UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

VALMIR CAMPIOTTI

**“ESTUDO DA ADIÇÃO ALDÓLICA DO ÉSTER *TERC* - BUTÍLICO DA
N-(DIFENILMETILENO)GLICINA A ALGUNS ALDEÍDOS AROMÁTICOS”**

(versão corrigida)

São Paulo

Data do depósito na SPG

15/01/2016

VALMIR CAMPIOTTI

**“ESTUDO DA ADIÇÃO ALDÓLICA DO ÉSTER *TERC* - BUTÍLICO DA
N-(DIFENILMETILENO)GLICINA A ALGUNS ALDEÍDOS AROMÁTICOS”**

*Dissertação apresentada ao Instituto de Química
da Universidade de São Paulo, para a obtenção
do grau de Mestre em Química*

Orientadora : Profa.Dra. Liliana Marzorati

São Paulo

2016

Agradecimentos

Agradeço a DEUS por meus pais e por minha orientadora.

Agradeço ao Prof.Dr. Claudio Di Vitta pelo compartilhamento do laboratório e pela disponibilidade. Agradeço ao Prof. Hans Viertler pelas orientações iniciais e pelo estágio em docência.

Agradeço ao Prof.Dr. Paulo Tengo Am Sumodjo ("in memorian"), que descanse junto à glória divina.

Agradeço ao diretor do Instituto de Química USP Prof. Luiz Henrique Catalani, por sua administração progressista e conciliadora.

Agradeço a todos(as) professores(as) do Instituto de Química USP, de ambos os departamentos, que estão relacionados a minha formação científica.

Agradeço à técnica Suzana pelo coleguismo.

Agradeço aos colegas Dra. Alexsandra Cristina Scalfo, Douglas Henrique de Souza e Thiago Mendes Scatena de Sena.

Agradeço às funcionárias Sandra Gomes de Oliveira e Angélica Maria Silva Oliveira pelo coleguismo e paciência.

Índice

	pg
1. Introdução: A reação de adição aldólica.....	1
1.1. Reações aldólicas com diastereosseletividade simples.....	3
1.2. Reações aldólicas dirigidas.....	4
1.2.1. Reações aldólicas com assimetria induzida.....	19
1.2.1.1. Doador quiral e acceptor aquiral.....	20
1.2.1.2. Doador aquiral e acceptor quiral.....	26
1.2.1.3. Doador quiral e acceptor quiral.....	28
1.3. Reações aldólicas assimétricas catalisadas.....	31
1.4. Adições aldólicas a ésteres de aldiminas os cetiminas da glicina.....	35
1.4.1. Em busca do excesso diastereomérico.....	36
1.4.2. Em busca do excesso enantiomérico.....	42
2. Resultados e Discussão.....	55
3. Conclusões.....	73
4. Parte experimental.....	74
5. Referências bibliográficas.....	80
6. Anexos : Espectros de RMN	

Lista de abreviações

RMN = Ressonância Magnética Nuclear

m/v = massa/volume

aq = aquoso

LDA = lithium diisopropylamide = di-isopropilamideto de lítio

LHMDS = lithium hexamethyldisilazane = $[(CH_3)_3Si]_2NLi$

LICA = lithium cyclohexylisopropylamide = ciclo-hexil-isopropilamideto de lítio

LTMP = lithium tetramethylpiperidide = tetra-metilpiperidinetto de lítio

THF = tetra-hidro-furano

TMSCl = trimethylsilyl chloride = cloreto de tri-metilsilila

TMEDA = N, N, N', N'-tetramethylethylenediamine = N, N, N', N'-tetra-metiletileno-di-amina = $(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)_2$

Boc = tert-butyloxycarbonyl = terc-butiloxicarbonila

PMB = p-metóxi-benzila

B: = sítio básico de enzima

DMF = di-metil-formamida

e.e. = excesso enantiomérico

TEBAC = triethylbenzylammonium chloride = cloreto de tri-etil-benzilamônio

CTF = Catálise de Transferência de Fase

Aliquat® = cloreto de N-metil-N,N,N-trioctilamônio

t.a. = temperatura ambiente

d = dubleto ou dupleto

s = singleto

m = multiplete

J = constante de acoplamento

Objetivos

O objetivo central deste trabalho é o de investigar a diastereosseletividade da reação de adição aldólica de uma cetimina, derivada da glicina, com alguns aldeídos aromáticos. O presente estudo teve como premissa um trabalho preliminar do mesmo laboratório, que indicou que esta reação pode ser realizada em sistema bifásico base aquosa / fase orgânica, de forma a evitar o uso de solventes que exercem efeito deletério para o ambiente. Além disso, pretende-se verificar se essas reações, quando realizadas na presença de catalisadores quirais, podem conduzir a produtos enantiomericamente enriquecidos, os quais possuem importância intrínseca, por serem precursores valiosos em química orgânica sintética.

