}$); 8,15 (1H, d, $J=5,4\text{Hz}$); 8,81 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$); 8,90 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$).

- RMN de ^{13}C (75MHz; CDCl_3):

$\delta(\text{C-N}^\circ/\text{ppm})$: **C-1**: 123,82; **C-2**: 147,28; **C-3**: 127,51; **C-4**: 129,50; **C-5**: 124,29; **C-6**: 131,24; **C-7**: 149,56; **C-8**: 120,18; **C-9**: 145,63; **C-10**: 76,39; **C-11**: 67,86; **C-12**: 23,15; **C-13**: 25,63; **C-14**: 61,30; **C-15**: 38,46; **C-16**: 30,94; **C-17**: 55,35; **C-18**: 136,39; **C-19**: 117,72; **C-20**: 50,90; **C-21**: 130,43; **C-22**: 132,77; **C-23**: 130,43; **C-24**: 125,73; **C-25**: 132,7; **C-26**: 132,10; **C-27**: 126,90; **C-28**: 123,82; **C-29**: 125,75; **C-30**: 124,96; **C-31**: 125,65; **C-32**: 124,81; **C-33**: 124,96; **C-34**: 123,83.

4.2. Reações em Catálise de Transferência de Fase.

4.2.1. Tentativa de C-alkilação do fenilacetato de etila (24) (tabela 3.1; experimentos de 1-5)

Procedimento Geral: Em um balão monotubulado de 25mL, provido de condensador de refluxo, foram reunidos 500mg (3,0mmols) do éster fenilacetato de etila, 3mmols de alquilante (exceto no experimento 5, em que foram usados 6mmols de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$), 20mol% de catalisador quaternário de amônio (TEBAC ou $(n\text{-Bu})_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$) e 3mmols de base (K_2CO_3 (exp. 1-4) e KOH (exp.5; 6mmols)). O meio reacional foi agitado magneticamente durante os períodos e temperaturas estipulados na tabela 3.1. Ao final da reação, o meio reacional foi extraído com diclorometano, sendo a fase orgânica lavada 3 vezes com água. Logo após, a fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 anidro e analisada por cromatografia gás-líquido. O produto bruto foi também analisado por espectrometria de massas.

4.2.2. C-alkilação do éster fenilacetato de fenila (25) (tabela 3.2; experimentos de 1-7)

Procedimento Geral: Partiu-se de 100mg (4,7mmols) de fenilacetato de fenila (25), 9,4mmols de CH_3I (experimentos 1,2 e 4), usando um “dedo-frio” como condensador, ou 7,0mmols de $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$ (experimentos 3 e 5-7), 20mol% de $(n\text{-Bu})_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (experimentos 1-3) ou Cloreto de N-benzilquinínio (B) (experimentos 5-7) e 10mol% de co-catalisador TRITON-X (experimento 7). Usou-se como base $\text{NaOH}_{\text{aq.}}(50\%)$ ou 9,4mmols de $\text{KOH}:\text{K}_2\text{CO}_3$ (1:1) (exp. 6).

O meio reacional foi agitado magneticamente durante 6h (experimentos 1 e 4) ou 3h (experimentos 3 e 5-7) à temperatura ambiente conforme indicado na tabela 3.2. Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com água e extraído com três porções de 20mL de diclorometano. Em seguida, secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4

anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente. O produto C-metilado do experimento 1 o C-benzilado do experimento 3 foram isolados por cromatografia em coluna de sílica, empregando como eluente hexano:acetona (9:1) e (8:2), respectivamente, sendo, em seguida, cristalizados de etanol. O rendimento final do éster 2-fenil-propionato de fenila (**25a**) e do éster 2-fenil-fenilpropionato de fenila (**25a'**) foram respectivamente, 50 e 70%. Os compostos foram caracterizados e identificados por RMN de ^1H e ^{13}C e ponto de fusão:

- **Éster 2-fenil-propionato de fenila (25a) (literatura¹⁵⁰)**
- **RMN de ^1H (200MHz; CDCl_3) δ (ppm):**
 1,45 (3H, d, $J = 7,40$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$);
 3,72 (1H, q, $J = 7,40$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$);
 7,12-7,36 (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$).
- **Ponto de Fusão:** 48-51°C (lit.¹⁵⁰:49-50°C).
- **Éster 2,3-difenilpropanato de fenila (25a'). (composto inédito; anexo 1)**
- **RMN de ^1H (300MHz; CDCl_3) δ (ppm):**
 3,13 (1H, dd, $J = 14,00\text{Hz}, J = 6,30\text{Hz}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}\underline{\text{H}}\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$);
 3,50 (1H, dd, $J = 14,00\text{Hz}, J = 9,30\text{Hz}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}\underline{\text{H}}\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$);
 4,10 (1H, dd, $J = 9,30\text{Hz}, J = 6,30\text{Hz}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}\underline{\text{H}}\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$);
 6,80-6,84 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$);
 7,20-7,41 (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$);
- **RMN de ^{13}C (75MHz; CDCl_3) :**

δ (ppm)= 53,78(C-2); 39,97(C-3);
 171,93(C-1); 127,64(C-10, C-13);
 127,95(C-6, C-9); 138,22(C-16);
 150,69(C-11).

- **Espectrometria de Massas:**

$m/z = 303$ (1%, M^+ , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}^+\text{OC}_6\text{H}_5$);
 226 (1%, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}^+\text{O}$);

181(70%, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)^+$);

91(100%, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}^+$).

- Ponto de Fusão: 68-70°C

- Análise Elementar:

	Experimental	Teórico
C(%)	83,10	83,34
H(%)	5,95	6,28

4.2.3. Tentativa de C-alkilação do fenilacetato de t-butila (26) (tabela 3.3; experimentos de 1-11)

- **Alquilante: CH_3I (experimentos de 5-11)**

Procedimento Geral: Em um balão tritubulado de 150mL, foram reunidos 500mg (2,60mmols) de fenilacetato de t-butila(26), 5,20mmols de CH_3I (usando um “dedo-frio”, como condensador), 20mol% de $(n\text{-Bu})_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (TBAH) ou TEBAC e NaOHaq.(50%) ou 2,60 ou 5,20mmols de KOH(s). Os produtos finais foram analisados por cromatografia gás-líquido e espectrometria de massas.

No caso do experimento 10, partiu-se de 2,4g de éster (12,5mmols), 3,55g (25mmols) de CH_3I , 10mL de solução NaOHaq.(50%), 20mol% de TEBAC e 10mL de DMSO. O meio reacional foi agitado mecanicamente durante 6h, à temperatura ambiente. Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com água e extraído com três porções de 20 mL de diclorometano. Em seguida, secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente. O produto C-alkilado foi isolado por destilação à pressão reduzida em *Kugelrohr* (temperatura do aparelho 150°C/8mmHg). Foram obtidos 1,18g (η =46%) (exp.10) de fenilpropionato de t-butila (26a), que foi identificado por RMN de ^1H

- **RMN de ^1H (200MHz; CDCl_3) δ (ppm):**

1,39 (9H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$);
 1,44 (3H, d, $J=7,14\text{Hz}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$);
 3,60 (1H, q, $J=7,11\text{Hz}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$);
 7,22-7,33(5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

- **Alquilantes: Cloreto de Benzila e Brometo de Benzila (exps.1-4)**

Procedimento Geral: Em um balão tritubulado de 150mL, foram reunidos 500mg (2,3mmols) do fenilacetato de t-butila (**26**), 2,3mmols de cloreto de benzila ou brometo de benzila, 20mol% de catalisador ($(n\text{-Bu})_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$, conforme indicado na tabela 3.3) e NaOH a 50%. O solvente empregado é indicado na tabela (30mL de benzeno ou CH_2Cl_2). O meio reacional foi agitado mecanicamente durante 24h e em temperaturas diversas, conforme indicado na mesma tabela. Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com água e extraído com três porções de 20mL de diclorometano. Em seguida, secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente. O produto C-benzilado e o subproduto (éter benzil t-butílico) foram identificados por espectrometria de massas (exp. 1).

No caso do experimento 4, tentou-se o isolamento em coluna de cromatografia de sílica empregando, como eluente, a mistura hexano : éter etílico; 7:3. Tal separação não foi adequada em termos de grau de pureza do composto C-benzilado (85% de pureza). Mesmo assim, tal produto foi analisado por RMN de ^1H .

- **RMN de ^1H δ (CDCl_3 ; 200MHz): Éster 2-fenil-fenilpropionato de t-butila (**26a**) (anexo 2).**

1,30 (9H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$);
 2,97 (1H, dd, $J=14,00\text{Hz}$; $J=6,60\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$);
 3,34 (1H, dd, $J=14,00\text{Hz}$; $J=9,50\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$);
 3,75 (1H, dd, $J=9,50\text{Hz}$; $J=6,60\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$);
 7,13-7,37 (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

4.2.4. C-Benzilação do *p*-nitrofenilacetato de etila (27) (tabela 3.5; experimentos de 1-5).

Procedimento Geral: Partiu-se de 300mg (1,43mmols) de *p*-nitrofenilacetato de etila, 2,14mmols ou 1,43mmols de brometo de benzila, 20mol% de (n-Bu)₄N⁺HSO₄⁻ (exps.2-4) ou Brometo de (8*S*, 9*R*) *N*-(9-antracênil)-*O*-benzilcinchonidínio(I) a 10mol% (exp.5) e NaOHaq.(50%).

O meio reacional foi agitado mecanicamente (4-10h; exps. 3-5) ou magneticamente (24h; exps. 1 e 2) em presença de 50mL de CH₂Cl₂. Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com água e extraído com três porções de 20mL de diclorometano. Em seguida, secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente. O produto monobenzilado (**27a**) (experimento 4) e o produto dibenzilado (**27b**) (experimentos 3) foram isolados por cromatografia de sílica empregando, como eluente, hexano:éter dietílico (7:3) e rendendo, respectivamente, **76%** (98% de pureza) e **72%**. Tais compostos foram analisados por RMN de ¹H e espectrometria de massas, como segue abaixo:

- **Espectrometria de Massas (EM):**
- **Éster *p*-nitrofenil-fenilpropionato de etila (27a).**

$m/z = 299$ (1%; M⁺; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}^+\text{OC}_2\text{H}_5$);
 226 (10%; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)^+$);
 178 (35%; $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}^+\text{OC}_2\text{H}_5$);
 91 (100%; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5^+$).

- **Éster α,α' -dibenzil *p*-nitrofenilacetato de etila (27b).**

$m/z = 389$ (1%; M⁺; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}^+\text{OC}_2\text{H}_5$);
 298 (6%; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}^+\text{OC}_2\text{H}_5$);
 178 (42%; $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}^+\text{OC}_2\text{H}_5$);
 91 (100%; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5^+$).

