BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo
t: 19.627

Recebido em 20/02/02
F. L.

NÃO LIACS

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

**“RESOLUÇÃO CINÉTICA EM REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO
NUCLEOFÍLICA MEDIADAS POR CATALISADORES
POR TRANSFERÊNCIA DE FASE DERIVADOS DA
EFEDRINA, CINCHONINA, CINCHONIDINA E QUININA.”**

JOSÉ LUIZ FEJFAR
Tese de doutorado

PROF^a. DR^a. LILIANA MARZORATI
ORIENTADORA

SÃO PAULO

2001

DEDALUS - Acervo - CQ

30100003894

Ficha Catalográfica

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

F297r Fejfar, José Luiz
Resolução cinética em reações de substituição nucleofílica
mediadas por catalisadores por transferência de fase derivados da
efedrina, cinchonina, cinchonidina e quinina. / José Luiz Fejfar.
-- São Paulo, 2001.
168p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de
São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Marzorati, Liliana

1. Catálise por transferência de fase: Química orgânica I. T.
- II. Marzorati, Liliana, orientador.

547.1395 CDD

***“Resolução Cinética em Reações de Substituição
Nucleofílica Mediadas por Catalisadores por
Transferência de Fase Derivados da Efedrina,
Cinchonina, Cinchonidina e Quinina”***

JOSÉ LUIZ FEJFAR

***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.***

Aprovado por:

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

Prof. Dr. JOÃO VALDIR COMASSETO
IQ - USP

Prof. Dr. JOSEF WILHELM BAADER
IQ - USP

Prof. Dr. JOSÉ RICARDO ROMERO
FFCL – RP – USP

Prof. Dr. PAULO JOSÉ SAMENHO MORAN
IQ – UNICAMP

SÃO PAULO
17 DE ABRIL 2001.

Ao meu Pai Alexandre:

***agradeço pelo incentivo à curiosidade e
ao estudo.***

***À minha Mãe Conceição, uma rosa colhida por Deus dos
jardins desta terra:***

***agradeço pelo carinho e dedicação de
sempre quando ao seu lado.***

***Ao meu Irmão Alexandre (Jr.) , aos Sobrinhos Erick, Rick, Luís
Henrique e Alexandre (Neto) por fazerem minha vida ser mais
dinâmica.***

Dedico aos meus Pais e familiares esta tese.

Agradeço à Profa. Dra. Liliana Marzorati pela paciência, dedicação e entusiasmo de sempre. Tenho certeza de que aprendi muito sob sua batuta minha cara maestrina e agradeço a Sra. a oportunidade de incluir alguns acordes nesta grande sinfonia da ciência.

Agradecimentos:

Ao pessoal da Central Analítica do IQ/USP, pelas análises realizadas. Muito obrigado: Roque, Malta, Rute, Fernando, Luzia, Míriam, Márcio, Alessandra, Arthur, Alfred, Luciana, Neuzinha e Adriana.

A todo o pessoal do laboratório, pelos bons e maus momentos durante nossa árdua tarefa de fazer ciência.

À Profa. Blanka Wladslaw, exemplo de vida dedicada à ciência.

Ao Prof. Cláudio Di Vitta pelos conselhos e pela colaboração de sempre e ainda pela amizade.

À Patrícia, Marcão, Marquinhos, Marcelo, Angélica, Chico, Regina Neves, Fernando Perna, Solange, Mauro, Neuzinha, Fabinho, Biágio e Claudinho pela amizade e compreensão nos momentos em que fui mais chato do que deveria.

Ao Zaim por ter conseguido aquele aparelho de CLAE para uso de nosso grupo e também pela amizade. Obrigado.

À Mirta, ao Lee e ao Marcelo do laboratório do Prof. Paulo Olivato pela amizade e pelo apoio quando necessário.

À Sandra Gomes, Laerte e Nilza pela amizade e paciência.

Aos alunos e estagiários que me fizeram pensar em melhores maneiras de explicar os conceitos da química. Particularmente ao Marco e a Nadine meus estagiários durante algum tempo de meu doutoramento e aos alunos das Ciências Moleculares e da Escola de Engenharia Mauá.

A todos os demais amigos do Instituto de Química da USP: Yoshinori, Maurício (Guarabira), Alfredinho, Makoto, Sérgio, Fátima e Hector, Jorge, Rodrigo, Luís Geraldo, Brolo, Marco Aurélio, Lúcia e Norberto e outros que minha péssima memória para nomes resolveu omitir. Desculpas sinceras!!!

Aos amigos do I.O. da USP: Satie, Eliete, Rosa, Prof. Rolf e Márcia.

Ao Prof. Dr. João Valdir Comassetto e ao pessoal do bloco 11 superior pela ajuda de sempre.

Aos professores do bloco 5: Prof. Dr. Paulo Olivato, Profa. Dra. Sandra guerreiro, Prof. Dr. Hans Vietler e Profa. Dra. Vera Lúcia Pardini pelo empréstimo de materiais e reagentes e pela convivência.

À Profa. Dra. Vitória K. L. Osório pela oportunidade de trabalho com antocianinas, pelo primeiro contato com pesquisa científica.

À Profa. Wanda de Oliveira, Prof. Geraldo Vicentini e Profa. Lea Barbieri Zinner pela minha iniciação científica, pelo meu primeiro trabalho científico publicado e ainda pela orientação.

Às Profas. Dras. Antônia Tavares do Amaral e Vera Lúcia Pardini pelos primeiros contatos com a pesquisa em química orgânica.

Ao Prof. Dr. Timothy Brockson pela utilização do polarímetro digital na UFSCar.

Ao pessoal da Escola de Engenharia Mauá, em particular ao Prof. Antônio Machado Fonseca Neto pela amizade e pelo convívio saudável no ambiente de trabalho.

Ao CNPq pelas bolsas concedidas.

Eu fui criança num tempo de esperança. Queria ser cientista desde os primeiros dias de escola. O momento que marcou essa vontade foi quando entendi pela primeira vez que as estrelas são sóis poderosos, quando comecei a compreender que elas devem estar tremendamente distantes para surgirem como simples pontos de luz no céu. Nem sei se já conhecia a palavra “ciência” naquele tempo ... Eu estava seduzido pelo esplendor do Universo, deslumbrado pela perspectiva de compreender como as coisas realmente funcionam, de ajudar a revelar mistérios profundos ...

Não explicar ciência me parece perverso. Quando alguém está apaixonado, quer contar a todo mundo.

Carl Sagan em O mundo assombrado pelos demônios

ÍNDICE

Símbolos e abreviaturas.....	I
Resumo.....	II
Summary.....	III

CAPÍTULO I. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE CATÁLISE POR TRANSFERÊNCIA DE FASE (CTF)

I.1. Desenvolvimento histórico e atualidade.....	01
I.2. Breves considerações mecanísticas.....	03
I.3. Variáveis que influenciam o processo de catálise por transferência de fase.....	07
I.4. O Sistema bifásico sólido-líquido.....	11
I.5. Catalisadores aquirais.....	13
I.6. Catalisadores quirais.....	17
I.7. Estabilidade dos catalisadores de transferência de fase	22
I.8. Indução assimétrica em catálise por transferência de fase.....	25
I.8.1. Reduções.....	28
I.8.2. Reações de alquilação.....	30
I.8.3. Reações de adição de Michael.....	38
I.8.4. Reações de epoxidação.....	42
I.8.5. Reações de substituição nucleofílica alifática em que o eletrófilo possui um centro estereogênico.....	44

CAPÍTULO II – RESULTADOS E DISCUSSÃO

II.1 – Objetivos do presente trabalho.....	56
II.2 – Preparação dos compostos utilizados neste trabalho.....	58
II.2.1 – Preparação dos substratos halogenados.....	58
II.2.2 – Preparação do fenilmercapteto de sódio.....	62
II.2.3 – Catalisadores de transferência de fase.....	62

II.3 – Estudo das reações de substituição nucleofílicas.....	63
II.3.1 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a (±)-3-bromo-ftalida (1).....	64
II.3.2 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a (±)-α-bromo-1-indanona (2).....	80
II.3.3 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a (±)-3-cloro-2-fenil-1-isoindolinona (3).....	83
II.3.4 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a (±)-α-cloro-α-fenil-acetofenona (4).....	87
II.3.5 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a (±)-α-bromo-N,N-difenil-fenilacetamida (5).....	90
II.3.6 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a (±)-α-bromo-N,N-dietil-fenilacetamida (6).....	96
II.4 – Conclusões.....	99

CAPÍTULO III – PARTE EXPERIMENTAL

III.1 – Instrumentos, solventes e reagentes.....	101
III.1.1. – Instrumentos.....	101
III.1.2 – Solventes e reagentes.....	102
III.2 – Preparação do feniltiolato de sódio.....	103
III.3 – Preparação dos substratos halogenados.....	104
III.3.1. – Preparação da (±)-3-bromo-ftalida ou (±)-3-bromo-isobenzofuranona (1).....	104
III.3.2. – Preparação da (±)-α-bromo-1-indanona (2).....	105
III.3.3 – Preparação da (±)-3-cloro-N-fenil-1-isoindolinona (3).....	106
III.3.4. – Preparação da (±)-α-cloro-α-fenil-acetofenona (4).....	107
III.3.5. – Preparação da (±)-α-bromo-N,N-difenil-fenilacetamida (5).....	108
III.3.6. – Preparação da (±)-α-bromo-N,N-dietil-fenilacetamida (6).....	110
III.4 – Preparação de catalisadores de transferência de fase quirais.....	111
III.4.1 – Preparação do Brometo de N-propil-quinínio.....	111

III.5 – Reações de substituição nucleofílicas.....	112
III.5.1 – Preparação da 3-fenilsulfanil-ftalida (7).....	113
III.5.1.1 – Preparação da 3-fenilsulfanil-ftalida (7) de acordo com o método A.....	113
III.5.1.2 – Preparação da 3-fenilsulfanil-ftalida (7) de acordo com o método B.....	114
III.5.1.3 – Resolução da 3-fenilsulfanil-ftalida (7) por meio de recristalização.....	115
III.5.1.4 – Testes de racemização da 3-fenilsulfanil-ftalida (7) com excesso enantiomérico de 10%.....	115
III.5.2 – Preparação da α -fenilsulfanil-1-indanona (8) (método A).....	115
III.5.3 – Preparação da 3-fenilsulfanil-N-fenil-1-isoindolinona (9) (método A).....	117
III.5.4 – Preparação da α -fenilsulfanil- α -fenil-acetofenona (10) (método A).....	118
III.5.5 – Preparação da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11).....	120
III.5.5.1 – Preparação da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11) (método A).....	121
III.5.5.2 – Preparação da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11) (método B).....	121
III.5.6 – Preparação da α -fenilsulfanil-N,N-dietil-fenilacetamida (12) (método A).....	121
III.6 – Métodos para a determinação do excesso enantiomérico.....	122
III.6.1 – Determinação do excesso enantiomérico da 3-fenilsulfanil-ftalida (7).....	123
III.6.1.1 – Determinação do excesso enantiomérico da 3-fenilsulfanil-ftalida (7) usando-se CLAE	123
III.6.1.2 – Determinação do excesso enantiomérico da 3-fenilsulfanil-ftalida (7) usando-se RMN- ^1H	124
III.6.2 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-1-indanona (8).....	125
III.6.2.1 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-1-indanona (8) por RMN de ^1H	125
III.6.3 – Determinação do excesso enantiomérico da 3-fenilsulfanil-N-fenil-1-isoindolinona (9).....	126
III.6.3.1 – Determinação do excesso enantiomérico da 3-fenilsulfanil-N-fenil-1-isoindolinona (9) por RMN de ^1H	126
III.6.4 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil- α -fenil-acetofenona (10).....	127

III.6.5 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11).....	127
III.6.5.1 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11) por CLAE	127
III.6.5.2 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11) por NMR- ^1H	128
III.6.6 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-N,N-dietil-fenilacetamida (12).....	129
III.6.6.1 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-N,N-dietil-fenilacetamida (12) por RMN de ^1H	129
III.6.7 – Determinação dos excessos enantioméricos dos substratos halogenados.....	129

ANEXOS

I. Referências bibliográficas.....	130
II. Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C	134
III. Espectros de RMN de ^1H usando-se reagente de deslocamento quiral (sulfeto 7).....	158
IV. Deduções das expressões matemáticas para o cálculo do fator de seletividade.....	165
Curriculum Vitae.....	168

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

α_D^t (solvente, x g/100mL) – rotação óptica nas condições indicadas
 δ – deslocamento químico
 η – rendimento químico
 ϕ – C_6H_5
aq. – aquoso
C – grau de conversão (C entre zero e um)
RMN de ^{13}C – ressonância magnética nuclear de carbono 13
cat* – indica o uso de catalisador quiral
CLAE – cromatografia líquida de alta eficiência
CTF – catálise por transferência de fase
d – dubleto (RMN)
dd – duplo dubleto (RMN)
dq – duplo quarteto (RMN)
e.d. – excesso diastereomérico
e.e. – excesso enantiomérico
RMN de 1H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio
Ind⁻ – enolato da indanona
 k_{inv} – constante de velocidade de racemização ou epimerização
 k_R – constante de velocidade do enantiômero *R*
 k_S – constante de velocidade do enantiômero *S*
m – multiplete (RMN)
p.e. ponto de ebulição
p.f. – ponto de fusão
p.o. – pureza óptica
 Q^+ – cátion de amônio ou fosfônio
q – quarteto (RMN)
qt – quinteto (RMN)
rpm – rotações por minuto
s – fator de estereosseletividade
s – singleto (RMN)
sl – singleto largo (RMN)
t – tripleto (RMN)
td – tripleto duplicado (RMN)
ttt – triplo triplo tripleto (RMN)
t.amb. – temperatura ambiente (aproximadamente 27 °C)
TEBA – cloreto de trietilbenzilamônio
TMS – tetrametilsilano
V – velocidade de dada reação
X⁻ – íon haleto

RESUMO

Neste trabalho foram estudadas reações de substituição nucleofílica alifática de seis substratos halogenados, na presença de sais quaternários de amônio quirais (catalisadores por transferência de fase), derivados de alcalóides naturais.

O sistema usado durante os trabalhos foi o sólido-líquido, sendo utilizado o tolueno como solvente do substrato halogenado. Os eletrófilos escolhidos para este trabalho foram, em sua grande maioria, compostos halogenados na posição alfa à carbonila e o nucleófilo foi o fenilmercapteto de sódio. A estrutura do substratos, as condições de reação e o tipo de catalisador foram variados visando-se avaliar qual a melhor condição de interação entre o catalisador e o substrato, usando-se como parâmetro comparativo o excesso enantiomérico obtido em cada caso. Os substratos foram também colocados para reagir na ausência de catalisador (“branco de reação”) para avaliar a possibilidade de haver reações não catalisadas competindo com a reação enantiosseletiva. Tais reações diminuiriam a enantiosseletividade do processo, o que tornou imprescindível determinar sua extensão.

Métodos de análise do excesso enantiomérico dos produtos de reação obtidos, por CLAE utilizando fase estacionária quiral e/ou RMN de ^1H na presença de reagentes de deslocamento quirais, foram desenvolvidos para cada caso.

Os resultados experimentais permitiram propor e discutir um modelo de associação catalisador/tiolato/eletrófilo, baseado em interações do tipo π - π e ligação de hidrogênio.

SUMMARY

The main focus of the present work was the investigation of some aliphatic nucleophilic substitution reactions of halogenated compounds in the presence of chiral phase transfer catalyst, in a solid-liquid two phase system, using toluene as solvent.

Most electrophiles were carbonylic or carboxylic derivatives bearing a halogen atom in the α -position to the carbonyl group. As for the nucleophile, sodium thiophenolate was employed in all reactions. Factors such as molecular structure of the electrophile, reaction conditions and catalyst were varied in order to optimize product enantiomeric excesses, and to gain an insight into the mode of action of the chiral catalyst in the kinetic resolution. In all cases blank experiments in the absence of the catalyst were performed, considering the possibility of a competitive uncatalyzed reaction as being responsible for lower enantiomeric excesses.

Methods for determining the enantiomeric excess, based on HPLC and/or ^1H -NMR, were developed for each specific product.

The mechanistic and geometrical factors responsible for the kinetic resolution are analyzed in each case. The structure of the catalyst/thiolate/electrophile is discussed in terms of hydrogen bonding and π - π interactions.

CAPÍTULO I. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE

CATÁLISE POR TRANSFERÊNCIA DE FASE (CTF)

I.1. Desenvolvimento histórico e atualidade:

O termo catálise por transferência de fase se refere à reação que ocorre entre substâncias químicas presentes em duas ou mais fases e em que um catalisador transporta um reagente de uma fase para outra. Os casos mais comuns são os de sais inorgânicos, dissolvidos em meio aquoso ou em estado sólido, reagindo com outras substâncias em meio orgânico. O termo foi cunhado por Starks ¹⁻³, substituindo expressões tais como “reações catalíticas em duas fases” ou “alquilações catalíticas de ânions”, utilizadas por Makosza em várias de suas publicações ⁴⁻⁹.

O desenvolvimento da catálise por transferência de fase deve ser atribuído principalmente a Starks ², M. Makosza ⁴⁻⁹ e Brändström ¹⁰⁻¹¹, que iniciaram os estudos da nova técnica ainda nos anos 60. Embora sejam encontrados exemplos anteriores ao estabelecimento dos conceitos de catálise por transferência de fase na literatura ¹², tais

¹ C.M. Starks, D.R. Napier, Brit. Pat. 1227144 (1971), Ital. Pat. 832967 (1968), French Pat. 1573164 (1969), Chem. Abstr. 72, 115271 (1970)

² C.M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 195 (1971)

³ C. Starks, C. Liotta e M. Halpern, “*Phase Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications & Industrial Perspectives*”, first edition, Chapman & Hall, New York (1994)

⁴ M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, **7** (38), 4621 (1966)

⁵ M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, **7** (45), 5489 (1966)

⁶ M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, **10** (9), 673 (1969)

⁷ M. Makosza, *Pure Appl. Chem.*, **43**, 439 (1975)

⁸ M. Makosza, M. Fedorynski, *Adv. Catal.*, **35**, 375 (1987)

⁹ M. Makosza, e M. Wawrzyniewicz, *Tetrahedron Lett.*, **10** (53), 4659 (1969)

¹⁰ A. Brändström e K. Gustavii, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 1215 (1969), (b) A. Brändström e J. Junggren, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 2356 (1969), (c) idem, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 2203 (1969), (d) A. Brändström, *Acta Chem. Scand.*, **30**, 203 (1976), (e) A. Brändström e V. Junggren, *Tetrahedron Lett.*, **13** (6), 473 (1972).

¹¹ A. Brändström, *Pure Appl. Chem.*, **54**, 1769 (1982)

¹² BASF, Ger. Offen. 268621 (1913); *Chem. Zentralbl.*, 310 (1914 D), J. Jarrousse, *Compt. Rend. Acad. Sci. Ser.*, **C 232**, 1424 (1951). A.T. Babayan, N. Gambaryan, N.P. Gambaryan, *Zh. Obshch. Khim.*, **24**, 1887 (1954), Chem. Abstr. **49**, 10879 (1955). G. Maerker, J.F. Carmichael, W. Port, *J. Org. Chem.*, **26**, 2681 (1961), principalmente em patentes (P. Edwards, U.S Pat. 2537981 (1951), Chem. Abstr. **45**, 5177 (1951). H.B. Copelin, G.B. Crane, U.S Pat. 2779781 (1957), Chem. Abstr. **51**, 10579 (1957). E. Müller, O. Bayer, H. Morschel, Ger. Pat. 959497 (1957), Chem. Abstr. **53**, 13665 (1959). R. Köhler, H. Pietsch, Ger. Pat. 944995 (1956), Chem. Abstr. **53**, 1831 (1959). A. Conix, U. L. Laridon, Belg. Pat. 563173 e 565478 (1958), Chem. Abstr. **55**, 25356 (1961)).

trabalhos tem caráter bastante particular e não apresentam reflexões sobre as implicações dessa técnica.

Devem-se a Makosza ⁴⁻⁹ os primeiros estudos de reações de alquilação, e subseqüentemente estendidos a outras reações realizadas em sistemas bifásicos, empregando principalmente soluções aquosas de hidróxidos de metais alcalinos em elevada concentração e usando sais quaternários de amônio como catalisadores de transferência de fase.

Uma importante contribuição para a compreensão do mecanismo de transferência de espécies aniônicas por sais quaternários de amônio se deve a Brändström ¹⁰, que introduziu a metodologia de extração do par-iônico. Assim, utilizando quantidades equimolares de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio e de substratos orgânicos com hidrogênio ácido, e na presença de hidróxido de sódio aquoso, o autor realizou reações de alquilação de ésteres, cetonas e nitrilas.

Desde os primeiros relatos de literatura, envolvendo esta técnica, as aplicações sintéticas da catálise por transferência de fase têm sofrido um crescimento exponencial. Assim, enquanto até 1975 esta metodologia era empregada em menos de dez processos industriais, na década de 90 este número ampliou-se para cerca de seiscentos, com um valor agregado que excede dez bilhões de dólares ^{3, 19}. Atualmente, é empregada em etapas de síntese de fármacos, produtos agroquímicos, perfumes, flavorizantes, polímeros, etc. Muitos exemplos de suas aplicações podem ser encontrados em um compêndio constantemente atualizado ¹³, como também em livros-texto que transcendem aspectos cinéticos e mecanísticos ^{3, 14}.

¹³ W. E. Keler, "Phase Transfer Reactions", Fluka Compendium, Vol I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1986, vol. II, 1987, vol. III, 1992.

¹⁴ Y. Goldberg, "Phase Transfer Catalysis: Selected Problems and Applications", segunda edição., Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, 1992. (b) E.V. Dehmlow e S.S. Dehmlow, "Phase Transfer Catalysis", VHC publishers Inc., New York, 1993.

I.2. Breves considerações mecanísticas:

As reações em sistemas polifásicos, em que os reagentes estão situados em fases diferentes, são difíceis de ocorrer devido a falta de contato entre os reagentes. Um catalisador de transferência de fase permite a transferência de um reagente de uma fase para outra, possibilitando o contato e consequentemente a ocorrência de reação.

Um exemplo clássico é dado nos primeiros trabalhos de Starks² em que uma reação entre cianeto de sódio aquoso e 1-cloro-octano não ocorria mesmo após 2 semanas de agitação e aquecimento. Esta reação, porém, passou a ocorrer em 2 a 3 horas quando se adicionou 1 mol % de um sal quaternário de amônio, resultando em praticamente conversão total do haleto em 1-ciano-octano (fig. 1).

Figura 1. Representação esquemática da reação entre o cianeto de sódio e o 1-cloro-octano em condições de catálise por transferência de fase.

O mecanismo de transferência, que torna possível esta reação de substituição, seria o seguinte: o sal quaternário de amônio, distribuído nas fases aquosa e orgânica, transfere o íon cianeto da fase aquosa para a fase orgânica e a não solvatação do íon cianeto em meio orgânico torna-o muito reativo. A ocorrência de reação na fase orgânica faz com que seja regenerado o cloreto do quaternário de amônio que é, então, distribuído pelas fases orgânicas e aquosa, completando o ciclo catalítico. Cabe ressaltar que, de acordo com o esquema acima, o sal quaternário de amônio atua realmente como catalisador, aumentando a velocidade da reação por permitir o contato entre os reagentes na fase orgânica. A regeneração do sal quaternário, durante o ciclo catalítico, permite que o mesmo seja usado em pequena quantidade.

Em 1973 Starks et al.¹⁵, engenhosamente, demonstraram que a reação em CTF ocorre na fase orgânica. A reação de substituição de 1-bromo-octano por cianeto de sódio foi efetuada na presença de dois catalisadores: 1) brometo de hexadecil tributilfosfônio, insolúvel em água e solúvel tanto em 1-bromo-octano como em 1-ciano-octano e 2) brometo de tetrabutyl-fosfônio, solúvel em água, relativamente insolúvel em 1-bromo-octano e solúvel em 1-ciano-octano. Em um sistema contendo 1-bromo-octano, água e cianeto de sódio, o brometo de tetrabutyl-fosfônio estaria particionado principalmente em água, enquanto que em um sistema contendo 1-ciano-octano, água e cianeto de sódio o brometo de hexadecil tributilfosfônio estaria particionado principalmente na fase orgânica. Starks et al. observaram que a reação em que se emprega como catalisador o brometo de hexadecil tributilfosfônio se inicia rapidamente e continua rápida até o final da reação. No entanto, a reação em que é empregado o brometo de tetrabutyl-fosfônio se inicia lentamente, pois o catalisador está principalmente na fase aquosa, aumentando de velocidade, progressivamente, à medida que o 1-ciano-octano é formado e o catalisador é particionado na fase orgânica. Neste mesmo artigo os autores ainda verificam o estado de agregação de diversos catalisadores, descartando a possibilidade do mecanismo ser micelar.

Por outro lado, Brändström¹⁶ e Landini et al.¹⁷ demonstraram, independentemente, que a transferência do cátion do sal quaternário de amônio ou fosfônio através da interfase não é pré-requisito para o processo de CTF. A experiência de Brändström consistiu em observar uma gota de diclorometano, contendo um sal quaternário de amônio que, colocada sobre uma solução de 4-(2,4-dinitrofenilazo)-fenóxido (indicador vermelho na forma iônica em água e azul na forma de par iônico com o quaternário de amônio em diclorometano) assumia a cor azul durante a queda pela coluna de água. A coloração azul na gota de diclorometano não seria observada caso o quaternário de amônio passasse para a fase aquosa. Landini et al.¹⁷ provaram o mesmo fenômeno usando tubos em U, contendo duas fases orgânicas independentes e separadas por uma camada aquosa. Vários catalisadores foram testados sendo sempre colocados em uma das fases orgânicas, enquanto que na outra eram adicionados n-octil-metanossulfonato e brometo aquoso. Os autores notaram que catalisadores muito lipofílicos eram incapazes de

¹⁵ C.M. Starks e Robert M. Owens, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3613 (1973)

¹⁶ A. Brändström, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **15**, 267 (1977)

¹⁷ D. Landini, A. Maia e F. Montanari, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 112

iniciar a reação de substituição, a menos que fossem colocados juntamente com o substrato orgânico em uma das fases. A partir desses experimentos, foi possível propor um novo mecanismo, válido sobretudo para catalisadores muito lipofílicos, em que haveria uma mera troca de ânions na interfase e a reação ocorreria, sob catálise, na fase orgânica (figura 2).

Figura 2. Mecanismo de CTF em que a troca de ânions é interfacial.

Com o intuito de verificar se a reação na fase orgânica ocorria por meio de formação de par iônico ou por meio do ânion separado do catalisador, foram efetuadas medidas cinéticas e de condutividade que demonstraram que as espécies predominantes em meio orgânico são pares iônicos¹⁸.

Um mecanismo mais completo, para o caso de catalisadores muito lipofílicos, e que resume as idéias de Brändström¹⁶ e Landini et al.¹⁷, supõe equilíbrio de troca entre a fase aquosa e a interfase, assim como entre a interfase e a fase orgânica (figura 3).

Figura 3. Mecanismo de CTF em que ocorre a troca de ânions na interfase⁷.

¹⁸ F. Montanari, D. Landini e F. Rolla, *Topics in Current Chemistry*, **101**, 147 (1982)

¹⁹ H. H. Freedman, *Pure Appl. Chem.*, **58**, 857 (1986)

Há casos em que o reagente inorgânico apresenta lipofilicidade considerável e é transferido sem que haja necessidade da presença do catalisador. A presença do catalisador, nesta condição, pode, no entanto, aumentar a reatividade do ânion na fase orgânica em relação à reação em meio homogêneo. Dependendo da polaridade da fase orgânica e da estrutura do ânion e do cátion, a espécie reativa poderá ser o ânion livre, o par iônico ou algum complexo agregado ³.

I.3. Variáveis que influenciam o processo de catálise por transferência de fase³:

Muitas variáveis afetam o processo de catálise por transferência de fase. Essas variáveis incluem o tipo e a quantidade de catalisador usado, o grau de agitação, a quantidade de água presente na fase aquosa (se houver), a temperatura, o tipo de solvente (caso seja usado), a presença de uma fina camada aquosa na superfície dos sais inorgânicos usados, etc.

Para o caso em que o catalisador não é muito lipofílico e a transferência do ânion ocorre da fase aquosa para a fase orgânica, por ação do catalisador, é possível dividir o processo químico em duas etapas: (1) etapa de transferência do ânion e (2) reação na fase orgânica. A primeira dessas etapas pode ser teoricamente subdividida em outras três etapas, quais sejam 1a) transferência do catalisador da fase aquosa para a fase orgânica; 1b) troca de ânions entre o catalisador e o sal inorgânico na fase aquosa e 1c) transferência do novo ânion, da fase aquosa para a fase orgânica, por ação do catalisador (fig. 4).

Figura 4. Etapas do processo de CTF para catalisadores não lipofílicos.

A divisão do ciclo catalítico em diversas etapas é importante para que se possa entender como as variáveis reacionais influenciam uma determinada reação. A agitação, por exemplo, influi somente nas etapas de transferência, não influenciando na etapa de reação propriamente dita. Em reações limitadas pela transferência do ânion, é necessária, portanto, intensa agitação. Uma reação ocorrerá tanto mais rapidamente quanto mais rápidas forem a transferência e a reação na fase orgânica. Para exemplificar as implicações deste raciocínio, utilizaremos 4 diferentes reações que ocupam os quatro quadrantes de um gráfico teórico³ (figura 5).

Figura 5. Variação da velocidade de uma reação em CTF em função da velocidade de transferência do reagente e da velocidade de reação com o substrato na fase orgânica.