Resumo

“ESTUDO DA ADIÇÃO ALDÓLICA DO ÉSTER *TERC* - BUTÍLICO DA *N*-(DIFENILMETILENO)GLICINA A ALGUNS ALDEÍDOS AROMÁTICOS”

Palavras-chave : Adição aldólica, éster da glicina, oxazolidina

As reações de adição aldólica entre a cetimina **1** e aldeídos aromáticos foram inicialmente efetuadas à temperatura ambiente, em sistema bifásico constituído por uma fase aquosa básica (KOH 10% ou NaOH 5% m/v) e por uma fase orgânica (aldeído), na ausência de solventes e de catalisadores, observando-se baixa conversão em produto. Porém, quando se utilizou o catalisador aliquat[®]-336, foi possível reduzir a concentração da base (NaOH 1%), com conversão total da imina em produto que, na maioria dos casos, era uma mistura de duas oxazolidinas isoméricas de estereoquímica *cis* e *trans*. Esses compostos puderam ser isolados e purificados por recristalização de etanol ou metanol.

Ar = C₆H₅, *p*-ClC₆H₄, *m*-ClC₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄

Em todas as reações efetuadas com benzaldeído, *m*-clorobenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído, não se observou excesso diastereomérico significativo. No entanto, as reações com *p*-clorobenzaldeído mostraram-se diastereosseletivas, conduzindo, à temperatura ambiente, quase que exclusivamente à oxazolidina de estereoquímica *cis*.

A comparação entre o resultado de reações efetuadas a curto e longo tempo de reação, ou em diferentes temperaturas, permitiu concluir que o aldol de estereoquímica *anti* é o produto cinético, o qual se transforma lentamente na oxazolidina *cis*. O produto termodinâmico (aldol *syn*) cicliza rapidamente, não sendo observado nos espectros de RMN de H dos produtos brutos de reação, mas sim seu produto ciclizado, a oxazolidina *trans*.

Tentativas de obter os produtos de reação com excesso enantiomérico, pelo emprego de catalisadores de transferência de fase assimétricos, não foram bem sucedidas.

Abstract

“ON THE ALDOL ADDITION REACTION OF THE TERT-BUTYL ESTER OF N-(DIPHENYLMETHYLENE)GLYCINE TO SOME AROMATIC ALDEHYDES”

Key-words: Aldol addition reaction, glycine ter-butyl ester, oxazolidine

The aldol addition reactions of ketimine **1** with four aromatic aldehydes could be performed at room temperature, in the presence of an alkaline aqueous solution (KOH 10% or NaOH 5% m/v), and in the absence of organic solvents or catalysts. Under this conditions, conversion to product was often incomplete. However, when the reaction was performed in the presence of aliquat®-336, the base concentration could be reduced (1% m/v), and the ketimine was completely converted into a mixture of diastereomeric oxazolidines, that could be isolated and purified by crystallization from ethanol or methanol.

Ar = C₆H₅, *p*-ClC₆H₄, *m*-ClC₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄

Although no significative diastereomeric excess was observed for the reactions of **1** with benzaldehyde, *m*-chlorobenzaldehyde or *p*-nitrobenzaldehyde, for reactions with *p*-chlorobenzaldehyde the *cis* oxazolidine was almost exclusively formed.

The comparison of diastereomeric ratio at shorter or longer reaction times seems to indicate that the aldol *anti* adduct is the kinetic product and that cyclization to the corresponding *cis* oxazolidine is slower than the retro-aldol reaction. On the other hand, in lieu of the thermodynamic product (aldol *syn*), only the corresponding cyclized product (oxazolidine *trans*) could be visualized in the H NMR spectra of the crude product, as a result of a fast cyclization step.