- **RMN de ¹H(300MHz; CDCl₃); δ (ppm):**

• Éster *p*-nitrofenil-fenilpropionato de etila (27a)(anexo 3).

(27a)

RMN de ^1H

1,14 (3H, t, $J=7,8\text{Hz}$; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 3,04 (1H, dd, $J=7,8\text{Hz}$; $J=13,8\text{Hz}$; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 3,43 (1H, dd, $J=8,1\text{Hz}$; $J=13,8\text{Hz}$; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 3,95 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 4,05-4,16 (2H, m; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 7,06-8,16 (9H, m; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

• Éster α,α' -dibenzil *p*-nitrofenilacetato de etila (27b).

(27b)

RMN de ^1H

1,13 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 3,39 (2H, d, $J=6,6\text{Hz}$; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 3,45 (2H, d, $J=6,6\text{Hz}$; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 4,11 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 6,89-8,12 (14H, m; $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

4.2.6. C-Alilação do éster 1-naftilacetato de etila (28) (tabela 3.7; experimentos de 1-11).

Procedimento Geral: Os experimentos 1-11 foram realizados partindo-se de 200mg (0,93mmol) do α -naftilacetato de etila (29). Reuniram-se, em balão monotubulado de 50mL, 1,86mmols de brometo de alila, 20mol % de catalisador aquiral $(n\text{-Bu})_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ ou quiral, quantidade de base proporcional (1,86mmols) ou solução aquosa a 50%, conforme descrito na tabela 3.7 e 30mL de diclorometano. Esta mistura reacional foi agitada magneticamente em temperatura e tempo apresentados na mesma tabela.

Após o término da reação, lavou-se três vezes a fase orgânica com água em porções de 10mL (obs: nos experimentos que foram executados a 0°C , lavou-se a fase orgânica com água gelada, imediatamente após o término da reação). Em seguida, a fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 anidro. Filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente. Os produtos foram isolados por cromatografia em coluna de sílica (230-400mesh), usando como eluente hexano:éter etílico(gradiente a 70% de

Hexano), obtendo rendimentos de 48-87% de **(28a)**. No que se refere ao produto C-alilado (α -naftil-4-pentenoato de etila) **(28a)**, sua identificação foi feita por RMN de ^1H e ^{13}C (anexo 4).

• RMN de ^1H δ (200MHz / CDCl_3):

δ (ppm): 1,13 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 2,57-2,71 (1H, m; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{CHH-CH=CH}_2)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 2,92-3,08 (1H, m; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{CHH-CH=CH}_2)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 3,99-4,22 (2H, m, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 4,95 (1H, dl, $J_{\text{cis}}=13\text{Hz}$; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 5,12 (1H, dt, $J_{\text{trans}}=18\text{Hz}$; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 5,71-5,92 (1H, m, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
 7,38-8,23(7H, m, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

• RMN de ^{13}C (50MHz; CDCl_3):

N $^{\circ}\text{C}$	δ (ppm)	N $^{\circ}\text{C}$	δ (ppm)
1	130,17	8	118,29
2	135,60	9	128,92
3	127,98	10	128,64
4	125,79	11	46,72
5	125,44	12	173,5
6	124,41	13	60,75
7	135,59	14	14,03
		15	29,63
		16	133,33
		17	116,90

Nas experiências 6 e 11 foi empregado o catalisador quiral, cloreto de N-benzilcinchonidínio(A), obtendo, como resultados, respectivamente,

12% de excesso enantiomérico ($[\alpha]^{25}_D = -1,82$ (2,6; éter etílico)) e 8% de e.e. ($[\alpha]^{25}_D = -1,10$ (2,6; éter etílico)) (os excessos enantioméricos foram analisados por RMN de ^1H , empregando uma solução de CDCl_3/TMS contendo 80mol% de tris-[3-trifluorometilhidroximetileno]-(d)-canforato de európio(III) ($\text{Eu}(\text{tfc})_3$) em relação ao éster (28a) (figura 3.5).

4.2.7. C-Metilação do α -fenilsulfanilfenilacetato de etila (29) (tabela 3.9; experimentos de 1-7).

Procedimento Geral: Em um balão monotubulado de 50mL, provido de condensador de refluxo("dedo frio", etanol-gelo seco), foram reunidos 500mg (1,83mmols) do éster α -fenilsulfanilfenilacetato de etila (29), 20mol% $(n\text{-Bu})_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (TBAH) (experimentos 1,3 e 5) ou cloreto de *N*-benzilquinínio (B) (experimento 7), 3,66mmols de CH_3I , 10mL de solução de NaOH (50%) (experimentos de 5-7) ou 3,66mmols de K_2CO_3 (experimentos 1 e 2) ou 1,83mmol de KOH previamente macerado (experimentos 3 e 4) e 10mL CH_2Cl_2 ou benzeno. O meio reacional foi agitado magneticamente por 6h ou 24h à temperatura ambiente. Após o término da reação, rotoevaporou-se o solvente e adicionaram-se 20mL de água. Em seguida, a solução aquosa foi lavada com diclorometano (25mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e secados em Na_2SO_4 anidro. Filtrou-se o sal e rotoevaporou-se o solvente. O produto C-metilado (29a) foi isolado por cromatografia em coluna de sílica, usando como eluente benzeno (experiências 1, 3-5 e 7). Obtiveram-se os seguintes rendimentos: 20% (exp.1), 68% (exp.3), 62% (exp.4), 80% (exp.5) e 77% (exp.7). O produto foi analisado por espectroscopia de RMN de ^1H e espectrometria de massas:

- RMN de ^1H δ (200MHz / CDCl_3):

δ (ppm)= 1,85 (3H,s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CCH}_3(\text{SC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

1,22 (3H, t, J= 7Hz $\text{C}_6\text{H}_5\text{CCH}_3(\text{SC}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

4,19-4,29(2H, m, C₆H₅CCH₃(SC₆H₅)CO₂CH₂CH₃);;

7,22-7,51(10H, m, C₆H₅CCH₃(SC₆H₅)CO₂CH₂CH₃).

- **Espectrometria de Massas:**

m/z=286(10%, M⁺, C₆H₅CCH₃(SC₆H₅)CO₂CH₂CH₃);

213 (26%, C₆H₅CCH₃(SC₆H₅)⁺);

103 (100%, C₆H₅CCH₃⁺).

É importante destacar que o valor de 1% de excesso enantiomérico foi calculado, comparando-se com o valor de α_D da literatura¹²⁷ ($[\alpha]_D^{25} = -89,8$ (3,6; éter etílico) com o valor de α_D por nós obtido ($[\alpha]_D^{25} = -0,81$ (2,6; éter etílico).

4.2.8. C-Alquilação da amida *N,N*-difetil-2-fenilacetamida (30) (tabela 3.10; experimentos de 1-6).

Procedimento Geral: Em um balão tritubulado de 50mL, provido de condensador de refluxo (“dedo frio”, etanol-gelo seco), foram reunidos 1,0g (3,48mmols) da amida *N,N*-difetil-2-fenilacetamida (30) 20 mol % (n-Bu)₄N⁺HSO₄⁻(TBAH) (exp.2) ou cloreto de *N*-benzilcinchonidínio (A) (exps.3 e 5) ou brometo de *N,O*-dibenzilcinchonidínio (F) (exp.6), 6,96mmols de CH₃I, 6,96mmols de KOH(s) previamente macerado (experimentos 2-6). Empregou-se como solvente CH₂Cl₂ (25mL). O meio reacional foi vigorosamente agitado durante 24h a refluxo. Após o término da reação, rotoevaporou-se o solvente e adicionaram-se 20mL de água. Em seguida, a solução aquosa foi extraída com três porções de 25mL de diclorometano. Os extratos orgânicos foram reunidos e secados em Na₂SO₄ anidro. Fitrou-se o sal e rotoevaporou-se o solvente. Os produtos C-alquilados (experimentos 2-6) foram isolados por cromatografia em coluna de sílica, empregando como eluente hexano:éter etílico (7:3), rendendo 80% (exp.2) ou 95% (exp.3) da *N,N*-

difenil-2-fenilpropanamida (30a) e 61% (exp.4), 68% (exp.5) e 68% (exp.6) da *N,N*-difenil-2-fenil-fenilpropanamida(30b). Os produtos foram identificados por RMN de ^1H e ^{13}C , análise elementar, ponto de fusão e espectrometria de massas.

- *N,N*-difenil-2-fenilpropanamida (30a) (anexo 5)

- RMN de ^1H δ (300MHz; CDCl_3):

1,46 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)
 3,83 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)
 7,05-7,30 (15H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

- RMN de ^{13}C δ (75MHz; CDCl_3):

20,38 ppm (C-8); 44,27 ppm (C-7); 126,76 ppm (C-4); 127,59 ppm (C-2 e C-6); 128,47 ppm (C-21, C-18, C-15 e C-12); 141,71 ppm (C-16 e C-10), 174,17 ppm (C-9).

- Ponto de Fusão: 110-115°C

- Análise Elementar:

	<i>Teórico</i> (%)	<i>Experimental</i> (%)
Carbono	83,72	83,46
Hidrogênio	6,31	6,32
Nitrogênio	4,65	4,44

Foram obtidos 160 mg ($\eta=61\%$) (exp.4) da *N,N*-difenil-2-fenil-fenilpropanamida(30b). O produto foi identificado por RMN de ^1H e ^{13}C , análise elementar, ponto de fusão e espectrometria de massas.

- ***N,N*-difenil-2-fenil-fenilpropanamida(30b) (anexo 6).**

- **RMN de ^1H δ (300MHz; CDCl_3):**

δ (ppm)= 2,87 (1H, dd, $J=13,00$ Hz, $J=4,8$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$);

3,53 (1H, dd, $J=13,00\text{Hz}$, $J=10,00$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$);

3,90 (1H, dd, $J=10,00$ Hz, $J=4,80\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$);

6,67-7,30 (20H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CHHC}_6\text{H}_5)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

- **RMN de ^{13}C δ (75MHz; CDCl_3):**

δ (ppm)= 41,84 (C-21); 52,10 (C-7);

126,06-129,44(C-12, C-18); 172,70 (C-8); 139,76 (C-23).

- **Ponto de Fusão: 80-85°C**

- **Análise Elementar:**

	Experimental	Teórico
C(%)	85,63	85,94
H(%)	6,32	6,10

As análises de excessos enantioméricos dos produtos (30a) (exps.3) e (30b) (exps.5 e 6) foram realizadas por CLAE, empregando as seguintes condições: coluna quiral contendo como fase estacionária a **(R)-N-Dinitrobenzoilfenilglicina** ("CSPirkle") e como fase móvel, a mistura de hexano:isopropanol (0,5%), em fluxo de 0,5 mL/min; (UV ($\lambda=235\text{nm}$); $A=0,01$) e concentração de $1,5 \times 10^{-3} \text{mg/mL}$ de amostra. Tais análises mostraram que, as amidas C-metilada (30a) (exp.3) ou C-benzilada (30b) (exps. 5 e 6) eram racêmicas.