1. No quadrante inferior direito, a transferência pelo catalisador é mais rápida do que a reação entre a substância transferida e o substrato. É o caso, por exemplo, da reação entre o íon cianeto, transferido de uma fase aquosa para uma fase orgânica, e o 1-cloro-octano. A velocidade da reação entre o cianeto e o 1-cloro-octano é determinante da velocidade global do processo. Catalisadores mais lipofílicos podem ser úteis para viabilizar este tipo de reação.
2. No quadrante superior esquerdo, a velocidade de transferência é lenta enquanto que a reação entre a espécie transferida e o substrato é rápida. O processo pode ser melhorado, globalmente, usando-se por exemplo um catalisador de transferência de fase que seja mais eficiente na etapa de transferência da espécie desejada.
3. No quadrante superior direito, as velocidades de transferência e de reação entre a espécie transferida e o substrato são ambas rápidas. Aqui a maioria das condições de reação e tipos de catalisadores deverão ser eficazes e a preocupação, nesses casos, será a de manter a reação sob controle.
4. No quadrante inferior esquerdo, as velocidades de transferência e da reação entre a espécie transferida e o substrato são ambas lentas. Haverá necessidade de um

planejamento cuidadoso para que o processo ocorra de maneira aproveitável. Neste caso, a escolha de catalisadores adequados, temperatura, quantidade de água, grau de agitação e o uso de solventes de maior polaridade são algumas ferramentas úteis para aumentar a velocidade do processo. Pode tornar-se necessário o uso de um catalisador para acelerar a etapa de transferência e de outro catalisador para ativar o ânion extraído.

Reações como a oxidação de olefinas, em que o ânion é facilmente transferido e é muito reativo, podem ser mediadas por praticamente qualquer catalisador por transferência de fase. Nas reações onde a transferência do ânion é difícil (fluoreto ou hidróxido por exemplo), deve-se usar agitação vigorosa e catalisadores mais eficientes, como quaternários de amônio volumosos como o hidrogenossulfato de tetrabutilamônio. Quaternários de amônio de cadeia muito longa, como por exemplo sais de tetradecilamônio, não interagem efetivamente com o ânion. Como foi citado anteriormente, só deve ser verdadeira a suposição de passagem pela interfase quando são empregados catalisadores de cadeia pequena, sendo provável que a troca de ânions, para catalisadores de cadeia longa, ocorra na região interfacial.

A agitação aplicada à reação, em condições de catálise por transferência de fase, aumenta a área interfacial e conseqüentemente aumenta a velocidade da etapa de transferência. Reações limitadas pela etapa de transferência são aceleradas pelo aumento da agitação. Assim também, o uso de ultra-som tem sido muito útil em reações em CTF, aumentando a velocidade de reação e também por vezes o rendimento.

A facilidade com que um ânion é transferido também influi na etapa de transferência. Os valores de lipofilicidade de ânions variam com uma série de fatores, como por exemplo a estrutura do cátion do quaternário de amônio, o solvente usado, a força iônica da fase aquosa, o grau de hidratação do ânion, etc ¹³. A ordem de lipofilicidade de alguns ânions é dada a seguir ²⁰ (figura 6) :

²⁰ E. V. Dehmlow, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **16**, 493 (1977) e E. V. Dehmlow, *Chimia*, **34**, 12 (1980)

Figura 6. Ordem de lipofilicidade relativa de diversos ânions.

A quantidade e a polaridade do solvente tem influência sobre a reação de catálise por transferência de fase, como por exemplo um meio muito polar separa o par iônico íntimo formado pelo catalisador/ânion prejudicando processos enantiosseletivos ou ainda o emprego de soluções muito concentradas de hidróxidos alcalinos torna a fase orgânica anidra devido a absorção de água pelo solução. Uma vantagem notável das reações em catálise por transferência de fase é a de permitir que reações entre sais inorgânicos e substâncias orgânicas ocorram sem a necessidade de solvente ²¹. No entanto, freqüentemente o uso de solvente é indispensável, como por exemplo para permitir a solubilização de um reagente orgânico sólido à temperatura ambiente. O diclorometano tem sido amplamente usado em reações onde se utilizam catalisadores aquirais já que, devido à sua polaridade, dissolve a maioria dos catalisadores e aumenta a velocidade da reação na fase orgânica e a da etapa de transferência do ânion. Solventes de menor polaridade, mais aceitáveis ambientalmente, têm sido empregados, como por exemplo hexano, heptano e tolueno. Estes últimos solventes, embora pouco eficientes na solubilização dos catalisadores, são muito úteis em reações de catálise por transferência de fase em que se empregam catalisadores quirais, já que não separam o par iônico, permitindo uma maior influência do catalisador na indução assimétrica.

Embora a temperatura seja um fator que normalmente acelera as reações em CTF, devem ser respeitados limites de temperatura, compatíveis com a estabilidade do catalisador. O uso de temperatura acima de 120-150 °C em condições neutras, ou 50-70 °C em presença de hidróxido de sódio ou potássio, levam a extensa ou total decomposição de quaternários de amônio.

²¹ G. Bram, A. Loupy e J. Sansoulet, *Isr. J. Chem.*, **26**, 291 (1985)

I.4. O Sistema bifásico sólido-líquido:

Embora o sistema bifásico, constituído por uma fase orgânica e por uma fase aquosa, seja o mais comumente utilizado em CTF, a co-extração de água pelo catalisador, durante o processo de transferência de fase, pode afetar algumas reações e até mesmo suprimi-las^{22, 23}.

Apesar de ter sido originalmente sugerido que somente éteres-coroa pudessem catalisar reações em sistemas sólido-líquido²⁴, devido a geometria de sua molécula e conseqüente possibilidade de aproximação do retículo cristalino de um sal inorgânico, há vários exemplos em que sais quaternários de amônio foram capazes de catalisar esse tipo de reação¹³, sendo em alguns casos mais efetivos que os éteres-coroa.

Contrariamente ao relatado para o sistema líquido-líquido, existem evidências de que traços de água tem papel favorável no processo de CTF sólido-líquido²⁵. Normalmente, a velocidade da reação em um sistema sólido-líquido aumenta quando quantidades definidas de água são adicionadas à reação^{15, 26 e 27}. Zahalka e Sasson²⁸ demonstraram que quando se utilizam todos os componentes completamente secos, a reação entre haletos de alquila e formiato de sódio, na presença de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio ou de cloreto de tetraexilamônio, não ocorre. A formação de uma camada aquosa sobre a superfície do sal sólido que participa da reação em CTF sólido-líquido parece ter papel primordial no mecanismo de transferência dos íons da superfície do sal para a fase orgânica. Esta terceira fase foi denominada, por alguns autores, de *fase ômega*²⁹.

A velocidade da maioria das reações em CTF em sistemas sólido-líquido pode ser otimizada pela adição de pequenas quantidades de água. A quantidade de água a

²² E. D'Incan e A. Loupy, *Tetrahedron*, **22** (37), 1171 (1981)

²³ D. Landini, A. M. Maia, F. Montanari e F. M. Pirisi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 950

²⁴ G. W. Gokel e H. D. Durst, *Synthesis*, **1976**, 168

²⁵ L.N. Vakhitova, V.V. Rybak e V.A. Savelova, *Russian J. Org. Chem.*, **34** (9), 1226 (1998)

²⁶ G. Bram, A. Loupy e M. Pédoussaut, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4171 (1986)

²⁷ Y. Sasson e N. Bilman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 2029

²⁸ H. A. Zahalka e Y. Sasson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1652

²⁹ C. M. Starks (Ed.), "Phase Transfer Catalysis: New Chemistry, Catalysts and Applications". ACS Symp. Ser. 326. Washington DC: American Chemical Society, 1987

ser adicionada varia com a temperatura, tipo de solvente, natureza e concentração de catalisador utilizado^{14, 15}.

Arrad e Sasson^{30, 31} chamaram a atenção para o fato de o catalisador, um quaternário de amônio, competir com o sal inorgânico pela água disponível no sistema, podendo em quantidades mais elevadas inibir a reação em um sistema sólido-líquido pela completa desidratação do sal inorgânico.

Como uma variante do sistema sólido-líquido clássico, Bram et al.²¹ introduziram a “catálise por transferência de fase na ausência de solvente orgânico” em sistemas sólido-líquido. Neste caso o substrato orgânico sólido é aquecido com a finalidade de provocar sua fusão, sendo dispensada a adição de solvente orgânico. Este método foi usado com sucesso em reações de Michael usando-se catalisadores quirais^{21, 32 e 33}.

³⁰ O. Arrad e Y. Sasson, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 185 (1988)

³¹ O. Arrad e Y. Sasson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 148

³² G. Bram, J. Sansoulet, H. Galons, Y. Bensaid, C. Combet-Farnoux e M. Miocque, *Tetrahedron Lett.*, **26**(38), 4601 (1985)

³³ A. Loupy, A. Zaparucha, *Tetrahedron Lett.*, **34** (3), 473 (1993)

1.5. Catalisadores aquirais:

Os catalisadores mais utilizados em CTF são sais quaternários de amônio (fig. 7), principalmente devido ao seu baixo custo. No entanto, os sais quaternários de amônio têm como grande limitação a sua baixa estabilidade em meio alcalino em temperaturas elevadas, devido à reação de eliminação de Hoffmann^{34, 35}. Porém, as reações de catálise por transferência de fase, em sua maioria, ocorrem em condições brandas, em que a degradação do catalisador é minimizada.

Figura 7. Exemplos de catalisadores aquirais usados em reações de transferência de fase.

Os sais quaternários de fosfônio são mais estáveis termicamente que os sais quaternários de amônio, sendo os últimos mais estáveis quimicamente³⁶. Os sais de arsônio são muito tóxicos e são usados somente para fins de comparação, enquanto que sais de piridínio não substituídos são normalmente ineficientes como catalisadores. Uma exceção a este último padrão são os sais de N-alkil-2-dialquilamino-piridínio que são bons catalisadores em reações de alquilação, de substituição nucleofílica aromática e em esterificações^{37, 38}.

Sais de sulfônio e selenônio mostram grande eficiência na catálise de reações de substituição nucleofílica alifática e em reações de adição de diclorocarbênio. A atividade catalítica nessas reações é superior à dos sais quaternários de amônio comerciais,

³⁴ J. De La zerda, R. Neumann e Y. Sasson, *J.Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1986, 823

³⁵ E. V. Dehmlow e V. Knufinke, *J. Chem. Res. (S)*, 1989, 224

³⁶ D. Landini, A. Maia e A. Rampoldi, *J. Org. Chem.*, 51, 3187 (1986)

³⁷ T. Tanaka e T. Mukiyama, *Chem. Lett.*, 1976, 1259

³⁸ D.J. Brunelle e D.A. Singleton, *Tetrahedron Lett.*, 25, 3383 (1984)

apresentando a vantagem adicional de tais catalisadores serem quimicamente resistentes ao meio alcalino^{39, 40, 41}.

Éteres-coroa e poliéteres de cadeia aberta (fig. 8), devido à sua capacidade de formar complexos com moléculas neutras e íons, também têm sido usados como catalisadores em CTF⁴². Os éteres-coroa têm a capacidade de formar complexos com cátions metálicos, permitindo que seus contra-íons aniônicos sejam co-extraídos e, portanto, solubilizados em meio não polar. A formação de complexo com o cátion também diminui a interação com o ânion, tornando-o mais reativo^{14b, 42, 43}. Poliéteres de cadeia aberta como o poli-etileno-glicol têm sido utilizados em reações de catálise por transferência de fase, principalmente em sistemas sólido-líquido. A atividade catalítica desses poliéteres é comparável e em alguns casos maior do que a dos éteres-coroa.

Figura 8. Alguns poliéteres aquirais usados em reações de transferência de fase.

As ciclodextrinas (fig. 9) têm sido empregadas em reações de *catálise por transferência de fase reversa*. Essas moléculas apresentam uma cavidade apolar onde ocorre complexação com moléculas ou partes de moléculas apolares. A presença de hidroxilas na parte exterior das ciclodextrinas as torna polares, permitindo, então, que moléculas apolares sejam transportadas para o meio aquoso na forma de complexos⁴⁴.

³⁹ S. Kondo, Y. Takeda e K. Tsuda, *Synthesis*, **1988**, 403

⁴⁰ S. Kondo, Y. Takeda e K. Tsuda, *Synthesis*, **1989**, 862

⁴¹ S. Kondo, A. Shibata, H. Kunisada e Y. Yuki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **65**, 2555 (1992)

⁴² C.J. Pedersen e H.K. Frensdorff, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **11**, 16 (1972)

⁴³ H.D. Durst, *Tetrahedron Lett.*, **15** (28), 2421 (1974)

⁴⁴ G. Barak e Y. Sasson, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 584

Figura 9. Um exemplo de ciclodextrina.

O N-óxido da piridina também se mostrou eficaz no transporte de substâncias dissolvidas no meio orgânico para o meio aquoso ⁴⁵. No entanto, a atividade catalítica de N-óxidos alifáticos foi questionada na literatura ⁴⁶, a partir da constatação experimental de que, sob as condições empregadas em CTF, seriam transformados em sais de tetraalquilamônio, os verdadeiros catalisadores das reações estudadas.

Betaínas e sais de tetrazolidínio foram testados como catalisadores por transferência de fase ⁴⁷ - ⁴⁸. Betaínas derivadas de α -, β -, γ -aminoácidos e β -hidrazinoácidos se mostraram eficientes em reações de dicloropropanação, formilação, na síntese de Williamson de éteres e em reações de desidratação, sendo que a atividade catalítica dessas betaínas foi comparável à dos catalisadores por transferência de fase típicos (sais de tetraalquilamônio).

⁴⁵ W.K. Fife e Y. Xin, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1278 (1987)

⁴⁶ B.J. Garcia, A. Leopold e G.W. Gokel, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2115 (1980)

⁴⁷ Y. Goldberg, E. Abele, G. Bremanis, P. Trapenciers, A. Gaukhman, J. Popelis A. Gomtsyan, I. Kalvins M. Shymanska e E. Lukevics, *Tetrahedron*, **46** (6), 1911 (1990)

⁴⁸ A.B. Zhivich, Yu. E. Myznikov, G.I. Koldobskii e V.A. Ostrovski, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **58**, 1701 (1988)

Existe ainda a possibilidade de fixar os catalisadores de transferência de fase em suportes sólidos como matrizes poliméricas ou suportes inorgânicos como por exemplo a sílica ⁴⁹, ⁵⁰. Regen ⁵¹ foi um dos primeiros a demonstrar que sais quaternários de amônio, quimicamente ligados a resinas insolúveis (poliestireno apresentando ligações cruzadas) apresentam atividade como catalisadores por transferência de fase, empregando-os em reações entre o íon cianeto, dissolvido em água, e 1-bromo ou 1-cloro-octano, dissolvido em benzeno.

É digno de nota que o emprego de catalisadores suportados resulta na formação de uma terceira fase, que é facilmente separada ao final da reação por simples filtração. Este fato é de grande importância em aplicações industriais, nas quais é importante recuperar o catalisador de forma eficiente, visando sua reutilização e, garantir a pureza do produto final.

⁴⁹ P. Tundo e P. Venturello, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6606 (1979)

⁵⁰ P. Tundo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 641

⁵¹ S. L. Regen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 421 (1979)

I.6. Catalisadores quirais:

Devido à possibilidade de promoverem indução assimétrica ou resolução cinética, vários catalisadores por transferência de fase quirais têm sido frequentemente utilizados. Até o presente momento, os catalisadores mais efetivos nas reações de indução assimétrica e resolução cinética são derivados de alcalóides naturais como a cinchonina, a cinchonidina, a quinina, a quinidina e a efedrina^{14b} (figura 10).

Figura 10. Principais catalisadores por transferência de fase quirais utilizados em CTF.

Loupy et al.⁵² e Hughes et al.⁵³, verificaram que a introdução de substituintes na posição para no anel do grupo benzila, ligado ao nitrogênio do alcalóide, resultava em variação no excesso enantiomérico de uma mesma reação. No caso da reação de adição de N-acetamidomalonato de dietila à chalcona, pelo emprego de tais catalisadores, foi obtida uma correlação linear entre os excessos enantioméricos e os valores de σ Hammett para os vários substituintes na posição para⁵².

A importância da presença de um grupo hidroxila em posição β ao átomo de nitrogênio, neste tipo de catalisador, foi preconizada por Colonna et al.⁵⁴, que demonstraram que a redução da quinina à desoxiquinina, seguida de quaternização do

⁵² A. Loupy, J. Sansoulet, A. Zaparucha e C. Merienne, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 333 (1989)

⁵³ D.L. Hughes, U.H. Dolling, K.M. Ryam, E.F. Schoenewaldt e E.J.J. Grabowski, *J. Org. Chem.*, **52**, 4745 (1987)

⁵⁴ S. Colonna, R. Annunziata, S. Juliá e J. Guixer, *Afinidad*, **38**, 501(1981)

nitrogênio, produzia um catalisador inativo na indução de assimetria. Contrariamente a este resultado, Corey et al.⁵⁵ obtiveram excelentes resultados de indução assimétrica, empregando catalisador derivado da cinchonina mas tendo o oxigênio hidroxílico alquilado (figura 11).

Figura 11. Brometo de N-(9-antracenil)-O-alil cinchonidínio, sintetizado a partir da cinchonina.

O brometo de (+)-tri-*n*-butil-(2-metilbutil)-amônio e o brometo de (+)-dibenziletil-(isopinocampolmetil)-amônio (figura 12) se mostraram ativos como catalisadores por transferência de fase, porém falharam na indução assimétrica⁵⁶, contrariamente ao que fora anteriormente relatado na literatura⁵⁷.

Figura 12. Brometo de (+)-tri-*n*-butil-(2-metilbutil)-amônio (A) (+)-dibenziletil-(isopinocampolmetil)-amônio (B).

⁵⁵ E.J. Corey, F. Xu e M.C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12414 (1997)

⁵⁶ E. V. Dehmloew e A. Slegers, *J. Org. Chem.*, **53**, 3875 (1988)

⁵⁷ J. W. Verbicky, E. A. O'Neil Jr., *J. Org. Chem.* **50**, 1786 (1985)

Catalisadores derivados da quaternização do ácido D-(+)-tartárico foram sintetizados por Valli et al.⁵⁸ (figura 13), sendo estes catalisadores mais ativos em reações de alquilação de alguns compostos contendo hidrogênio ácido, quando comparados aos sais de tetraalquilamônio convencionais. Os autores porém relatam baixa atividade óptica para os produtos de reação.

Figura 13. Exemplo de catalisador derivado da quaternização do ácido D-(+)-tartárico

Sais de pirrolidínio foram usados em reações de Darzen e de epoxidação, porém com baixo excesso enantiomérico⁵⁹ (figura 14).

Figura 14. Sais de pirrolidínio usados como catalisadores por transferência de fase quirais

Eddine e Cherqaoui⁶⁰ reportaram a síntese de um catalisador planejado especificamente para interagir com iminas, na sua reação com alquilantes. A hidrólise de tais iminas alquiladas resultou em aminas com elevado excesso enantiomérico. Este é um

⁵⁸ V.L.K. Valli, G.V.M. Sarma e B.M. Choudary, *Indian J. Chem.*, **29B**, 481 (1990)

⁵⁹ M. Shi e Y. Masaki, *J. Chem. Research (S)*, **1994**, 250

⁶⁰ J.J. Eddine e M. Cherqaoui, *Tetrahedron: asymmetry*, **6** (6), 1225 (1995)

caso ilustrativo de sucesso no emprego de um catalisador que possui, em sua estrutura, um grupo análogo ao existente na estrutura do substrato da reação (figura 15).

Figura 15. Sal derivado da prolina, sintetizado para a alquilação de iminas.

Os catalisadores por transferência de fase quirais não se limitam a sais quaternários de amônio, existindo exemplos em que se empregam, com sucesso^{61, 62}, éteres coroa quirais (figura 16).

Figura 16. Exemplos de éteres coroa quirais, empregados como catalisadores por transferência de fase em síntese assimétrica.

⁶¹ P. Bakó, Á. Szöllösy, P. Bombicz e L. Töke, *Synlett*, **3**, 291 (1997)

⁶² P. Bakó, K. Vizvárdi, S. Toppet, E. Van der Eycken, G. J. Hoornaert e L. Töke, *Tetrahedron*, **54**, 14975 (1998)

Sais quaternários de fosfônio quirais (figura 17) são também empregados em síntese assimétrica ⁶³.

Figura 17. Sais quaternários de fosfônio quirais, empregados como catalisadores por transferência de fase em síntese assimétrica.

Em alguns catalisadores, eficientes na indução de assimetria por CTF, a quiralidade é devida à atropoisomeria, como é o caso dos binaftóis ⁶⁴ ilustrados na figura abaixo (figura 18).

Figura 18. Atropisômeros, usados como catalisadores por transferência de fase quirais em síntese assimétrica.

⁶³ K. Manabe, *Tetrahedron*, **54**, 14465 (1998)

⁶⁴ T. Ooi, M. Kameda e K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6519 (1999)

I.7. Estabilidade dos catalisadores de transferência de fase:

Os sais quaternários de amônio decompõem-se principalmente pela reação de eliminação de Hofmann, também chamada degradação de Hofmann, e por substituição nucleofílica alifática. A estabilidade desses catalisadores é função da estrutura do catalisador e das condições de reação ³⁶ (esquema 1). Assim, sais quaternários de amônio como o cloreto de metiltrioctil-amônio, em presença de bons nucleófilos como por exemplo o tiofenóxido, podem decompor-se significativamente, liberando trioctilamina como grupo de saída ⁶⁵. De forma análoga, ésteres ou sulfetos benzílicos podem ser formados em reações em que são empregados catalisadores contendo grupos benzila ligados ao nitrogênio do catalisador e bons nucleófilos como o tiofenóxido e o fenóxido ⁶⁵, ⁶⁶ e ⁶⁷.

Esquema 1. Decomposição de sais quaternários de amônio por eliminação de Hofmann e por substituição nucleofílica alifática.

Sais de N-alquil-4-(N-dialquil)-piridínio são virtualmente indestrutíveis pelo aquecimento, enquanto que o cloreto de metiltris-(2-etilhexil)amônio, por exemplo, tem meia vida de 1,6 h em clorobenzeno a 110 °C ³⁵, ⁶⁸.

⁶⁵ H. Dou, R. Gallo, P. Hassanaly, e J. Metzger, *J. Org. Chem.*, **42**, 4275 (1977)

⁶⁶ E. V. Dehmlow, M. Slopianka e J. Heider, *Tetrahedron Lett.*, **18** (27), 2361 (1977)

⁶⁷ T. Lane e J. Speier, *J. Org. Chem.*, **41**, 2714 (1976)

⁶⁸ D. J. Brunelle, *J. Org. Chem.*, **49**, 1309 (1984)

Os sais de fosfônio são menos estáveis que os sais de amônio em condições básicas havendo liberação de fosfinóxidos ^{14b}.

A degradação dos catalisadores de transferência de fase gera subprodutos de reação, porém em muitas reações as condições são bastante brandas para que se possa recuperar e reciclar o catalisador várias vezes. Em outros casos, agentes alquilantes, presentes no meio reacional, reagem com a amina ou fosfina, formados por degradação, reformando o catalisador ^{14b}.

Em reações onde é necessário o uso de bases fortes, em temperaturas elevadas, éteres-coroa ou polietileno-glicóis são os catalisadores de escolha, devido à sua maior estabilidade, nestas condições, com relação aos sais quaternários de amônio e fosfônio ^{14b}.

Sais quaternários de amônio quirais derivados de alcalóides geram, em presença de bases, oxiranas que apresentam grande atividade óptica, podendo resultar interpretação errônea dos resultados de excesso enantiomérico, devido à contaminação do produto ^{69, 70 e 71} (esquema 2).

A presença de impurezas derivadas da decomposição de catalisadores quirais, que apresentam elevada atividade óptica, invalidou, por exemplo, os resultados publicados por Verbicky e O'Neil ⁵⁷, baseados somente na medida da atividade óptica dos produtos. Assim, a repetição da experimentação de tais autores efetuada por Dehmlow e Slegers ⁵⁶, mas com cuidadosa purificação do produto de reação, levou à contestação dos resultados por eles apresentados.

Em condições muito alcalinas, como as usadas nas reações de alquilação, catalisadores derivados da cinchona, quinina e efedra sofrem O-alquilação, que pode ser seguida por uma eliminação de Hofmann ⁷², gerando oxiranas com elevada atividade óptica (esquema 3).

⁶⁹ E. V. Dehmlow, M. Lissel e J. Heider, *Tetrahedron*, **33**, 363 (1977)

⁷⁰ B. Witkop, C. M. Foltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 197 (1957)

⁷¹ E. V. Dehmlow, P. Singh e J. Heider, *J. Chem. Res. (S)*, **1981**, 292

⁷² M. J. O'Donnell, S. Wu e J. C. Huffman, *Tetrahedron*, **50** (15), 4507 (1994))

Esquema 2. Formação de oxiranas a partir de sais quaternários de amônio quirais, pela ação de base.

Esquema 3. O-alkilação seguida de eliminação de Hofmann em catalisadores quirais usados em CTF assimétrica.

I.8. Indução assimétrica em catálise por transferência de fase:

Uma reação ou síntese enantiosseletiva segundo Eliel e Wilen ⁷³ é aquela que produz um enantiômero dos dois possíveis, em quantidade desigual. De acordo com essa definição, as resoluções cinéticas também são reações enantiosseletivas.

As reações em catálise por transferência de fase envolvem a formação de pares-iônicos íntimos entre cátions e ânions, principalmente em solventes apolares ou ainda em temperaturas baixas. Este fato, a princípio, pode permitir a formação de um isômero óptico em detrimento do outro, se o catalisador utilizado for quiral e não racêmico.

Segundo McIntosh ⁷⁴, um sal quaternário de amônio simples, onde a quiralidade esteja centrada no nitrogênio, não será capaz de induzir assimetria. Para consubstanciar esta hipótese, o autor analisou os possíveis estados de transição em uma reação hipotética na presença de um sal quaternário de amônio, no qual a quiralidade estaria centrada no nitrogênio (esquema 4):

Esquema 4. Estados de transição para uma adição ao grupo carbonila, na presença de um quaternário de amônio com nitrogênio quiral.

⁷³ Ernest L. Eliel e Samuel H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York (1994).

⁷⁴ J.M. McIntosh, *Tetrahedron Lett.*, 20 (5), 403 (1979)

Como se pode observar no exemplo acima, um sal quaternário de amônio simples e com a quiralidade centrada no nitrogênio não originaria os dois isômeros ópticos na reação em que fosse empregado, a menos que a associação com uma das faces do nitrogênio fosse bastante mais favorecida do que com as outras. Um caminho sugerido pelo autor seria procurar sais quaternários de amônio em que as associações com três das quatro faces fossem, de alguma forma, impedidas.

Em artigo posterior, McIntosh ⁷⁵ decidiu efetuar a síntese de substâncias que possuísem os atributos necessários para atuarem como catalisadores com a quiralidade centrada no nitrogênio, ou seja tendo uma estrutura rígida que permitiria, somente, a associação por uma das faces do catalisador. O autor ainda explorou a possibilidade de introduzir substituintes na estrutura do catalisador. Moléculas possuindo todos os atributos idealizados por McIntosh não são encontradas na natureza. No entanto, azapropelanos quirais com simetria C₃ seriam possíveis candidatos a serem catalisadores eficientes e, por esta razão, foram selecionados pelo autor para serem sintetizados e testados.

Figura 19. Azapropelanos quirais com simetria C₃ como possíveis candidatos a serem usados como catalisadores.

Dois azapropelanos ($X^- = CF_3COO^-$) foram sintetizados por McIntosh na forma de racemado (figura 19) e mostraram-se eficazes na preparação de cianoidrinas e em reações de Michael sendo, no último caso, mais eficiente que sais quaternários derivados de alcalóides da cinchona ⁷⁵. Estudos de RMN revelaram, porém, que a rápida interconversão das formas cadeira-cadeira, em todos os três anéis dos azapropelanos citados, impede que os mesmos sejam isolados como enantiômeros puros ⁷⁶. A introdução de uma metila vizinha ao nitrogênio dos azapropelanos permitiu a síntese dos enantiômeros

⁷⁵ J. M. McIntosh, *Can. J. Chem.*, **58**, 2604 (1980)

⁷⁶ J. M. McIntosh, *Tetrahedron*, **38**, 261 (1982)

puros, já que a inversão da configuração dos anéis do catalisador, neste caso, é bastante restrita ⁷⁷. No entanto, testes efetuados usando-se os enantiômeros isolados resultaram em muito pequena indução assimétrica (e.e. < 2%). O autor concluiu ser necessário então adicionar, à estrutura do catalisador, grupos capazes de coordenação com o substrato. Esta hipótese não pode ser testada, já que o autor não prosseguiu esta linha de investigação ⁷⁸.

Analogamente aos sais de amônio, sais quaternários simples de fosfônio quirais, como por exemplo brometo de benziletilmetilfenilfosfônio, não são capazes de estereodiferenciação como demonstrado experimentalmente em reduções de cetonas ^{79a, b} e em reação de halogenação do cicloexeno ^{80, 14a} e como demonstrado por McIntosh ⁷⁴.

Com a intenção de utilizar a quiralidade intrínseca de aminoácidos, Banfi, Cinquini e Colonna ⁸¹ efetuaram a síntese de sais quaternários de amônio derivados da (L)-(+)-metionina, empregando-os em reações de adição de Michael e obtendo bons resultados quanto ao rendimento, porém nulos em relação ao e.e. em reações de adição de Michael. Dos catalisadores propostos pelos autores, dois são os primeiros exemplos de catalisadores de transferência de fase ancorados em matrizes poliméricas com elevada eficiência catalítica (figura 20).

Figura 20. Sais quaternários de amônio derivados da (L)-(+)-metionina.