Attempts to produce enantiomeric enriched oxazolidines by performing the aldol reactions in the presence of chiral catalysts were unsuccessful.

Introdução : A reação de adição aldólica

As adições aldólicas são importantes reações em Química Orgânica Sintética pois, pela sua utilização, são formadas ligações carbono-carbono, permitindo construir moléculas complexas a partir de pequenas unidades estruturais. Dentre as reações aldólicas mais comuns, pode-se citar a que se inicia pela adição de um enolato ou enol ao grupo carbonila de um aldeído ou de uma cetona; o produto inicial dessa reação é um β -hidróxi-aldeído ou β -hidróxi-cetona. Um exemplo dessa reação é a que ocorre entre dois mols de acetaldeído, na presença de base, para gerar 1 mol de 3-hidróxi-butanal (Esquema 1).

Esquema 1

O mecanismo dessa reação consiste na adição de um enolato, gerado pela abstração de um próton α -carbonílico do aldeído, com uma molécula não enolizada do mesmo composto carbonílico, seguida de uma transferência de próton, conduzindo ao aldol. (Esquema 2).

Esquema 2

A adição aldólica também pode ser catalisada por ácidos e ocorrerá via o enol derivado do composto carbonílico, como exemplificado para um aldol formado pela adição aldólica de duas moléculas de ciclopentanona (Esquema 3). Em geral, sob catálise ácida, o aldol não é isolado, sofrendo uma subsequente desidratação no meio reacional.

Esquema 3

Em adições aldólicas, cetonas são menos reativas do que aldeídos pois, em função dos dois substituintes que rodeiam o grupo carbonila, há um maior impedimento estérico para a aproximação do nucleófilo. Por outro lado, o grupo carbonila de cetonas é menos eletrofílico do que o grupo carbonila de um aldeído, considerando-se um substituinte de mesmo caráter eletrônico.

Dois aspectos importantes, inerentes às adições aldólicas, dizem respeito à: (i) formação de produtos contendo dois grupos funcionais, que podem funcionar como centros reacionais para outras transformações de utilidade sintética; (ii) possibilidade de criação de dois novos centros assimétricos (por exemplo na reação de uma cetona não simétrica com um aldeído). Assim, caso sejam gerados dois novos centros quirais, poderá haver a formação de quatro estereoisômeros, sob a forma de dois pares enantioméricos, de estereoquímica relativa *syn* ou *anti* (esquema 4).

Esquema 4

Quando tanto o enolato como o aldeído não possuírem centros estereogênicos, suas faces serão enantiotópicas e, caso haja a formação preferencial de um dos diastereoisômeros (*syn* ou *anti*), a adição aldólica será caracterizada por uma diastereosseletividade simples.

1.1. Reações aldólicas com diastereosseletividade simples

A reação de adição aldólica, promovida por bases, pode ser efetuada sob diferentes condições experimentais. Assim, por exemplo, a utilização de quantidade estequiométrica de bases fortes não nucleofílicas tais como LDA, LHMDs, LICA e LTMP, em um solvente aprótico, em geral tetra-hidrofurano, dá origem a geração prévia quantitativa e preferencial de um dos possíveis enolatos, quer seja sob o ponto de vista régio- como stereoquímico. Estas reações são chamadas de reações orgânicas “dirigidas” e, nessas condições experimentais, dizemos que a reação está ocorrendo sob controle cinético. Por outro lado, a utilização de quantidade sub-estequiométrica de uma base tal como hidróxido ou alcóxido, e na presença de solvente prótico, permite que a

reação seja reversível, estando sob controle termodinâmico e, no caso de haver a possibilidade de serem formados diastereoisômeros, a proporção entre eles é determinada pela estabilidade relativa dos produtos formados¹. Reações assim efetuadas são classificadas como “tradicionais ou diretas”.

1.2. Reações aldólicas dirigidas

Frequentemente, a origem da diastereoseletividade simples de uma reação aldólica, efetuada sob controle cinético, está relacionada à configuração do enolato, como passaremos a relatar.