4.2.9. C-Alquilação da amida *N,N*-difenil-2-(1-naftil)-acetamida (31) (tabela 3.11; experimentos de 1-4).

Procedimento Geral: Em um balão tritubulado de 50mL, provido de condensador de refluxo e agitador mecânico, foram reunidos 1,0g

(2,96mmols) da amida ***N,N*-difenil-2-(1-naftil)-acetamida_(31)** 20mol% (n-Bu)₄N⁺HSO₄⁻(**TBAH**) (exp.3) ou cloreto de *N*-benzilquinínio (**B**) (exp.4), 8,88mmols de CH₃I (exp.1) ou 5,92mmols de brometo de benzila (exps.2-4) e 8,88mmols de KOH(s) previamente macerado (exp.1) ou NaOH(aq.(50%)) (exps.2-4). Empregou-se como solvente CH₂Cl₂ (50mL). O meio reacional foi vigorosamente agitado durante 24h à temperatura ambiente. Após o término da reação, rotoevaporou-se o solvente e adicionaram-se 20mL de água. Em seguida, a solução aquosa foi extraída com três porções de 25mL de diclorometano. Os extratos orgânicos foram reunidos e secados em Na₂SO₄ anidro. Fitrou-se o sal e rotoevaporou-se o solvente. Os produtos C-alquilados (experimentos 1, 3 e 4) foram isolados por cromatografia em coluna de sílica, empregando como eluente hexano:éter etílico (7:3), rendendo 65% (exp.1) da ***N,N*-difenil-2-(1-naftil)-propanamida_(31a)** ou 52% (exp.3) da ***N,N*-difenil-2-(1-naftil)-fenilpropanamida (31b)** (89% de pureza) e 30% (exp.4) (90% de pureza). Os produtos foram identificados por RMN de ¹H e ¹³C.

- ***N,N*-difenil-2-(1-naftil)-propanamida_(31a) (anexo 8).**
- **RMN de ¹H δ(300MHz;CDCl₃):**

<p>1,57 (d, 3H, J= 6,9Hz; C₁₀H₇CH(CH₃)CON(C₆H₅)₂); 4,61 (q, 1H, J= 6,6Hz; C₁₀H₇CH(CH₃)CON(C₆H₅)₂); 6,77-7,76 (m, 17H; C₁₀H₇CH(CH₃)CON(C₆H₅)₂).</p>
---	--

- **RMN de ¹³C δ(75MHz;CDCl₃):**

<p>δ (ppm)= 19,70 (C-25); 39,90 (C-11); 174,29(C-12); 142,69 (C-7); 138,24 (C-19); 122,18-133,70 (C-1-5, C-6, C-8-10, C-11, C-13-24).</p>
---	---

- *N,N*-difenil-2-(1-naftil)-fenilpropanamida (31b) (anexo 9)
- RMN de ^1H δ (300MHz; CDCl_3):

<p>2,91 (dd, 1H, J= 4,2Hz; J= 13,3Hz; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CHH})\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 3,61 (dd, 1H, J= 10,5Hz; J= 13,3Hz; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CHH})\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 4,78 (dd, 1H, J= 4,2Hz; J= 10,5Hz; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 6,50-7,97 (m, 17H, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).</p>
---	--

- RMN de ^{13}C δ (75MHz; CDCl_3):

<p>δ (ppm)= 41,45 (C-25); 47,03 (C-11); 172,77 (C-12); 135,91 (C-7); 140,26 (C-19); 122,16-133,97 (C-1-5, C-6, C-8-10, C-11, C-13-31).</p>
--	--

4.2.10.C-Benzilação da *N*-(difenilmetileno)-fenilacetamida (32) (tabela 3.12; experimentos 1-5)

Procedimento Geral: Em um balão monotubulado de 50mL, provido de agitador mecânico, foram reunidos 200mg (0,66mmols) da imina (32), 1,32mmols de brometo de benzila, 1,32mmols de $\text{Cs}_2\text{CO}_3(\text{s})$ misturado a 1,32mmols de $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})$ previamente macerado e 0,13mmols (20mol%) de $(\text{n-Bu})_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (exp. 2), ou de cloreto de *N*-benzilcinchonidínio (cat. (A)) (exp. 3), ou brometo de *N,O*-dibenzilcinchonidínio (cat.(F)) (exp. 4) ou cloreto de *N*-(9-metilantracenil)quinínio (exp. 5) em 30mL de CH_2Cl_2 . Logo em seguida, o meio reacional foi agitado mecanicamente à temperatura ambiente durante 24h (exps.1-4) ou 42h (exp.5). Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com água e extraído com três porções de 20mL de diclorometano. Em seguida, secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente. O

produto bruto foi isolado por cromatografia em sílica, usando como eluente hexano:éter etílico (7:3). O produto final isolado correspondia à da 2-fenil-fenilpropanamida (**32b**). Os rendimentos obtidos nas experiências de 2-5 foram respectivamente, 50% (exp.2), 12% a 98% de pureza (exp.3), 20% (exp.4) a 97% de pureza e 48% a 98% de pureza (exp.5). A amida (**32b**) do experimento 2 foi identificada por RMN de ^1H e ponto de fusão.

- 2-fenil-fenilpropanamida(32b)

- RMN de ^1H (300MHz; CDCl_3):

$\delta(\text{ppm}) = 2,99$ (1H, dd; $J=7,2\text{Hz}$; $J=13,2\text{Hz}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CONH}_2$); $3,54$ (1H, dd; $J=7,5\text{Hz}$; $J=13,3\text{Hz}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CONH}_2$); $3,62$ (1H, d; $J=7,5\text{Hz}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CONH}_2$); $5,51$ (2H, s; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CONH}_2$); $7,09\text{-}7,34$ (10H, m; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CONH}_2$).
---	--

- Ponto de Fusão: $132\text{-}133^\circ\text{C}$ (literatura⁸⁷: $133\text{-}133,5^\circ\text{C}$).

A análise de excesso enantiomérico do composto (**32b**) foi efetuada via **CLAE**, empregando colunas quirais (β -ciclodextrina e a (R)-N-(3,5)-dinitrobenzoilfenilglicina). No entanto, os resultados não foram satisfatórios, uma vez que não houve separação dos enantiômeros da mistura racêmica. Além disso, foi tentado também o uso de reagente de solvatação quiral (**ATFE**) ou deslocamento quiral (**Eu(tfc)₃**), via RMN de ^1H . No entanto, não houve o esperado desdobramento de sinais.

A atividade óptica do composto (**32b**), nos experimentos de 3-5, foi analisada por polarimetria: $-6,98$ ($1,70$; CHCl_3) (exp.3); $-6,70$ ($0,90$; CHCl_3) (exp.4) e $-1,42$ ($0,80$; CHCl_3) (exp.5).

4.2.11. N-Alquilação da 2-fenilacetilhidrazona da benzofenona via CTF.

Procedimento geral: Em um balão monotubulado de 50mL, provido de agitador mecânico, foram reunidos 1,00g (3,17mmols) da **2-fenilacetilhidrazona da benzofenona**, 0,54g de iodeto de metila ou brometo de benzila (3,17mmols), 0,63mmols (20mol%) de (n-Bu)₄N⁺HSO₄⁻ em 30mL de CH₂Cl₂ e NaOH_{aq}.(50%) (2,53g; 63,20mmols). O sistema reacional foi agitado mecanicamente por 24h (composto **(33)**) e 8h (composto **(34)**). Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com água e extraído com três porções de 30mL de diclorometano. Em seguida, secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente. O produto bruto foi isolado por cromatografia em sílica, usando como eluente hexano:acetona (8:2) **(33)** ou hexano:éter dietílico (7:3) **(34)**, produzindo 84% e 75% de rendimento, respectivamente. Tais compostos foram identificados por RMN de ¹H e ¹³C, análise elementar, determinando-se também seu ponto de fusão.

- **N-fenilacetil-N'-metilhidrazona da benzofenona (33) (anexo 10)**

- **RMN de ¹H (300MHz; CDCl₃):**

δ(ppm)= 2,69 (3H, s; C₆H₅CH₂CON(CH₃)N(C₆H₅)₂);

4,09 (2H, s; C₆H₅CH₂CON(CH₃)N(C₆H₅)₂);

6,90-7,53 (15H, m; C₆H₅CH₂CON(CH₃)N(C₆H₅)₂).

- **RMN de ¹³C δ(75MHz;CDCl₃):**

<p>δ (ppm)= 36,06 (C-7); 41,52 (C-9); 173,65 (C-8); 160,33 (C-10); 138,29 (C-1); 126,45-135,87 (C-2-C-5, C-6, C-9; C-11, C-12-C-22).</p>
---	--

- **Análise Elementar:**

	C (%)	H (%)
Teórico (%)	80,48	6,09
Experimental(%)	80,18	6,36

- **Ponto de Fusão:** 61-63°C.

- **N-benzil-N'-fenilacetilhidrazona da benzofenona (34) (anexo 11)**

- **RMN de ^1H (300MHz; CDCl_3):**

$\delta(\text{ppm}) = 4,10$ (2H, s; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$);

$4,44$ (2H, s; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$);

$6,75-7,41$ (15H, m; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

- **RMN de ^{13}C δ (75MHz; CDCl_3):**

	δ (ppm) = 41,86 (C-7); 48,94 (C-22); 173,65 (C-8); 163,88 (C-9); 138,32 (C-1); 126,53-136,27 (C-2-C-5, C-6, C-11, C-12-C21, C-23-C-28).
--	--

- **Análise Elementar:**

	C (%)	H (%)
Teórico (%)	83,16	5,94
Experimental(%)	83,06	6,06

- **Ponto de Fusão:** 78-81°C

4.2.11.1. C-Benzilação da N-fenilacetil-N'-metilhidrazona da benzofenona (33) e N-benzil-N'-fenilacetilhidrazona da benzofenona (34) via CTF (tabela 3.13; experimentos de 1-4).