⁷⁷ J.M. McIntosh, *J. Org. Chem.*, **47**, 3777 (1982)

⁷⁸ J. M. McIntosh, *Can. J. Chem.*, **66**, 1752 (1988)

⁷⁹ S. Colonna e R. Fornasier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 371, (b) J. Balcells, S. Colonna e R. Fornasier, *Synthesis*, **1976**, 266

⁸⁰ G. Bellucci, G. Berti, R. Bianchini e L. Orsini, *Gazz. Chim. Ital.*, **116**, 77 (1986)

⁸¹ S. Banfi, M. Cinquini e S. Colonna, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **54**, 1841 (1981)

Estudos empregando o brometo de N,N-metileno-esparteínio (figura 21) como catalisador na reação de bromação do cicloexeno, resultaram no (S,S)-(+)-trans-1,2-dibromo-cicloexano com 36% de rendimento óptico ⁸⁰. Segundo Bellucci et al., a estrutura rígida deste catalisador promoveria a associação do ânion predominantemente em sua face menos impedida, ocorrendo a estereodiferenciação. Cabe ressaltar que, neste caso, a estrutura mais rígida que a dos azapropelanos sintetizados por McIntosh ⁷⁵, pode ser o fator que impede a mobilidade conformacional.

Figura 21. Aduto de bromo e brometo de N,N-metileno-esparteínio utilizado na bromação do cicloexeno.

Os catalisadores de transferência de fase quirais mais utilizados em síntese assimétrica são os derivados de alcalóides da cinchona e da efedra, embora alguns trabalhos de literatura apresentem novas propostas estruturais. A CTF assimétrica tem sido aplicada a uma grande variedade de reações, como passaremos a exemplificar:

I.8.1. Reduções:

Massé e Parayre ⁸² descreveram, em 1976, a primeira redução assimétrica usando catalise por transferência de fase. O sistema usado era composto de água e 1,2-dicloroetano, sendo empregados como catalisadores sais derivados da L-efedrina (N-metil-N-dodecil e N-metil-N-hexadecil derivados). Como substratos foram usados a acetofenona e a isobutil-metil-cetona (esquema 5). Os autores observaram que a reação com as cetonas acima, na ausência de surfactante, é lenta (incompleta após duas semanas a 20°C usando-se 1 equivalente de uma solução 2N de NaOH-NaBH₄). O uso de um catalisador de transferência de fase menos lipofílico, o N-metil-N-etil efedrínio acelerava muito pouco a reação, enquanto que o emprego do N-metil-N-dodecil efedrínio, um

⁸² J. P. Massé e E. R. Parayre, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 438

catalisador mais lipofílico, provocava grande aumento na velocidade da reação. Os e.e. observados pelos autores foram na sua maioria baixos, sendo melhores quando se usou como catalisador o N-metil-N-dodecil efedrínio (esquema 5). Estes resultados, porém, foram contestados por Dehmlow ⁷¹, devido à presença de oxiranas após o tratamento da reação.

Esquema 5. Exemplo de redução assimétrica da acetofenona, usando sais derivados da L-efedrina como catalisadores.

Colonna ^{79a} e Balcells ^{79b} descreveram a redução de compostos carbonílicos, usando catalisadores quirais derivados de alcalóides (esquema 6). O cloreto de N-benzil-quinínio, dentre os catalisadores testados, apresentou os melhores resultados de indução assimétrica. Catalisadores muito solúveis na fase aquosa, como por exemplo o cloreto de N-(2-hidroximetil)-N-metilanfetamínio, cujo coeficiente de partição benzeno : água é 1:99, resultaram em álcoois racêmicos e velocidade de reação reduzida. A configuração do álcool obtido dependia do catalisador empregado e também do volume estérico do grupo ligado ao carbono carbonílico da cetona empregada na reação. Estes mesmos autores contestaram o resultado anterior de Massé e Parayre ⁸², já que, ao repetir a reação, obtiveram produto com e.e. muito inferior ao relatado.

Dois fatores, segundo Colonna ^{79a} e Balcells ^{79b}, são primordiais na indução de assimetria em redução de compostos carbonílicos, sob catálise por transferência de fase e usando boro-hidreto de sódio: 1. O catalisador deve ser conformacionalmente rígido (como por exemplo os sais de quinínio) e 2. O grupo hidroxila deve estar na posição β em relação ao nitrogênio do sal quaternário de amônio empregado, já que tal grupo, capaz de estabelecer uma ligação de hidrogênio com o oxigênio carbonílico, contribui para a interação catalisador / substrato. Quando da formação do complexo com o catalisador,

apenas uma das faces enantiotópicas do grupo carbonila estaria disponível para o ataque do hidreto.

Esquema 6. Redução de compostos carbonílicos usando catalisadores quirais derivados de alcalóides.

1.8.2. Reações de alquilação:

Em 1975, Fiaud⁸³ usou, pela primeira vez, um catalisador por transferência de fase quiral em uma reação de alquilação. O método consistia em fazer reagir um enolato, gerado pela ação de base sobre uma β -dicetona ou β -ceto-éster, com um haleto de alquila em clorofórmio e na presença de um sal de efedrinio como catalisador (esquema 7). O autor levou em consideração principalmente a atividade óptica (α_D) dos

⁸³ J.C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.*, **16** (40), 3495 (1975)

produtos após a purificação em coluna cromatográfica de sílica, mencionando que o e.e. foi também estimado por RMN de próton, usando-se reagentes de deslocamento quiral (esquema 7).

Esquema 7. Alquilação de β -dicetonas e β -ceto-ésteres, utilizando um sal de efedríno como catalisador de transferência de fase.

Posteriormente, ao repetir o trabalho de Fiaud, Dehmlow⁷¹ mostrou que a cuidadosa purificação dos produtos obtidos nas reações resultava em e.e. nulo ou seja: não ocorria indução assimétrica nas condições empregadas. A atividade óptica observada no produto foi atribuída a impurezas resultantes da decomposição do catalisador empregado.

Em outro trabalho, de grande importância para a compreensão das origens da indução de assimetria em reações efetuadas por CTF, Dolling et al.⁸⁴ e Hughes et al.⁵³ estudaram a alquilação de uma indanona substituída, obtendo excelentes resultados de excesso enantiomérico. Para estes autores, a interação entre o enolato da cetona e o catalisador assimétrico ocorreria através de três pontos: uma ligação de hidrogênio e duas interações π - π (esquema 8).

⁸⁴ U.H. Dolling, P. Davis e E.J.J. Grabowski, J. Am. Chem. Soc., **106**, 446 (1984)

Esquema 8. Alquilação de um derivado de substituição da indanona em CTF assimétrica. Prováveis interações catalisador – substrato.

Hughes et al.⁵³ notaram que: a) a variação da quantidade de catalisador de 10 mol% para 2,5 mol% faz com que o e.e. caia de 90% para 0%, b) os e.e. aumentam com o aumento da diluição, mantendo-se a proporção molar do catalisador constante e c) a reação apresenta ordem zero em relação à indanona. Observando que a reação da indanona, dissolvida em tolueno, com a solução aquosa de NaOH a 50% ocorria na ausência de catalisador, os autores concluíram que esta etapa da reação deve ser interfacial. Outra observação importante foi a de que, apesar do catalisador ser praticamente insolúvel em tolueno, uma solução era obtida quando uma mistura de catalisador, tolueno e NaOH_{aq} (50%) era agitada. Através de um cuidadoso trabalho analítico, os autores puderam provar que, em tal mistura, o catalisador se apresenta na forma de dímero zwitteriônico, solúvel em tolueno (figura 22).

Figura 22. Dímero do brometo de N-benzilcinchonínio, solúvel em tolueno.

Após a desprotonação interfacial da indanona substituída, a próxima etapa reacional, qual seja a alquilação propriamente dita, deveria ocorrer com a transferência do sal do enolato (Na^+Ind^-) para a fase orgânica. Várias possibilidades foram propostas pelos autores: a) dissolução de uma pequena fração do sal Na^+Ind^- na fase aquosa seguida de extração líquido/líquido para a fase orgânica, b) extração sólido/líquido do sal Na^+Ind^- na interfase ou c) desprotonação da indanona residual, na fase orgânica, pela porção zwitteriônica do catalisador, não sendo possível decidir sobre qual a mais provável. No mesmo trabalho, os autores chamaram a atenção para o fato de a velocidade da reação de alquilação de indanona substituída independe da velocidade de agitação no intervalo de 500 a 1200 rpm, intervalo este no qual a reação de desprotonação interfacial teria atingido o equilíbrio. Além disso, observaram que grupos elétron-atraentes, ligados ao grupo benzila do catalisador, produziam os maiores excessos enantioméricos. Quanto ao efeito da variação de solvente sobre a indução de assimetria, o maior excesso enantiomérico (92%) foi obtido com solventes menos polares, como o tolueno e a tetralina. Um valor inferior de e.e. (83%) foi observado quando o 1,2-diclorobenzeno foi utilizado como solvente. Estes últimos fatos experimentais são coerentes frente à hipótese de que solventes polares separaram o par-iônico íntimo, reduzindo a eficiência do catalisador assimétrico. Finalmente, os autores demonstraram que a natureza do alquilante tem influência marcante sobre o e.e. do produto. Assim, enquanto o emprego de cloreto de metila resultou em 92% de e.e., os resultados de 36% e 68% foram obtidos empregando-se iodeto de metila e brometo de metila, respectivamente.

Uma das reações mais estudadas, no campo da CTF assimétrica, é a alquilação da imina formada pela reação entre a benzofenona e o glicinato de t-butila, efetuada na presença de catalisadores derivados de alcalóides da cinchona (esquema 9). Os primeiros relatos de O'Donnell et al.⁸⁵, atribuíam o sucesso da indução assimétrica ao mesmo tipo de interação enolato/catalisador, anteriormente proposto por Hughes et al.⁵³, qual seja, uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e a carbonila do grupo éster do substrato, acrescida de interações do tipo π - π . No entanto, estes mesmos autores publicaram, em 1994, um artigo⁷² de importância fundamental, em que demonstraram que a verdadeira espécie catalítica, nesta reação, é o sal do alcalóide com o grupo hidroxila alquilado "in situ". Evidentemente, esta publicação lançou dúvidas sobre o modelo de interação aceito até então e sobre a necessidade da existência de um grupo hidroxila na estrutura de catalisadores de transferência de fase assimétricos.

Esquema 9. Reação de alquilação da imina formada pela reação entre a benzofenona e o glicinato de t-butila

De fato, estudos mais recentes, de autoria de Corey et al.⁵⁵ trouxeram uma nova interpretação e forneceram um novo modelo para o mecanismo de indução de assimetria promovida por catalisadores derivados de alcalóides da cinchona. Assim, baseados na proposição de que somente uma das faces do nitrogênio de um quaternário de amônio quiral deveria estar desimpedida para a interação com seu contra-íon, os autores propuseram modificações na estrutura do catalisador com a finalidade de melhorar a enantiosseletividade. Tais modificações consistiram em alquilar o oxigênio do grupo

⁸⁵ M. J. O'Donnell, W. D. Bennett e S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2353 (1989)

hidroxila com haletos de benzila ou alila e alquilar o nitrogênio do alcalóide com cloreto de metilantracenila. Desta forma, uma das faces do nitrogênio do catalisador já estaria bloqueada pela estrutura cíclica comum nesses alcalóides, enquanto que uma segunda e terceira faces estariam bloqueadas pelo grupo O-alquila e N-metilantracenila, respectivamente. Análise por raios-X, de cristais do sal quaternário, cujo contra-íon era o p-nitrofenóxido, demonstrou que a conformação do catalisador é a que está representada na figura 23.

Figura 23. Catalisador de transferência de fase proposto e sintetizado por Corey e colaboradores.

O catalisador sintetizado por Corey et al.⁵⁵ é extremamente eficaz na indução assimétrica em reações de alquilação do glicinato de tert-butila, apresentando fator de enantiosseletividade de até 400:1 (esquema 10).

Esquema 10. Alquilações usando o brometo de O-(9)-alil-N-(9-antracenilmetil)-cinchonidínio.

É digno de nota que o mesmo tipo de reação, utilizando o mesmo substrato foi efetuado por Lygo e Wainwright ⁸⁶, contemporaneamente a Corey et al. ⁵⁵. No entanto, deve-se a estes últimos autores a proposição do mecanismo de interação catalisador / enolato, responsável pela enantiosseletividade observada.

Em 1999, Ooi et al. ⁶⁴ efetuaram a síntese de novos catalisadores quirais apresentando simetria C₂. Os autores notaram aumento da enantiosseletividade em reações de alquilação de bases de Schiff ao tornarem o catalisador mais rígido. Além disso, a introdução de grupos aromáticos polinucleares também resultou em um progressivo aumento do excesso enantiomérico do produto alquilado. Dessa forma, quando se

empregou o brometo de benzila, os excessos enantioméricos variaram na faixa de 21 a 96%, aumentando em função do tamanho do substituinte aromático presente no catalisador (esquema 11).

Esquema 11. Catalisadores quirais apresentando simetria C2. Efeito da estrutura do catalisador na enantiosseletividade observada.

Ainda na busca de catalisadores alternativos, em 1998 Manabe⁶³ efetuou a síntese de um novo catalisador quiral de transferência de fase que transporta o ânion através de uma cavidade em que ocorrem múltiplas ligações de hidrogênio. A enantiosseletividade, em reações de alquilação de enolatos empregando o catalisador sintetizado por Manabe, mostrou-se moderada e dependente do volume estérico dos grupos alcóxila do substrato (esquema 12).

Esquema 12. Catalisador por transferência de fase que apresenta sítio catalítico capaz de formar múltiplas ligações de hidrogênio.

⁸⁶ B. Lygo e P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8595 (1997)

Segundo Manabe ⁶³, a enantiosseletividade era função, também, do tipo de base usada e pela sua concentração. A enantiosseletividade não foi afetada pela adição de quantidade maior de catalisador, o que foi atribuído, pelo autor, ao fato de o catalisador ser pouco solúvel em tolueno, usado como solvente nas reações. O abaixamento da temperatura afetou positivamente a indução de assimetria, sendo possível obter o substrato com até 50% e.e. (R= t-Bu, t = 0 °C, 168h de reação, 48% rendimento, usando-se como base uma solução saturada de carbonato de potássio).

I.8.3. Reações de adição de Michael:

Em 1979, Wynberg e Hermann ⁸⁷ descreveram a reação entre e cicloexanonas e indanonas e a metil-vinil-cetona, usando, como catalisadores, alcalóides e seus derivados quaternizados, obtendo e.e. entre 0 e 76% (esquemas 13 e 14). A análise de seus resultados levou os autores a concluir que: 1) O arranjo espacial dos substituintes no C(8) e C(9) dos catalisadores empregados é responsável pela estereoquímica do aduto da reação de Michael, 2) A presença de um grupo hidroximetil, no carbono C(9) dos alcalóides empregados na reação, é primordial para o sucesso da reação em termos de enantiosseleção, 3) O papel da parte heterocíclica do catalisador não é clara. Assim, a substituição da metila do grupo metoxila da quinina por um grupo alquila maior não tem efeito no e.e. do produto, 4) O e.e. do produto decresce com a adição de pequenas quantidades de etanol ao tetracloreto de carbono usado como solvente nas reações (esquemas 13 e 14).

⁸⁷ K. Hermann e H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **44**, 2238 (1979)

$\text{cat}^* =$

<p>quinina</p>	<p>eucupina</p>	<p>O-acetilquinina</p>
solvente t (°C) η e.e.(conf.)	solvente t (°C) η e.e.(conf.)	solvente t (°C) η e.e.(conf.)
CCl ₄ -21 99 76(<i>S</i>)	CCl ₄ 25 99 60(<i>S</i>)	CCl ₄ 25 41 5(<i>R</i>)
CCl ₄ 25 98 60(<i>S</i>)		CCl ₄ 25 53 19(<i>R</i>) 2% etanol
tolueno 25 98 53(<i>S</i>)		
CCl ₄ + 25 97 33(<i>S</i>) 2% etanol		
cat* =		
<p>quinidina</p>	<p>hidróxido de N-metilquinidínio</p>	<p>iodeto de N-metilquinínio</p>
solvente t (°C) η e.e.(conf.)	solvente t (°C) η e.e.(conf.)	solvente t (°C) η e.e.(conf.)
CCl ₄ -21 100 69(<i>R</i>)	tolueno + 25 100 15(<i>S</i>) 1% etanol	tolueno 25 100 12(<i>S</i>)

Esquema 13. Reações de Michael usando-se catalisadores de transferência de fase quirais

R =	solvente	t (°C)	η	e.e.(conf.)	solvente	t (°C)	η	e.e.(conf.)
H	CH ₃ CN	25	n.d.	0	CCl ₄	25	99	9(S)
	dioxano	25	99	5(R)				
	CH ₂ Cl ₂	25	89	8(R)				
	benzeno	25	99	10(R)				
	tolueno	25	90	10(R)				
	CCl ₄	25	98	17(R)				
	CCl ₄	25	100	17(R)				
	CCl ₄	25	97	18(R)				
	CCl ₄	25	n.d.	15(R)				
	CCl ₄	0	88	21(R)				
	CCl ₄	-16	99	21(R)				
	CCl ₄	-20	96	22(R)				
OCH ₂ CH ₂ O	CCl ₄	25	100	20(S)				
	CCl ₄	-21	100	25(S)				
SCH ₂ CH ₂ S	CCl ₄	25	100	15(S)				
	CCl ₄	-20	99	21(S)				

Esquema 14. Reações de Michael usando catalisadores de transferência de fase quirais

Freqüentemente, em reações de CTF assimétrica, o e.e. obtido é mais elevado quando não se utiliza solvente, mesmo que se torne necessário elevar ligeiramente a temperatura para a fusão de algum dos substratos ³³. Nestes casos, é provável que a

interação substrato/catalisador, embora efetiva, seja fraca o suficiente para ser muito prejudicada pela presença de solvente no meio reacional. Um exemplo deste tipo de fenômeno, é a adição de 1,4 de N-acetamidomalonato de dietila à chalcona ³³ (esquema 15).

Esquema 15. Efeito do solvente em reações de Michael catalisadas por sais de efedrinio em CTF.

Fazendo uso da reação apresentada no esquema 15, Loupy et al. ^{33, 52} estudaram a influência de substituintes no anel benzênico do catalisador (R= *p*-NO₂, *p*-CN, *p*-CF₃, *p*-OCH₃, *m*-OCH₃, (R)-binaftil, (S)-binaftil, α -naftil e β -naftil) sobre o e.e. do produto de adição. A partir de correlações de Hammett foi possível demonstrar, claramente, que o aumento do poder doador de elétrons do substituinte aumenta a seletividade do catalisador (e.e. = 34% para *p*-CN e 76% para *p*-OCH₃). A partir destes resultados, os autores propuseram a interação catalisador/substrato esquematizada abaixo:

Figura 24. Interação catalisador substrato em reações de Michael catalisadas por sais de efedrinio na ausência de solvente.

De acordo com o proposto, na figura 24, a interação do catalisador com o substrato impede o ataque do reagente a uma das faces do eletrófilo, levando à formação preferencial de um dos enantiômeros do produto. A presença de um solvente, mesmo que apolar (como o CCl_4), prejudicaria esta interação, deixando ambas faces livres para o ataque, o que resultaria em produto racêmico.

Segundo Arai e col.⁸⁸, a presença de grupos nas posições 2 e 4 da benzila, em catalisadores derivados da quinidina, faz com que a rotação em torno da ligação C-N^+ seja impedida estericamente, o que auxilia em um posicionamento definido do nucleófilo, resultando, assim, em enantiosseleção. Um exemplo deste fato é o da reação de ciclopropanação, representada no esquema abaixo e que deve ter, como uma de suas etapas mecanísticas, a adição de Michael à enona bromada.

Esquema 16. Uso de catalisador que apresenta rotação da benzila impedida pela presença de grupos nas posições orto do sistema benzílico.

L8.4. Reações de epoxidação:

Também atual é o trabalho de Arai et al.⁸⁹ que descreve mudanças na estrutura dos catalisadores derivados da cinchonina que possibilitaram melhor indução assimétrica em reações de epoxidação. Segundo os autores, a presença de substituintes elétron-atraentes em posição para no grupo benzila do catalisador e de grupos doadores de

⁸⁸ S. Arai, K. Nakayama, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4215 (1999)

⁸⁹ S. Arai, H. Tsuge e T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7563 (1998)

elétrons em sistemas aromáticos do substrato aumenta em muito a enantiosseletividade. Os autores também notaram que a hidroxila presente no catalisador tem papel muito importante na enantiosseletividade já que catalisadores, sem grupo hidroxila ou em que tal grupo foi alquilado, conduzem a produto racêmico. Os autores acreditam que o sistema quinolínico, o grupo hidroxila e a benzila presentes nesses catalisadores têm papel fundamental na indução de assimetria neste tipo de reação (esquema 17).

Esquema 17. Comparação entre os resultados obtidos com brometos de arilcinchonínio e outros catalisadores modificados.

A reação de epoxidação assimétrica foi estendida por Arai et al.⁹⁰ às 2-alkil-naftoquinonas. Os autores observaram melhora da enantiosseletividade com o aumento do volume estérico do grupo alkila ligado ao substrato usando, como catalisador, o brometo de β-naftil quinidínio. Substratos semelhantes à naftoquinona, porém não cíclicos, mostraram-se menos propensos à enantiosseleção pelo catalisador (esquema 18).

⁹⁰ S. Arai, M. Oku, M. Miura e T. Shioiri, *Synlett*, **11**, 1201 (1998)

Esquema 18. Epoxidação de enedionas e enonas por CTF assimétrica.

I.8.5. Reações de substituição nucleofílica alifática em que o eletrófilo possui um centro estereogênico:

As reações de substituição nucleofílica alifática, por CTF assimétrica, não foram detalhadamente estudadas, sendo encontrados na literatura apenas poucos exemplos.

Juliá et al.⁹¹ estudaram reações de substituição nucleofílica alifática em (±)-2-bromoalcanoatos, utilizando como nucleófilo a ftalimida potássica. Esta reação foi efetuada em condições de CTF sólido/líquido, usando como catalisadores o Cloreto de N-Benzilcinchonidílio e o Cloreto de N-Benzilcinchonínio. A tabela a seguir resume os resultados obtidos pelos autores.

⁹¹ S. Juliá, A. Ginebreda e J. Guixer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 742

EXP. Nº:	SUBSTRATO (20 mmol)	CATALISADOR (5 mol%)	SOLVENTE (60 ml)	α_D^{20}	PUREZA ÓPTICA ^a (%)
1	(±)-MeCH(Br)CO ₂ Et	1	acetonitrila	0	0
2	"	1	metil-etil-cetona	-0,12	0,63 (S)
3	"	1	acetato de etila	-1,47	7,7 (S)
4	"	1	dioxano	-2,30	12,1 (S)
5	"	1	THF	-1,80	9,5 (S)
6	"	2	THF	3,62	19,1 (R)
7	(-)-MeCH(Br)CO ₂ Et	1	THF	2,20	11,6 (R)
8	"	2	THF	9,94	52,3 (R)

^a pureza óptica do produto baseada em comparação com (S)-(-)-2-ftalimidopropionato de etila enantiomericamente puro (p.o. = $(\alpha_{\text{obs}} / \alpha_{\text{max}}) \cdot 100$)
25 mmol da Ftalimida potássica são usados
rendimentos entre 30 e 40%

catalisadores:

1

2

Tabela 01. Resultados para a substituição nucleofílica alifática, em 2-bromoalcanoatos, por CTF assimétrica.

Os autores do artigo em questão notaram vários pontos importantes:

- Variando-se a polaridade do solvente havia mudança na atividade óptica do produto; a pureza óptica era, no caso, de razão inversa à polaridade do solvente (exp. 1 a 5).
- Usando-se catalisadores de configurações opostas em C8 e C9, os produtos obtidos apresentam configurações também opostas (exp. 5. e 6).
- Partindo-se de um enantiômero puro, notou-se que i) a reação se passa com inversão parcial de configuração, ii) existe uma maior interação do enantiômero em questão com um dos catalisadores (exp. 7 e 8).

Em outro artigo dos mesmos autores ⁹² foram relatadas reações utilizando-se carbânions, oxânions, nitrânions e tioânions como reagentes em substituição nucleofílica em CTF assimétrica. A tabela a seguir resume os resultados obtidos:

⁹² S. Juliá, A. Ginebreda, J. Guixer e A. Tomás, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3709 (1980)

EXP. N°	X ⁻	SUBSTRATO	CATALISADOR (quantidade empregada)	SOLVENTE	η (%)	α _D	P.O. (%) (produto)
1	φO ⁻	CH ₃ CH(Br)COOEt	1 (1 mol%)	CH ₂ Cl ₂	10	1,055	2,4 (R)
2			1 (1 mol%)	THF	36	0,158	0,36 (R)
3			2 (1 mol%)	CH ₂ Cl ₂	9	-1,026	2,3 (S)
4			4 (1 mol%)	CH ₂ Cl ₂	10	0,013	0,03 (R)
5	φCOO ⁻		1 (2 mol%)	DIOXANO	8	-0,84	3,44 (R)
6			1 (2mol%)	metil-etil-cetona	30	-0,262	1,06 (R)
7	φS ⁻		3 (5 mol%)	BENZENO	41	1,81	1,00 (R)
8			3 (5 mol%)	BENZENO	50	0,54	0,30 (R)
9		CH ₃ CH(Br)Et	3 (5 mol%)	BENZENO	7	1,77	-
10		CH ₃ CH(Br)COOEt	1 (5 mol%)	THF	23	-1,80	9,5 (S)
11			2 (5 mol%)	THF	28	3,62	19,1 (R)
12		φCH ₂ Cl	3 (5 mol%)	-	50	-0,926	-
13			4 (5 mol%)	-	40	-3,558	7±3
14			3 (5 mol%)	-	35	-4,50	-
15		EtBr	3 (1mol%)	-	75	0	0
16			4 (10 mol%)	-	84	0	0
17		φCH ₂ Cl	3 (5 mol%)	-	87	0,240	-
18			4 (5 mol%)	-	69	0,453	-
19			CH ₃ I	4 (5 mol%)	-	44	-0,051

Cloreto de N-Benzilcinchonidinio

1

Cloreto de N-Benzilcinchoninio

2

Cloreto de N-Benzilquinidinio

3

Brometo de (-)-N-Dodecil-N-Metilefedrinio

4

Juliá et al.⁹² salientaram os seguintes aspectos:

- Nesta reação, existe resolução cinética do substrato provocada pela ação do catalisador quiral; uma prova para esta proposição é a recuperação do reagente opticamente ativo, tendo-se partido do racêmico. Este fato foi observado nas experiências 1, 2, 10 e 11.

- A reação ocorre com inversão parcial de configuração, já que, após a reação, foram recuperados o substrato e o produto com mesma configuração.

- Usando-se catalisadores pseudo-enantioméricos (em C8 e C9), obtêm-se, preponderantemente, um ou outro dos enantiômeros do produto (exp. 1 e 3, exp. 10 e 11).

- Os catalisadores, derivados de alcalóides da quinina, cinchonina e cinchonidina, apresentam maior estereosseletividade em relação ao derivado da efedrina (exp. 1 e 4).

- A estereosseletividade é afetada pela polaridade do solvente (exp. 1, 2, 5 e 6).

- Em contraste com a N-alquilação (exp. 10 e 11), na O-alquilação com fenóxido de sódio, a enantiosseletividade é da mesma ordem empregando-se Cloreto de N-benzilcinchonidínio (exp. 1) e Cloreto de N-Benzilcinchonínio (exp. 3).

- As experiências de 12 a 19 são exemplos de indução assimétrica, em que o catalisador, associado ao enolato ou ao carbânion, permitiu alquilação preferencialmente por uma das faces do nucleófilo.

- Há diferenças de resultado quando se empregam diferentes eletrófilos para um mesmo tipo de nucleófilo (exp. 15, 16 e 19). Enquanto na exp. 19 foi obtido o produto opticamente ativo, nas exps 15 e 16 o produto não apresenta nenhuma atividade óptica; o fato poderia ser explicado pela provável racemização do produto nas exps. 15 e 16, em meio extremamente básico, devido à presença de hidrogênio com elevada acidez na molécula: $\phi\text{CH}(\text{CN})(\text{C}_2\text{H}_5)$.

Em seu um último trabalho da série, Juliá et al.⁹³ efetuaram diversas reações entre 2-bromo-propionato de etila e o ftalimideto de potássio em condições de CTF,

⁹³ S. Juliá, A. Ginebreda, J. Guixer, J. Masana, A. Tomás e S. Colonna, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1981**, 574

repetindo inclusive algumas reações efetuadas em trabalhos anteriores. As tabelas a seguir resumem os resultados obtidos (tabelas 3 a 5).

EXP. N°	CATALISADOR (5 mol%)	REND. (%)	α_{546}^{20}	P.O. (%) (produto)	CONFIGURAÇÃO
1	1	28	-1,10	5,0	S
2	2	17	-0,70	3,1	S
3	3	23	-2,10	9,5	S
4	4	24	-2,30	10,4	S
5	5	27	-0,29	1,3	S
6	6	29	-0,54	2,5	S
7	7	33	-0,89	4,0	S
8	8	28	+4,10	18,6	R
9	9	28	+3,40	15,4	R
10	10	16	-0,69	2,5	S
11	11	30	-0,37	1,7	S
12	12	30	-0,19	0,85	S
13	13	33	-0,33	1,5	S
14	14	37	0	0	-

Tabela 03. Reações entre 2-bromo-propionato de etila e o ftalimideto de potássio em condições de CTF.

EXP. Nº	CATALISADOR (5 mol%)	COMPOSIÇÃO ENANTIOMÉRICA DO ÉSTER DE PARTIDA	COMPOSIÇÃO ENANTIOMÉRICA DO PRODUTO	COMPOSIÇÃO ENANTIOMÉRICA DO SUBSTRATO RECUPERADO
15	3	50% R - 50% S	45% R – 55% S	49,2% R – 50,8% S
16	8	50% R - 50% S	59% R – 41% S	51,5% R – 48,5% S
17	3	10% R - 90% S	55% R – 45% S	-
18	8	10% R - 90% S	74% R – 26% S	-
19	TEBA	10% R - 90% S	60% R – 40% S	-

Tabela 04. Reações em que foram utilizados substratos racêmicos e enantiomericamente enriquecidos.