Em 1980, Heathcock e col.² publicaram um trabalho seminal para o esclarecimento dos fatores que comandam a formação preferencial de adutos *syn* ou *anti*, em adições aldólicas. Inicialmente, os autores fizeram reagir propionaldeído e uma série de etil cetonas ou de ésteres do ácido propiônico, com algumas bases litiadas, incluindo LDA e LHMDs, gerando, em cada caso, misturas de enolatos *Z* e *E*. A composição de cada uma dessas misturas de enolatos foi determinada, via seus derivados sililados, por espectroscopia de ¹³C. Essas misturas de enolatos pré-formados, e de composição conhecida, foram feitas reagir com benzaldeído, e a proporção diastereomérica dos adutos foi determinada (Esquema 5 e tabela 1)

Esquema 5

Tabela 1. Reações de enolatos pré-formados, utilizando LDA, com benzaldeído a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ².

entrada	R	Z/E	syn/anti
1	H	0:100 ^a	65:35
2	MeO	5:95	62:38
3	<i>t</i> -BuO	5:95	49:51
4	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂ O	8:92	8:92
5	Et	30:70	64:36
6	<i>i</i> -Pr ^b	>98:2	90:10
7	<i>i</i> -Pr ^a	0:100	45:55
8	<i>i</i> -Pr	60:40	82:18
9	<i>t</i> -Bu	>98:2	>98:2

^a preparado tratando o correspondente enol de silício com MeLi; ^butilizando LHMDs

Algumas conclusões importantes foram apresentadas pelos autores, quais sejam:

(i) o aumento do grupo R conduziu a uma maior estereosseletividade, tanto na produção dos enolatos de tipo *Z*, quanto na sua reação com o benzaldeído (comparar entradas 5,8 e 9); (ii) os enolatos *Z* e *E* não apresentam o mesmo grau de estereosseletividade em suas reações com benzaldeído, sendo o enolato *E* o menos seletivo (vide entradas 6 e 7).

A maior estereosseletividade na produção dos enolatos de lítio pode ser explicada pelos fatores conformacionais que comandam a estereoquímica da enolização. Assim, analisando-se os estados de transição que conduzem aos enolatos *Z* e *E*, é bastante evidente que, devido a fatores estéricos, um aumento no tamanho do grupo R deve desfavorecer a formação do enolato *E* (Figura 1).

Figura 1. Formação dos enolatos *Z* e *E* pela ação de uma base.

No que tange à estereosseletividade intrínseca aos enolatos *Z* e *E*, os resultados obtidos pelos autores para as cetonas em que o grupo R era igual a Et, i-Pr ou t-Bu indicaram que, com o aumento do tamanho do grupo R, havia um aumento da seletividade do enolato *Z* para a formação do aduto *syn*. Estes resultados puderam ser explicados adotando o modelo mecanístico, inicialmente proposto por Zimmerman e Traxler³. Este modelo se baseia na formação de um estado de transição cíclico, em que o contra-íon da base serve como sexto membro de um anel, o qual adota uma conformação do tipo cadeira (Figura 2). Assim, para o enolato *E* contendo um grupo R volumoso, o estado de transição de menor energia será aquele em que o grupo R e o grupo fenila estão afastados. Neste caso, a reação será estereoespecífica, gerando o aduto *anti*. O mesmo tipo de raciocínio indicará, para o aduto *Z*, uma estereoespecificidade a favor do aduto *syn*.

Figura 2. Modelo mecanístico de Zimmerman-Traxler para a reação de etil cetonas com benzaldeído.

A estereosseletividade *syn* observada para o aldeído (entrada 1) e para o metil éster do ácido propiônico (entrada 2), em franca oposição ao modelo de Zimmerman /

Traxler, foi atribuída ao fato de, nestes casos, o grupo R apresentar menor impedimento estérico com relação ao grupo fenila, considerando-os frente a frente no estado de transição (vide figura 2, para o enolato *E* conduzindo ao estereoisômero *syn*). Porém, como se pode observar pela análise da entrada 4 da Tabela 1, quando o volume estérico do grupo alcoxila é muito grande, a estereosseletividade volta a ser coerente com o modelo de Zimmerman / Traxler.

Resultados obtidos por Dubois e Fellmann⁴ para a reação representada no esquema 6 mostram a influência do grupo ligado ao carbono β do enolato (Tabela 2).