Procedimento geral: Em um balão monotubulado de 50mL, provido de agitador mecânico, foram reunidos 300mg (0,74mmols) das hidrazonas (33) ou (34), 1,11 mmols de brometo de benzila, 2,22mmols de KOH(s)

(33) ou 3,70mmols de KOH(s) (34) e 0,14mmols; (20mol%) de (n-Bu)₄N⁺HSO₄⁻ (exp. 2), ou de brometo de *N,O*-dibenzilcinchonidínio (cat.(F)) (exp. 3), ou de cloreto de *N*-(9-metilantracenil)quinínio (exp.4) em 30mL de CH₂Cl₂. Logo em seguida, o meio reacional foi agitado à temperatura ambiente durante 24h (exps.1 e 2) ou 38h (exp.3) ou 44h (exp.4) para a hidrazona (33) ou 24h (exps de 1-4) para a hidrazona (34). Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com água e extraído com três porções de 20mL de diclorometano. Em seguida, secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e rotoevaporou-se o solvente. O produto bruto foi isolado por cromatografia em sílica, usando como eluente hexano:éter etílico (7:3), produzindo 93% de rendimento (exp.2) de (33a) (*N*-2-fenil-fenilpropil-*N'*-metilhidrazona da benzofenona) ou 50% de (34a) (*N*-benzil-*N'*-2-fenil-fenilpropilhidrazona da benzofenona), 64% de (33a) a 94% de pureza ou 70% de (34a) a 94% de pureza (exp.3) ou 79% de (33a) a 90% de pureza ou 77% de (34a) a 92% de pureza (exp.4). As acil-hidrazonas (33a) e (34a) (exp.2) foram identificadas por RMN de ¹H e ¹³C, análise elementar e ponto de fusão:

- ***N*-2-fenil-fenilpropil-*N'*-metilhidrazona da benzofenona (33a)**
(anexo 12)

- **RMN de ¹H (300MHz; CDCl₃):**

<p>δ(ppm)= 2,59 (3H, s; C₆H₅CH(CHHC₆H₅)CON(CH₃)N(C₆H₅)₂); 3,06 (1H, dd; J= 6,6Hz; J=13,6Hz; C₆H₅CH(CHHC₆H₅)CON(CH₃)N(C₆H₅)₂); 3,58 (1H, dd; J= 8,7Hz; J=13,6Hz; C₆H₅CH(CHHC₆H₅)CON(CH₃)N(C₆H₅)₂); 4,86 (1H, dd; J= 6,9Hz; J=13,6Hz; C₆H₅CH(CHHC₆H₅)CON(CH₃)N(C₆H₅)₂); 6,56 (2H, dt; J= 6,9Hz; J=1,5Hz; C₆H₅CH(CHHC₆H₅)CON(CH₃)N(C₆H₅)₂); 7,13-7,47 (18H, m; C₆H₅CH(CHHC₆H₅)CON(CH₃)N(C₆H₅)₂).</p>
---	--

• RMN de ^{13}C δ (75MHz; CDCl_3):

<p>δ (ppm)= 50,64 (C-7); 39,65 (C-22); 36,18 (C-23); 174,61 (C-8); 161,56 (C-9); 140,28 (C-1); 125,89-140,28 (C-2-C-5, C-6, C-11, C-12-C21, C-24-C-29).</p>
---	---

• Análise Elementar:

	C (%)	H (%)
Teórico (%)	83,25	6,22
Experimental(%)	83,02	6,28

• Ponto de Fusão: 116-117°C.

• N-benzil-N'-2-fenil-fenilpropilhidrazona da benzofenona (34a)
(anexo 13)

• RMN de ^1H (300MHz; CDCl_3):

<p>δ(ppm)= 3,08 (1H, dd; J=6Hz; J=13,5Hz; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 3,66 (1H, dd; J=9,3Hz; J=13,5Hz; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 3,89 (1H, d; J=15,6Hz; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 4,77 (1H, d; J=15,9Hz; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 4,93 (2H, dd; J=6Hz; J=9,3Hz; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 6,48-7,48 (25H, m; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{N}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).</p>
---	---

• RMN de ^{13}C δ (75MHz; CDCl_3):

<p>δ (ppm)= 50,59 (C-7); 48,95 (C-22); 39,58 (C-23); 174,81 (C-8); 164,38 (C-9); 140,28 (C-1); 140,03 (C-25); 130,37 (C-33); 125,94-129,70 (C-2-C-5, C-6, C-11, C-12-C21, C-24; C-26-C-35).</p>
---	---

- **Análise Elementar:**

	C (%)	H (%)
Teórico (%)	85,02	6,07
Experimental(%)	80,74	6,02

- Análises por CLAE da *N*-2-fenil-fenilpropil-*N'*-metilhidrazona da benzofenona (33a) e da *N*-benzil-*N'*-2-fenil-fenilpropilhidrazona da benzofenona (34a) (*resultados do experimento 2*).

1) Empregando a Coluna de β -ciclodextrina:

As análises foram realizadas nas seguintes condições: $\lambda=254\text{nm}$, $A=0,01$ e $C=1,5 \times 10^{-2}$ mg/mL de (33a ou 34a) e em diferentes misturas de eluentes:

Eluente	Fluxo (mL/min)	Eluente	Fluxo (mL/min)
Metanol:Água(90:10)	0,8	Acetonitrila:Metanol(98:2)	0,5
Metanol:Água(90:10)	0,5	Acetonitrila:Metanol(95:5)	0,5
Acetonitrila:Metanol(99:1)	0,5	Metanol:Acetonitrila (75:25)	0,5

Todas as condições utilizadas nas análises, acima citadas, não levaram a separação dos enantiômeros dos compostos (33a) ou (34a).

2) Empregando a Coluna de (R)-N-(3,5)-dinitrobenzoilfenilglicina:

As análises foram realizadas nas seguintes condições: $\lambda=254\text{nm}$, $A=0,01$ e $C=1,5 \times 10^{-2}$ mg/mL de (33a) ou (34a) em diferentes misturas de eluentes:

Eluente	Fluxo (mL/min)	Eluente	Fluxo (mL/min)
Hexano:isopropanol(99,5:0,5)	0,5	Hexano:THF(99,5:0,5)	0,5
Hexano:isopropanol(99:1)	0,5	Hexano:isopropanol(99,9:0,1)	0,5
Hexano:metanol (99,5:0,5)	0,5	Hexano	0,5

O cromatograma que se segue demonstra que a separação, embora existente, não é satisfatória.

CHROMATOGRAM PKNO	TIME	C-R6A AREA	CONC
1	24.018	42239	48.9039
2	24.498	44132	51.0961

A atividade óptica dos compostos **(33a)** ou **(34a)**, nos experimentos de 3 e 4, foi analisada por polarimetria:

- Composto **(33a)**: -5,95(3,4; CHCl₃) (**exp.3**); -1,62(1,8; CHCl₃) (**exp.4**).
- Composto **(34a)**: -16,7(2,6; CHCl₃) (**exp.3**); -0,72(1,2; CHCl₃) (**exp.4**).

BIBLIOGRAFIA

1. a) DE RUITER, C.; BRINKMAN, J.; FREI, R.; LINGMAN, H. e VAN ZOONEN, P., *Analyst*, 1990, 115, 1033 [CA 113: 167005u]; b) DE RUITER, C.; BRINKMAN, J.; TSOI, J. e FREI, R.; *Chromatogr.*, 1988, 26, 267; c) HALVAX, J.; WIESE, G.; VAN BENNEKON, W. e BULT, J., *J.Pharm.Biomed.Anal.*, 1992, 10, 335.
2. GOLDBERG, Y., *"Phase Transfer Catalysis, Selected Problems and Applications"*, Gordon and Breach Science Publishers, 1992
3. STARKS, C.M., e LIOTTA, C.L., *"Phase Transfer Catalysis, Principles and Technique"*, N.Y., Acad. Press., 1978.
4. a) MAKOSZA, M., *Pure Appl.Chem.*, 1975, 43, 439; b) MAKOSZA, M., *Usp Khim.*, 1977, 46, 2174; c) MAKOSZA, M. e FEDORYNSKIM, M., *Adv.Catal.*, 1987, 35, 375.
5. a) BRÄNSDSTRÖM, A., *Adv.Phys.Org.Chem.*, 1977, 15, 375; b) BRÄNSDSTRÖM, A., *Pure Appl.Chem.*, 1982, 54, 1769; c) BRÄNSDSTRÖM, A., *Preparative Ion Pair Extraction*, Lä Kenedel Apotakar Soc./Hässle, 1974.
6. LIOTTA, C.L., STARKS, C.M. e HALPERN, M., *"Phase Transfer Catalysis"*, Chapman e Hall-New York, 626, 1994.
7. MONTANARI, F. e LANDINI, D., *Top. Curr.Chem.*, 1982, 101, 162.
8. MAKOSZA, M. e FEDORYNSKIM, M., *Adv.Catal.*, 1987, 35, 375.
9. KELLER, V.E., *"Compendium of Phase-Transfer reactions and related synthetic methods"*, Fluka AG, 1979.
10. STARKS, C.M., *J.Am.Chem.Soc.*, 1971, 93, 195.
11. ZERDA, J.D., NEUMANN, R. e SASSON, Y., *J.Chem.Soc., Perkin Trans.2*, 1986, 823.
12. LANDINI, D., MAIA, A. e RAMPOLDI, A., *J.Org.Chem.*, 1986, 51, 3187.
13. DEHMLow, E.V e KNUFINKE, V., *J.Chem.Res.(S)*, 1989, 224.

14. PERDENSEN, C.J. e FRENDSDORFF, H.K., *Angew.Chem., Int. Ed. Engl.*, 1972, 11, 16.
15. GOKEL, G.W. e DURST, H.D., *Synthesis*, 1976, 168.
16. YATSIMIRSKY, K.B.; KOLSHINSKY, A.G.; PAVLIK, V.V. e TALANOVA G.G., *Synthesis*, 1976, 168.
17. HIRAOKA, M., *Crown Compounds. Their Characteristics and Applications*. Tokyo: Kodansha Ltd., 1982.
18. VÖGTLE, F. e WEBER, E., *Angew.Chem., Int. Ed. Engl.*, 1979, 18, 753.
19. AKABORI, S. ; OHTOMI, M. e YATABE, S., *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 1980, 53, 1463.
20. FORNASIER, R., MONTANARI, F., PODDA, G. e TUNDO, P., *Tetrahedron Lett.*, 1976, 1381.
21. AVELLAR, I.G.J., GODOY, K. e MAGALHÃES, G.C., *J.Braz.Chem.Soc.*, 2000, 11(1), 22.
22. MAKOSZA, M., *Pure Appl.Chem.*, 2000, 72, 1399.
23. DEHMLow, E.V. e DEHMLow, S.S., *"Phase Transfer Catalysis"*, Third Edition, VCH, 1993.
24. STARKS, C.M. e LIOTTA, C., *"Phase Transfer Catalysis Principles and Technique"*, N.Y.Acad. Press, 1978.
25. GOLDBERG, Y., *"Phase Transfer Catalysis; Selected Problems and Applications"*, Gordon and Breach Science Publishers, Singapura, 1992.
26. HALPERN, M., C., *"Phase Transfer Catalysis: Mechanisms and Syntheses"*, ACS Symposium Series, 1996.
27. SASSON, Y., *"Handbook of Phase Transfer Catalysis"*, Ronny Newmann, 1997.
28. Recent Advances of Phase-Transfer Catalysis (International Phase-Transfer Catalysis Conference-1997; Tetrahedron Symposia-in-Print number 72), *Tetrahedron*, 1999, 55, 20.