EXP. Nº	RECICLOS DE FASE SÓLIDA	RENDIMENTO (%)	P. Ó. (%) (produto)	CONFIGURAÇÃO
20	0	23	9,5	S
	1	42	6,1	S
	2	69	3,4	S

Tabela 05. Relação entre o rendimento químico e óptico na preparação do 2-ftalimidilpropionato de etila usando-se 5 mol% do catalisador 3.

Neste trabalho, os autores salientaram os seguintes pontos:

- Variando-se o catalisador empregado, em condições reacionais constantes, observou-se que os catalisadores 1 a 9 são mais efetivos que os demais, sendo os melhores resultados obtidos com os catalisadores 4, 8 e 9 (tabela 3).

- Os resultados dos experimentos 15 e 16, em que os autores utilizam o substrato racêmico, indicaram a ocorrência de uma resolução cinética pouco efetiva e que foi atribuída a uma interação diferenciada entre o catalisador e cada um dos enantiômeros do α -bromoéster. Em reforço a este argumento, os autores chamaram a atenção para o fato de catalisadores pseudo-enantioméricos conduzirem a produtos com predominância oposta dos dois enantiômeros possíveis. Por outro lado, o enantiômero predominante no produto apresentou a mesma configuração daquele predominante no substrato recuperado, o que evidenciou que a reação ocorre com inversão de configuração do centro estereogênico.

- Nas experiências 17 a 19 os autores utilizaram um α -bromoéster enantiomericamente enriquecido. Ao reagí-lo com a ftalimida potássica, em presença de um catalisador aquiral (TEBA), foi obtido produto de configuração R em percentual inferior ao esperado, o que evidenciou a ocorrência de racemização. Este fenômeno poderia estar ocorrendo por ação do meio básico, tanto no reagente como no produto (exp. 19). A

comparação das experiências 15 e 17, 16 e 18 demonstrou, claramente, que o catalisador 3 reage mais rapidamente com o enantiômero R do α -bromoéster. Para o catalisador 8, a seletividade oposta é observada.

- o rendimento das reações era baixo, porém era maior filtrando a fase sólida e adicionando-se nova porção de catalisador e ftalimida. Embora deste modo o rendimento aumentasse, a pureza óptica diminuiu como se pode verificar pelos experimentos da tabela 4 (exp. 20).

- o grau de estereosseletividade depende principalmente da configuração dos carbonos C8 e C9 do catalisador (exp. 1 a 9), sendo que a configuração do carbono C9 deve ser mais importante, já que a no estado de transição deve haver formação de ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila e o oxigênio do grupo carbonila. Aparentemente, quando C8 é R e C9 é S, a estereosseletividade é maior (exp. 8 e 9 vs. exp. 1 e 3).

- Catalisadores como 1 e 9, que apresentam um grupo metóxi ligado à quinolina, são menos efetivos que os que não a apresentam, como no caso dos catalisadores 3 e 8 (exp. 1, 3, 8 e 9).

- Catalisadores em que o substituinte, ligado ao nitrogênio do quaternário de amônio, é um grupo benzila são mais efetivos do que outros catalisadores com outros substituintes ligados ao referido átomo (exps. 3 a 7, 11 e 12).

- A influência do grupo OH do catalisador foi estudada por meio de acilação deste grupo (catalisadores 2, 4 e 14). No entanto, os autores observaram que houve desacilação dos catalisadores em 2 e 4 durante a reação e, por esta razão, os resultados obtidos pelo emprego de tais catalisadores não foram considerados conclusivos. No entanto, quando se empregou o catalisador 14, em que a função álcool foi transformada em éster do ácido propiônico, os autores obtiveram produto racêmico. Este fato foi considerado indicativo de que o grupo OH tem papel fundamental no curso stereoquímico da reação (exp. 14).

Os trabalhos de Juliá et al.^{91 - 93} são exemplos de resolução cinética promovida por catalisadores quirais. Devido à importância de tal fenômeno para nosso trabalho, passaremos a discorrer, brevemente sobre as características conceituais e experimentais desse tipo de reação.

Segundo Eliel e Wilen ⁷³, resolução cinética significa a obtenção de resolução parcial ou completa de um racemado (ou ainda de uma mistura de isômeros ópticos parcialmente resolvida) em virtude de velocidades de reação desiguais dos enantiômeros com um agente quiral não racêmico (catalisador, reagente ou uma enzima).

Assim, durante uma resolução cinética ocorrerão duas reações homocompetitivas:

em que R e S representam os enantiômeros do substrato a ser resolvido e B pode ser um reagente quiral ou aquiral (utilizado na presença de um catalisador quiral).

A resolução cinética ocorrerá se a reação fôr paralisada antes da conversão completa do reagente em produto, sendo a situação ideal aquela em que a diferença de velocidade é muito grande, fazendo com que apenas um dos enantiômeros reaja. Supondo-se que $k_R \gg k_S$, tal situação conduziria, após 50% de conversão, a uma mistura composta de 50% do enantiômero S do reagente de partida e 50% do produto de reação.

Segundo Kagan e Fiaud ⁹⁴ a eficiência da resolução cinética depende das constantes de velocidades de conversão de cada enantiômero (k_R e k_S) e do grau de conversão (C), sendo possível a partir desses valores tratar matematicamente o comportamento de uma resolução cinética. A eficiência de uma resolução cinética é medida pelo fator de seletividade (s), sendo

$$s = k_R / k_S \quad (\text{equação 01}) \quad (\text{veja anexo pag. 165})$$

Existindo uma diferença considerável nas velocidades de reação dos enantiômeros ($s > 10$) é possível recuperar o isômero do substrato que reage mais lentamente, com pureza óptica elevada. Outro fato importante em uma resolução cinética é que, não havendo racemização, tanto do produto como do substrato, os e.e. do produto e do substrato estarão necessariamente relacionados ⁹⁴ (figura 25).

⁹⁴ H. B. Kagan e J. C. Fiaud, Top. Stereochem., **18**, 249 (1988)

As equações que relacionam estas variáveis (s , e.e. e C), foram deduzidas por Kagan e Fiaud e estão expressas a seguir

- para resultados experimentais obtidos pela análise do reagente residual:

$$s = \frac{\ln [(1-C)(1 - \text{e.e.})]}{\ln [(1-C)(1 + \text{e.e.})]} \quad (\text{equação 2})$$

onde o e.e. é o excesso enantiomérico do reagente recuperado.

- para resultados experimentais obtidos pela análise do produto:

$$s = \frac{\ln [1 - C(1 + \text{e.e.'})]}{\ln [1 - C(1 - \text{e.e.'})]} \quad (\text{equação 3})$$

onde o e.e.' é o excesso enantiomérico do produto.

Simulações computacionais, empregando as expressões acima permitem avaliar, para diferentes valores de s , o resultado de uma resolução cinética para diferentes taxas de conversão, como exemplificado para $s = 7$ na figura 25, a seguir:

Figura 25. Resolução cinética de pseudo-primeira ordem em relação ao tempo. Curva computada adotando-se $s = 7$.

Pela análise da figura 25 nota-se claramente que o e.e. do produto (e.e') diminui no decorrer da reação. De acordo com os conceitos de resolução cinética, à medida que a resolução prossegue, o enantiômero que reage mais lentamente tem sua concentração relativa aumentada, havendo consequentemente aumento da velocidade relativa deste enantiômero. Em princípio, o isômero que reage mais lentamente pode ser recuperado em elevado e.e. somente se o grau de conversão fôr elevado, o que reduz seu rendimento. Caso a seletividade seja baixa, o rendimento do enantiômero puro recuperado da reação pode ser reduzido drasticamente. Por outro lado, à medida que o grau de conversão aumenta, o e.e. do produto tende a diminuir, chegando a zero quando a conversão é de 100%. Valores excepcionais de seletividade são necessários para obter tanto o produto quanto o substrato com elevado e.e. (em 50% rendimento: $s = 200$ para obter 96% e.e., e $s = 500$ para obter 98% e.e.).

Outras técnicas de resolução cinética tem sido desenvolvidas para transpor o problema da variação das velocidades relativas de reação acima, principalmente visando manter a relação de concentração dos isômeros, durante a reação, o mais próximo da unidade. Duas abordagens são encontradas na literatura: (1) resolução cinética paralela e (2) resolução cinética dinâmica.

A resolução cinética paralela é relatada por Vedejs e Chen⁹⁵. A técnica de consiste em fazer a reação usando-se dois reagentes, em paralelo, de mesma seletividade em relação aos enantiômeros, sendo a seletividade igual porém de caráter oposto com relação aos enantiômeros, a proporção dos enantiômeros será sempre constante (1:1). O intento da resolução cinética paralela é conseguido pelo uso de quasienantiômeros, ou seja moléculas que apresentam o carbono estereogênico com configuração oposta e substituintes semelhantes ligados ao centro quiral, como por exemplo $C[a][b][c][d]$ e $C[a][b][c][e]$ onde $[e]$ e $[d]$ são semelhantes. No caso da resolução cinética paralela é possível a conversão total do reagente com elevado e.e. nos produtos.

O esquema 19 a seguir exemplifica o uso de resolução cinética paralela em um álcool⁹⁵:

⁹⁵ E. Vedejs e X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2584 (1997)

Esquema 19. Exemplo de resolução cinética paralela.

O esquema 20 a seguir exemplifica a resolução cinética dinâmica^{96, 97}.

Esquema 20. resolução cinética dinâmica de enantiômeros.

As resoluções cinéticas dinâmicas são caracterizadas por um par de reações competitivas que estão intimamente relacionadas pela inversão de um centro quiral. A

⁹⁶ R. Noyori, M. Tokunaga e M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **68**, 36 (1995)

⁹⁷ R.S. Ward, *Tetrahedron: asymetry*, **6** (7), 1475 (1995)

eficiência dessas reações, em termos de e.e. e máxima conversão possível de um substrato, está relacionada com parâmetros cinéticos das reações que ocorrem paralelamente e da reação de racemização. Haverá dependência, também, das possíveis interações entre o catalisador e o substrato (fator de seletividade). Os gráficos a seguir demonstram a variação do e.e. do produto de uma reação hipotética, em que ocorre resolução cinética dinâmica, para diversos valores das constantes de velocidade das reações competitivas e da racemização do substrato.

Pela análise dos gráficos a seguir (figura 26), na resolução cinética dinâmica, quando a velocidade de inversão é muito maior que a velocidade de conversão de um dos enantiômeros e a relação entre as constantes de velocidade das reações homocompetitivas é muito pronunciada ($k_{inv} > k_S$ ou k_R e $k_S \gg k_R$ ou $k_R \gg k_S$) podemos obter produto com elevado rendimento e e.e. (veja figura 26F).

Figura 26. Variação do e.e. do produto de uma resolução cinética dinâmica.

CAPÍTULO II – RESULTADOS E DISCUSSÃO

II.1 – Objetivos do presente trabalho:

Em 1982, Liessel ⁹⁸ preparou uma grande série de derivados α -alquilsulfanil e α -arilsulfanil carbonílicos e carboxílicos racêmicos, pela reação de seus precursores α -halo-substituídos com tióis, na presença de carbonato de sódio ou potássio e em condições de catálise por transferência de fase (esquema 21).

Esquema 21. Preparação de derivados α -alquilsulfanil e α -arilsulfanil carbonílicos e carboxílicos racêmicos, em condições de catálise por transferência de fase

A possibilidade de ocorrer resolução cinética, quando o catalisador aquiral fosse substituído por sais de efedrinio ou de alcalóides da cinchona, nos motivou a empregar estes catalisadores quirais na reação de feniltiolato de sódio com uma série de seis haletos, contendo carbono assimétrico (figura 27). A escolha destes substratos halogenados tinha como objetivo investigar a interação catalisador/eletrofílo em uma

⁹⁸ M. Liessel, *J. Chem. Research (M)*, **1982**, 2946

mesma reação de substituição nucleofílica alifática, cujos resultados poderiam variar em função de dois fatores: a) estrutura molecular do haleto e b) basicidade do grupo funcional oxigenado presente na molécula do eletrófilo.

Figura 27. Substratos halogenados utilizados no estudo das reações de substituição nucleofílicas em CTF empregando catalisadores quirais.

O estudo comparativo permitiria, inclusive, confirmar e generalizar uma hipótese, proposta em trabalho anterior de nosso laboratório⁹⁹, segundo a qual a interação entre o catalisador quiral hidroxilado e o substrato carbonílico ou carboxílico será tanto mais efetiva quanto maior a basicidade do oxigênio carbonílico.

Cabe lembrar que em reações de tiolação de α -haloésteres, α -halocetonas ou α -haloamidas, sob condições de CTF, a resolução cinética do substrato halogenado deverá resultar de uma associação preferencial do catalisador quiral hidroxilado, com um dos enantiômeros da mistura racêmica. Tal associação parece ocorrer através de interações π - π entre grupos aromáticos do catalisador e do substrato mas, principalmente pelo estabelecimento de ligações de hidrogênio entre o grupo hidroxila do catalisador e o grupo carbonila do substrato^{91 - 93}. Considerando a importância desta última interação, escolhemos para nosso estudo compostos contendo grupos carbonila de diferentes

⁹⁹ M. C. Mattos, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP, 1996

basicidades. Assim, nossa escolha recaiu em três classes funcionais, quais sejam: cetonas, ésteres e amidas. A basicidade do grupo carbonila destas classes de compostos foi determinada na literatura por meio de dados espectroscópicos, como por exemplo no trabalho de Wladslaw et al.^{100a}. Mais recentemente, uma escala geral de basicidade para compostos orgânicos foi construída com base no conjunto de dados espectroscópicos da literatura^{100b}. Esta última escala permite a comparação direta de valores β_2^H , relacionados à habilidade de formação de ligação de hidrogênio entre um aceitor e um doador de prótons. Na escala citada, os valores de β_2^H para o acetato de etila, a butanona e a N,N-dietilacetamida são 0,45; 0,48 e 0,73, respectivamente. Estes dados indicam claramente que amidas apresentam o grupo carbonila de maior basicidade da série, seguidas por cetonas e ésteres.

Colocadas estas premissas, dedicamo-nos, inicialmente, à preparação dos seis substratos halogenados que seriam, posteriormente, utilizados nas reações de substituição por feniltiolato.

II.2 – Preparação dos compostos utilizados neste trabalho:

II.2.1 – Preparação dos substratos halogenados

A ($\pm$)-3-bromo-ftalida ou ($\pm$)-3-bromo-isobenzofuranona (1) foi preparada de acordo com o método descrito por Kotten e Sauer¹⁰¹, pela bromação da ftalida, empregando-se N-bromo-succinimida em tetracloreto de carbono seco a refluxo. O rendimento do produto bromado varou entre 60 e 75% (lit.:¹⁰¹ 75 a 81%) e o ponto de fusão do produto por nós sintetizado concorda com o relatado anteriormente (esquema 22).

¹⁰⁰ (a) B. Wladslaw, R. Rittner e H. Vietler, *J. Chem. Soc.*, **13**, 1859 (1971) (b) M. H. Abraham, P. L. Grellier, D. V. Prior, J. J. Morris e P. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 521.

¹⁰¹ I. A. Kotten, e R. J. Sauer, *Org. Synth. Coll.*, **V**, 145, (1973)

Esquema 22. Preparação da (±)-3-Bromo ftalida.

A (±)- α -bromo-1-indanona (2) foi preparada segundo método descrito por Johnson e Shelberg¹⁰² adaptado pelos autores de artigo anterior em que o autor, Wilds¹⁰³, efetuou a bromação do 1-oxo-1,2,3,4,-tetra-hidrofenantreno. A preparação consistiu na reação da 1-indanona com bromo, utilizando-se éter etílico como solvente. O rendimento variou entre 39 e 44% (Lit.:¹⁰² 99%), sendo que o ponto de fusão do produto por nós sintetizado concordou com o relatado anteriormente (esquema 23). O fato de termos obtido o produto em baixo rendimento foi devido a necessidade de procedermos a várias recristalizações, até que o produto apresentasse o grau de pureza adequado, já que contrariamente ao relatado por Johnson e Shelberg¹⁰², o produto bruto apresentara-se impuro.

Esquema 23. Preparação da (±)- α -Bromo-1-indanona.

A preparação da (±)-3-cloro-2-fenil-1-isoindolinona (3) ou 3-cloro-N-fenilftalimidina foi efetuada em 3 etapas (esquema 24). Inicialmente, a N-fenilftalimida foi obtida pela reação do anidrido ftálico com a anilina¹⁰⁴. O método descrito na literatura emprega aquecimento em banho de óleo, que foi substituído, em nosso laboratório, pelo aquecimento em forno de microondas, resultando em 50 a 70% de

¹⁰² W. S. Johnson, e W. E. Shelberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1745 (1945)

¹⁰³ A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1421 (1942)

¹⁰⁴ A. I. Vogel, , "Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª. edição, 1276 (1989) Longman Scientific Technical

produto com ponto de fusão coerente com o da literatura ¹⁰⁴. A redução de uma das carbonilas da N-fenilftalimida, em condição bastante branda, foi realizada usando-se magnésio metálico em mistura de metanol /água e cloreto de amônio ¹⁰⁵. Em várias preparações, o rendimento do produto de redução variou na faixa de 34 e 61% (Lit.: ¹⁰⁵ 61%). A preparação do composto halogenado (última etapa, esquema 24) não é descrita na literatura e foi efetuada pela ação de cloreto de tionila sobre o derivado hidroxilado obtido na etapa anterior, adaptando-se o procedimento descrito por Ward et al. ¹⁰⁶. O produto inédito foi obtido com rendimento de 88% e foi caracterizado por ressonância magnética de hidrogênio e microanálise.

Esquema 24. Etapas da preparação da (±)-3-cloro-2-fenil-1-isoindolinona.

A (±)-α-cloro-α-fenil-acetofenona (4) foi preparada pela ação de cloreto de tionila sobre benzoína (esquema 25), de acordo com procedimento descrito por Ward et al. ¹⁰⁶, sendo o produto obtido em rendimento 20%, abaixo do escrito pelo autor, mas em elevado grau de pureza, com ponto de fusão bem definido (65 °C).

¹⁰⁵ MM. A. Dunet e A. Willemart, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **II**, 1045, (1948) M

¹⁰⁶ A. M. Ward, C. S. Marvel, e T. Chu, *Org. Synth. Coll.*, **II**, 159 (1943)

Esquema 25. Preparação da (±)-α-cloro-α-fenil-acetofenona.

A (±)-α-bromo-N,N-difenil-fenilacetamida (**5**) foi preparada em três etapas, a partir do ácido fenilacético (esquema 25). Inicialmente, o ácido fenilacético foi transformado em seu cloreto pela ação de cloreto de tionila¹⁰⁷. O cloreto de ácido, purificado por destilação, foi então bromado utilizando-se bromo em tetracloreto de carbono, o que resultou em um rendimento máximo de 83% de (±)-cloreto de α-bromo-fenilacetila. Fez-se então reagir o (±)-cloreto de α-bromo-fenilacetila, purificado por destilação, com um excesso de 100% em mol de difenilamina, a -10°C, em tetracloreto de carbono seco, obtendo-se a (±)-α-bromo-N,N-difenil-fenilacetamida (**5**), em rendimento igual ao descrito na literatura¹⁰⁸.

Para a preparação da (±)-α-bromo-N,N-dietil-fenilacetamida (**6**) utilizamos o mesmo procedimento empregado para a síntese da (esquema 26) (±)-α-bromo-N,N-difenil-fenilacetamida^{107, 108} (composto **5**), em rendimento superior ao descrito na literatura¹⁰⁸.

Esquema 26. Etapas de preparação das (±)-α-bromo-fenilacetamidas-N,N-dissubstituídas.

¹⁰⁷ P. Truitt, D. Mark, L. M. Long e J. Jeanes, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 4214 (1948)

¹⁰⁸ P. Truitt, E. E. Richardson, L. M. Long e W. J. Middleton, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3479 (1949)

II.2.2 – Preparação do fenilmercapteto de sódio:

O fenilmercapteto de sódio foi preparado e isolado em analogia ao método descrito por Biilmann e Jensen ¹⁰⁹ (esquema 27), para a preparação do metilmercapteto de sódio. No nosso caso, fizemos reagir etóxido de sódio com benzenotiol e o fenilmercapteto de sódio resultante foi obtido com rendimento de 83%. A microanálise do produto indicou que o sal é obtido na sua forma mono-hidratada.

Esquema 27. Preparação do fenilmercapteto de sódio.

II.2.3 – Catalisadores de transferência de fase:

Os catalisadores cloreto de tricapril-metil-amônio, hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, brometo de (-)-N-benzil-N-metil-efedrinio, cloreto de N-benzilcinchonidínio, cloreto de N-benzilcinchonínio e cloreto de N-benzilquinínio eram comerciais e de procedência Fluka ou Aldrich. No entanto, o brometo de N-propilquinínio, não disponível comercialmente, foi por nós preparado pela ação de 1-bromopropano sobre a quinina, adaptando-se método descrito por Juliá et al. ⁹³ para catalisadores semelhantes (esquema 28).

Esquema 28. Preparação do Brometo de N-propilquinínio.

Outro catalisador, o brometo de N,O-dibenzilquinínio foi preparado em nosso laboratório ¹¹⁰, pela alquilação sucessiva do oxigênio hidroxílico e do nitrogênio quinuclidínico da quinina.

¹⁰⁹ E. Biilmann e K. A. Jensen, *Bul. Soc. Chim. Fr.*, **5** (3), 2318 (1936)

¹¹⁰ Marco Antônio da Silva, Tese de Doutorado em execução.

II.3 – Estudo das reações de substituição nucleofílicas:

As reações de substituição nucleofílica foram realizadas sob duas condições experimentais, a saber:

▪ **método A:** Em uma adaptação do método empregado por Lissel ⁹⁸, fez-se reagir os substratos halogenados (compostos 1 a 6, figura 27, pag. 57) com feniltiolato de sódio, suspenso em tolueno, na presença de um catalisador de transferência de fase quiral. A diferença essencial entre nossa metodologia e a empregada por Lissel ⁹⁸ é a forma de geração do tiolato de sódio. Enquanto Lissel utilizava tiofenol e carbonato de sódio ou potássio para gerar o sal “in-situ”, optamos por gerá-lo externamente, com o objetivo de evitar racemização do sulfeto quiral resultante de uma eventual resolução cinética do haletto racêmico, pela ação de carbonato alcalino. Em nossas reações, foram empregados diferentes catalisadores quirais, sendo variadas as concentrações dos reagentes e, por vezes, a temperatura da reação.

Cabe ressaltar que o método aqui descrito foi também utilizado para a preparação dos sulfetos racêmicos, porém empregando-se catalisadores aquirais. Com estes sulfetos racêmicos, desenvolvemos os métodos analíticos que nos permitiram, em alguns casos, determinar o excesso enantiomérico do produto da reação assimétrica.

▪ **método B:** Os produtos de substituição também foram obtidos a partir da reação dos substratos halogenados (compostos 1 e 5, fig. 27, pag. 57) com tiofenol na presença de quinina, que atuou como base quiral gerando o sal quaternário de amônio cujo contra-íon era o fenilmercapteto. Nesta metodologia, a base quiral foi utilizada na relação de 100 mol% em relação ao tiofenol.

Para cada substrato halogenado, quer seja empregando o método A quer seja o método B, foi determinado o “branco de reação”, ou seja o rendimento da reação efetuada na ausência de catalisador. É preciso lembrar que a extensão dessa reação pode comprometer o e.e. obtido ao se utilizar catalisador quiral já que, sendo uma reação não catalisada, conduzirá necessariamente ao produto racêmico. A diferença de velocidade entre as reações catalisada e não catalisada terá reflexos significativos sobre o excesso enantiomérico do produto.

Em nosso trabalho, concentramo-nos na determinação de e.e. do produto, não sendo possível, na maioria dos casos, recuperar o haleto não consumido na reação, instável quando submetido ao processo de isolamento do produto. Quando se procedeu à análise do produto bruto de reação por CLAE quiral, houve separação dos dois enantiômeros do produto, mas nunca do reagente bromado residual, o que impediu a determinação de seu excesso enantiomérico.

II.3.1 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a ($\pm$)-3-bromo-ftalida (1):

Foram efetuadas diversas reações do composto 1 com feniltiolato de sódio, segundo o método A visando investigar a influência do emprego de diferentes catalisadores e de condições reacionais diversas sobre os excessos enantioméricos do sulfeto 7 obtido nessas reações (esquema 29). A 3-fenilsulfanilftalida racêmica foi inicialmente preparada pelo método A, empregando-se como catalisador o cloreto de tricapril-metil-amônio (tab. 06 exp. 1). Posteriormente, verificamos que o uso de catalisador era desnecessário já que, nas mesmas condições de concentração, temperatura e tempo, a reação conduzia ao sulfeto 7 em elevado rendimento, sem que a ela fosse adicionado o sal de amônio (tabela 06 , exp. 2). Ainda sem o emprego de catalisador, mas variando-se a concentração do substrato halogenado, foram efetuadas as experiências de 3 a 5, nas quais o rendimento do produto de tiolação se manteve praticamente constante.

Esquema 29. Síntese da 3-fenilsulfanilftalida pelo método A.

Tabela 06. Resultados para a preparação da 3-fenilsulfanilftalida (7) racêmica empregando-se cloreto de tricapril-metil-amônio como catalisador.

Exp. N°	conc. de haleto ^a (molar)	Catalisador em mol%	relação molar RBr : ϕ SNa	tempo (h)	t (°C)	η ^b (%)
1	$3 \cdot 10^{-2}$	8,5	1,0 : 1,3	6	27	36 ^c
2	$3 \cdot 10^{-2}$	0	1,0 : 1,3	6	27	88
3	$9 \cdot 10^{-1}$	0	1,0 : 1,3	7	27	83
4	3 ^d	0	1,0 : 1,3	7	27	70
5	sem solvente ^e	0	1,0 : 1,3	0,03	27	69

^a em tolueno seco sobre sódio; ^b por CG usando-se padrão interno; ^c produto isolado; ^d a elevada concentração exigiu homogeneização por sonicação; ^e homogeneização em almofariz.

Pode causar surpresa o fato de, nas exps. 2, 3 e 4 (tabela 06), não haver um aumento do rendimento da reação. No entanto, antes da determinação cromatográfica, adicionou-se água à reação, com subsequente extração do produto com diclorometano, o que pode ter causado perdas não quantificáveis.

Apesar de a reação proceder na ausência de catalisador, a reação catalisada, de maior velocidade, poderia competir favoravelmente com o processo interfacial. Assim, a hipótese de se obter um produto enantiomericamente enriquecido não poderia ser eliminada *a priori*. Seguindo este raciocínio, efetuamos algumas experiências preliminares utilizando o cloreto de N-benzilquinínio como catalisador (tabela 07).

Tabela 07. Resultados para a preparação da 3-fenilsulfanilftalida (7) utilizando o cloreto de N-benzilquinínio como catalisador.

Exp. N°	conc. de haleto (molar)	Catalisador em mol%	relação molar RBr : ϕ SNa	tempo (h)	t (°C)	e.e. (%)	η ^d (%)
6	$3 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 1,3	0,5	27	9 ^a	— ^c
7	$3 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 1,3	6	27	9 ^b	42
8	$8 \cdot 10^{-2}$	10	1,0 : 1,8	17	27	3 ^b	31
9	3	5	1,0 : 1,3	7	27	0 ^b	22 ^e
10	$3 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	1	20	10 ^a	49
11	$1 \cdot 10^{-1}$	10	1,0 : 0,5	1	21	4 ^a	75

^a CLAE (sulfeto 7); ^b ¹H RMN (sulfeto 7); ^c não determinado; ^d isolado; ^e após duas purificações em coluna de sílica.

De fato, estas experiências demonstraram que a reação catalisada pode competir favoravelmente com a reação interfacial (branco de reação), já que na maioria dos casos observou-se excesso enantiomérico no produto, embora seu pequeno valor demonstrasse um grau de estereosseletividade muito baixo. De fato, o estudo cinético, efetuado por acompanhamento cromatográfico (CG) da reação nas condições da experiência 6, demonstrou que a reação catalisada é mais rápida, chegando a sua compleição nos primeiros 30 minutos (figura 28).

Figura 28. Cinética observada na reação 6 e seu “branco de reação”.

A análise dos dados da tabela 07, e da figura 28, permite concluir que:

- (i) considerando-se que a reação havia se completado após 0,5h (figura 27), o e.e. do produto deve ser devido a uma resolução cinética dinâmica (pág. 54), já que uma resolução cinética simples ^{*} teria conduzido ao produto racêmico. Em reforço a esta hipótese, usando-se deficiência de tiolato, observou-se que os e.e. foram comparáveis àqueles em que se permitia a conversão total (exp. 7 e 8 comparadas a 10 e 11, tabelas 06 e 07).
- (ii) Com o aumento do tempo de reação (exp. 6 e 7, tabela 07) não houve mudança do e.e. o que demonstra que o produto não sofre racemização no meio reacional.
- (iii) Um aumento na concentração de haleto (exp. 8 e 9, tabela 07) provoca uma diminuição do e.e.. Este fato pôde ser explicado quando acompanhou a cinética de uma reação em alta concentração (exp. 9, tabela 07, figura 29), o que demonstrou que com o aumento da concentração, a velocidade das reações catalisada e interfacial tendem a se aproximar. Assim, a influência do “branco de reação”, que conduz a produto racêmico, é tanto mais significativa quanto maior a concentração dos reagentes.

^{*} Para distinguir a resolução cinética dinâmica daquela em que não ocorre racemização do substrato empregado, usaremos o termo *resolução cinética simples*.

Figura 29. Cinética observada na reação 9 e seu "branco de reação".