Esquema 6

Tabela 2. Resultados da reação do enolato Z de t-butil-cetonas com t-BuCHO, em éter a 20 °C⁴

R	syn : anti
Me	100 : 0
Et	100 : 0
n-Pr	98 : 2
<i>i</i> -Pr	29 : 71
<i>t</i> -Bu	0 : 100

Como se pode observar, o volume estérico do substituinte ligado ao carbono β do enolato tem uma profunda influência sobre o curso stereoquímico da reação. Assim, a estereosseletividade prevista pelo modelo de Zimmerman-Traxler (enolato *Z* = aduto *syn*) é completamente revertida para grupos volumosos como o *terc*-butila.

As adições aldólicas a enolatos de boro têm se mostrado uma variação bastante versátil com relação às adições empregando enolatos de lítio. Assim, enolatos de boro podem ser gerados de maneira regioseletiva, dependendo do reagente de boro empregado^{5,6} (esquema 7)

Esquema 7

As reações de adição aldólica empregando enolatos de boro são mais estereosseletivas do que as que empregam enolatos de lítio, provavelmente porque os estados de transição cíclicos (segundo o modelo de Zimmerman-Traxler) são mais compactos. Este fato se deve à diferença de comprimento de ligação O-Li (1,9-2,0 angstroms), com relação à ligação O-B (1,4-1,6 angstroms)⁶. Um exemplo significativo desse tipo de reação é apresentado no esquema 8 (vide também Tabela 3).

Esquema 8

Tabela 3. Efeito dos triflatos e aminas sobre a estereosseletividade da reação da ciclo-hexil etil cetona com benzaldeído⁶.

triflato	amina	<i>Z:E</i>	rend. %	<i>syn : anti</i>
		12:88	88	14 : 86
9-BBNOTf		>95:<5	79	>97:<3

Em um estudo bastante detalhado, Brown e Ganesan⁷ analisaram os efeitos de vários fatores experimentais, tais como: estrutura da amina, solvente, concentração e temperatura sobre a geração de enolboratos e sua aldolização. Assim, concluíram que aminas pouco impedidas favorecem a formação de enol boratos de geometria *E*, enquanto que aminas de maior estrutura favorecem a formação do estereoisômero *Z*. Enquanto a formação dos enolatos de boro *E* é favorecida em solventes apolares e em solução diluída, enolatos de geometria *Z* são preferencialmente formados pelo emprego de solventes polares e em meio relativamente concentrado. Desse estudo, resultou a otimização da condição experimental para a obtenção majoritária de aldóis de estereoquímica relativa *anti*, qual seja: empregar o par di-ciclo-hexilBCl/Et₃N, pentano e 0 °C na etapa de enolização e baixa temperatura (-78 °C) na etapa de aldolização.

Enolatos de boro foram também empregados em reações aldólicas de ésteres⁸. Porém a escolha do par triflato de boro-amina mostrou-se crítica para a etapa de enolização. Assim, como se pode observar pelos resultados reunidos na Tabela 4,

relativos à aldolização do propionato de benzila com isobutiraldeído, os pares mais adequados são Bu₂BOTf-*i*-Pr₂EtN e *c*-Hex₂BOTf-Et₃N, o que sugere um compromisso entre o volume estérico do triflato de boro e o da amina.

Tabela 4. Formação do aldol entre o propionato de benzila e o isobutiraldeído, via enolatos de boro⁸.

Rendimento (%) (syn:anti)				
amina	Et ₂ BOTf	Bu ₂ BOTf	<i>c</i> -Pen ₂ BOTf	<i>c</i> -Hex ₂ BOTf
<i>i</i> -Pr ₃ N	0	0	0	0
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	96(92:8)	97(95:5)	97(95:5)	84(90:10)
<i>c</i> -Hex ₂ NMe	93(95:5)	95(95:5)	96(92:8)	
<i>c</i> -HexNEt ₂		78(94:6)		
Bu ₃ N	0	<10		
Et ₃ N	0	<10	94(22:78)	92(10:90)
(CH ₂) ₄ NMe	0	0	0	0

Diante dos resultados obtidos na aldolização do propionato de benzila, Abiko e col.⁸ decidiram empregar os pares Bu₂BOTf-*i*-Pr₂EtN e *c*-Hex₂BOTf-Et₃N na reação de vários ésteres propiônicos com o isobutiraldeído, variando o tempo e a temperatura da reação. Os resultados por eles obtidos estão sumariados na Tabela 5.