29. STARKS, C.M. e NAPIER, D.R., *Brit.Pat.1227144*, 1971, *Ital. Pat. 832967*, 1968, *French Pat. 1573164*, 1969; *Chem. Abs.*, 1970, 72: 115271.
30. ARRAD, O. e SASSON, Y., *J.Am.Chem.Soc.*, 1988, 110, 185.
31. SANSOULET, J., BRAM, G. e LOUPY, A., *Israel J.Chem.*, 1985, 26, 291.
32. SZABO, G.T., ARANYOSI, K., CSIBA, M. e TOKE, L., *Synthesis*, 1987, 565.
33. QUIN, G., et al., *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu*, CN 1, 039, 413, (1990); *Chem. Abs.*: 113: 230791.
34. DOLLING, U.H., to Merck and Co., *U.S. Patent*, **4,605, 761**, (1986).
35. BORTOLINI, O., DIFURIA, F., MODENA, G. e SERAGLIA, R., *J.Org.Chem.*, 1985, 50, 2688; *idem*, *J.Org.Chem.*, 1986, 51, 2661.
36. ALPER, H. e ABBAYES, H.D., *J.Organometal.Chem.*, 1977, C11, 134.
37. CASSAR, L. e FOA, M., *J.Organometal.Chem.*, 1977, C15, 134.
38. MAKOSZA, M. e SERAFINOWA, B., *Rocz.Chem.*, 1965, 39, 1223; *Chem. Abs.*, 64:12595h.
39. MAKOSZA, M. e SERAFINOWA, B., *Rocz.Chem.*, 1965, 39, 1401 *Chem. Abs.*, 64: 17474g.
40. MAKOSZA, M., *Tetrahedron Lett.*, 1966, 4621.
41. JONCZYK, A., SERAFINOWA, B. e MAKOSZA, M., *Tetrahedron Lett.*, 1971, 1351.
42. JARROUSSE, J., *Compt. Rend. Acad. Sci. Ser. C*, 1951, 232, 1424.
43. a) MAKOSZA, M. e JONCZYK, A., *Org.Synth.*, 1976, 55, 91. b) MAKOSZA, M., *Pure Appl.Chem.*, 1975, 43, 439.
44. MAKOSZA, M. e SERAFINOWA, B., *Rocz.Chem.*, 1965, 39, 1595; *Chem. Abs.*, 64:17474g.
45. PINA, G. A., LORIGA, M., PAGLIETTI, G. e CIGNARELLA, G. *Farmaco Ed.Sci.*, 1980, 35, 684; *Chem. Abs.*, 94: 15340 (1981).

46. a) CZUBA, W., KOWALSKI, P. e RUTKOWSKI, K., *Pol. J.Chem.*, 1979, 53, 1477; *Chem. Abs.*, 92: 41710z. b) MAKOSZA, M. e JAGUSZTYN-GROCHOWSKA, J. M., *Rocz.Chem.*, 1976, 50, 1859; *Chem. Abs.*, 82: 138592f. c) ONO, N., UMEMURA, T. e WATANABE, T. (*Sumitomo Chemical Co., Ltda.*), Jap. Kokai, 76, 63145 (1976); *Chem. Abs.*, 85: 94108 (1976).
47. MAKOSZA, M. e SERAFINOWA, B., *Rocz.Chem.*, 1965, 39, 1799; *Chem. Abs.*: 64: 17478i.
48. LANGE, J. e MAKOSZA, M. *Rocz.Chem.*, 1967, 41, 1303; *Chem. Abs.*: 68: 29374q.
49. MAKOSZA, M., JAWDOSIUK, M. e KIMIOTEK-SHARZYNSKA, I., *Synthesis*, 1977, 56.
50. JONCZYK, A., SERAFINOWA, B. e CZYZEWSKI, J., *Rocz.Chem.*, 1973, 47, 529; *Chem. Abs.*: 79: 53075r.
51. MAKOSZA, M., *Tetrahedron Lett.*, 1966, 5489.
52. MAKOSZA, M., *Tetrahedron Lett.*, 1969, 673.
53. a) HINO, K., NAKAMURA, H., NAGAI, Y., UNO, H. e NISHIMURA, H., *J.Med.Chem.*, 1983, 26, 222-226; b) NANNINI, G., GIRALDI, P. M., MOLGORA, G., BIASOLI, G., SPINELLI, F., LOGEMANN, W., DRADI, E., ZANNI, G., BUTTINONI, A., *Arzneimittel-Forschung Drug.*, 1973, 23(8), 1090.
54. LINDBLOM, L. e ELANDER, M., *Pharm. Technol.*, 1980, 4, 59.
55. SEITZ, W., SCHEIB, K. e MICHEL, A., (BASF), *U.S.Patent.*, 4, **418, 017**, 1983.
56. EZQUERRA, J. e ALVAREZ-BUILLA, J., *J.Heterocycl.Chem.*, 1988, 25, 917.
57. a) DÍEZ-BARRA, E., LA HOZ, A., MORENO, A. e PRADO SÁNCHEZ, V., *J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1*, 1991, 2589; b) DÍEZ-BARRA, E., LA HOZ, A., MORENO, A. e PRADO SÁNCHEZ, V., *J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1*, 1991, 2593.
58. PEARSON, R. e DILLON, R., *J.Am.Chem.Soc.*, 1953, 75, 2439.

59. HUANG, T. e LIN, S., *J.Chin.Inst.Chem.Eng.*, 1988, 19, 193;
Chem. Abs.: 110: 172439.
60. NOWICK, J. e GORA, J., *Pol.J.Chem.*, 1991, 65, 2267; *Chem. Abs.*: 116: 255415v.
61. a) BUSCHMANN, E. e ZEEH, B., *Justus Liebigs Ann.Chem*, 1979, 1585; b) DIETL, H.K. e BRANNOCK, K.C., *Tetrahedron Lett.*, 1973, 1273.
62. BRANDSTRÖM, A. e JUNGREN, U., *Tetrahedron Lett.*, 1972, 473.
63. a) BRANDSTRÖM, A. e JUNGREN, U., *Acta.Chem.Scand.*, 1969, 23, 3585; b) BRANDSTRÖM, A. e JUNGREN, U., *Acta.Chem.Scand.*, 1969, 23, 2536; c) BRANDSTRÖM, A. e JUNGREN, U., *Acta.Chem.Scand.*, 1971, 25, 1469.
64. a) TUNDO, P., MOLINARI, H., MONTANARI, F. e QUICI, S. *J.Am.Chem.Soc.*, 1979, 101, 3920; b) KIMURA, Y., KIRSZENSZTERJR, P., e REGEN, S. *J.Org.Chem.*, 1983, 48, 395.
65. a) HALPERN, M., SASSON, Y., e RABINOVITZ, M. *Tetrahedron*, 1982, 38, 3183; b) HALPERN, M., SASSON, Y., WILLNER, I. e RABINOVITZ, M. *Tetrahedron.Lett.*, 1981, 1719; c) MASON, D., MAGDASI, S., e SASSON, Y. *J.Org.Chem.*, 1990, 55, 2714; d) MERZ, A., e TOMADROGH, R., *J.Chem.Res.(S)*, 1977, 273, M3070.
66. KORNBLUM, N., BERRIGAN, P., e LE NOBLE, W., *J.Am.Chem.Soc.*, 1963, 85, 1141.
67. DÍEZ-BARRA, E., DIAZ, A., ARANDA, A., LA HOZ, A., MORENO, A. e SÁNCHEZ-VERDÚ, P., *J.Chem.Soc.Perkin Trans 1*, 1992, 2427.
68. DÍEZ-BARRA, E., DIAZ, A., ARANDA, A., LA HOZ, A., MORENO, A., MARTINEZ-MERINO, V., GONZALEZ, A., LOUPY, A., SANSOULET, J., PAUGAM, R., TORRES, J. e SÁNCHEZ-VERDÚ, P., *Tetrahedron*, 1997, 53 (10), 3659.

69. a) GORDON, A e FORD, R., *The Chemist's Companion Handbook of Practical Data, Techniques and References*, Wiley, New York, 1972, pag.63.
70. JÓNCZYK, A., MAKOSZA, M. e LUDWIKOW, M., *Rocz.Chem.*, 1973, 47, 89; *Chem. Abs.*: 79: 4959y.
71. a) BOUDEVILLE, M. A. e ABBAYES, H., *J.Org.Chem.*, 1972, 42, 4140; b) BOUDEVILLE, M. A. e ABBAYES, H., *Tetrahedron Lett.*, 1975, 32, 2727.
72. FUKUI, M., ENDO, Y. e OISHI, T., *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 1980, 28, 3639.
73. CANICIO, J., GINEBREDÁ, A. e CANELLIA, R., *Anal.Quim.Ser.C.*, 1985, 81, 181.
74. YOSHIKOZU, I. e EUCHIRO, M., *Kogaku Gijitsu, Kem Kyusho, Hokoku.*, 1985, 80(1), 41-46; *Chem. Abs.*: 104-5275u.
75. HEISZMAN, J., BITTER, I., HARSÁNYI, K. e TÖKE, L., *Synthesis.*, 1987, 738.
76. KOTHA, S. e BRAHMACHANG, E., *J.Org.Chem.*, 2000, 65, 1359.
77. O'DONNELL, M. J., BONIECE, J. M. e EARP, S. E., *Tetrahedron Lett.*, 1978, 30, 2641.
78. O'DONNELL, M. J., e ECKRICH, T. M., *Tetrahedron Lett.*, 1978, 47, 4625.
79. O'DONNELL, M. J., e ECKRICH, T. M., *Tetrahedron Lett.*, 1978, 47, 4625.
80. O'DONNELL, M. J., E., BENNETT, W. D., BRUDER, W. A., JACOBSEN, W. N., KNOTH, K., LECLEF, B., POLT, R. L., BORDWELL, F. G., MROZACK, S. R. e CRIPE, T.A., *J.Am.Chem.Soc.*, 1988, 110, 8520.
81. YAOZHONG, J., CHANGYOU, Z., DAIMO, C., YOUAN, M. e GUILAN, L., *Tetrahedron*, 1988, 44, 5343.
82. LÄNGSTRÖM, B., ANTONI, G., e FASTH, K., *J.Chem.Soc.Perkin Trans 1*, 1988, 3081.