Uma questão em aberto era como o enantiômero menos reativo da 3-Bromoftalida seria racemizado durante a resolução cinética dinâmica. Um relato da literatura ¹¹¹ nos chamou a atenção, já que aqueles autores verificaram que o par iônico tiofenolato/quinuclidínio era um poderoso agente catalítico na racemização do 1-nitro-1-feniletano e da 1,2-difenil-1-propanona. Em nosso caso o par iônico tiofenolato/benzilquinínio, possuidor de um anel quinuclidínico, poderia ser o responsável pela racemização da 3-bromo-ftalida residual. Quanto a uma possível racemização do produto, ela seria menos provável, já que a 3-bromoftalida é mais ácida que o sulfeto correspondente, como se pode inferir pelos deslocamentos químicos do próton metínico no espectro de RMN de ¹H (7,42 e 6,72, respectivamente).

Um resultado bastante inusitado diz respeito ao emprego de temperatura mais baixa neste tipo de reação (tabela 08).

¹¹¹ D. F. DeTar e Don M. Coates, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 942 (1974)

Tabela 08. Resultados para a preparação da 3-fenilsulfanilftalida (7) utilizando o cloreto de N-benzilquinínio como catalisador, variando-se a temperatura.

Exp. N°	conc. de haleto (molar)	Catalisador em mol%	relação molar RBr : ϕSNa^+	reação (h)	t (°C)	e.e. (%)	η^c (%)
7	$3 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 1,3	6	27	9 ^b	42
12	$3 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 1,3	4	-15	0,4 ^a	44

^a CLAE (sulfeto 7), ^b ¹H RMN (sulfeto 7); ^c produto isolado

São bastante comuns, na literatura, os relatos de aumento do excesso enantiomérico, em CTF assimétrica, com a diminuição da temperatura em que é feita a reação^{63, 87}. Este fato é normalmente atribuído a uma interação mais fixa entre o catalisador e o substrato. Em nosso caso, no entanto, observamos o efeito inverso (exp. 7 e 12, tabela 08). Uma possível explicação para este fato seria a baixa solubilidade do catalisador (Q^+) nas temperaturas por nós empregadas, o que resultaria em uma formação incipiente do par iônico $Q^+/\Phi S^-$ que é a espécie responsável pela racemização do substrato halogenado. Como consequência da diminuição da constante de velocidade de racemização, poderia estar ocorrendo mudança de mecanismo da reação. Assim, a -15°C (exp. 12), poderia estar ocorrendo uma *resolução cinética simples*, em lugar de uma resolução cinética dinâmica. Em reforço a esta argumentação, devemos lembrar que a queda de excesso enantiomérico, com o prosseguimento da reação é muito mais pronunciado em resoluções cinéticas simples do que em resoluções dinâmicas. De fato, para uma mesma taxa de conversão (cerca de 40%), o e.e. do produto da reação 12 é muito inferior ao da reação 7.

Adicionalmente, decidimos efetuar uma comparação da eficiência catalítica do brometo de N-benzilquinínio com outros catalisadores quirais. O resultado destes estudos está sumariado na tabela 09.

Tabela 09. Comparação da eficiência catalítica do cloreto de N-benzilquinínio com outros catalisadores de CTF quirais.

Exp. N°	conc. de haleto (molar)	Catalisador (mol%)	relação molar RBr : ϕSNa^+	reação (h)	t (°C)	e.e. ^a (%)	η^b (%)
10	$3 \cdot 10^{-2}$	A (5)	1,0 : 0,5	1	20	10	49
13	$3 \cdot 10^{-2}$	B (5)	1,0 : 0,5	1	20	8,0	61
14	$3 \cdot 10^{-2}$	C (5)	1,0 : 0,5	1	20	4,0	45
15	$1 \cdot 10^{-1}$	D (10)	1,0 : 0,5	2	21	4,0	50
16	$1 \cdot 10^{-1}$	E (10)	1,0 : 0,5	2	21	1,5	47
17	$1 \cdot 10^{-1}$	F (10)	1,0 : 0,5	2	21	0,5	60

A = Cloreto de N-benzilquinínio; B = Brometo de N,O-dibenzilquinínio; C = Brometo de N-propilquinínio; D = Brometo de (-)-N-benzil-N-metilefedrinio; E = Cloreto de N-benzilcinchonínio; F = Cloreto de N-benzilcinchonidínio. ^a CLAE usando-se coluna de β -ciclodextrina (sulfeto 7); ^b produto isolado.

Dijkstra et al.¹¹² demonstrou, através de RMN de ^1H e raios-X, que as estruturas da efedrina e da quinina podem ser correlacionadas (figura 30). Tais estruturas são comuns aos catalisadores A, C, D e F e a interação destes catalisadores com a 3-bromoftalida poderia se dar através de uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e a carbonila do substrato, acrescida de uma interação do tipo π - π entre os anéis aromáticos do catalisador e do substrato⁵³ (vide pag. 32). Coerentemente, a comparação dos excessos enantioméricos empregando-se os catalisadores A (exp. 10) e C (exp. 14) parece indicar que interações do tipo π - π com o grupo N-benzila do catalisador são de fato importantes, já que o e.e. diminui bastante na quando empregamos o catalisador N-propil substituído que não interage por meio de ligações π - π com o substrato halogenado. Por outro lado, quando se utilizou um catalisador N,O-dibenzilado (B, exp. 13), houve resolução cinética (e.e. = 8%), apesar da impossibilidade de a ligação de hidrogênio citada ser estabelecida. Neste último caso, é possível que o catalisador N,O-dibenzilado (B) interaja com o substrato halogenado segundo o modelo proposto por Corey⁵⁵ (vide pag. 35). Assim, a única face livre do catalisador acomodaria o haleto, aproximando-o do tiolato ligado ao nitrogênio positivo. Uma pequena diferença na acomodação dos dois enantiômeros, na cavidade catalítica, justificaria a ocorrência de uma resolução cinética com baixo grau de estereosseletividade.

Figura 30. Comparação entre as estruturas dos catalisadores cloreto de N-benzil quinínio e brometo de (-)-N-benzil-N-metil-efedrinio.

¹¹² G.D.H. Dijkstra, R.M. Kellogg e H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **108**, 195 (1989)

Para melhor compreender a origem da resolução cinética, observada mesmo que pequena extensão, quando se utilizou o cloreto de N-benzilquinínio (A, exp. 10) e o brometo de N,O-dibenzilquinínio (B, exp. 13), recorremos ao programa WebLab[®] ViewerPro[®], versão 3.11, que, a partir de conformações otimizadas pelo programa HyperChem[®], nos permitiu comparar a geometria de interação entre o par-iônico catalisador/tiolato e cada um dos enantiômeros da 3-bromoftalida.

Iniciaremos nossa discussão pelos modelos de interação entre o cloreto de N-benzilquinínio com a 3-bromoftalida (figuras 31 e 32)

Figura 31. Modelo de interação entre o isômero *R* da 3-bromo ftalida e o cátion N-benzilquinínio, tendo como contra-íon o fenilmercapteto.

Figura 32. Modelo de interação entre o isômero *S* da 3-bromo ftalida e o cátion N-benzilquinínio, tendo como contra-íon o fenilmercapteto.

De acordo com os modelos de interação propostos nas figuras 31 e 32, embora o número de interações entre os isômeros *R* e *S* da 3-bromo ftalida e o catalisador seja o mesmo (uma interação π e uma ligação de hidrogênio), parece-nos mais provável que o ataque do mercapteto ao carbono eletrofílico seja mais favorecido no caso do isômero *S* da 3-Bromo ftalida (fig. 32). É possível que, no caso do isômero *R*, haja impedimento estérico à aproximação a este carbono, devido ao grupo metoxila ligado ao sistema

quinolínico do catalisador (fig. 31). A explicação para as diferenças estruturais, nos complexos diastereoméricos resultarem em um e.e. pequeno pode residir em uma formação cineticamente competitiva do produto racêmico. Deve-se notar que os modelos pressupõem o ataque pelo par iônico catalisador/tiolato pela retaguarda do grupo de saída como em uma SN2. É possível que haja também interações π - π diferenciadas entre a fenila do substrato e os grupos aromáticos do catalisador (fenila e quinolina), mas essa hipótese não pode ser testada.

A produção de produto racêmico pode ocorrer de dois modos distintos: i. pela reação direta do substrato halogenado com o fenilmercapteto na ausência de catalisador, o que constitui uma reação interfacial, e ii. pela reação na presença do catalisador, havendo, porém, a aproximação por uma face do catalisador em que não há interações diferenciadas com cada enantiômero.

As figuras 33 e 34, a seguir, ilustram a segunda destas situações:

Figura 33. Branco de reação na presença do catalisador quiral ((*R*)-3-Bromo ftalida).

Figura 34. Branco de reação na presença do catalisador quiral ((*S*)-3-Bromo ftalida).

Em tais circunstâncias, o ataque do mercapteto ao substrato halogenado deve ocorrer antes que possam ocorrer interações enantiosseletivas com o catalisador. As velocidades de reação dos dois isômeros ópticos da 3-bromoftalida serão iguais, e o produto obtido será racêmico.

Quanto a situação (i) (branco interfacial), ela será menos significativa em diluições mais elevadas, o que poderia justificar a correlação entre e.e. e diluição observada em nossas experiências (exp. 7, 8 e 9, tabela 07, pag. 65).

É digno de nota que quando foram utilizados catalisadores hidroxilados de uma mesma configuração (A, C, D; C8(S), C9(R)), o enantiômero predominante foi o mesmo e contrário ao obtido quando se empregou um catalisador pseudo-enantiomérico (E, C8(R), C9(S)) ou sob ação catalítica do catalisador B (catalisador N,O-dibenzilado) (tabela 09, pag. 68), fato também observado na literatura⁹¹⁻⁹³.

Tais resultados concordam com os relatados na literatura⁵³ para o uso dos mesmos catalisadores em outras reações enantiosseletivas, e para as quais foi proposto um modelo análogo ao ora apresentado.

Quanto à eficiência dos catalisadores E e F, ela tem sido atribuída, na literatura, à menor solubilidade destes sais na fase orgânica, quando comparados a derivados da efedrina ou da quinina (A, B, C e D).

Quanto à interação com o cloreto de N,O-dibenzilquinínio, a análise das figuras 35 e 36 demonstra que a interação do enantiômero *R* com o par iônico catalisador/tiolato é preferencial, já que além de uma interação entre o dipolo carbonílico e o nitrogênio do quaternário de amônio do catalisador existe, neste caso uma interação π - π , inexistente para o isômero *S*.

Figura 35. Modelo de interação entre o isômero *R* da 3-bromo ftalida e o cátion N,O-dibenzilquinínio, tendo como contra-íon o fenilmercapteto.

Figura 36. Modelo de interação entre o isômero *S* da 3-bromo ftalida e o cátion N,O-dibenzilquinínio, tendo como contra-íon o fenilmercapteto.

A análise dos cromatogramas obtidos na separação dos isômeros ópticos dos sulfetos por CLAE demonstrou que, realmente, os isômeros predominantes obtidos, pelo uso dos catalisadores A e B, tem configuração contrária. Este fato reforça os modelos de interação propostos para estes dois catalisadores (figura 37).

Figura 37. Separação cromatográfica dos isômeros ópticos da 3-fenilsulfanilftalida (7) (picos identificados pelos números 1 e 2), em coluna de β -ciclodextrina usando-se 0,3ml/min. de acetonitrila contendo 27% de água em CLAE. Comparação do emprego dos catalisadores A (reação 10) e B (reação 13).

Em experiências posteriores, ainda buscando a resolução cinética da 3-bromoftalida, passamos a empregar a quinina como base e tiofenol em lugar de tiofenolato de sódio (método B, esquema 30).

Esquema 30. preparação da 3-feniltio-ftalida de acordo com o método B.

Cabe ressaltar que esta metodologia foi empregada com sucesso na resolução cinética de 5-alcoxi-2(5H)-furanonas, através da adição 1–4 de tiofenóis à enonas¹¹³ (esquema 31).

Esquema 31. resolução cinética de 5-alcoxi-2(5H)-furanonas, através da adição 1,4 de tiofenóis à enonas.

O emprego de base quiral, de modo a gerar o sal quaternário de amônio tendo como contra-íon o fenilmercapteto, (método B) pareceu-nos um método alternativo ao uso de sais quaternários de amônio (método A), com a vantagem de se evitar uma reação interfacial (branco de reação), pois todo o tiofenolato gerado estaria necessariamente sob a forma de um sal de amônio associado (esquema 32).

¹¹³ W.S. Faber, J.Kok, Ben de Lange e B.L. Feringa, *Tetrahedron*, **50** (16), 4775 (1994)

Esquema 32. Formação do sal de quinínio de acordo com o método B.

Neste método (B) uma outra reação competitiva seria a que resulta da reação não catalisada entre o tiofenol e o haleto. No entanto, é previsível que a reação com o tiofenolato de amônio, gerado “in situ”, seja muito mais rápida, em função da maior nucleofilicidade da base com relação ao seu ácido conjugado. De fato, quando fizemos reagir quantidades equimolares da lactona **1** com tiofenol em tolueno, a 0 °C, por 4 horas, o rendimento cromatográfico do sulfeto **7** foi de apenas 10%.

O fato de a reação entre o tiofenol e **1** ocorrer em baixa extensão a 0 °C nos levou a efetuar a reação catalisada a baixa temperatura. Cabe lembrar que para resoluções cinéticas há uma dependência da relação k_R/k_S com a temperatura, sendo a seletividade da reação aumentada para reações efetuadas a temperaturas mais baixas¹¹³. Assim, em uma reação em que se utilizou quinina e tiofenol como reagentes limitantes (50 mol%) o e.e., após 10 horas de reação, foi de 18% (tabela 10, exp. 18). O acompanhamento do e.e. do produto por CLAE, ao longo desta reação, demonstrou que ele se mantém constante no intervalo de 1 – 10 horas. Isto parece ser indicativo de uma resolução cinética em que a constante de velocidade de racemização é muito maior do que as constantes de velocidade de tiolação dos enantiômeros do reagente bromado (resolução cinética dinâmica)

Tabela 10. resultados obtidos na síntese da 3-feniltioftalida pelo método B

Nº	conc. RBr (molar)	relação molar RBr : quinina	relação molar RBr : Φ SH	tempo (h)	t (°C)	e.e. ^a (%)	η ^b (%)
18	$9,8 \cdot 10^{-2}$	1,0 : 0,5	1,0 : 0,5	10	-21	18	22

^a CLAE (sulfeto **7**).

^b CLAE (padrão interno)

Um problema inerente ao uso de quinina, em lugar do sal de quinínio, seria a possível racemização do produto tiolato (**7**). Com o objetivo de investigar esta

possibilidade o sulfeto **7**, sob a forma de mistura escalêmica, foi agitado em tolueno, a 27 °C e por uma hora, na presença de quantidades equimolares de quinina. Nesta experiência a atividade óptica inicial se manteve inalterada. Assim sendo, o e.e. do produto parece ser representativo da diferença de energia dos estados de transição diastereoméricos.

A seguir são propostas possíveis interações entre o par iônico tiolato/quinínio e os enantiômeros da 3-bromoftalida.

Figura 38. Modelo das interações entre a (*R*)-3-Bromo Ftalida e o quinínio, tendo como contra-íon o fenilmercapteto.

Figura 39. Modelo das interações entre a (*S*)-3-Bromo Ftalida e o quinínio, tendo como contra-íon o fenilmercapteto.

Devido a ausência do grupo benzila, a possibilidade de interação π entre o substrato e o catalisador fica restrita, neste caso, ao sistema quinolínico do catalisador. Nas

figuras 38 e 39, são propostas duas interações para o isômero *R* da 3-Bromo ftalida com o par iônico (uma interação π e uma ligação de hidrogênio), enquanto que para a (*S*)-3-Bromo ftalida haveria apenas uma interação (uma ligação de hidrogênio). Existiria ainda a possibilidade do isômero *S* da 3-Bromoftalida interagir por meio de ligação de hidrogênio e por meio de interação π - π com o catalisador porém, caso isto acontecesse, o grupo quinolínico impediria o ataque pelo mercapteto ao carbono eletrofílico. A figura 40, a seguir, ilustra esta última possibilidade.

Figura 40. Modelo das interações entre a (*S*)-3-Bromo Ftalida e o quinínio tendo como contra-íon o fenilmercapteto. Interação que provavelmente não resulta em substituição nucleofílica.

A melhor enantiosseleção observada para o método B pode ser explicada pelas diferenças bastante acentuadas na interação dos enantiômeros do substrato halogenado com o par iônico (figuras 38 a 40). Além disso, é preciso considerar que a quinina é solúvel em tolueno e está presente em elevada quantidade (meio equivalente de quinina e mercaptana em relação ao substrato halogenado), o que difere significativamente do uso de quantidades catalíticas e do meio heterogêneo que caracteriza o método A.

De acordo com o modelo de interação por nós proposto o enantiômero mais reativo deverá ser a (*R*)-3-bromoftalida, contrariamente ao proposto para a reação efetuada sob catálise de cloreto de *N*-benzilquinínio (exp. 10, tab. 07, pg. 65). De fato os resultados experimentais demonstraram a consistência desta proposição (compare exp. 10, tab. 07, pg. 65 com exp. 18, tab. 10, pg. 76 e figura 41 a seguir).

Figura 41. Separação cromatográfica dos isômeros ópticos da 3-fenilsulfanilftalida (picos identificados pelos números 1 e 2), em coluna de β -ciclodextrina usando-se 0,3ml/min. de acetonitrila contendo 27% de água em CLAE. Comparação dos resultados obtidos pelos métodos A (reação 10) e B (reação 18).

II.3.2 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a ($\pm$)- α -bromo-1-indanona (2):

Um segundo substrato por nós escolhido era uma cetona cíclica alfa bromada que deveria apresentar uma basicidade de grupo carbonila ligeiramente superior à da lactona anteriormente estudada (pag. 64). No entanto, este novo substrato mostrou-se pouco estável, dificultando sobremaneira o isolamento do produto de tiolação obtido pelo método A (exp.20, tabela 11).

Esquema 33. Preparação da α -feniltio-1-indanona pelo método A.

Diante da baixa estabilidade do reagente decidimos iniciar nosso estudo de enantioseleção em baixa temperatura (exp.19, tab. 11). No entanto a obtenção de produto racêmico mostrou que este substrato não era promissor para um estudo mais aprofundado.

Tabela 11. Resultados obtidos nas sínteses da α -feniltio-1-indanona pelo método A.

Nº	RBr (mols)	conc. de RBr (molar)	Catalisador (% molar)	relação molar RBr : $\Phi\text{S}^-\text{Na}^+$	reação (horas)	t (°C)	e.e. ^a (%)	η ^b (%)
Reações efetuadas usando-se como catalisador o cloreto de N-benzilquinínio								
19	$9,9 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-1}$	10	1,0 : 0,5	6	-21	rac.	65
Reações efetuadas usando-se como catalisador o hidrogeno-sulfato de tetrabutyl amônio								
20	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$1,0 \cdot 10^{-1}$	5	1,0 : 1,0	17	27	-	25

^a ^1H -NMR (sulfeto 8)

^b Produto isolado

Uma hipótese para a falta de seletividade observada nesta reação deriva da análise de modelos de interação entre o par iônico catalisador/tiolato e o substrato halogenado para os enantiômeros da cetona 2, ilustrados nas figuras 42 e 43.

Figura 42. Modelo de interação entre o isômero *R* da α -bromoindanona e o N-benzilquinínio, tendo como contra íon o fenilmercapteto.

Figura 43. Modelo de interação entre o isômero *S* da α -bromoindanona e o N-benzilquinínio, tendo como contra íon o fenilmercapteto.

Como se pode observar: (i) há um mesmo número de interações para os dois enantiômeros (uma interação π e uma ligação de hidrogênio), o que faz com que os ΔH de ativação para que se atinjam os estados de transição diastereoméricos sejam bastante semelhantes, (ii) de acordo com a figura 44, o sítio de reação de cada enantiômero está em posição equivalente, igualmente exposto ao ataque do tiolato. Assim sendo, os dois enantiômeros devem apresentar velocidades de reação muito próximas, o que impossibilita uma resolução cinética.

Figura 44. Comparação por sobreposição das interações propostas entre os isômeros da α -bromoindanona e o N-benzilquinínio tendo como contra íon o fenilmercapteto.

É interessante notar que a posição do grupo de saída neste substrato em relação a 3-bromo-ftalida (1) constitui a principal diferença quando comparamos os modelos de interação propostos (fig. 31 e 32 pag. 70 e fig. 42 e 43 pag. 81). A posição do grupo de saída neste substrato faz com que haja equivalência dos estados de transição e impede a ocorrência de enantiosseleção, enquanto que na 3-bromo-ftalida (1) possibilita a ocorrência de impedimento estérico por parte da metoxila do catalisador (fig. 31 pag. 70) e enantiosseleção.

II.3.3 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a ($\pm$)-3-cloro-2-fenil-1-isoindolinona (3):

As reações de substituição empregando-se a ($\pm$)-3-cloro-2-fenil-1-isoindolinona (3) foram realizadas apenas pelo método A (esquema 34).

Esquema 34. Preparação da 3-fenilsulfanil-2-fenil-1-isoindolinona pelo método A.

A escolha deste substrato foi norteadada pela possibilidade de melhor associação com o catalisador, devido ao grupo carbonila das amidas apresentar maior basicidade com relação aos substratos anteriormente estudados. Inicialmente, determinou-se a extensão da reação interfacial não catalisada e comparou-se o rendimento do produto tiolado, obtido nesta reação, com o rendimento do mesmo produto formado em reação catalisada pelo cloreto de N-benzilquinínio, concluindo-se que ambas procediam com mesma velocidade. De fato, o produto da reação com catalisador quiral mostrou-se racêmico (exp. 21 e 23, tab. 12).

À vista destes resultados, decidimos investigar o efeito da temperatura sobre as velocidades das reações, na presença e ausência de catalisador. Como esperado ambas as reações se tornaram mais lentas, mas a diminuição da temperatura teve um efeito muito mais pronunciado sobre o processo interfacial (exp. 22 e 24, tab. 12). A grande diferença de velocidade observada, evidenciou a participação do catalisador na experiência 24. Apesar disso não houve resolução cinética.

Tabela 12. Resultados obtidos na preparação da 3-fenilsulfanil-2-fenil-1-isoindolinona (método A).

N°	conc. (molar)	Catalisador (% molar)	relação molar RBr : Φ SNa	reação (horas)	t (°C)	e.e. ^a (%)	η ^b (%)
“Branços de reação”							
21	$3,1 \cdot 10^{-2}$	0	1,0 : 0,5	1	20	—	60
22	$1,0 \cdot 10^{-1}$	0	1,0 : 0,5	4	-21	—	2
Reações efetuadas usando-se como catalisador o cloreto de N-benzilquinínio							
23	$3,1 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	1	20	rac.	59
24	$1,0 \cdot 10^{-1}$	10	1,0 : 0,5	4	-21	rac.	37

^a ^1H -NMR (sulfeto 9).

^b produto isolado.

Cabe ressaltar que, em reações catalisadas, a interação com o catalisador pode ser não estereoespecífica. Este parece ser o caso para a reação a baixa temperatura. Esta falta de estereosseletividade poderia ser devida a particularidades conformacionais do substrato halogenado, adversas a uma interação enantiosseletiva com o catalisador. Com o objetivo de investigar esta hipótese, determinamos a conformação de menor energia do substrato halogenado, através do programa HyperChem[®]. A figura 45 apresenta esta conformação em que se pode notar claramente que o anel fenílico ligado ao átomo de nitrogênio apresenta um ângulo de torção com relação ao pentanel de 102,7°.

Figura 45. conformação de menor energia, calculada para os isômeros da ($\pm$)-3-cloro-2-fenil-1-isoindolinona (3)

A análise de modelos moleculares do complexo par iônico / substrato (fig. 46 e 47) demonstrou que para cada isômero, considerando-se fatores estéricos, existe somente a possibilidade de ligação de hidrogênio, mas não de interações π que possibilitem a fixação do substrato, de modo a provocar enantiosseleção. Este fato poderia aproximar a energia dos estados de transição diastereoméricos, conduzindo a produto racêmico.

Figura 46. Modelo das possíveis interações entre o isômero *R* da 3-cloro-2-fenil-isoindolinona e o N-benzilquinínio, tendo como contra íon o fenilmercapteto.

Figura 47. Modelo das possíveis interações entre o isômero *S* da 3-cloro-2-fenil-isoindolinona e o N-benzilquinínio, tendo como contra íon o fenilmercapteto.

Foram efetuadas novas experiências, agora com o catalisador N,O-dialquilado (exp. 25 e 26 tab. 13), visando determinar se outro tipo de interação, como por exemplo a proposta por Corey ⁵⁵ (vide pag. 35), poderia resultar em enantiosseleção. Neste caso, a resolução cinética teria origem em encaixe apropriado na cavidade catalítica e não como proposto nas figuras 46 e 47.

Comparando-se as experiências 21, 23 e 25, realizadas sob mesmas condições, verifica-se que o rendimento de produto é praticamente o mesmo, o que parece indicar que não há participação do catalisador empregado nas reações 23 e 25. Contrariamente, nas experiências realizadas a baixa temperatura, 22, 24 e 26, há um significativo aumento do rendimento na ordem citada. Pode-se concluir que o catalisador N,O-dibenzilado participa efetivamente da reação e inclusive de forma mais efetiva que o cloreto de N-benzilquinínio. Uma possível explicação para este fato seria a maior lipofilicidade do primeiro em relação ao segundo.

Apesar da participação do catalisador na exp. 26, não se observou excesso enantiomérico, o que demonstra que a interação do par iônico catalisador/tiolato com o eletrófilo não foi enantiosseletiva.

Tabela 13. Resultados obtidos na preparação da 3-feniltio-2-fenil-1-isoindolinona (método A).

Nº	conc. RBr (molar)	Catalisador (% molar)	relação molar RBr : ΦSNa^+	reação (horas)	t (°C)	e.e. ^a (%)	η ^b (%)
Reações efetuadas usando-se como catalisador o brometo de N,O-dibenzilquinínio							
25	$3,1 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	1	20	rac.	57
26	$1,0 \cdot 10^{-1}$	5	1,0 : 0,5	4	-21	rac.	54

^a ^1H -NMR (sulfeto 9).

^b Produto isolado.

II.3.4 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a (±)-α-cloro-α-fenil-acetofenona:

Com o objetivo de investigar a enantiosseletividade em cetonas alfa-halogenadas acíclicas, sintetizamos a (±)-α-cloro-α-fenil-acetofenona (4). Este substrato poderia apresentar uma melhor interação com o par iônico tiolato / catalisador quando comparado à indanona, pelo fato de possuir dois anéis aromáticos passíveis de interação π-π com o catalisador e uma maior liberdade conformacional.

Uma vez obtida a fenil-acetofenona alfa clorada (4) ela foi feita reagir com o feniltiolato de sódio pelo método A (esquema 35), estando os resultados sumariados na tabela 14.

Esquema 35. Preparação da α-fenilsulfanil-α-fenil-acetofenona pelo método A.

Tabela 14. Resultados obtidos na preparação da α-fenilsulfanil-α-fenil-acetofenona pelo método A.

N°	conc. (molar)	Catalisador (% molar)	relação molar RBr : ΦSNa ⁺	reação (horas)	t (°C)	p.o. ^a (%)	η ^b (%)
"Branco de reação"							
27	3,1 10 ⁻²	5	1,0 : 0,5	1	20	—	28
Reações efetuadas usando-se como catalisador o cloreto de N-benzilquinínio							
28	3,1 10 ⁻²	5	1,0 : 0,5	1	20	1,5	36
Reações efetuadas usando-se como catalisador o hidrogeno-sulfato de tetrabutyl amônio							
29	1,0 10 ⁻¹	5	1,0 : 1,1	2	27	—	35

^a $[\alpha]_D^{25} = +162$ (c = 1, CHCl₃) para o isômero (+) a cetona tiolada enantiomericamente pura ¹¹⁴. Na reação 30 o produto apresenta $[\alpha]_D^{25} = +2,5$ (c = 1, CHCl₃)

^b Os rendimentos referem-se ao produto isolado.

¹¹⁴ H. Brunner et al, *Monatsh. Chem.*, **121**, 755 (1990)

A comparação dos rendimentos de reações análogas, efetuadas na ausência (exp. 27, tab. 14) e na presença de catalisador (exp. 28, tab. 14), demonstrou a participação da espécie catalítica aumentando a velocidade da reação.

A análise das interações de cada enantiômero com o par iônico catalisador / tiolato, através de modelos moleculares, sugere que poderia existir uma interação preferencial com o enantiômero *S* já que, neste caso, o número de interações favoráveis é maior do que para o enantiômero *R* (fig. 48 e 49). No entanto, um valor surpreendentemente baixo de e.e. foi observado quando se utilizou o cloreto de N-benzilquinínio (exp. 28, tab. 14).

Figura 48. Modelo proposto para as possíveis interações entre o isômero *R* da α -cloro- α -fenil-acetofenona e o N-benzilquinínio tendo como contra ion o fenilmercapteto.

Figura 49. Modelo proposto para as possíveis interações entre o isômero *S* da α -cloro- α -fenil-acetofenona e o N-benzilquinínio tendo como contra ion o fenilmercapteto.

Em busca de uma explicação para este baixo valor de e.e., revisamos a literatura no que tange à estabilidade configuracional da α -fenilsulfanil- α -fenil-acetofenona, encontrando um relato de Brunner et al ¹¹⁴, em que os autores afirmam que este produto perde a atividade óptica em solução com um tempo de meia vida de 42h a 60 °C.

Embora a velocidade de racemização do produto tiolado não fosse argumento suficiente para justificar o baixo valor de e.e. por nós obtido, há um precedente na literatura que mostra que tal fenômeno pode tornar-se muito mais rápido na presença do par iônico tiolato / quaternário de amônio ¹¹¹.

Cabe ressaltar que, embora não tenhamos dados comprobatórios no caso da α -bromo-indanona, o mesmo tipo de mecanismo de racemização pode estar operando, o que torna as cetonas estudadas (2 e 4), substratos inadequados para a investigação da relação entre a basicidade do grupo carbonila e a resolução cinética por CTF quiral.