Tabela 5. Reação de aldolização de propionatos com isobutiraldeído via enolatos de boro⁸.

entrada	R	reagentes de enolização	condições de enolização	Rend(%)	syn:anti
1	Me	Bu ₂ BOTf – <i>i</i> -Pr ₂ NEt <i>c</i> -Hex ₂ BOTf -Et ₃ N	-78 °C 1h	85	>97:3
2	Et		-78 °C 1h	81	95:5
3	CH ₂ <i>c</i> -Hex		-78 °C 1h	89	80:20
4	<i>i</i> -Pr		-78 °C 1h	65	75:25
5	Me		0 °C 30 min	64	>97:3
6	Me		-78 °C 1h	84	>97:3
7	Et		0 °C 30 min	77	70:30
8	Et		-78 °C 1h	86	60:40
9	Et		-95 °C 1h	75	7:93
10	CH ₂ <i>c</i> -Hex		-78 °C 1h	92	30:70
11	<i>i</i> -Pr		0 °C 30 min	90	96:4
12	<i>i</i> -Pr		-95 °C 1h	86	18:82
13	<i>t</i> -Bu		-78 °C 1h	69	<3:>97

A análise dos resultados obtidos permitiu aos autores concluir que: (i) o par *c*-Hex₂BOTf-Et₃N é mais efetivo na produção do aduto *anti* (comparar entradas 2 e 8; 3 e 10); (ii) grupos alcoila volumosos favorecem a formação do aduto *anti* (vide entradas 6,8 e 10 e 12 e 13); (iii) temperaturas mais altas favorecem o isômero *syn* (vide entradas 5,7 e 11); (iv) o enolato *E* deve ser o enolato cinético, que se isomeriza ao enolato *Z* em temperaturas mais altas (comparar entradas 7,8 e 9).

Enolatos de boro são pouco reativos frente a cetonas, as quais são eletrófilos menos poderosos do que aldeídos. No entanto, bons rendimentos de aldóis são obtidos quando enolatos de Sn(II), provenientes de cetonas alifáticas ou aromáticas, são feitos reagir com outras cetonas⁹. Porém, os melhores resultados em termos de distereosseletividade são obtidos quando a cetona aceptora contém, em sua estrutura, um grupo aromático (Esquema 9)

Esquema 9

Adições aldólicas cruzadas também podem ser mediadas pelo par TiCl₄-amina¹⁰. Para enolatos derivados de cetonas, foi observada uma preponderância do aldol de estereoquímica syn, à semelhança de resultados obtidos para enolatos de boro (tabela 6)

Tabela 6. Reações de enolatos de titânio gerados “*in situ*”, com isobutiraldeído¹⁰.

R	reagente de enolização	rendimento (%)	syn : anti
Et	TiCl ₄ -i-Pr ₂ NEt	95	92 : 8
Et	<i>n</i> -Bu ₂ BOTf- i-Pr ₂ NEt	61	>97 : <3
i-Pr	TiCl ₄ -i-Pr ₂ NEt	95	93 : 7
i-Pr	9-BBNOTf – i-Pr ₂ NEt	57	94 : 6

O efeito de um substituinte em posição 2- do enolato, nesse tipo de reação, foi

estudado por Tanabe e col.¹¹, que investigaram a adição aldólica de enolatos de titânio de α -cloro-cetonas, sob catálise de cloreto de trimetilsilano (Esquema 10, Tabela 6)

Esquema 10

Tabela 7. Reação do enolato de titânio de cetonas α -cloradas com aldeídos e cetonas¹¹.

R1	R2	R3	R4	rend.(%)	syn : anti
C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	63	91 : 9
C ₆ H ₅	H	Bu	H	71	94 : 6
C ₆ H ₅	Me	<i>i</i> -Pr	H	63	92 : 8
<i>t</i> -Bu	H	C ₆ H ₅	H	72	83 : 17
<i>t</i> -Bu	H	<i>i</i> -Pr	H	58	80 : 20

Neste caso, os autores ressaltaram o fato de que o protocolo por eles empregado pode ser considerado uma reação aldólica direta, pois o enolato é gerado “*in situ*”.