83. a) GENÊT, J.P., UZIEL, J., TOUZIM, A. M., ROLAND, S., THORIMBERT, S. e TANIER, S., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 77-80; b) Stowasser, B., Budt, K.-H., Jian-Qi, L., Peyman, A., Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 6625; c) Huber, J. W., Gilmore, W. F., Robertson, L. W. *J. Med. Chem.*, 1975, 18, 106.
84. TAZALIS, D., e KNOCHEL, P., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 3685.
85. MILLER, A., *"Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry"*, Academic Press, INC, 1992, pag.35.
86. a) BORDWELL, F.G., *Acc.Chem.Res.*, 1988, 21, 456; b) BORDWELL, F.G. e FRIED, H. E., *J.Org.Chem.*, 1991, 56, 4218.
87. MEYER, R.B. e HAUSER, C. R., *J.Org.Chem.*, 1961, 26, 3696.
88. GASSMAN, P.G. e FOX, B. L., *J.Org.Chem.*, 1966, 31, 982.
89. MAKOSZA, M. e FEDORYNSKI, M., *Rocz.Chem.*, 1971, 45, 1861; *Chem. Abs.*: 76: 113013u.
90. TOROSYAN, G. O. e GEKCHYAN, G. G., *J.Org.Chem., USSR*, 1982, 18, 1423.
91. a) THALL, E., *J.Chem.Educ.*, 1996, 73, 481; b) HUTT, A. J. e TAN, S. C., *Drug*, 1996, 52, 1; c) WAINER, W., *Drug Stereochemistry Analytical Methods and Pharmacology*, 2^a ed.; Marcel Dekker, N.York, 1993.
92. a) DOLLING, U. H., DAVIS, P. e GRABOWSKI, E.J.J., *J.Am.Chem.Soc.*, 1984, 106, 446; b) WYMBERG, H., *Top.Stereochem.*, 1986, 16, 87; c) HUGHES, D.L., DOLLING, U. H, RYAN, K.M., SCHOENEWALDT, E.D. e GRABOWSKI, E.J.J., *J.Org.Chem.*, 1987, 52, 4742; d) DOLLING, U. H, GRABOWSKI, E.J.J e PINES, S.H., *Eur. Pat. Appl.*, 1984, 121872 : *Chem. Abstr.*, 102, 113080n; e) BHATTACHARYA, A. DOLLING, U. H, GRABOWSKI, E.J.J, KARADY, S., RYAN, K.M., e WEINSTOCK, L.M. *Angew. Chem. Int Ed.Engl.*, 1986, 25, 476.
93. O'DONNELL, M.J., BENNETT, W. D. e WU, S., *J.Am.Chem.Soc.*, 1989, 111, 2353.

94. O'DONNELL, M.J., CAVANAUGH, M. W., LIPKOWITZ, K. B. e BAKER, B., *J.Org.Chem.*, 1991, 56, 5181.
95. O'DONNELL, M.J. e WU, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, 3, 5, 591.
96. O'DONNELL, M.J., HUFFMAN, J.C. e WU, S., *Tetrahedron*, 1994, 50, 15, 4507.
97. ARAI, S., OKU, M., ISHIDA, T. e SHIORI, T., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 6785.
98. O'DONNELL, M. J., DELGADO, F., HOSTELLER, C. e SCHWESINGER, R., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 8775.
99. LYGO, B. e WAINWRIGHT, P.G., *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 49, 8595.
100. LYGO, B., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 1389.
101. LYGO, B., CROSBY, J. e PETERSON, J.A., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 1385.
102. a) LYGO, B., CROSBY, J., WAINWRIGHT, P.G e LOWDON, T.R., *Tetrahedron*, 2001, 57, 2391; b) LYGO, B., CROSBY, J., WAINWRIGHT, P.G e LOWDON, T.R., *Tetrahedron*, 2001, 57, 2403.
103. COREY, E.J., NOE, M.C. e XI, F., *J.Am.Chem.Soc.*, 1997, 119, 12414-12415.
104. COREY, E.J., NOE, M.C. e XI, F., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5347-5350.
105. HORIKAWA, M. BUSCH-PETERSON, J. e COREY, E. J., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 3843-3846.
106. COREY, E.J. e ZHANG, F., *Angew. Chem. Int Ed.Engl.*, 1999, 38, 1931.
107. HORIKAWA, M. BUSCH-PETERSON, J. e COREY, E. J., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 3843-3846.
108. DOLLING, U. H. e Merck and Co., *U.S.PATENT:4, 605, 761*, 1986.
109. LEE, THOMAS B.K. e WONG, G. S. K., *J.Org.Chem.*, 1991, 56, 872.

110. IMPERIALI, B. e FISHER, S.L., *J.Org.Chem.*, 1992, 57, 757.
111. DEHMLOW, E.V., SINGH, P. e HEIDER, J., *J.Chem.Res.,(S)* 1981, 292.
112. COREY, E.J., BO, Y. e BUSCH-PETERSEN, J., *J.Am.Chem.Soc.*, 1998, 120, 13000.
113. BELOKON, Y.N., KOCHETKOV, K. A., CHURKINA, T. D., IKONNIKOV, N. S., VYSKOCIL, S. e HENRI, B. K, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10, 1723-1728.
114. a) BELOKON, Y.N., KOCHETKOV, K. A., CHURKINA, T. D., IKONNIKOV, N. S., VYSKOCIL, S., PARMAR, V. S., LARIONOV, O.V., KUMAR, R. e HENRI, B. K, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 851-857; b) BELOKON, Y.N., KOCHETKOV, K. A., CHURKINA, T. D., IKONNIKOV, N. S., VYSKOCIL, S., PARMAR, V. S., LARIONOV, O.V., KUMAR, R., KAGAN, H.B. e SINGH, I., *J.Org.Chem.*, 2000, 65, 7041-7048.
115. MARUOKA, K., TAKASHI, M., KAMEDA, M., e TAKEUCHI, M., *J.Am.Chem.Soc.*, 2000, 122, 5228-5229.
116. BELOKON, Y.N., DAVIES, R. G. e NORTH, M., *Tetrahedron Lett.*, 2000, 0, 1-4.
117. MANABE, K., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5807-5810.
118. a) EVANS, J., *J.Clin.Pharmacol.*, 1996, 36, 75-155; b) GIORDNO, C., CASTALDI, G. CAVICCHIOLIE, S. e VILLA, M., *Tetrahedron*, 1989, 45 (13), 4243; c) SHISHIDO, K., YAMASHITA, A., HIROYA, K., FUKUMOTO, K. e KAMETANI, T., *J.Chem.Soc.Perkin Trans.1*, 1990, 469; d) KUMAR, A., SALUNKHE, R.V., RANE, R. A. e DIKE, S. Y., *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 1991, 485; e) BROWN, J., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, 3(12), 1551; f) AHN, K.H., JIN, C.S., KANG, D.H., SHIN, Y.S., KIM, J.S., HAN, D.S. e KIM, D.H. *J.Heterocyclic Chem.*, 1993, 46; g) CHAN, A. S., *Chemtech.*, 1993, 46; h) WAN, K.T. e DAVIS, M.E., *J.Catalysis*, 1995, 152, 25.
119. CHAN, A. S. *Chemtech.*, 1993, 46.

120. KUMAR, A., SALUNKHE, R.V., RANE, R. A. e DIKE, S., *J.Chem.Soc., Chem. Commun.*,1991, 485.
121. a) FUJI,K., NODE, M., TANAKA, F. e HOSOI, S., *Tetrahedron Lett.*,1989, 30(21), 2825; b) FUJI,K., NODE, M. e TANAKA, F., *Tetrahedron Lett.*,1990, 31(45), 6553.
122. BENTLEY, T.W., JONES, R.V.H., LARDER, A. H. e LOCK, S.J., *J.Chem.Soc., Chem. Commun.*,1994, 2309.
123. DEHMLOW, E.V. e LIPKA, B., *J.Chem.Res.(S)*.,1978, 310, (M), 4163.
124. LYGO, B., CROSBY, J., LOWDON, T.R., PETERSON, J.A., WAINWRIGHT, P. G., *Tetrahedron*, 2001, 57, 2403.
125. O'DONNELL, M.J., BENNETT, W.D. e WU, S., *J.Am.Chem.Soc.*, 1989, 111, 2353.
126. SILVA, Marco A., *“Estudo da Sulfanilação de Compostos Carbonílicos e Carboxílicos por Catálise de Transferência de Fase”*, *Dissertação de Mestrado*, Instituto de Química-USP, 1995.
127. BONNER, W.A., *J.Am.Chem.Soc.*, 1952, 195, 1034.
128. FEJFAR, J.L., *Tese de Doutorado*, IQ-USP, 2001.
129. a) ADAM, S., *Tetrahedron*, 1989, 45, 1409. b) WOODWARD,R.B., WENDLER, N. L. e BRUTSCHY, F. J., *J.Am.Chem.Soc.*, 1945, 67, 1425.
130. a) DRACH, B.S., DOLYUSHINA, Y.I., SINITSA, A.,D. e KIRSANOV, A.V., *J.Gen. Chem. URSS*, 1972, 42(6), 1235; b) DRACH, B.S., DOLYUSHINA, Y.I., SINITSA, A.,D. e KIRSANOV, A.V., *J.Gen. Chem. URSS*, 1972, 42(6), 776; c) BANFIELD, J.E., BROWN, G.H., DAVEY, F.H., DAVIES,W. e RAMSAY, T.H., *Australian, J.Sci, Res., Ser. A*, 1940, 330.
131. a) EVANS, D. e GREY, T.F., *J.Chem.Soc.*, 1965, 3006; b) WOODWARD, R.B., KOHMAN, T.P. e HARRIS, G.C., *J.Am.Chem.Soc.*, 1941, 63, 120; c) BACCHI, A., BONINI, A.,