II.3.5 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a ($\pm$)- α -bromo-N,N-difenil-fenilacetamida:

Como relatamos anteriormente, a amida cíclica ($\pm$)-3-cloro-2-fenil-1-isoindolinona (**4**) mostrou-se um substrato inadequado para a CTF assimétrica, em função de problemas conformacionais (pag.83). No entanto, amidas acíclicas não deveriam apresentar este tipo de restrição, conservando a característica de conterem em sua estrutura um grupo carbonila de alta basicidade, apto a estabelecer uma ligação de hidrogênio com os catalisadores quirais por nós empregados. Assim, efetuamos uma série de experiências com a ($\pm$)- α -bromo-N,N-difenil-fenilacetamida (**5**) seguindo o método A (esquema 36), cujos resultados estão apresentados na tabela 15.

Esquema 36 . Preparação da α -feniltio-N,N-difenil-fenilacetamida pelo método A.

Tabela 15. Resultados obtidos na preparação da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (método A).

Nº	conc. (molar)	Catalisador (% molar)	relação molar RBr : ΦSNa^+	reação (horas)	t (°C)	e.e. ^a (%)	η ^b (%)
“Branços de reação”							
30	$2,7 \cdot 10^{-2}$	0	1,0 : 0,5	48	20	—	31
31	$4,0 \cdot 10^{-2}$	0	1,0 : 0,5	120	-15	—	32
32	$6,7 \cdot 10^{-2}$	0	1,0 : 0,5	6,5	0	—	16
Reações efetuadas usando-se como catalisador o cloreto de N-benzilquinínio							
33	$2,7 \cdot 10^{-2}$	10	1,0 : 1,0	30	27	0,5	84 ^c
34	$2,7 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	48	27	19,5	64 ^c
35	$4,0 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	120	-15	23,0	57
36	$6,7 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	6,5	0	35,0 ^d	51
Reações efetuadas usando-se como catalisador o brometo de N,O-dibenzilquinínio							
37	$2,7 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	48	20	0,7	42
Reações efetuadas usando-se como catalisador o Brometo de N-propilquinínio							
38	$6,7 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	6,5	0	5,5	56 ^f
Reações efetuadas usando-se como catalisador o hidrogeno-sulfato de tetrabutyl amônio							
39	$2,7 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 1,0	48	20	—	39

^a por CLAE (sulfeto 11); ^b CLAE preparativa; ^c CLAE (padrão interno);

^d Produto de substituição do substrato halogenado isolado por CLAE preparativa apresenta e.e. inalterado e atividade óptica $\alpha_D^{21} = 4,0$ (2,0, metanol). O substrato halogenado foi recuperado em quantidade insuficiente para efetuar a medida de atividade óptica.

A experiência 39 demonstra que o substrato em estudo é pouco reativo, sendo necessárias cerca de 50h de reação, mesmo em condições de CTF, para que se possa obter cerca de 40% de produto tiolado.

Quanto a reações na presença de catalisador quirais, uma primeira experiência, efetuada com deficiência de tiofenolato de sódio, à temperatura ambiente e na presença de cloreto de N-benzilquinínio, conduziu a um e.e. de cerca de 20% (exp. 34 tabela 15). Este resultado é particularmente interessante quando se considera que a reação não catalisada, em condições similares de tempo e temperatura, ocorre em extensão apreciável (exp. 30, tabela 15).

O uso de quantidade equimolar de feniltiolato de sódio resultou em elevado rendimento de produto de substituição, mas perda quase completa da enantiosseletividade (exp. 33, tabela 15). Este fato sugere a ocorrência de uma *resolução cinética simples*.

Novas experiências, em que foram utilizadas temperaturas abaixo da ambiente, conduziram a um aumento do e.e. do produto (exp. 35 e 36, tabela 15). Em particular, na experiência em que a reação foi efetuada a 0 °C (exp. 36, tabela 15) uma menor participação da reação não catalisada (exp. 32, tabela 15) pode justificar a melhoria da enantiosseletividade. É preciso também lembrar que, a temperaturas mais baixas, a participação do catalisador é mais efetiva, em função de um aumento do grau de associação tanto com o nucleófilo como com o eletrófilo.

Testes efetuados com o catalisador N,O-dibenzilado (reação 37, pag. 90, tabela 15) em que o e.e. comparado à exp. 34 cai drasticamente demonstram a importância da ligação de hidrogênio com o substrato. A importância da interação π - π pode ser evidenciada pela comparação das experiências 38 e 36 em que a ausência do grupo benzila conduz a um resultado bastante menor de e.e..

Nossos resultados de enantioseleção podem ser racionalizados por meio de modelos de interação do par iônico catalisador/tiolato com o substrato halogenado, propostos nas figuras 50 e 51. Como se pode observar pela comparação das figuras 50 e 51, o sítio reacional para o enantiômero *R* do substrato halogenado **5** está mais afastado do nucleófilo do que no enantiômero *S*, o que justificaria uma maior velocidade de reação para o segundo (isômero *S*, figura 51) dos enantiômeros citados.

Figura 50. Modelo proposto para as possíveis interações entre o isômero R da α -bromo-N,N-difenil-fenilacetamida e o N-benzilquinínio, tendo como contra-íon o fenilmercapteto.

Figura 51. Modelo proposto para as possíveis interações entre o isômero S da α -bromo-N,N-difenil-fenilacetamida e o N-benzilquinínio, tendo como contra-íon o fenilmercapteto.

Considerando-se que os resultados obtidos até aquele momento eram bastante promissores, decidimos investigar a enantiosseletividade da reação desta amida alfa-halogenada (5) na reação com tiofenol em presença de quinina (método B) (esquema 37). Os resultados por nós obtidos estão sumariados na tabela 16.

Esquema 37. Preparação da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida pelo método B.

Tabela 16. Resultados obtidos na preparação da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida pelo método B.

Nº	conc. RBr (molar)	relação molar RBr : quinina	relação molar RBr : ϕ SH	reação (horas)	t (°C)	e.e. ^a (%)	η ^b (%)	S ^c
40	$4,5 \cdot 10^{-3}$	1,0 : 0,5	1,0 : 0,5	48	-21	84,0	21	12,6
41	$4,5 \cdot 10^{-3}$	1,0 : 0,5	1,0 : 0,5	121	0	78,0	46	10,1
42	$4,5 \cdot 10^{-3}$	1,0 : 0,5	1,0 : 0,5	334	-21	79,5	46	11,1
43	$2,7 \cdot 10^{-2}$	1,0 : 0,6	1,0 : 0,6	14	25	52,0	56	4,1
44	$4,8 \cdot 10^{-2}$	1,0 : 0,5	1,0 : 0,5	35	0	65,5	57	6,2
45	$4,5 \cdot 10^{-3}$	1,0 : 0,5	1,0 : 0,5	98	0	78,4	45	10,3

^a Os e.e. referem-se ao produto de substituição do substrato halogenado e foram obtidos por CLAE
^b Os rendimentos foram obtidos por CLAE (padrão interno)
^c $S = (\ln (1 - C (1 + e.e.'))) / (\ln (1 - C (1 - e.e.')))$, onde C = conversão (entre 0 e 1) e e.e.' = e.e. do produto (entre 0 e 1), veja anexo

Para melhor avaliar os efeitos da temperatura e da concentração sobre a enantiosseletividade da reação, calculamos o fator de seletividade (S) para as seis experiências realizadas (tabela 16). Como se pode observar o fator de seletividade experimental para as experiências 40 e 42 é de 12 ± 1 considerando-se que o valor de S deve ser constante para reações realizadas em mesma condição. No entanto para as experiências 41 e 45 em que foi empregada uma temperatura mais elevada (0 °C), o fator de seletividade experimental foi de $10,2 \pm 0,1$. Assim sendo, podemos concluir que uma elevação na temperatura da reação diminui sua estereosseletividade.

A comparação dos valores de S nas experiências 41 e 44, nas quais há uma variação da concentração de um fator de dez, demonstra que em concentrações mais elevadas a reação se torna menos enantiosseletiva. É interessante notar que, para a reação em estudo, haverá uma condição ideal para que se maximize o excesso enantiomérico do produto e que, no caso, parece ser a de baixa concentração e temperaturas inferiores a 0 °C. Esta observação pode ser racionalizada considerando-se o efeito da temperatura sobre a distinção entre os dois estados de transição diastereoméricos e também a variação da

constante dielétrica do meio quando se utilizam quantidades maiores de reagentes polares, já que, no caso do meio mais polar, a interação do catalisador com o tiolato é prejudicada.

A experiência 43 foi efetuada com o objetivo de comparar a enantiosseletividade dos métodos A e B (exp. 34 e 43, tab. 15 e 16). Nas duas reações citadas a taxa de conversão é de cerca de 30%, mas o e.e. obtido empregando-se o método A é bastante inferior (19,5% x 52,0 %). Evidentemente, no método A a enantiosseletividade intrínseca da reação é prejudicada pela existência de um processo interfacial competitivo (reação 30, tabela 15, pag. 90).

As figuras 52 e 53, a seguir, mostram as interações propostas para explicar os resultados de enantiosseletividade obtidos pelo método B:

Figura 52. Modelos das interações entre o isômero *R* da α -bromo-N,N-difenil-fenilacetamida e o quinínio, tendo como contra ion o fenilmercapteto

Figura 53. Modelo das interações entre o isômero *S* da α -bromo-N,N-difenil-fenilacetamida e o quinínio, tendo como contra ion o fenilmercapteto

Podemos notar pela comparação das figuras 52 e 53 (pag. 94) que o número de interações entre o catalisador/substrato é o mesmo. O excesso enantiomérico obtido neste caso pode ser racionalizado pelo maior afastamento do nucleófilo ao centro de reação no caso do isômero R (figura 52) e também pela maior disponibilidade do carbono ser atacado pelo nucleófilo no caso do isômero S do substrato halogenado. É provável, também, que o método B apresente maior eficiência em relação ao método A devido ao emprego de maior quantidade de quinina e devido a menor branco de reação (reação direta da mercaptana com o substrato halogenado).

É digno de nota que o modo de interação preferencial para o método B (pag. 94) é o mesmo proposto para o método A (pag. 92): interação preferencial do isômero S do substrato halogenado com o par iônico catalisador/tiolato. De fato empregando-se ambos os métodos, o isômero formado em maior proporção foi o mesmo, o que foi evidenciado por CLAE usando-se fase estacionária quiral (figura 54, abaixo).

Figura 54. Exemplos do padrão de separação cromatográfica dos produtos obtidos pelos métodos A (pag. 92) e B (pag. 94).

II.3.6 – Estudo da resolução cinética usando-se como substrato a ($\pm$)- α -bromo-N,N-dietil-fenilacetamida:

O último substrato por nós estudado foi a ($\pm$)- α -bromo-N,N-dietil-fenilacetamida (6). Neste substrato os grupos fenila ligados ao nitrogênio amídico (substrato 5) foram substituídos por grupos etila com o objetivo de avaliar a importância da interação π - π entre um destes grupos e a porção quinolínica do catalisador. Cabe lembrar que a citada interação, segundo o modelo por nós proposto, estava presente no estado de transição diastereomérico que conduzia ao isômero preferencial (fig. 51, pag. 92).

Utilizando-se o método A, foram realizadas algumas experiências com o substrato (6) (esquema 38), cujos resultados estão sumariados na tabela 17.

Esquema 38. Síntese da α -feniltio-N,N-dietil-fenilacetamida pelo método A.

Tabela 17. Resultados obtidos na síntese da α -feniltio-N,N-dietil-fenilacetamida pelo método A.

Nº	conc. RBr (molar)	Catalisador (% molar)	relação molar RBr : ΦSNa^+	reação (horas)	t (°C)	e.e. ^a (%)	η ^b (%)
"Branco de reação"							
46	$2,7 \cdot 10^{-2}$	0	1,0 : 0,5	48	20	—	26
47	$6,7 \cdot 10^{-2}$	0	1,0 : 0,5	6	0	—	48
Reações efetuadas usando-se como catalisador o cloreto de N-benzilquinínio							
48	$2,7 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	48	20	23,3	25
49	$6,7 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	6	0	23,0	51
Reações efetuadas usando-se como catalisador o brometo de N,O-dibenzilquinínio							
50	$2,7 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	48	20	2,0	28
Reações efetuadas usando-se o Brometo de N-propilquinínio							
51	$6,7 \cdot 10^{-2}$	5	1,0 : 0,5	6	0	2,0	54
Reações efetuadas usando-se como catalisador o hidrogeno-sulfato de tetrabutyl amônio							
52	$9,2 \cdot 10^{-2}$	10	1,0 : 1,3	2	27	—	63 ^c

^a H^1 -NMR (sulfeto 12);

^b CLAE preparativa

^c por recristalização

A comparação de experiências análogas efetuadas com os substratos **5** e **6** demonstrou que a reação de substituição nucleofílica por tiolato de sódio é mais enantiosseletiva para o substrato N,N-difenílico (**5**) (exp. 48 e 34; 49 e 36; tab. 15 e 17). Cabe ressaltar que na reação 34, embora o e.e. obtido apresente um valor menor, a taxa de conversão é praticamente o dobro daquela da reação 48. Sabendo-se que em uma resolução cinética simples o e.e. diminui com o progresso da reação, é evidente que a reação 34 é mais enantiosseletiva do que a reação 48. Estes resultados experimentais parecem respaldar o modelo de interação por nós proposto, em que a interação π - π inexistente no substrato **6** é importante na resolução cinética catalisada pelo cloreto de N-benzilquinínio.

Quanto as interações entre o substrato **6** e os grupos hidroxila e benzila do catalisador, sua importância é claramente demonstrada nas experiências 50 e 51 em que se observou acentuado decréscimo do e.e.

O modelo que parece justificar os resultados obtidos para o substrato **6** está ilustrado nas figuras 55 e 56.

Figura 55. Modelo das interações entre o N-benzil quinínio tendo como contra-íon o fenilmercapteto e o isômero *R* da α -bromo-N,N-dietil-fenilacetamida.

Figura 56. Modelo das interações entre o N-benzil quinínio tendo como contra-íon o fenilmercapteto e o isômero *S* da α -bromo-N,N-dietil-fenilacetamida.

A análise das figuras 55 e 56 sugere que o sítio de reação, no estado de transição diastereomérico para o isômero *S*, está melhor posicionado para o ataque do feniltiolato justificando os resultados de resolução cinética por nós observado.

II.4 – Conclusões:

Um tema atual no que tange à CTF assimétrica é a forma de interação entre catalisadores quirais hidroxilados e nucleófilos e/ou eletrófilos. Um modelo frequentemente utilizado está baseado na interação por três pontos, um dos quais é constituído por uma ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila presente no catalisador quiral e um oxigênio carbonílico do substrato.

Com base neste modelo de interação decidimos investigar a influência da basicidade do grupo carbonila de uma série de substratos α -halogenados, sobre a enantioseleção, em reações de substituição nucleofílica alifáticas conduzidas na presença de catalisadores quirais hidroxilados.

Dentre os substratos estudados, os que apresentaram melhores resultados em termos de resolução cinética foram a $(\pm)$ - α -bromo-N,N-difenil-fenilacetamida (**5**) e a $(\pm)$ - α -bromo-N,N-dietil-fenilacetamida (**6**) que possuem o grupo carbonila de elevada basicidade. Estes resultados parecem evidenciar a importância fundamental do estabelecimento de uma ligação de hidrogênio efetiva entre o catalisador e o eletrófilo. Resultados em que foram empregados catalisadores com o grupo hidroxila alquilado corroboram esta hipótese, já que em tais experimentos observou-se uma pronunciada queda do excesso enantiomérico.

Uma conclusão adicional importante é a de que além da existência de uma ligação de hidrogênio efetiva é necessário que a estrutura do substrato não provoque interações estéricas desfavoráveis a aproximação do catalisador. Este é o caso da $(\pm)$ -3-cloro-2-fenil-1-isoindolinona (**3**) em que o grupo fenila ligado ao nitrogênio amídico exerce este papel.

As cetonas $((\pm)$ - α -bromo-1-indanona (**2**) e $(\pm)$ - α -cloro- α -fenil-acetofenona (**4**)) por nós estudadas constituem exemplos de substratos inadequados para uma resolução cinética, nas condições estudadas, em função do poder racemizante do par iônico catalisador/tiolato frente a cetonas α -sulfaniladas.

As reações efetuadas com a ($\pm$)-3-bromo-ftalida (1) não conduziram a excessos enantioméricos satisfatórios devido às seguintes limitações:

- i. baixa basicidade do grupo carbonila,
- ii. possibilidade de ocorrência de apenas uma interação π - π entre o catalisador e o eletrófilo,
- iii. competição de processos não enantiosseletivos tais como “branco” interfacial.

Cabe ressaltar que os resultados obtidos para esta lactona são importantes, pois demonstram que há possibilidade de ocorrer uma resolução cinética dinâmica em condições de CTF assimétrica. É digno de nota que dentre todos os substratos estudados este foi o único que sofreu substituição nucleofílica alifática por este mecanismo.

Quanto à comparação dos métodos A e B, os melhores resultados quanto a enantiosseletividade obtidos pelo método B, devem ser devidos a três fatores:

- i. maior quantidade e solubilidade da quinina em relação ao quinínio,
- ii. maiores diferenças de interação dos isômeros dos substratos halogenados com o par iônico catalisador/tiolato no estado de transição diastereomérico quando empregou-se quinina,
- iii. menor competição de processos que originam o produto de substituição de modo não enantiosseletivo.

BIBLIOTECA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Universidade de São Paulo

CAPÍTULO III – PARTE EXPERIMENTAL

III.1 – Instrumentos, solventes e reagentes

III.1.1. – Instrumentos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN- ^1H) e carbono 13 (RMN- ^{13}C) foram registrados em instrumentos Brucker, modelo AC-200 e DRX-300.

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em cromatógrafo Hewlett-Packard, modelo 5890, provido de coluna com goma metilsiliconada (10m x 0,53mm x 2,65 μm), usando-se detecção por ionização de chama e nitrogênio como gás de arraste.

As análises elementares foram realizadas em um aparelho Perkin-Elmer, modelo 2400 CHN.

As medidas de rotação óptica foram executadas em polarímetro digital JASCO, modelo DIP-370.

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

As análises por cromatografia líquida foram efetuadas em instrumento de CLAE, de marca Shimatzu, contendo duas bombas LC-10AS, um controlador do sistema SCL-10A, um detetor espectrofotométrico UV-Vis. SPD-6AV, um forno para colunas CTO-6AS e integrador C-R6A. As colunas cromatográficas usadas neste aparelho foram: Supelcosil LC-(R)-fenil-uréia (5 μm de partícula, 25 cm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno), Supelcosil LC-(R)-3,5-Dinitrobenzoil-fenilglicina-propilsilil (5 μm de partícula, 25 cm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno), Shimatzu C-18-Prep (15 μm de partícula de sílica de formato irregular e porosa, 100 Å de poro, 25 cm de comprimento por 20,0 mm de diâmetro interno, “end-capped”), Supelcosil C-18 (5 μm de partícula, 25 cm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno), Supelcosil C-18 (5 μm de partícula, 15 cm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno) e coluna de sílica gel com β -ciclodextrina ligada covalentemente (LiChroCART[®] 250-4 ChiraDex[®], tamanho da

partícula: 5 μm diâmetro do poro : 100Å superfície específica 300 - 360 m^2/g comprimento 244 mm e diâmetro interno de 4 mm).

III.1.2 – Solventes e reagentes

A acetona foi purificada por destilação e secada sobre carbonato de potássio anidro.

O dioxano e o éter etílico foram tratados com sulfato ferroso, purificados por destilação e secos em sulfato de sódio. Quando necessário foram secos sobre sódio.

O etanol P.A. foi, quando necessário, tratado com magnésio para a remoção da água e obtenção de solvente absoluto.

O éter de petróleo, o hexano e o cicloexano foram purificados agitando-se inicialmente com ácido sulfúrico até que não houvesse coloração na fase ácida, sendo então lavados com água, secados e destilados. Quando necessário foram secados sobre sódio metálico.

O tetracloreto de carbono, usado nas reações de halogenação, foi destilado, sendo boa parte da água removida na forma de azeotropo, e secado sobre cloreto de cálcio anidro.

O tolueno foi tratado com ácido sulfúrico tomando-se o cuidado de não permitir que a temperatura ultrapassasse 30°C, para evitar possível sulfonação, e em seguida lavado com água e solução aquosa a 10% de bicarbonato de sódio sendo em seguida secado e destilado. O solvente assim obtido foi mantido sobre peneira molecular (5Å) ativada.

Os solventes usados na cromatografia líquida de alta eficiência eram de grau adequado e não foram purificados. Quando foram efetuadas misturas prévias de solventes para uso em CLAE, tomou-se o cuidado de efetuar degaseamento por meio de sonicação e vácuo. Ao serem adicionados sais na fase móvel, usada em CLAE, tomou-se o cuidado também de efetuar filtração por meio de membrana de teflon de porosidade 0,2 μm .

Os solventes deuterados usados nos experimentos de RMN eram de grau adequado e não foram purificados.

O ácido fenilacético foi recristalizado em água e secado em dessecador a vácuo, com cloreto de cálcio anidro.

O bromo foi agitado com ácido sulfúrico concentrado e destilado.

O 1-bromo-propano P.A. foi secado sobre sulfato de sódio e destilado.

A N-bromo-succinimida foi recristalizada em água e secada em dessecador a vácuo, usando-se cloreto de cálcio anidro como secante.

Os catalisadores de transferência de fase e a quinina foram usados sem que houvesse purificação, sendo apenas mantidos em dessecador sobre cloreto de cálcio anidro.

O cloreto de tionila foi destilado e usado em seguida.

A difenilamina foi purificada em coluna de sílica (70 a 230 mesh), usando-se como eluente tetracloreto de carbono.

A ftalida P.A. (Aldrich), o anidrido ftálico P.A., a benzoína, o magnésio P.A e o tiofenol P.A. (Fluka) foram usados sem purificação.

A 1-indanona comercial, Aldrich P.A., foi recristalizada de éter de petróleo seco (P.F.: 42 °C).

A piridina, a dietilamina e a anilina foram agitadas com hidróxido de sódio em lentilhas e destiladas, sendo armazenadas sob nitrogênio seco.

O sódio metálico foi usado sem purificação, sendo retiradas as camadas de óxido e hidróxido do mesmo antes da sua utilização.

O magnésio foi decapado com ácido clorídrico diluído, secado e usado sem purificação.

III.2 – Preparação do feniltiolato de sódio

O feniltiolato de sódio foi preparado pela adaptação do método descrito para a preparação do metilmercapteto de sódio por Büllmann e Jensen ¹⁰⁹. Em preparação típica, 1,20g de sódio metálico (0,049 mol) foram adicionados a 15 mL de etanol absoluto (0,326 mol) em um balão tritubulado com tubo secante e condensador de refluxo. Após o sódio ter reagido totalmente foram adicionados 4,50g de tiofenol (0,052 mol), gota a gota, agitando-se por meia hora. O feniltiolato de sódio pôde ser então precipitado pela adição de éter etílico em excesso. O feniltiolato assim precipitado foi filtrado a vácuo, sob atmosfera de nitrogênio seco. O precipitado foi lavado uma vez com hexano e mais uma vez com éter etílico. O feniltiolato de sódio foi mantido em atmosfera inerte e seca, por ser muito higroscópico e oxidar com facilidade ao dissulfeto correspondente.

O produto foi preparado em 83% de rendimento, sendo um pó branco higroscópico e foi usado sem posterior purificação.

III.3 – Preparação dos substratos halogenados

III.3.1. – Preparação da (±)-3-bromo-ftalida ou (±)-3-bromo-isobenzofuranona (1)

A bromação da Ftalida foi efetuada segundo o método descrito por. Koten e Sauer¹⁰¹.

Em preparação típica, 10,0 gramas (0,075 mol) de ftalida, 13,3g (0,075 mol) de N-bromo-succinimida e 200 mL de CCl₄ seco foram refluxados por aproximadamente 30 minutos, em um balão provido de condensador e tubo secante com cloreto de cálcio anidro. Durante o refluxo, foi mantida uma lâmpada comum de 100W afastada 15 a 20cm do balão. O final da reação foi indicado pela presença de succinimida como sobrenadante e desaparecimento da N-Bromosuccinimida que inicialmente permanecia no fundo do balão. A succinimida foi removida por filtração e o filtrado foi concentrado até cerca de 15 a 20mL. Ao resfriar o concentrado, obtivemos a 3-Bromo-Ftalida impura que, após filtração, foi recristalizada de cicloexano resultando em cristais incolores de ponto de fusão 78-80°C (lit.:¹⁰¹ 78 - 80 °C).

O rendimento da reação acima variou, em várias repetições do procedimento, de 60 e 75%. A análise do espectro de RMN de ¹H foi coerente com a estrutura esperada para o produto. O espectro de RMN de ¹³C também foi coerente com o esperado para o produto ((50 MHz CDCl₃ / TMS, δ = 74,6(CHBr); 123,5; 124,0; 125,9; 130,9; 135,2; 148,8; 167,3(C=O)).

Figura 57. Atribuição dos valores de deslocamento químico obtidos para o substrato halogenado no espectro de RMN de ¹H.

III.3.2. – Preparação da (±)-α-bromo-1-indanona (2)

A (±)-α-bromo-1-indanona foi preparada segundo o procedimento descrito por Johnson e Shelberg ¹⁰² adaptado do artigo de Wilds ¹⁰³. Assim, foram adicionados, gota a gota e com agitação vigorosa, 2,1mL de bromo tratado e seco (0,04 mol) a uma solução de 1-indanona (4,83g, 0,037 mols) em 200mL de éter etílico seco. Notou-se o desaparecimento da coloração do bromo durante a adição do mesmo. Foram obtidos 3,42g de cristais incolores (44%), havendo necessidade de recristalização de éter de petróleo (fração de ponto de ebulição de 30 a 60°C), sendo que o ponto de fusão obtido: 35-36 °C (lit. ¹⁰²: 37-38,5 °C).

O espectro de RMN de ¹H indicou a estrutura correta do produto desejado ¹¹⁵.

Figura 58. Atribuição dos valores de deslocamento químico obtidos para o substrato halogenado no espectro de RMN de ¹H.

O espectro de RMN de ¹³C também indicou a estrutura do produto desejado (75 MHz CDCl₃ / TMS, δ= 38,0(CH₂); 44,1(CHBr); 125,0; 126,4; 128,3; 129,0; 136,9; 151,1; 199,5(C=O)).

¹¹⁵ W. R. Jackson, C. H. McMullen, R. Spratt, P. Bladon, *J. Organomet. Chem.*, 4, 393 (1965).

III.3.3 – Preparação da (±)-3-cloro-N-fenil-1-isoindolinona (3)

A preparação da (±)-3-cloro-isoindolinona foi efetuada em três etapas a partir do anidrido ftálico:

Inicialmente, em adaptação do artigo de Tingle e Cram ¹¹⁶ e ainda Vogel ¹⁰⁴, foi efetuada a condensação do anidrido ftálico com a anilina a fim de obter a N-fenil-ftalimida. Isto foi realizado, submetendo-se quantidade equimolar de anidrido ftálico e anilina a aquecimento em forno de microondas, por 4 minutos (quatro vezes por 1 minuto em potência de 600W). O produto bruto foi recristalizado de etanol, obtendo-se produto com p.f. = 210 °C (Lit.:¹¹⁵ 210°C, sublima).

O rendimento da reação em várias preparações, variou entre 50 e 70%.

A seguir, procedemos à redução de uma das funções cetônicas da N-fenil-ftalimida, segundo o procedimento de Dunet e Willemart ¹⁰⁵. A partir de 3,75g de N-fenil-ftalimida (0,017 mol) em 190mL de metanol e 1,50g de magnésio (0,062 mol) e 30mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio produziu-se a (±)-3-hidroxi-isoindolinona, após 12 horas de agitação à temperatura ambiente, sendo que a reação foi iniciada por aquecimento da mistura a aproximadamente 50 °C. O produto foi recristalizado duas vezes de dioxano/água. Em várias preparações, o rendimento variou entre 33 a 61%, sendo o ponto de fusão 170-172°C (lit. ¹⁰⁵: 170°C).

Em seguida, a (±)-3-hidróxi-isoindolinona (1,50g; 6,6mmol) foi submetida a ação de 1,5mL de cloreto de tioníla, pela adição à temperatura ambiente, sob agitação, de duas porções de 0,75 mL, mantendo-se a agitação por meia hora, sob atmosfera inerte. O cloreto de tioníla, em excesso, foi removido com auxílio de benzeno por meio de destilação e o produto foi recristalizado de ciclohexano, resultando em 0,9g de produto (55%). O produto apresentou-se na forma de cristais brancos e decompunha-se entre 80 e 90°C, perdendo a transparência e formando mistura de material sólido e fundido que permanece inalterada até 160°C.

O espectro de RMN de ¹H apresentava os sinais característicos da estrutura do composto **3**, mas estavam presentes, também, sinais de muito pequena intensidade, indicativos de pequena quantidade do produto hidroxilado de partida ou

¹¹⁶ J. B. Tingle, e M. P. Cram, , *Am. Chem. J.* , **37**, 598 (1907)

hidrólise do material. Esta última hipótese parece ser a mais provável, tendo-se obtido bons resultados de microanálise do produto convenientemente secado. O espectro de RMN de ^1H confirma a estrutura do produto obtido.

Figura 59. Atribuição dos valores de deslocamento químico obtidos para o substrato halogenado no espectro de RMN de ^1H .

O espectro de RMN de ^{13}C também apresentou sinais característicos da estrutura do produto desejado (50 MHz CDCl_3 / TMS, $\delta = 71,3$ (CHCl); 123,2; 123,7; 124,2; 126,4; 129,2; 130,4; 130,5; 133,2; 135,8; 142,4; 166,0 ($\text{C}=\text{O}$)).