Em trabalho mais recente, Deng e Mo¹² investigaram a reação de enolatos de titânio, gerados a partir da 2-hidróxi-propiofenona, com diferentes aldeídos, utilizando o par TiCl₄-*i*-Pr₂NEt para gerar o enolato. Como esperado, uma alta diastereosseletividade *syn* foi observada para a maior parte dos casos. Porém, quando foram empregados o *trans*-cinamaldeído, 4-metóxi-benzaldeído ou o 4-butóxi-benzaldeído, observou-se uma reversão no sentido da diastereosseletividade, sendo obtidos prioritariamente adutos *anti*. (Esquema 11)

Esquema 11

Tabela 8. Reações do enolato de titânio da 2-hidróxi-propiofenona, gerado “*in situ*”, com vários aldeídos¹².

R	rend (%)	syn : anti
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	70	82 : 18
<i>p</i> - ClC ₆ H ₄	72	87 : 13
<i>p</i> - BrC ₆ H ₄	81	87 : 13
C ₆ H ₅	65	87 : 13
3,4-(MeO) ₃ C ₆ H ₃	93	75 : 25
<i>i</i> -Pr	65	100 : 0
<i>E</i> -CH ₃ CH=CH	80	65 : 35
<i>E</i> -C ₆ H ₅ CH=CH	70	30 : 70
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	53	7 : 93
<i>p</i> -BuOC ₆ H ₄	65	7 : 93

Deng e Mo¹² atribuíram o sentido da diastereosseletividade, observada para os diferentes aldeídos, à formação de três estados de transição cíclicos distintos. Em todos eles haveria a coordenação dos dois oxigênios presentes na estrutura do enolato com o átomo de titânio. Porém, no caso do *trans*-cinamaldeído, uma interação do tipo π - π entre os anéis aromáticos do enolato e do aldeído seria responsável pela reversão da estereosseletividade. No caso dos adutos formados com os aldeídos *p*-alcoxilados, uma coordenação extra com o oxigênio do grupo alcoxila, em posição *para*-, conduziria a um estado de transição compacto, favorecendo a formação do aduto *anti* (vide figuras 3,4 e 5)

Figura 3. Estado de transição cíclico para o enolato Z dos adutos entre a 2-hidróxi-propiofenona e aldeídos aromáticos *p*-substituídos em que foi observada diastereosseletividade *syn*.

Figura 4. Estado de transição cíclico para o enolato Z dos adutos entre a 2-hidróxi-propiofenona e o *trans*-cinamaldeído, em que foi observada diastereosseletividade *anti*.

Figura 5. Estado de transição cíclico para o enolato Z dos adutos entre a 2-hidróxi-propiofenona e aldeídos *p*-alcóxi-substituídos, em que foi observada diastereosseletividade *anti*.

Enolatos silililados (silil enol éteres) são particularmente estáveis, podendo ser isolados e purificados por destilação. Até os anos 70 do século passado, os enóis sililados eram utilizados apenas como precursores de enolatos de lítio, via reação com metilítio. Porém, em trabalhos datados de 1973 e 1974, Mukayama e col.^{13,14} apresentaram uma nova aplicação para os silil enol éteres, qual seja a reação aldólica entre aldeídos ou cetonas e enolatos sililados, na presença de TiCl_4 . O esquema 12 apresenta um exemplo das reações efetuadas pelos autores:

Esquema 12

Além da estabilidade e fácil isolamento, outra vantagem dos silil enol éteres é a possibilidade de prepará-los de forma regioseletiva. Assim, enquanto o silil enol éter

cinético é preparado pela reação de cloreto de trimetilsilila com um enolato de lítio, a mesma reação, com um enolato de amônio, conduz ao silil enol éter termodinâmico. Portanto, a reação de tais enóis de silício com um mesmo composto carbonílico conduzirá a aldóis isoméricos¹⁴ (Esquema 13).

Esquema 13

O primeiro trabalho em que foram efetuadas reações aldólicas entre uma cetona e um silil enol éter derivado de um éster, data de 1975. Nesse trabalho, Mukaiyama e col¹⁵ relatam a obtenção de β -hidróxi-ésteres em bons rendimentos, embora sem definição da estereoquímica relativa dos centros estereogênicos gerados.

Esquema 14

O princípio em que se baseiam as assim chamadas “reações aldólicas de Mukaiyama”¹⁶ é o da ativação do grupo carbonila de um dos reagentes, pela associação com o ácido de Lewis. Este composto carbonílico, agora mais reativo, poderá reagir

com o enol de silício, conduzindo ao aldol sililado que, finalmente, ao reagir com água, libera o produto final.