- CARCELLI, F.F., LEPORATI, E., PELIZZI, C. e PELIZZI, G., *J.Chem.Soc., Dalton Trans.*, 1996, 2699.
132. PIRKLE, W.H., *J. Chromatogr.*, 1994, 666, 6.
133. PARKER, D., *Chem.Rev.*, 1991, 91, 1441.
134. TROST, B.M.; SALZMANN, T.N. e K.HIROI, *J.Am.Chem.Soc.*, 1976, 98, 4887.
135. CASEY, M.; LEONARD, J., LYGO, B., PROCTER, G.; *Advanced Practical Organic Chemistry*, 1st, 1990.
136. VOGEL, I.A.; *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 7th ed., 1989, Longman Scientific and Technical, New York.
137. PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W.L.F. e PERRIN, D.R., *Purification of Laboratory Chemistry*, Pergaman Press, Headington Hill Hall, Oxford, 1st, 1996.
138. FAWARQUE, J.F. e JUTAND A., *J.Organometal.Chem.*, 1979, 177, 273.
139. YUKAWAI, Y., TSUNO, Y. e SAWADA, M., *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 1966, 39, 2274.
140. a) KATAGIRI, N., KATO, T. e NAKANO, J., *Chem.Pharm.Bull.*, 1982, 30(7), 2440; b) TRUITT, P., MARK, D., LONG, L.M. e JEANES, J., *J.Am.Chem.Soc.*, 1948, 70, 4214.
141. a) SPASSOW, A., BACKAMAN, W.E. e KORMAN, J., *Organic Syntheses; coll., Vol.II*, 1955, 144; b) LEAKE, W.W. e LERINE, R., *J.Am.Chem.Soc.*, 1959, 81, 1627; c) BORDWELL, F.G. e FRIED, H.E., *J.Org.Chem.*, 1981, 46, 4327; d) BARTON, P., LAWS, A.P. e PAGE, M.I., *J.Chem.Soc. Perkin Trans.II*, 1994, 2021.
142. a) SPASSOW, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1942, 752, 779; b) BORDWELL, F.G. e FRIED, H.E., *J.Org.Chem.*, 1991, 56, 4218; c) SAMI, A., SHAWALI, A.,S. e BIECHLER, S., S., *J.Am.Chem.Soc.*, 1967, 89, 3020; d) SAIGO, K., MASAHIRO,U. e KIKUCHI, K., *Bull.Chem.Soc.Japan*, 1977, 50, 1863; e) CHANDRASEKAR, R. e

- VENKATASUBRAMANIAN, N., *J.Chem.Soc. Perkin Trans.II*, 1982, 1625.
143. a) PINNER, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1889, 22, 324; b) BLICHE, F.F., WRIGHT, W.B. e ZIENTY, M., F., *J.Am.Chem.Soc.*, 1941, 63, 2488; c) BADR, M.Z.A., ALY, M.M., FAHMY, A.M., *Can.J.Chem.*, 1980, 58, 1229.
144. MANN, D.L., HIMBERT, J. e HENG, L., *Bull.Soc.Chim.France*, 1950, 486.
145. a) VOGEL, I.A.; *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 7th ed., 1989, Longman Scientific and Technical, New York.; b) TAMURA, Y., CHOI, H.D., SHINDO, H. e HIROYUKI, I., *Chem.Pharm.Bull.*, 1982, 30(2), 915.
146. a) SMITH, P.A.S., *Org. Reaction*, 1964, 3, 366; b) CURTIUS, T. e THUSSEN, H., *J. Prakt. Chem.*, 1901, 2, 64, 314.
147. a) EVANS, D. e GREY, T.F., *J.Chem.Soc.*, 1965, 3006; b) WOODWARD, R.B., KOHMAN, T.P. e HARRIS, G.C., *J.Am.Chem.Soc.*, 1941, 63, 120; c) BACCHI, A., BONINI, A., CARCELLI, F.F., LEPORATI, E., PELIZZI, C. e PELIZZI, G., *J.Chem.Soc., Dalton Trans.*, 1996, 2699.
148. a) MOUREU, C. e MIGNONAC, G., *Compt.Rend.*, 1903, 156, 1801; b) PICKARD, P.L. e TOLBERT, T.L., *Organic Syntheses, Collect.*, 1973, Vol.5, 520.
149. a) DRACH, B.S., DOLYUSHINA, Y.I., SINITSA, A.,D. e KIRSANOV, A.V., *J.Gen. Chem. URSS*, 1972, 42(6), 1235; b) DRACH, B.S., DOLYUSHINA, Y.I., SINITSA, A.,D. e KIRSANOV, A.V., *J.General Chemistry of the URSS*, 1972, 42(6), 776; c) BANFIELD, J.E., BROWN, G.H., DAVEY, F.H., DAVIES, W. e RAMSAY, T.H., *Australian, J.Sci, Res. A1*, 1940, 330.
150. a) GELDEREN, H.V., MAYER, J.M., CELLAMARE, S. e TESTA, B., *Chirality*, 1994, 6, 11; b) PICCOLO, O., AZZENA, O., MELLONI, G., VALOTI, E., *J.Org.Chem.*, 1991, 56, 183.

INSTITUTO DE QUÍMICA

***“Estudo da C-alquilação de Derivados Funcionais
de Ácidos Arilacéticos por Catálise de
Transferência de Fase”***

ANEXOS 1-13

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

Marco Antonio da Silva

18/12/2001

Derivados Funcionais de Ácidos Arilacéticos

Tabela de deslocamento químico dos prótons metilênicos dos substratos de (24)-(34).

Substrato	$\delta_{\text{CH}_2}(\text{ppm})/\text{TMS}$
(24)	3,60
(25)	3,86
(26)	3,50
(27)	4,89
(28)	4,30
(29)	4,90
(30)	3,65
(31)	4,09
(32)	3,56
(33)	4,08
(34)	4,10

Current Data Parameters
NAME proton47
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 980429
Time 9.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP1 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 24
DS 0
SINH 4084.957 Hz
FIDRES 0.124663 Hz
AQ 4.0106533 sec
RG 362
DM 122.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
P1 10.85 usec
DE 6.00 usec
SF01 300.1314349 MHz
NUC1 1H
PL1 1.00 dB

F2 - Processing Parameters
SI 16384
SF 300.1300082 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 22.00 cm
F1P 9.000 ppm
F1 2701.17 Hz
F2P -0.500 ppm
F2 -150.07 Hz
PPHCH 0.43182 ppm/cm
HZCH 129.50159 Hz/cm

Anexo 1: Espectro de RMN de ^1H do composto (25a')

Anexo 1a: Espectro de RMN de ^1H do composto (25a')

Current Data Parameters
NAME Carbono16
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 980429
Time 9.41
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 4657
DS 0
SWH 19607.844 Hz
FIDRES 0.596384 Hz
AQ 0.8356340 sec
RG 32768
DM 25.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D12 0.0002000 sec
PL13 21.00 dB
O1 1.00000000 sec
CPOPRG2 waltz16
PCPD2 109.00 usec
SF02 300.1312005 MHz
NUC2 ¹H
PL2 0.00 dB
PL12 21.00 dB
P1 7.90 usec
DE 6.00 usec
SF01 75.4757720 MHz
NUC1 ¹³C
PL1 4.00 dB
D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677466 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 22.00 cm
F1P 230.000 ppm
F1 17357.58 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -754.68 Hz
PPMCM 10.90909 ppm/cm
HZCM 823.28448 Hz/cm

Anexo 1b: Espectro de RMN de ¹³C do composto (25a')

Anexo 1c: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (25a')

Anexo 2: Espectro de RMN de ^1H do composto (26a)

Anexo 2a: Espectro de RMN de ^1H do composto (26a)

Anexo 2b: Espectro de RMN de ^1H do composto (26a)

Anexo 2c: Espectro de RMN de ¹H do composto (26a)

Anexo 3: Espectro de RMN de ¹H do composto (27a)

Anexo 4: Espectro de RMN de ^1H do composto (28a)

Anexo 4a: Espectro de RMN de ¹H do composto (28a)

Anexo 4b: Espectro de RMN de ^1H do composto (28a)

Anexo 4c: Espectro de RMN de ¹H do composto (28a)

Anexo 4d: Espectro de RMN de ¹H do composto (28a)

Anexo 4e: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (28a)

Current Data Parameters
 NAME: MarCOA
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 500000
 Time: 22.32
 INSTRUM: spect
 PULPROG: 5 mm Dual 13
 ZG30: 2830
 TE: 65536
 SOLVENT: COC13
 NS: 32
 DS: 0
 SWH: 3472.222 MHz
 FIDRES: 0.052982 MHz
 AQ: 9.4372339 sec
 RG: 362
 DQ: 144.000 usec
 DE: 6.00 usec
 TE: 300.0 K
 C1: 1.50000000 sec
 P1: 8.70 usec
 DE: 6.00 usec
 SF01: 500.1314656 MHz
 NUC1: 1H
 P1: 1.00 sec

F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 500.1300071 MHz
 NCU: 64
 SE: 0
 LE: 0.30 MHz
 BE: 0
 PC: 1.00

1D NMR plot parameters
 SI: 32768
 SF: 500.1300071 MHz
 NCU: 64
 SE: 0
 LE: 0.30 MHz
 BE: 0
 PC: 1.00

1D NMR plot parameters
 SI: 32768
 SF: 500.1300071 MHz
 NCU: 64
 SE: 0
 LE: 0.30 MHz
 BE: 0
 PC: 1.00

Anexo 5: Espectro de RMN de ¹H do composto (30a)

Anexo 5a: Espectro de RMN de ^1H do composto (30a)

Anexo 5b: Espectro de RMN de ^1H do composto (30a)

Anexo 5c: Espectro de RMN de ¹³C do composto (30a)

Current Data Parameters
NAME Marcoa.
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 5.38
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dui1 13
PULPROG zg30
TO 65536
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 0
SWH 3472.222 Hz
FIDRES 0.052882 Hz
AQ 9.4372339 sec
RG 181
DM 144.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
O1 1.5000000 sec
P1 8.70 usec
DE 6.00 usec
SF01 300.1314656 MHz
NUC1 1H
PL1 1.00 dB

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 300.1300124 MHz
MDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 22.50 cm
F1P 10.000 ppm
F1 3001.30 Hz
F2P -0.500 ppm
F2 -150.07 Hz
PPMCH 0.46667 ppm/cm
HZCM 140.06067 Hz/cm

Anexo 6: Espectro de RMN de ^1H do composto (30b)

Anexo 6a: Espectro de RMN de ^1H do composto (30b)

Anexo 6b: Espectro de RMN de ^1H do composto (30b)

Current Data Parameters
NAME MacroA.
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
Time 3.09
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm DUA1 13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 2937
DS 4
SWH 22675.736 Hz
FIDRES 0.346004 Hz
AQ 1.4451188 sec
RG 32768
DH 22.050 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D12 0.0002000 sec
PL13 22.00 dB
D1 1.50000000 sec
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 105.00 usec
SF02 300.1312005 MHz
NUC2 1H
PL2 0.00 dB
PL12 22.00 dB
P1 7.70 usec
DE 6.00 usec
SF01 75.4767751 MHz
NUC1 13C
PL1 4.00 dB
D11 0.0300000 sec

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 75.4677486 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters

CX 22.50 cm
F1P 260.000 ppm
F1 19621.62 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -754.68 Hz
PPMCH 12.00000 ppm/cm
HZCM 905.61304 Hz/cm