Os resultados de microanálise coincidiram com o valor teórico dentro do erro esperado: teórico para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NOCl}$: C = 69,00%, H = 4,14% e N = 5,75%; obtido C = 69,02%, H = 4,16%, N = 5,55%.

III.3.4. – Preparação da (±)- α -cloro- α -fenil-acetofenona (4)

A (±)- α -cloro- α -fenil-acetofenona foi preparada segundo o procedimento descrito por Ward et al.¹⁰⁶, porém em quantidade menor do que a descrita no artigo. Abaixo transcrevemos a preparação como descrita no artigo supra citado.

Em um béquer foram colocados 100g (0,470 mol) de benzoína e 50,0g de piridina. A mistura foi aquecida até que uma solução fosse obtida, que a seguir foi resfriada em banho de gelo até solidificar. A massa sólida foi triturada e 75,0g (0,630 mol) de cloreto de tionila foram lentamente adicionados. Após cada adição, grande quantidade de gás clorídrico e dióxido de enxofre eram liberados, sendo a reação bastante exotérmica. No início, a massa obtida da reação encontrava-se em forma de pasta, que com o passar do tempo cristalizou resultando em um sólido amarelo brilhante. Após aproximadamente uma hora, adicionou-se água à mistura e macerou-se o sólido, filtrou-se e adicionou-se nova porção de água, tornando a macerar o sólido obtido, que foi finalmente filtrado a vácuo e secado por corrente de ar. O pó branco

assim obtido foi secado em dessecador sob vácuo, até peso constante, sobre ácido sulfúrico concentrado ou ainda cloreto de cálcio anidro. O rendimento de produto bruto assim obtido era de 125g. O composto foi então dissolvido em cerca de 450 mL de etanol a 95% a ebulição, filtrado e resfriado em água corrente. Foram obtidos então, 77,0g de cristais incolores que após secagem ao ar fundiram a 66-67 °C. Resfriando-se a água mãe em gelo e sal foram obtidos mais 9,0g de produto que fundiu a 65-66 °C. O rendimento total da reação foi de 74-79%.

A preparação acima foi efetuada em nosso laboratório partindo-se de 4,00g de benzoína, resultando em 1,90g de produto (44,3%) (lit.:¹⁰⁶ 74-79%) sob a forma de sólido branco, apresentando ponto de fusão 65 °C (lit.:¹⁰⁶ 66-67 °C).

O espectro de RMN de ¹H confirma a estrutura do produto obtido.

Figura 60. Atribuição dos valores de deslocamento químico obtidos para o substrato halogenado no espectro de RMN de ¹H.

O espectro de RMN de ¹³C também apresentou sinais característicos da estrutura do produto desejado ((75 MHz CDCl₃/TMS, δ = 62,2(CHCl); 128,4; 128,7; 129,07; 129,11; 133,7; 134,3; 135,8; 191,5(C=O)).

III.3.5. – Preparação da (±)- α -bromo-N,N-difenil-fenilacetamida (5):

A preparação deste substrato seguiu o procedimento descrito por Truitt et al.^{107, 108}. Assim, 20,0g de ácido fenilacético (0,140 mols) foram transformados em cloreto de ácido pela ação de 15,3 mL de cloreto de tionila (0,21 mols) sem uso de solvente. Fez-se a mistura inicialmente à temperatura ambiente, sendo levada a ebulição até cessar a saída de gás clorídrico e dióxido de enxofre. O produto assim obtido foi destilado (lit.:¹⁰⁷ p.e. = 94-96 °C 12 mmHg) obtendo-se rendimento de 95%.

O cloreto de ácido obtido foi então bromado misturando-se com quantidade equimolar de bromo em 100 mL de tetracloreto de carbono anidro por 6 horas a refluxo. O produto foi destilado (p.e. = 120°C 7,5mmHg) (lit.: ¹⁰⁷ p.e. = 125 °C 8mmHg), sendo o rendimento de 83% em relação ao ácido fenilacético.

A (±)-α-bromo-N,N-difenil-fenilacetamida foi preparada a partir do (±)-cloreto de α-bromo-fenilacetila, em tetracloreto de carbono (volumes iguais de substrato e solvente), a -10°C, adicionando-se gota a gota solução saturada de difenilamina em tetracloreto de carbono, de modo que a temperatura fosse mantida sempre abaixo de 0°C. Usou-se uma proporção de dois mols da amina para um mol do cloreto de ácido. A mistura foi então agitada por duas horas a -10°C, Após o que foi adicionada água para dissolver o cloridrato formado. A fase orgânica foi então separada, secada e o tetracloreto de carbono destilado. O resíduo foi então cromatografado em sílica (70-230 mesh), usando-se como eluente hexano com 5% de acetona ou, como método alternativo de purificação, visando obter o produto com elevada pureza, a α-bromo-N,N-difenil-fenilacetamida (**3**) foi recristalizada de tetracloreto de carbono e repurificada por cromatografia em sílica gel (70-230 mesh), usando-se como eluente uma mistura de diclorometano e tetracloreto de carbono (1:1).

O rendimento da reação acima variou entre 20 e 30%, (lit.: ¹⁰⁸ 32%). O ponto de fusão obtido foi de 138 - 142°C (lit.: ¹⁰⁸ 140 °C). O espectro de RMN de ¹H mostrou-se coerente com a estrutura do produto desejado:

Figura 61. Atribuição dos valores de deslocamento químico obtidos para o substrato halogenado **5** no espectro de RMN de ¹H.

III.3.6. – Preparação da (±)-α-bromo-N,N-dietil-fenilacetamida (6)

A preparação da (±)-α-bromo-N,N-dietil-fenilacetamida foi efetuada de maneira análoga à da (±)-α-bromo-N,N-difenil-fenilacetamida de acordo com procedimento descrito por Truitt et al.^{107, 108}

A preparação da (±)-α-bromo-N,N-dietil-fenilacetamida efetuou-se adicionando-se 9,73g de (±)-cloreto de α-bromo fenilacetila (42mmol) a 6,11g de dietilamina (84 mmol), dissolvida em tetracloreto de carbono seco (10mL) mantendo-se a temperatura da reação a aproximadamente -10°C, sob agitação por 2 horas. Em seguida, adicionou-se água ao meio reacional e separou-se a fase orgânica. Rotoevaporou-se o solvente e destilou-se a amida bromada. O produto destilado resultou em 6,82g de um óleo incolor (60%). O espectro de RMN de ¹H mostrou-se coerente com a estrutura do produto desejado:

Figura 62. Atribuição dos valores de deslocamento químico obtidos para o substrato halogenado (6) no espectro de RMN de ¹H.

A análise do espectro de RMN de ¹³C também concordou com a estrutura esperada para o produto halogenado (50 MHz CDCl₃/TMS, δ = 12,4; 14,4; 41,3; 42,5; 46,7; 128,0; 128,7; 136,5; 136,7; 166,3(C=O))

III.4 – Preparação de catalisadores de transferência de fase quirais:

III.4.1 – Preparação do Brometo de N-propil-quinínio

O brometo de N-propil-quinínio foi preparado por adaptação do método descrito por Juliá et al.⁹³, para a preparação do brometo de (-)-N-etil-cinchonidínio:

Dissolveram-se 6,50g de quinina (0,020mol) em 180mL de acetona e adicionaram-se 3,7mL de 1-bromo-propano (0,040mol). Refluxou-se a mistura por 80h. Ao final deste tempo, 6,18g de produto bruto foram obtidos por filtração dos cristais resultantes. O produto bruto apresenta coloração marrom esverdeada. Sendo recristalizado de acetonitrila seca, resultando em 3,42g (38%) de um sólido marrom esverdeado claro que apresentava $\alpha_D^{15} = -40,0^\circ$ (c = 2,0 CH₃CN). A determinação do ponto de fusão indicou decomposição do produto a 214 °C.

Os resultados de microanálise coincidiram com o valor teórico dentro do erro esperado : teórico para C₂₃H₃₁N₂O₂: C= 61,75%, H= 6,98%, N= 6,26% e Br = 17,86%; obtido C = 61,57%, H = 6,74%, N= 6,40% e Br = 17,20%. O produto foi caracterizado por RMN de ¹H e RMN de ¹³C, indicando a estrutura esperada por comparação com o cloridrato de quinínio¹¹⁷ (veja anexo, pag 145 e 146).

¹¹⁷ W. J. Chazin e L. D. Colebrook, *J. Org. Chem.*, **51**, 1243 (1986)

III.5 – Reações de substituição nucleofílicas:

As reações de substituição nucleofílicas foram efetuadas de acordo com os procedimentos gerais descritos a seguir:

PROCEDIMENTO GERAL (MÉTODO A)

O substrato halogenado foi dissolvido em tolueno anidro, em balão munido de condensador, e à solução, adicionou-se o sal quaternário de amônio (catalisador de transferência de fase). Feniltiolato de sódio sólido foi a seguir adicionado ao meio reacional mantendo-se a solução sob vigorosa agitação magnética.. A temperatura em que a reação foi efetuada, a concentração dos reagentes, o tempo de reação e a quantidade de catalisador foram variados, para cada caso conforme descrito nas tabelas constantes do capítulo de Resultados e Discussão (pag. 56). Ao final da reação, adicionou-se água ao meio reacional e extraiu-se com diclorometano, ou ainda procedeu-se filtração em sílica seguida de lavagem com diclorometano para eliminar o catalisador. A purificação do produto foi efetuada pelo uso de cromatografia em coluna de sílica ou recristalização em solvente apropriado. Em alguns casos, procedeu-se a análise do produto bruto através de CLAE ou cromatografia gás-líquido.

PROCEDIMENTO GERAL (MÉTODO B)

O substrato halogenado foi dissolvido em tolueno anidro, já contendo fenilmercaptana e quinina como precursores de sal quaternário de amônio quiral. A mistura foi mantida sob vigorosa agitação magnética. As condições de concentração dos reagentes, de temperatura e tempo de reação são, para cada caso, as explicitadas nas tabelas do capítulo de Resultados e Discussão (pag. 56). Os produtos de reação não foram isolados sendo analisados por CLAE.

Para os itens seguintes, serão descritas apenas preparações típicas, a título exemplificativo.

III.5.1 – Preparação da 3-fenilsulfanil-ftalida (7):

III.5.1.1 – Preparação da 3-fenilsulfanil-ftalida (7) de acordo com o método A:

A (±)-3-fenilsulfanil-ftalida foi obtida usando-se 1,00g de (±)-3-bromo-ftalida (47 mmol) em 150 mL de tolueno anidro e 0,81g de feniltiolato de sódio (61 mmol) usando-se como catalisador de cloreto de tricapril-metil-amônio (8,5 mol%), temperatura ambiente e sob agitação por seis horas. O Produto obtido foi purificado por meio de coluna cromatográfica de sílica (70 – 230 mesh), usando-se, inicialmente, como solvente hexano, com a finalidade de remover a mercaptana formada e possíveis traços de difenildissulfeto; a seguir, a polaridade do eluente foi aumentada por meio da adição de acetona ao hexano (até 20% e gradualmente), sendo então eluído o produto desejado.

O rendimento de (±)-7 após a purificação por meio de coluna cromatográfica, foi de 36% sob a forma de um sólido branco. A (±)-3-fenilsulfanil-ftalida apresentou ponto de fusão: 100-102 °C. A microanálise resultou em valores concordantes com o esperado: teórico para $C_{14}H_{10}O_2S$: C= 69,40% e H= 4,30%; obtido C = 69,28% e H = 4,16%.

Resultados posteriores indicaram que o tempo necessário para a reação pode ser diminuído para 1,5h. Além disso, para a obtenção do produto racêmico, não há necessidade de utilização de catalisador já que a reação não catalisada conduz a excelentes taxas de conversão.

O espectro de RMN de 1H apresentou sinais compatíveis com a estrutura do sulfeto 7:

Figura 63. Atribuição dos valores de deslocamento químico obtidos para o produto de substituição no espectro de RMN de ^1H .

Os deslocamentos químicos de ^{13}C também indicaram que o produto obtido era de estrutura compatível com a do sulfeto **7** ((50 MHz CDCl_3 / TMS, $\delta = 86,4$; 123,4; 125,4; 126,2; 127,5; 128,9; 129,0; 130,0; 133,7; 134,2; 146,1; 169,0(C=O))

Nas reações em que se empregaram os catalisadores quirais, o procedimento foi o mesmo que o descrito acima, sendo as condições de reação tabeladas (item II.3.1, pag. 64). O isolamento dos produtos derivados de reações em que foram empregados catalisadores quirais foi efetuado do mesmo modo descrito no procedimento geral.

III.5.1.2 – Preparação da 3-fenilsulfanil-ftalida (**7**) de acordo com o método B:

A 3-fenilsulfanil-ftalida foi obtida por meio da adição 0,1g de 3-bromo-ftalida (0,49 mmol) a uma solução de tiofenol e quinina (50 mol% de ambos) em 5 mL tolueno a -21°C . Agitou-se a solução por 10 h. O produto não foi isolado, sendo analisado por meio de CLAE (reação 18, tabela 10 pag. 76).

III.5.1.3 – Resolução da 3-fenilsulfanil-ftalida (7) por meio de recristalização

Foram efetuados testes de recristalização da 3-fenilsulfanil-ftalida contendo 10% de excesso enantiomérico. Dissolveu-se a 3-bromo-ftalida em metanol e adicionou-se água até a saturação.

Os primeiros cristais obtidos tinham e.e. de 2% (após 10 minutos) mostrando que a solubilidade do racemado é menor do que a dos enantiômeros puros. A água mãe apresentou e.e. de 30% após um dia de recristalização. Para 0,25g de 3-bromo-ftalida com e.e. de 10% obtiveram-se 0,004g de produto na água mãe com 30% de e.e. (1,5% de rendimento).

III.5.1.4 – Testes de racemização da 3-fenilsulfanil-ftalida (7) com excesso enantiomérico de 10%

Foram efetuados testes de racemização do produto sólido e do produto em solução e em solução na presença de quinina.

O produto sólido armazenado durante 3 anos e oito meses não apresentou variação do e.e. analisado por CLAE.

O produto dissolvido em tolueno (0,1 mg/mL) a 21°C, na forma escalêmica (e.e. = 10%), teve sua atividade óptica determinada através de medida polarimétrica em intervalos de 1 hora, durante 13 horas, nas quais não houve mudança da atividade óptica ($\alpha_{589}^D = -31,0 \pm 0,1$, c = 10, tolueno).

A adição de quantidade catalítica, ou equimolar, de quinina ou não provocou racemização após 9,5 horas. Neste caso as determinações de e.e. foram feitas por CLAE, após tratamento da mistura acima com ácido clorídrico a 20% e extração com diclorometano.

III.5.2 – Preparação da α -fenilsulfanil-indanona (8) (método A)

A ($\pm$)- α -fenilsulfanil-indanona foi preparada, de acordo como o método A, pela adição de 0,13g de tiofenolato de sódio (10 mmol) a uma solução de 0,21g de ($\pm$)- α -bromo-1-indanona (10 mmol) dissolvida em 10 mL de tolueno seco.

Adicionou-se o hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (0,02 g) e agitou-se a suspensão por 17h à temperatura ambiente. A separação do produto por meio de coluna cromatográfica de sílica, usando-se como eluente inicialmente hexano e em seguida aumentando-se a polaridade com acetona (até 20%), obtendo-se 0,06g de um sólido branco (25%). O produto apresentou ponto de fusão igual a 210 °C.

O produto também pôde ser obtido por meio de maceração dos reagentes sólidos em almofariz, usando-se para tanto 0,50g de (±)-α-bromo-1-indanona (24 mmol) e 0,31g de tiofenolato de sódio (24 mmol). Neste caso foi obtido um óleo amarelo claro que cristalizou. O produto assim obtido foi dissolvido em uma mistura de acetona e hexano (20:80) e purificado com uma coluna filtrante de sílica (70 – 230 mesh). Rotoevaporou-se então o solvente e recristalizou-se de hexano. Os cristais obtidos foram filtrados e secados resultando em 0,13g de sólido branco (23%) que apresentou ponto de fusão igual a 210 °C.

A (±)-α-fenilsulfanil-indanona (**8**) foi caracterizada por meio de microanálise e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

Os resultados de microanálise eram concordantes com os valores esperados para a composição do produto esperado na reação: teórico para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{OS}$: C= 74,97% e H= 5,03%; obtido C = 74,60% e H = 5,22%.

O espectro de RMN de ^1H está de acordo a estrutura esperada para o produto de substituição:

Figura 64. Atribuição do valores de deslocamento químico obtidos para o produto de substituição no espectro de RMN de ^1H .

Os deslocamentos químicos constantes no RMN de ^{13}C também estavam de acordo com a estrutura esperada para o produto ((50 MHz CDCl_3 / TMS, $\delta = 34,8$; 50,4; 124,6; 126,3; 127,7; 127,8; 129,0; 132,3; 133,4; 135,2; 135,5; 152,0; 162,8(C=O)).

Nas reações em que se empregaram os catalisadores quirais, o procedimento utilizado foi o mesmo que o descrito acima, sendo as condições de reação tabeladas (pag 80 tabela 11) (separação por meio de coluna cromatográfica de sílica usando-se hexano e acetona como eluentes). O isolamento dos produtos derivados de reações em que foram empregados catalisadores quirais foi efetuado por meio de coluna cromatográfica de sílica (70 – 230 mesh), usando-se como eluente uma mistura 10% de acetona em hexano, como eluente. O mesmo procedimento geral foi também utilizado para as reações não catalisadas.

III.5.3 – Preparação da 3-fenilsulfanil-N-fenil-1-isoindolinona (9) (método A)

A preparação da ($\pm$)-3-fenilsulfanil-N-fenil-1-isoindolinona (9) foi efetuada de acordo como o método A, pela adição de 0,18g de feniltiolato de sódio (14 mmol) a uma solução de 0,31g de 3-cloro-N-fenil-1-isoindolinona (13 mmol) em 2 mL de tolueno seco, contendo 0,01g de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (2 mol%). Agitou-se a mistura por duas horas à temperatura ambiente, em sistema protegido contra a umidade. Após o término da reação, adicionou-se água e extraiu-se a fase orgânica com diclorometano. Secou-se então a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e rotoevaporou-se o solvente. Recuperou-se o produto bruto que apresentou massa de 0,33g, ponto de fusão 115-121 °C e odor de tiofenol. O produto bruto foi então purificado em coluna de sílica (30g, 70-230 mesh) usando-se como eluente hexano e em seguida hexano com 20% em volume de acetona, até que o produto desejado fosse eluído. Desse modo foram obtidos 0,19g de 3-fenilsulfanil-N-fenil-1-isoindolinona (9) (45%), um sólido branco apresentando ponto de fusão 151 - 153 °C. Os valores de microanálise estão de acordo com o esperado: teórico para $C_{20}H_{15}NOS$: C= 75,73%, H= 4,73%, N= 4,41% e S = 10,10%; obtido C = 75,47%, H = 5,02%, N= 4,63% e S = 10,40%.

O espectro de RMN de 1H mostrou-se coerente com a estrutura do produto desejado:

Figura 65. Atribuição do valores de deslocamento químico obtidos para o produto de substituição no espectro de RMN de ^1H .

O espectro de RMN de ^{13}C também está de acordo com a estrutura esperada para o produto (75,5 MHz CDCl_3 / TMS, δ = 66,8; 123,3; 123,5; 123,7; 125,5; 127,6; 128,4; 128,9; 129,2; 131,7; 132,2; 135,8; 136,6; 142,3; 166,3(C=O)).

Nas reações em que se empregaram os catalisadores quirais, o procedimento foi o mesmo que o descrito acima, sendo as condições de reação tabeladas (tabelas 12 e 13, pag. 84 e 86). O isolamento dos produtos derivados de reações em que foram empregados catalisadores quirais foi efetuado do mesmo modo descrito no procedimento geral.

III.5.4 – Preparação da α -fenilsulfanil- α -fenil-acetofenona (10) (método A)

A ($\pm$)- α -fenilsulfanil- α -fenilacetofenona foi preparada, de acordo com o método A, pela adição de 0,29g de tiofenolato de sódio (22 mmol) a uma solução de 0,50g de α -cloro- α -fenilacetofenona (22 mmol) em 25 mL de tolueno seco, usando-se 0,037g (5 mol%) de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio como catalisador. Agitou-se a mistura por uma hora à temperatura ambiente na ausência de umidade. A mistura reacional foi em seguida filtrada em sílica (70 – 230 mesh), que foi lavada com diclorometano. A solução obtida foi rotoevaporada obtendo-se, após recristalização em éter de petróleo, 0,18g de cristais brancos (27%) que apresentam ponto de fusão 75 – 77 °C. A microanálise (reação 28, pag. 87, tabela 14 catalisador quiral) resultou em valores concordantes com o esperado: teórico para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{OS}$: C= 78,91% e H= 5,30%; obtido C = 78,94% e H = 5,49%. O espectro de RMN de ^1H mostrou-se coerente com a estrutura do produto desejado:

Figura 66. Atribuição dos valores de deslocamento químico obtidos para o produto de substituição no espectro de RMN de ^1H .

O espectro de RMN de ^{13}C também está de acordo com a estrutura esperada para o produto (75,5 MHz CDCl_3 / TMS, $\delta = 60,3; 127,9; 128,0; 128,4; 128,6; 128,7; 128,9; 129,1; 133,0; 133,3; 134,0; 135,5; 136,5; 194,7(\text{C}=\text{O})$).

Nas reações não catalisadas ou naquelas em que se utilizam catalisadores quirais, as condições experimentais são descritas na tabela 14 (pag. 87). A purificação do produto proveniente de reações catalisadas foi feita, após filtração em sílica (70-230 mesh), por meio de cromatografia líquida de alta eficiência usando-se coluna C-18 preparativa e como fase móvel acetonitrila com 20% em volume de água, fluxo de 9,0 mL/min e detecção por U.V. em 254 nm. A eluição do reagente halogenado de partida, recuperado da reação, ocorre em menor tempo de retenção, nestas condições cromatográficas, em relação ao produto de substituição.

Embora o produto não seja inédito ¹¹⁸, cabe ressaltar que a determinação do e.e. foi efetuada por comparação com o α^D do isômero (+) do sulfeto **10** puro ¹¹⁴ e que a microanálise, neste caso, é necessária.

¹¹⁸ A. S. Schönberg, J. Chem. Soc. (London), 1942, 90.

III.5.5 – Preparação da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11):

III.5.5.1 – Preparação da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11) (método A)

A preparação da ($\pm$)- α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida foi efetuada adicionando-se 0,054g de tiofenolato de sódio (0,41 mmol) a uma solução contendo 0,148g α -bromo-N,N-difenil-fenilacetamida (0,40 mmol) em 15 mL de tolueno seco e 0,007g de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (5 mol%). Agitou-se a mistura por 48 horas ao abrigo da umidade. A mistura resultante da reação foi filtrada em sílica que foi em seguida lavada com diclorometano, sendo o filtrado rotoevaporado. Separaram-se os produtos de reação por CLAE usando-se uma coluna C-18 preparativa e como eluente metanol contendo 20% em volume de água, fluxo de 9,0 mL/min e detecção por U.V. em 254 nm. Nestas condições, o produto de substituição foi eluído em 24,8 minutos. Por rotoevaporação do solvente foi obtido um óleo claro (0,0313g ou 39 % de rendimento) que não cristalizou.

A microanálise resultou em valores concordantes com o esperado: teórico para $C_{26}H_{21}NOS$: C= 78,96%, H= 5,35% e N= 3,54%; obtido C = 79,00%, H= 5,31% e N = 3,45%.

O espectro de RMN de 1H mostrou-se coerente com a estrutura do produto desejado:

Figura 67. Atribuição do valores de deslocamento químico obtidos para o produto de substituição no espectro de RMN de 1H .

Nas reações em que se empregaram os catalisadores quirais, o procedimento foi o mesmo que o descrito acima, sendo as condições de reação tabeladas (tabela 15, pag. 90). O produto da reação 32 (tabela 15, pag. 90) foi isolado em placa preparativa de sílica usando-se como eluente uma mistura de hexano e isopropanol (95:5 em volume).

III.5.5.2 – Preparação da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11) (método B)

A preparação da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida foi efetuada pela adição de 0,1g de α -bromo-N,N-difenil-fenilacetamida (0,27 mmol) a 10 mL de tolueno contendo 0,018g de tiofenol (0,16 mmol) e 0,052g de quinina (0,16 mmol) e agitando-se por 14 horas ao abrigo da umidade. O rendimento (56%) foi determinado por CLAE usando-se trifenilmetanol como padrão interno nas mesmas condições cromatográficas em que foi determinado o e.e. da reação (52,0%).

As demais reações seguem o mesmo procedimento sendo as condições de reação tabeladas (tabela 16, pag. 93).

III.5.6 – Preparação da α -fenilsulfanil-N,N-dietil-fenilacetamida (12) (método A)

A preparação da ($\pm$)- α -fenilsulfanil-N,N-dietil-fenilacetamida foi efetuada adicionando-se 0,787g de tiofenolato de sódio (60 mmol) a uma solução contendo 1,239g α -bromo-N,N-dietil-fenilacetamida (46 mmol) em 50 mL de tolueno seco e 0,156g de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (10 mol%). Agitou-se a mistura por 2 horas ao abrigo da umidade. A mistura resultante da reação foi filtrada em sílica que foi em seguida lavada com diclorometano, sendo o filtrado rotoevaporado. O produto bruto foi então recristalizado de cicloexano, resultando em 0,87g (63%) de um sólido branco que apresentou ponto de fusão 93 – 94 °C.

A microanálise resultou em valores concordantes com o esperado: teórico para $C_{18}H_{21}NOS$: C= 72,20%, H= 7,07% e N= 4,68%; obtido C = 71,96%, H= 6,96% e N = 4,71%.

O espectro de RMN de 1H mostrou-se coerente com a estrutura do produto desejado:

Figura 68. Atribuição do valores de deslocamento químico obtidos para o produto de substituição no espectro de RMN de ^1H .

Os deslocamentos químicos constantes no RMN de ^{13}C também estavam de acordo com a estrutura esperada para o produto ((75,5 MHz CDCl_3 / TMS, δ = 12,6; 14,1; 40,7; 42,1; 56,6; 127,7; 127,8; 128,3; 128,4; 128,7; 133,6; 134,2; 137,4; 168,3(C=O)).

Nas reações em que se empregaram os catalisadores quirais, o procedimento foi o mesmo que o descrito acima para o sulfeto 11, método A, sendo as condições de reação tabeladas (tabela 17, pag. 96).

III.6 – Métodos para a determinação do excesso enantiomérico:

Nossas tentativas de determinação dos e.e. concentraram-se principalmente no uso de CLAE usando-se colunas quirais e na técnica de RMN de ^1H usando-se reagentes de deslocamento quiral.

III.6.1– Determinação do excesso enantiomérico da 3-fenilsulfanil-ftalida:

Dois métodos de determinação do e.e. foram utilizados na determinação do e.e. deste produto de reação.

III.6.1.1– Determinação do excesso enantiomérico da 3-fenilsulfanil-ftalida (7) usando-se CLAE:

Usou-se para a análise uma coluna de sílica gel com β -ciclodextrina ligada covalentemente (LiChroCART[®] 250-4 ChiraDex[®], tamanho da partícula: 5 μ m diâmetro do poro : 100Å superfície específica 300 - 360 m²/g comprimento 244 mm e diâmetro interno de 4 mm), adaptada em um cromatógrafo líquido Shimatzu com duas bombas LC-10AS e um detetor UV-VIS. Efetuou-se as análises no modo isocrático. O degaseamento dos solventes foi efetuado por vácuo e ultra-sonicação. Usou-se um injetor manual Reodine[®] com um loop de 20 μ l.

Avaliou-se o comprimento de onda adequado para a análise por meio de espectro UV da substância estudada.

Iniciou-se o desenvolvimento do método de análise da 3-fenilsulfanil-ftalida com uma mistura de água e metanol. Variou-se a quantidade de metanol em água de 80:20 a 65:35, o fluxo de 0,4 a 1,0 mL/min e a concentração da amostra injetada. Os resultados da análise foram considerados satisfatórios quando houve uma separação com pelo menos alguma linha base entre os picos correspondentes aos enantiômeros e a integração dos picos da amostra racêmica apresentava proporção muito próxima a 1:1. A melhor separação dos isômeros ópticos foi obtida usando-se como fase móvel uma mistura de metanol água 80:20 e um fluxo de 0,4 mL/min, injetando-se 20 μ l de uma solução de concentração 1mg/100mL de amostra dissolvida na própria fase móvel. Os isômeros ópticos eluíram em 21,9 e 26,4 min., nestas condições, não apresentando resolução até a linha base.

Devido ao desenvolvimento com metanol não ter sido satisfatório, tentamos um segundo desenvolvimento com acetonitrila. Neste caso, usamos inicialmente uma mistura de acetonitrila e água, na proporção de 73:27, que tem um poder de eluição semelhante ao da mistura de metanol água 80:20, usada anteriormente. A concentração da amostra nesta fase móvel foi variada entre 1mg/100mL e 0,05 mg/100mL, variando-se também o fluxo. Neste caso, obtivemos um resultado melhor

quando comparado ao uso de metanol água. Em concentrações de amostra próximas de 1mg/100mL a separação não era satisfatória. No entanto, a separação tornou-se adequada em concentrações de amostra de 0,05 mg/100mL. Porém devido a baixa atenuação e alta sensibilidade necessária para operar o aparelho nestas condições, o ruído dificultou a análise. Em fluxos menores do que 0,3 mL/min o tempo necessário para a análise era muito grande, assim como o alargamento dos picos, o que diminuiu a eficiência de separação.

A melhor condição para a separação das amostras da 3-fenilsulfanil-ftalida foi a seguinte: concentração: 0,25mg/100mL, fluxo de 0,3mL/min de acetonitrila água 73 : 27 no comprimento de onda de 235nm. Nesta condição os isômeros ópticos foram eluídos 17,5 e 21,3 minutos, havendo separação até a linha base do cromatograma..