172.701
142.764
142.470
139.800
139.774
129.449
129.169
128.776
128.516
128.300
128.155
127.806
127.099
126.416
126.065
77.456
77.235
77.033
76.610
52.108
41.845

Anexo 6c: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (30b)

Anexo 6d: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (30b)

Anexo 6e: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (30b)

Current Data Parameters
 NAME HarcoA.
 EXPNO 19
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 8.09
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dui 13
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 64
 DS 0
 SW 3342.246 Hz
 FIDRES 0.050699 Hz
 AQ 9.8042355 sec
 RG 128
 DA 149.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.50000000 sec
 P1 8.70 usec
 DE 6.00 usec
 SFC1 300.131975 MHz
 NUC1 1H
 PL1 1.00 dB

F2 - Processing parameters
 S1 32768
 SF 300.1300217 MHz
 MD 0
 SE 0
 LE 0.30 Hz
 GE 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 C1 22.50 cm
 F1 10.000 cm
 F2 300.130 Hz
 F3 -0.500 cm
 F4 -150.07 Hz
 PRACH 0.45567 cm/cm
 HZCM 140.06068 Hz/cm

Anexo 7: Espectro de RMN de ^1H do composto (31)

Anexo 7a: Espectro de RMN de ^1H do composto (31)

Current Data Parameters
NAME MarCOA.
EXPNO 7
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 12.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TO 65536
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 0
SWH 3472.222 Hz
FIDRES 0.052982 Hz
AQ 9.4372339 sec
RG 57
DM 144.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.50000000 sec
P1 8.70 usec
DE 6.00 usec
SF01 300.1314656 MHz
NUC1 1H
PL1 1.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300287 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 22.50 cm
F1P 10.000 ppm
F1 3001.30 Hz
F2P -0.500 ppm
F2 -150.07 Hz
PPMCH 0.46667 ppm/cm
HZCM 140.06068 Hz/cm

Anexo 8: Espectro de RMN de ^1H do composto (31a)

Anexo 8a: Espectro de RMN de ^1H do composto (31a)

Anexo 8b: Espectro de RMN de ^1H do composto (31a)

Anexo 8c: Espectro de RMN de ¹³C do composto (31a)

Anexo 8d: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (31a)

Anexo 9a: Espectro de RMN de ¹H do composto (31b)

Anexo 9b: Espectro de RMN de ^1H do composto (31b)

Anexo 9c: Espectro de RMN de ^1H do composto (31b)

NAME Marcda
EXPNO 5
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 7.21
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 2935
DS 4
SWH 22675.735 Hz
FIDRES 0.345004 Hz
AQ 1.4451188 sec
RG 32768
DM 22.050 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D12 0.0002000 sec
PL13 22.00 dB
D1 1.50000000 sec
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 105.00 usec
SF02 300.1312005 MHz
NUC2 ¹H
PL2 0.00 dB
PL12 22.00 dB
P1 7.70 usec
DE 6.00 usec
SF01 75.4767751 MHz
NUC1 ¹³C
PL1 4.00 dB
D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 22.50 cm
F1P 260.000 ppm
F1 19621.62 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -754.66 Hz
PPMCK 12.00000 ppm/cm
HZCM 905.61304 Hz/cm

Anexo 9d: Espectro de RMN de ¹³C do composto (31b)

Anexo 9e: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (31b)

Current Data Parameters
NAME NarcoA
EXPNO 9
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 1.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 0
SWH 3342.246 Hz
FIDRES 0.050999 Hz
AQ 9.8042355 sec
RG 256
DN 149.600 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.50000000 sec
DE 6.00 usec
SF01 300.1313975 MHz
NUC1 1H
PL1 1.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300085 MHz
WDW EN
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 22.50 cm
F1P 10.000 ppm
F1 3001.30 Hz
F2P -0.500 ppm
F2 -150.07 Hz
PPMCM 0.46667 ppm/cm
HZCM 140.06067 Hz/cm

0.00001
1.64680
2.69544
4.09164

6.90204
6.92367
6.92812
7.21167
7.21796
7.24020
7.25225
7.27208
7.27659
7.33984
7.34515
7.36420
7.36645
7.37261
7.39388
7.51050
7.51574
7.53894

Anexo 10: Espectro de RMN de ¹H do composto (33)

Anexo 10a: Espectro de RMN de ^1H do composto (33)

Anexo 10b: Espectro de RMN de ^1H do composto (33)

Current Data Parameters
 NAME MarCoA
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 1.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TO 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 4033
 DS 4
 SMH 22675.736 Hz
 FIDRES 0.346004 Hz
 AQ 1.4451188 sec
 RG 32768
 DM 22.050 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.00002000 sec
 PL13 22.00 dB
 D1 1.50000000 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 105.00 usec
 SF02 300.1312005 MHz
 NUC2 ¹H
 PL2 0.00 dB
 PL12 22.00 dB
 P1 7.70 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 75.4767751 MHz
 NUC1 ¹³C
 PL1 4.00 dB
 D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677504 MHz
 MDW EM
 SS8 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 22.50 cm
 F1P 260.000 ppm
 F1 19621.62 Hz
 F2P -10.000 ppm
 F2 -754.68 Hz
 PPMCM 12.00000 ppm/cm
 HZCM 905.61304 Hz/cm

173.650
 160.334
 138.291
 135.870
 135.784
 130.276
 129.555
 129.466
 128.673
 128.626
 128.581
 128.287
 128.184
 126.459
 77.424
 77.203
 77.001
 76.578
 41.525
 36.066

Anexo 10c: Espectro de RMN de ¹³C do composto (33)

Anexo 10d: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (33)

Anexo 11a: Espectro de RMN de ^1H do composto (34)

Current Data Parameters
 NAME Mar-04
 EXPNO 12
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 2.23
 INSTRUM spect
 PROBD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TO 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 2336
 DS 4
 SMH 22675.736 Hz
 FIDRES 0.346004 Hz
 AQ 1.445188 sec
 RG 23170.5
 DM 22.050 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 0.50002000 sec
 PL13 22.00 dB
 D1 1.50000000 sec
 CPROG22 waltz16
 PCPD2 105.00 usec
 SF02 300.1312005 M-2
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 22.00 dB
 P1 7.70 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 75.4767751 M-2
 NUC1 13C
 PL1 4.00 dB
 D1 0.23000000 sec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.467525 M-2
 AQ 0
 SSF 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F2 NMR plot parameters
 CH 22.50 cm
 F1P 260.000 cm
 F1 15621.62 Hz
 F2P -10.000 cm
 F2 -754.68 Hz
 PPM 12 00000 cm/cm
 -ZCM 505.61304 Hz/cm

Anexo 11b: Espectro de RMN de ¹³C do composto (34)

Anexo 11c: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (34)

Anexo 12a: Espectro de RMN de ¹H do composto (33a)

Anexo 12b: Espectro de RMN de ^1H do composto (33a)

Current Data Parameters
 NAME Marc0A
 EXPNO 14
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 500000
 Time 5.56
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TO 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1719
 DS 4
 SMH 22675.736 Hz
 FIDRES 0.346004 Hz
 AQ 1.445188 sec
 RG 23170.5
 DN 22.050 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.00002000 sec
 PL13 22.00 dB
 D1 1.50000000 sec
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 105.00 usec
 SF02 300.1312005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 22.00 dB
 P1 7.70 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 75.4767751 MHz
 NUC1 13C
 PL1 4.00 dB
 D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677518 MHz
 NDM EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 22.50 cm
 F1P 260.000 ppm
 F1 19621.62 Hz
 F2P -10.000 ppm
 F2 -754.68 Hz
 PPMCH 12.00000 ppm/cm
 HZCM 905.61304 Hz/cm

Anexo 12c: Espectro de RMN de ¹³C do composto (33a)

Anexo 12d: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (33a)

0.0002

7.4840
7.3361
7.3267
7.3216
7.3121
7.2861
7.2723
7.2650
7.2515
7.2358
7.2149
7.2110
7.1853
7.1003
7.0940
7.0834
7.0772
6.7012
6.5090
6.4851
5.2455
4.9520
4.9319
4.9210
4.9010
4.8026
4.7500
3.9278
3.8752
3.7054
3.6743
3.6500
3.6289
3.1139
3.0938
3.0684
3.0484
2.1466
1.6387

Current Data Parameters
NAME MarcDA.
EXPNO 15
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 500000
Time 22.53
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 0
SWH 3342.245 Hz
FIDRES 0.050999 Hz
AQ 9.8042355 sec
RG 128
DM 149.600 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.50000000 sec
P1 8.70 usec
DE 6.00 usec
SF01 300.1313975 MHz
NUC1 1H
PL1 1.00 dB

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300193 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 22.50 cm
F1P 10.000 ppm
F1 3001.30 Hz
F2P -0.500 ppm
F2 -150.07 Hz
PPMCH 0.46567 ppm/cm
HZCH 140.06057 Hz/cm

Anexo 13: Espectro de RMN de ¹H do composto (34a)

Anexo 13a: Espectro de RMN de ^1H do composto (34a)

Anexo 13b: Espectro de RMN de ^1H do composto (34a)

Current Data Parameters
 NAME MarCOA
 EXPNO 16
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 500000
 Time 8.09
 INSTRUM spect
 PROBD 5 mm Dual 13
 PULPROG zgpg30
 TO 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 2500
 DS 4
 SMH 22675.736 Hz
 FIDRES 0.346004 Hz
 AQ 1.4451188 sec
 RG 23170.5
 DN 22.050 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D12 0.0002000 sec
 PL13 22.00 dB
 D1 1.50000000 sec
 CPOPRG2 waltz16
 PCPD2 105.00 usec
 SF02 300.1312005 MHz
 NUC2 1H
 PL2 0.00 dB
 PL12 22.00 dB
 P1 7.70 usec
 DE 6.00 usec
 SF01 75.4767751 MHz
 NUC1 13C
 PL1 4.00 dB
 D11 0.03000000 sec

F2 - Processing parameters

SI 32768
 SF 75.4677539 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters

CX 22.50 cm
 F1P 260.000 ppm
 F1 19621.62 Hz
 F2P -10.000 ppm
 F2 -754.68 Hz
 PPMCM 12.00000 ppm/cm
 HZCM 905.61304 Hz/cm

174.813
 164.381
 140.288
 140.032
 130.377
 129.709
 129.320
 128.796
 128.766
 128.517
 128.395
 128.353
 128.148
 128.010
 127.972
 127.440
 126.807
 126.754
 125.941
 77.425
 77.205
 77.002
 76.579
 50.591
 48.956
 39.588

Anexo 13c: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (34a)

Anexo 13d: Espectro de RMN de ^{13}C do composto (34a)