III.6.1.2– Determinação do excesso enantiomérico da 3-fenilsulfanil-ftalida (7) usando-se RMN-¹H:

As quantidades dos reagentes empregados foram determinadas experimentalmente fixando-se a quantidade de substrato e solvente deuterado e variando-se a quantidade de reagente de deslocamento quiral, até que a resolução adequada dos sinais dos isômeros fosse conseguida.

A determinação do excesso enantiomérico nas reações da 3-fenilsulfanil-ftalida por RMN de ¹H foi efetuada usando-se 0,078g de tris-[3-(trifluorometil-hidroximetileno)-d-canforato] de praseodímio III e 0,034g de 3-fenilsulfanil-ftalida em 0,5mL de CDCl₃ (63,3 mol% de reagente de deslocamento). O sinal em $\delta = 6,73$ (s, 1H, CH) (substrato puro) desdobrou nestas condições, em dois sinais de mesma área, para a amostra racêmica, sinais estes com $\delta = 6,45$ e $\delta = 6,42$. Os demais sinais (hidrogênios aromáticos) também eram deslocados pela adição do reagente de deslocamento quiral, mas não foram úteis na determinação do e.e., devido à sobreposição de sinais.

III.6.2– Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-1-indanona (8)

Somente foi possível efetuar a determinação do e.e. deste produto usando-se RMN de ^1H e reagente de deslocamento quiral.

III.6.2.1– Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-1-indanona (8) por RMN de ^1H :

Determinaram-se experimentalmente as quantidades necessárias de reagente de deslocamento quiral, solvente deuterado e substrato do mesmo modo descrito anteriormente para a 3-fenilsulfanil-ftalida (7).

Os excessos enantioméricos para a α -fenilsulfanil-1-indanona (8) foram obtidos usando-se 18,35 mg de substrato dissolvido em 0,8 mL de clorofórmio deuterado e 204,5 mg de tris-[3-(trifluorometil-hidroximetileno)-(-)-canforato] de európio III. Os sinais em $\delta = 4,06 - 4,10$ (dd, 1H, CH) (substrato puro) desdobram nestas condições, em oito sinais. A integração dos sinais situados a $\delta = 4,47 - 4,51$ e dos situados a 4,42 – 4,46, para a amostra racêmica, resultou em praticamente a mesma área para cada conjunto de sinais. Esta condição mostrou-se útil para a determinação do e.e. nas resoluções cinéticas. Os demais sinais (hidrogênios aromáticos e CH_2) também são deslocados pela adição do reagente de deslocamento quiral, mas não são úteis na determinação do e.e. devido à sobreposição de sinais. A mesma condição foi utilizada para a análise de produtos provenientes de reações efetuadas com catalisadores quirais.

III.6.3 – Determinação do excesso enantiomérico da 3-fenilsulfanil-N-fenil-1-isoindolinona (9):

Somente foi possível efetuar a determinação do e.e. deste produto usando-se RMN de ^1H e reagente de deslocamento quiral.

III.6.3.1 – Determinação do excesso enantiomérico da 3-fenilsulfanil-N-fenil-1-isoindolinona (9) por RMN de ^1H :

Determinaram-se experimentalmente as quantidades necessárias de reagente de deslocamento quiral, solvente deuterado e substrato do mesmo modo descrito anteriormente para a 3-fenilsulfanil-ftalida (7).

Os excessos enantioméricos para a 3-fenilsulfanil-N-fenil-1-isoindolinona (9) foram obtidos usando-se 16,4 mg de substrato, dissolvido em 0,55 mL de clorofórmio deuterado contendo 0,1% de TMS e 22,6 mg de tris-[3-(trifluorometil-hidroximetileno)-(-)-canforato] de európio III. O sinal em $\delta = 6,32$ (s, 1H, CH) (substrato puro) desdobrou nestas condições, em dois sinais de mesma área para a amostra racêmica, situados a $\delta = 6,87$ e $\delta = 6,95$. Os demais sinais (hidrogênios aromáticos) também foram deslocados pela adição do reagente de deslocamento quiral, mas não foram úteis na determinação do e.e., devido à sobreposição de sinais. A mesma condição foi utilizada para a análise de produtos provenientes de reações efetuadas com catalisadores quirais.

A adição de 11,8 mg de 3-hidróxi-N-fenil-1-isoindolinona nas condições acima descritas para a determinação do e.e. da 3-fenilsulfanil-N-fenil-1-isoindolinona (9) não influenciou na separação observada anteriormente, sendo agora os sinais encontrados em $\delta = 6,72$ e $\delta = 6,77$. Este teste foi realizado para avaliar a eventual interferência do produto de hidrólise que porventura estivesse presente.

III.6.4 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil- α -fenil-acetofenona (10)

Foram efetuados testes com o reagente de deslocamento quiral (tris-[3-(trifluorometil-hidroximetileno)-(-)-canforato] de európio III), com o reagente de solvatação quiral ((S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol) e foi efetuada a injeção em colunas quirais (β -ciclodextrina em CG e CLAE, Supelcosil LC-(R)-fenil-uréia e Supelcosil LC-(R)-3,5-Dinitrobenzoil-fenilglicina-propilsilil em CLAE) não resultando qualquer resolução dos isômeros deste produto de reação, o que impossibilitou a determinação de e.e. por estas técnicas. Testes efetuados com quinina e L-tartarato de dietila, separadamente, em RMN de ^1H também não resultaram em desdobramento dos sinais no espectro.

A medida da atividade óptica para este substrato constituiu o único teste para evidenciar a presença de produto não racêmico, sendo o valor medido comparado com o da literatura ¹¹⁴.

III.6.5 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11)

Dois métodos de determinação do e.e. foram utilizados para determinar o e.e. deste produto de reação.

III.6.5.1 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11) por CLAE:

Procedeu-se o desenvolvimento da metodologia de separação dos isômeros da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11) por CLAE usando-se o produto na forma racêmica e colunas quirais. Inicialmente, testou-se uma coluna de β -ciclodextrina (250 mm x 4 mm), e como fase móvel misturas de água e metanol, água e acetonitrila e ainda água contendo brometo de tetraetilamônio e metanol. Variaram-se as quantidades de água e solvente orgânico e também o fluxo da fase móvel. O comprimento de onda foi fixado em $\lambda = 235\text{nm}$, pela análise do espectro de U.V.. Em nenhum dos cromatogramas obtidos foi notada qualquer separação dos enantiômeros da amida.

Continuou-se o desenvolvimento empregando-se uma coluna de tipo Pirkle de fase normal (Supelcosil LC-(R)-fenil-uréia, 5 μ m de partícula, 25 cm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno). Foram efetuados testes usando-se como fase móvel hexano e isopropanol. A concentração de isopropanol foi variada de 2 a 0,5% notando-se uma melhora gradual na separação dos enantiômeros do sulfeto 11. O fluxo e a concentração ideal de amostra foram então determinados. O comprimento de onda foi fixado em $\lambda=235$ nm. As condições ideais para a separação foram as seguintes: 0,5mL/min. de fase móvel contendo 0,5% de isopropanol em hexano, detecção por U.V. em $\lambda=235$ nm usando-se uma coluna acima citada e concentração da amostra de aproximadamente 0,06mg/100mL de fase móvel.

III.6.5.2 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida (11) por NMR- 1 H:

Determinaram-se experimentalmente as quantidades necessárias de reagente de deslocamento quiral, solvente deuterado e substrato, do mesmo modo descrito anteriormente para o sulfeto 7.

Os excessos enantioméricos para a α -fenilsulfanil-N,N-difenil-fenilacetamida foram obtidos usando-se 10,0 mg de substrato dissolvido em 0,50 mL de clorofórmio deuterado contendo 0,1% de TMS e 71,0 mg de tris-[3-(trifluorometil-hidroximetileno)-(-)-canforato] de európio III. O sinal em $\delta = 4,99$ (s, 1H, CH) (substrato puro) desdobrou nestas condições, em dois sinais de mesma área para a amostra racêmica, centrados em $\delta = 5,34$ e $\delta = 5,37$. Os demais sinais (hidrogênios aromáticos) também foram deslocados pela adição do reagente de deslocamento quiral, mas não foram úteis na determinação do e.e., devido à sobreposição de sinais. A mesma condição foi utilizada para a análise de produtos provenientes de reações efetuadas com catalisadores quirais.

III.6.6 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-N,N-dietil-fenilacetamida (12)

Somente foi possível efetuar a determinação do e.e. deste produto por RMN de ^1H .

III.6.6.1 – Determinação do excesso enantiomérico da α -fenilsulfanil-N,N-dietil-fenilacetamida por RMN de ^1H :

Determinou-se experimentalmente as quantidades necessárias de reagente de deslocamento quiral, solvente deuterado e substrato do mesmo modo descrito anteriormente para o sulfeto 7.

Os excessos enantioméricos para a α -fenilsulfanil-N,N-dietil-fenilacetamida foram obtidos usando-se 15,0 mg de substrato dissolvido em 0,50 mL de clorofórmio deuterado contendo 0,1% de TMS e 49,0 mg de tris-[3-(trifluorometil-hidroximetileno)-(-)-canforato] de európio III. O sinal em $\delta = 5,03$ (s, 1H, CH) (substrato puro) desdobrou nestas condições, em dois sinais de mesma área para a amostra racêmica centrados em $\delta = 6,18$ e $\delta = 6,45$. Os demais sinais (hidrogênios aromáticos, CH_2 , CH_3) também foram deslocados pela adição do reagente de deslocamento quiral, mas não foram úteis na determinação do e.e. devido à sobreposição de sinais. A mesma condição foi utilizada para a análise de produtos provenientes de reações efetuadas com catalisadores quirais.

III.6.7 – Determinação dos excessos enantioméricos dos substratos halogenados:

Não foi possível determinar os e.e. dos substratos halogenados empregados neste trabalho, devido aos métodos disponíveis em nosso laboratório terem se mostrado ineficientes na separação de seus isômeros ópticos, ou ainda devido decomposição durante as tentativas de isolamento.

ANEXO I : Referências bibliográficas:

- [01] C.M. Starks, D.R. Napier, Brit. Pat. 1227144 (1971), Ital. Pat. 832967 (1968), French Pat. 1573164 (1969), Chem. Abstr. **72**, 115271 (1970)
- [02] C.M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 195 (1971)
- [03] C. Starks, C. Liotta e M. Halpern, "Phase Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications & Industrial Perspectives", first edition, Chapman & Hall, New York (1994)
- [04] M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, **7** (38), 4621 (1966)
- [05] M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, **7** (45), 5489 (1966)
- [06] M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, **10** (9), 673 (1969)
- [07] M. Makosza, *Pure Appl. Chem.*, **43**, 439 (1975)
- [08] M. Makosza, M. Fedorynski, *Adv. Catal.*, **35**, 375 (1987)
- [09] M. Makosza, e M. Wawrzyniewicz, *Tetrahedron Lett.*, **10** (53), 4659 (1969)
- [10] A. Brändström e K. Gustavii, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 1215 (1969), (b) A. Brändström e J. Junggren, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 2356 (1969), (c) idem, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 2203 (1969), (d) A. Brändström, *Acta Chem. Scand.*, **30**, 203 (1976), (e) A. Brändström e V. Junggren, *Tetrahedron Lett.*, **13** (6), 473 (1972).
- [11] A. Brändström, *Pure Appl. Chem.*, **54**, 1769 (1982)
- [12] BASF, Ger. Offen. 268621 (1913); *Chem. Zentralbl.*, 310 (1914 I), J. Jarrousse, *Compt. Rend. Acad. Sci. Ser., C* **232**, 1424 (1951). A.T. Babayan, N. Gambaryan, N.P. Gambaryan, *Zh. Obshch. Khim.*, **24**, 1887 (1954), Chem. Abstr. **49**, 10879 (1955). G. Maerker, J.F. Carmichael, W. Port, *J. Org. Chem.*, **26**, 2681 (1961)), principalmente em patentes (P. Edwards, U.S Pat. 2537981 (1951), Chem. Abstr. **45**, 5177 (1951). H.B. Copelin, G.B. Crane, U.S Pat. 2779781 (1957), Chem. Abstr. **51**, 10579 (1957). E. Müller, O. Bayer, H. Morschel, Ger. Pat. 959497 (1957), Chem. Abstr. **53**, 13665 (1959). R. Köhler, H. Pietsch, Ger. Pat. 944995 (1956), Chem. Abstr. **53**, 1831 (1959). A. Conix, U. L. Laridon, Belg. Pat. 563173 e 565478 (1958), Chem. Abstr. **55**, 25356 (1961)).
- [13] W. E. Keler, "Phase Transfer Reactions", Fluka Compendium, Vol I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1986, vol. II, 1987, vol. III, 1992.
- [14] a. Y. Goldberg, "Phase Transfer Catalysis: Selected Problems and Applications", segunda edição., Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, 1992.
b. E.V. Dehmlow e S.S. Dehmlow, "Phase Transfer Catalysis", VHC publishers Inc., New York, 1993.
- [15] C.M. Starks e Robert M. Owens, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3613 (1973)
- [16] A. Brändström, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **15**, 267 (1977)
- [17] D. Landini, A. Maia e F. Montanari, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 112
- [18] F. Montanari, D. Landini e F. Rolla, *Topics in Current Chemistry*, **101**, 147 (1982)
- [19] H. H. Freedman , *Pure Appl. Chem.*, **58**, 857 (1986)
- [20] E. V. Dehmlow, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **16**, 493 (1977) e E. V. Dehmlow, *Chimia*, **34**, 12 (1980)
- [21] G. Bram, A. Loupy e J. Sansoulet, *Isr. J. Chem.*, **26**, 291 (1985)
- [22] E. D'Incan e A. Loupy, *Tetrahedron*, **37**, 1171 (1981)
- [23] D. Landini, A. M. Maia, F. Montanari e F. M. Pirisi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 950

- [24] G. W. Gokel e H. D. Durst, *Synthesis*, 1976, 168
- [25] L.N. Vakhitova, V.V. Rybak e V.A. Savelova, *Russian J. Org. Chem.*, **34** (9), 1226 (1998)
- [26] G. Bram, A. Loupy e M. Pédoussaut, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4171 (1986)
- [27] Y. Sasson e N. Bilman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 2029
- [28] H. A. Zahalka e Y. Sasson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1652
- [29] C. M. Starks (Ed.), "Phase Transfer Catalysis: New Chemistry, Catalysts and Applications". ACS Symp. Ser. 326. Washington DC: American Chemical Society, 1987
- [30] O. Arrad e Y. Sasson, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 185 (1988)
- [31] O. Arrad e Y. Sasson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 148
- [32] G. Bram, J. Sansoulet, H. Galons, Y. Bensaid, C. Combet-Farnoux e M. Miocque, *Tetrahedron Lett.*, **26** (38), 4601 (1985)
- [33] A. Loupy, A. Zaparucha, *Tetrahedron Lett.*, **34** (3), 473 (1993)
- [34] J. De La zerda, R. Neumann e Y. Sasson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1986**, 823
- [35] E. V. Dehmlow e V. Knufinke, *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, 224
- [36] D. Landini, A. Maia e A. Rampoldi, *J. Org. Chem.*, **51**, 3187 (1986)
- [37] T. Tanaka e T. Mukiyama, *Chem. Lett.*, **1976**, 1259
- [38] D.J. Brunelle e D.A. Singleton, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3383 (1984)
- [39] S. Kondo, Y. Takeda e K. Tsuda, *Synthesis*, **1988**, 403
- [40] S. Kondo, Y. Takeda e K. Tsuda, *Synthesis*, **1989**, 862
- [41] S. Kondo, A. Shibata, H. Kunisada e Y. Yuki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **65**, 2555 (1992)
- [42] C.J. Pedersen e H.K. Frensdorff, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **11**, 16 (1972)
- [43] H.D. Durst, *Tetrahedron Lett.*, **15** (28), 2421 (1974)
- [44] G. Barak e Y. Sasson, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 584
- [45] W.K. Fife e Y. Xin, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1278 (1987)
- [46] B.J. Garcia, A. Leopold e G.W. Gokel, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2115 (1980)
- [47] Y. Goldberg, E. Abele, G. Bremanis, P. Trapenciers, A. Gaukhman, J. Popelis A. Gomtsyan, I. Kalvins M. Shymanska e E. Lukevics, *Tetrahedron*, **46** (6), 1911 (1990)
- [48] A.B. Zhivich, Yu. E. Myznikov, G.I. Koldobskii e V.A. Ostrovski, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **58**, 1701 (1988)
- [49] P. Tundo e P. Venturello, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6606 (1979)
- [50] P. Tundo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 641
- [51] S. L. Regen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 421 (1979)
- [52] A. Loupy, J. Sansoulet, A. Zaparucha e C. Merienne, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 333 (1989)
- [53] D.L. Hughes, U.H. Dolling, K.M. Ryam, E.F. Schoenewaldt e E.J.J. Grabowski, *J. Org. Chem.*, **52**, 4745 (1987)
- [54] S. Colonna, R. Annunziata, S. Juliá e J. Guixer, *Afinidad*, **38**, 501 (1981)
- [55] E.J. Corey, F. Xu e M.C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12414 (1997)
- [56] E. V. Dehmlow e A. Slegers, *J. Org. Chem.*, **53**, 3875 (1988)
- [57] J. W. Verbicky, E. A. O'Neil Jr., *J. Org. Chem.* **50**, 1786 (1985)
- [58] V.L.K. Valli, G.V.M. Sarma e B.M. Choudary, *Indian J. Chem.*, **29B**, 481 (1990)
- [59] M. Shi e Y. Masaki, *J. Chem. Research (S)*, **1994**, 250
- [60] J.J. Eddine e M. Cherqaoui, *Tetrahedron: asymmetry*, **6** (6), 1225 (1995)
- [61] P. Bakó, Á. Szöllösy, P. Bombicz e L. Töke, *Synlett*, **3**, 291 (1997)

- [62] P. Bakó, K. Vízvárdi, S. Toppet, E. Van der Eycken, G. J. Hoornaert e L. Töke, *Tetrahedron*, **54**, 14975 (1998)
- [63] K. Manabe, *Tetrahedron*, **54**, 14465 (1998)
- [64] T. Ooi, M. Kameda e K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6519 (1999)
- [65] H. Dou, R. Gallo, P. Hassanaly, e J. Metzger, *J. Org. Chem.*, **42**, 4275 (1977)
- [66] E.V. Dehmlow, M. Slopianka e J. Heider, *Tetrahedron Lett.*, **18** (27), 2361 (1977)
- [67] T. Lane e J. Speier, *J. Org. Chem.*, **41**, 2714 (1976)
- [68] D. J. Brunelle, *J. Org. Chem.*, **49**, 1309 (1984)
- [69] E.V. Dehmlow, M. Lissel e J. Heider, *Tetrahedron*, **33**, 363 (1977)
- [70] B. Witkop, C. M. Foltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 197 (1957)
- [71] E. V. Dehmlow, P. Singh e J. Heider, *J. Chem. Res. (S)*, **1981**, 292
- [72] M. J. O'Donnell, S. Wu e J.C. Huffman, *Tetrahedron*, **50** (15), 4507 (1994))
- [73] Ernest L. Eliel e Samuel H. Wilen, "*Stereochemistry of Organic Compounds*", John Wiley & Sons, Inc., New York (1994).
- [74] J.M. McIntosh, *Tetrahedron Lett.*, **20** (5), 403 (1979)
- [75] J. M. McIntosh, *Can. J. Chem.*, **58**, 2604 (1980)
- [76] J. M. McIntosh, *Tetrahedron*, **38**, 261 (1982)
- [77] J.M. McIntosh, *J. Org. Chem.*, **47**, 3777 (1982)
- [78] J. M. McIntosh, *Can. J. Chem.*, **66**, 1752 (1988)
- [79] a. S. Colonna e R. Fornasier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 371
b. J. Balcells, S. Colonna e R. Fornasier, *Synthesis*, **1976**, 266
- [80] G. Bellucci, G. Berti, R. Bianchini e L. Orsini, *Gazz. Chim. Ital.*, **116**, 77 (1986)
- [81] S. Banfi, M. Cinquini e S. Colonna, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **54**, 1841 (1981)
- [82] J.P. Massé e E. R. Parayre, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 438
- [83] J.C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.*, **16** (40), 3495 (1975)
- [84] U.H. Dolling, P. Davis e E.J.J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 446 (1984)
- [85] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett e S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2353 (1989)
- [86] B. Lygo e P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8595 (1997)
- [87] K. Hermann e H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **44**, 2238 (1979)
- [88] S. Arai, K. Nakayama, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4215 (1999)
- [89] S. Arai, H. Tsuge e T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7563 (1998)
- [90] S. Arai, M. Oku, M. Miura e T. Shioiri, *Synlett*, **11**, 1201 (1998)
- [91] S. Juliá, A. Ginebreda e J. Guixer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 742
- [92] S. Juliá, A. Ginebreda, J. Guixer e A. Tomás, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3709 (1980)
- [93] S. Juliá, A. Ginebreda, J. Guixer, J. Masana, A. Tomás e S. Colonna, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 574
- [94] H. B. Kagan e J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.*, **18**, 249 (1988)
- [95] E. Vedejs e X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2584 (1997)
- [96] R. Noyori, M. Tokunaga e M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **68**, 36 (1995)
- [97] R.S. Ward, *Tetrahedron: asymetry*, **6** (7), 1475 (1995)
- [98] M. Liessel, *J. Chem. Research (M)*, **1982**, 2946
- [99] M. C. Mattos, Tese de Doutorado, Instituto de Química – USP, 1996
- [100] a. B. Wladslaw, R. Rittner e H. Vietler, *J. Chem. Soc.*, **13**, 1859 (1971)
b. M. H. Abraham, P. L. Grellier, D. V. Prior, J. J. Morris e P. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 521.
- [101] I. A. Koten, e R. J. Sauer, *Org. Synth. Coll.*, **V**, 145, (1973)
- [102] W. S. Johnson, e W. E. Shelberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1745 (1945)

- [103] A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1421 (1942)
- [104] A. I. Vogel, , "Textbook of Practical Organic Chemistry", 5^a. edição, 1276 (1989)
Longman Scientific Technical
- [105] MM. A. Dunet e A. Willemart, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **II**,1045 (1948) M.
- [106] A. M. Ward, C. S. Marvel, e T. Chu, *Org. Synth. Coll.*, **II**, 159 (1943)
- [107] P. Truitt, D. Mark, L. M. Long e J. Jeanes, *J.Am.Chem.Soc.*, **70**, 4214 (1948)
- [108] P. Truitt, E. E. Richardson, L. M. Long e W. J. Middleton, *J.Am.Chem.Soc.*, **71**, 3479 (1949)
- [109] E. Biilmann e K. A. Jensen, *Bul. Soc. Chim. Fr.*, **5 (3)**, 2318 (1936)
- [110] Marco Antônio da Silva, Tese de Doutorado em execução.
- [111] D. F. DeTar e Don M. Coates, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 942 (1974)
- [112] G.D.H. Dijkstra, R.M. Kellogg e H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **108**, 195 (1989)
- [113] W.S. Faber, J.Kok, Ben de Lange e B.L. Feringa, *Tetrahedron*, **50** (16), 4775 (1994)
- [114] H. Brunner et al, *Monatsh. Chem.*, **121**, 755 (1990)
- [115] W. R. Jackson, C. H. McMullen, R. Spratt, P. Bladon, *J. Organomet. Chem.*, **4**, 393 (1965)
- [116] J. B. Tingle, e M. P. Cram, , *Am. Chem. J.* , **37**, 598 (1907)
- [117] W. J. Chazin e L. D. Colebrook, *J. Org. Chem.*, **51**, 1243 (1986)
- [118] A. S. Schönberg, *J. Chem. Soc. (London)*, **1942**, 90.

ANEXO II: Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C

figura 69. Espectro de RMN de ^1H do substrato halogenado (1).

figura 70. Espectro de RMN de ¹³C do substrato halogenado (1).

figura 71. Espectro de RMN de ¹H do substrato halogenado (2).

figura 72. Espectro de RMN de ¹³C do substrato halogenado (2).

figura 73. Espectro de RMN de ¹H do substrato halogenado (3).

figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C do substrato halogenado (3).

figura 75. Espectro de RMN de ^1H do substrato halogenado (4).

figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C do substrato halogenado (4).

figura 77. Espectro de RMN de ¹H do substrato halogenado (5).

figura 78. Espectro de RMN de ^1H do substrato halogenado (6).

figura 79. Espectro de RMN de ¹³C do substrato halogenado (6).

figura 80. Espectro de RMN de ^1H do catalisador Brometo de N-propilquinínio.

figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C do catalisador Brometo de N-propilquininio..

figura 82. Espectro de RMN de ^1H do sulfeto (7).

figura 83. Espectro de RMN de ¹³C do sulfeto (7).

figura 84. Espectro de RMN de ^1H do sulfeto (8).

figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C do sulfeto (8).

figura 86. Espectro de RMN de ¹H do sulfeto (9).

figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C do sulfeto (9).

figura 88. Espectro de RMN de ^1H do sulfeto (10).

figura 89. Espectro de RMN de ¹³C do sulfeto (10).

figura 90. Espectro de RMN de ¹H do sulfeto (11).

figura 91. Espectro de RMN de ^1H do sulfeto (12).

figura 92. Espectro de RMN de ¹³C do sulfeto (12).

ANEXO III: Espectros de RMN de ^1H usando-se reagente de deslocamento quiral (sulfeto 7)

figura 93, determinação do e.e. por RMN de ^1H com adição de reagente de deslocamento quiral do sulfeto (7). (0% de reagente de deslocamento).

figura 95. determinação do e.e. por RMN de ^1H com adição de reagente de deslocamento quiral do sulfeto (7). (42,8% de reagente de deslocamento, ampliação dos picos desdobrados).

figura 96. determinação do e.e. por RMN de ^1H com adição de reagente de deslocamento quiral do sulfeto (7) (63,3% de reagente de deslocamento, ampliação dos picos desdobrados).

figura 97. determinação do e.e. por RMN de ^1H com adição de reagente de deslocamento quiral do sulfeto (7). (80,4% de reagente de deslocamento, ampliação dos picos desdobrados).

figura 99. determinação do e.e. por RMN de ^1H com adição de reagente de deslocamento quiral do sulfeto (7). (89,0% de reagente de deslocamento, ampliação dos picos desdobrados).

ANEXO IV: Deduções das expressões matemáticas para resoluções cinéticas:

Considerando a reação de 1 mol de mistura racêmica:

$$t_0 : [S]_0 = [R]_0 = 0,5 \quad t : [S] + [R] = (1 - C)$$

como o
$$e.e. = ([S] - [R]) / ([S] + [R]),$$

no tempo t: (considerando-se $k_R > k_S$)

$$e.e. = ([S] - [R]) / (1 - C) \quad \text{ou} \quad e.e. - e.e. C = [S] - [R]$$
$$\text{ou } [R] + e.e. - e.e. C = [S]$$

mas

$$[R] = (1 - C) - [S]$$

$\therefore$

$$(1 - C) - [S] + e.e. - e.e. C = [S]$$

$$(1 - C)(1 + e.e.) = 2 [R] \quad \text{ou}$$

$$((1 - C)(1 + e.e.)) / 2 = [S] \quad \text{equação 1}$$

analogamente,

$$((1 - C)(1 - e.e.)) / 2 = [R] \quad \text{equação 2}$$

Considerando-se que a reação seja de pseudo 1^a. ordem com relação a cada enantiômero, como é o caso de o outro reagente ser usado em excesso ou se ele for um catalisador quiral,

$$d[R]/dt = -k_R [R] \quad \text{e} \quad d[S]/dt = -k_S [S]$$

desta forma, se $s = k_R / k_S$

resulta $s = (\ln ([R] / [R]_o)) / (\ln ([S] / [S]_o))$

já que a forma integrada de $d[R]/dt = -k_R [R]$ é

$$\ln [R] = \ln [R]_o - k_R t$$

e a de $d[S]/dt = -k_S [S]$ é

$$\ln [S] = \ln [S]_o - k_S t$$

assim, considerando-se que:

$$s = (\ln ([R] / [R]_o)) / (\ln ([S] / [S]_o)) = (\ln 2 [R]) / (\ln 2 [S])$$

já que $[R]_o = [S]_o$ **equação 3**

reunindo-se as equações 1, 2, e 3 resulta

$$s = (\ln [(1 - C) (1 - e.e.)]) / (\ln [(1 - C) (1 + e.e.)])$$

Quanto à formação do produto, consideremos que o isômero R conduz a S' (produto) e S conduz a R' (produto). Lembrando que o isômero R é o que reage mais rapidamente ($k_R > k_S$),

$$e.e.' = ([S'] - [R']) / ([S'] + [R']) \text{ onde } e.e.' \text{ é o excesso enantiomérico do produto}$$

como $[S'] + [R'] = C$

mas $e.e.' = ([S'] - [R']) / C$ ou $e.e.' C = [S'] - [R']$
 $[S'] = C - [R']$

portanto, $e.e.' C = C - [R'] - [R']$
 $e.e.' - C = -2 [R']$ ou $C - e.e.' C = 2 [R']$
 $C (1 - e.e.') = 2 [R']$ ou $[R'] = (C (1 - e.e.')) / 2$
e $[S'] = (C (1 + e.e.')) / 2$

Voltando a **equação 3**

$$s = (\ln 2 [R]) / (\ln 2 [S]), \text{ devemos lembrar que: } [R] = 0,5 - [S'] \\ [S] = 0,5 - [R']$$

portanto

$$s = (\ln 2 (0,5 [S'])) / (\ln 2 (0,5 [R']))$$

$$s = (\ln (1 - 2 [S'])) / (\ln (1 - 2 [R']))$$

$$s = (\ln (1 - C (1 + e.e.'))) / (\ln (1 - C (1 - e.e.')))$$

equação 4