Além do tetracloreto de titânio, outros ácidos de Lewis podem ser empregados em conjunto com o enol de silício, tais como SnCl_4 , AlCl_3 , $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ e ZnCl_2 . Porém, o tetracloreto de titânio é o que conduziu a melhores resultados em condições análogas¹⁴ (Tabela 9)

Tabela 9. Reação de silil enol éter da ciclo-hexanona como benzaldeído, na presença de vários sais metálicos¹⁴.

sal metálico	temp. (°C)	tempo (h)	rend (%)	anti : syn
TiCl ₄	t.a.	2	82	63 : 19
TiCl ₄	- 78	1	92	69 : 23
SnCl ₄	t.a.	1	33	25 : 8
SnCl ₄	- 78	1	83	63 : 20
AlCl ₃	t.a	1	55	41 : 14
BF ₃ ·Et ₂ O	-78	1	80	59 : 21
ZnCl ₂	t.a	10	69	51 : 18

Em trabalho datado de 1986, Heathcock e col.¹⁷, apresentaram um extenso estudo sobre as reações de diversos silil enol éteres com diferentes aldeídos. Uma excelente estereosseletividade *anti* foi obtida pela reação do enol sililado da *terc*-butil etil cetona com benzaldeído, e que se mostrou independente do ácido de Lewis empregado (TiCl₄, SnCl₄, ou BF₃·Et₂O). Em tais reações, foi empregado o enolato Z puro, preparado pela reação da 2,2-dimetil-3-pentanona com LDA em THF, seguida da adição de cloreto de trimetil-silila ao enolato de lítio pré-formado. Neste trabalho, os autores propõe um estado de transição aberto (figura 6), em oposição aos estados de transição cíclicos classicamente propostos para as reações de adição aldólica de enolatos de lítio. Assim, para a formação do aldol *anti*, a partir do silil enol éter Z, no conjunto

das conformações haveria predominância da conformação A2 já que, nas outras conformações, haveria efeitos desestabilizantes tais como: (i) interação dipolo-dipolo entre duas ligações C-O (A3, B3); (ii) interações estéricas entre os grupos fenila e *tert*-butila (A3, B2); (iii) interação entre o cátion metálico e o grupo *tert*-butila (A1, B1). A proposição do estado de transição aberto para este tipo de reação foi confirmada, recentemente, por cálculos computacionais¹⁸.

Figura 6. Estados de transição para a reação do enol sililado Z da t-butil etil cetona com benzaldeído

1.2.1. Reações aldólicas com assimetria induzida.

Na ausência de um indutor de assimetria, os diastereoisômeros *syn* e *anti*, representados no esquema 4, serão obtidos como pares de enantiômeros. Assim também, quando o grupo $R_1 = H$, o produto não apresentará atividade óptica, sendo constituído por um par de enantiômeros. O indutor de assimetria pode, por exemplo, ser uma unidade estereogênica de configuração definida (auxiliar quiral) presente no pró-nucleófilo ou no eletrófilo. Por pró-nucleófilos, deverão ser entendidos compostos enolizáveis tais como um aldeído, uma cetona ou um derivado de ácido carboxílico. Na ausência de centros estereogênicos nos reagentes, ácidos de Lewis, enzimas ou

organocatalisadores quirais poderão fornecer um ambiente favorável à indução de assimetria. Uma revisão bastante completa sobre adições aldólicas assimétricas foi publicada por Palomo e col.¹⁹, no ano de 2004.

1.2.1.1. Doador quiral e aceptor aquiral

Auxiliares quirais frequentemente utilizados em adições aldólicas têm a estrutura de 2-oxazolidonas que, por exemplo, estão presentes nos enolatos A e B (figura 7):

Figura 7. Enolatos quirais contendo auxiliares quirais derivados do (*S*)-valinol (**A**) e da (*1S,2R*)-norefedrina (**B**).

Evans e col.²⁰ fizeram reagir diferentes aldeídos com os enolatos de boro ou de lítio derivados das duas oxazolidonas citadas. Cabe ressaltar que, tanto para os enolatos de lítio como para os de boro, a configuração preferencial será a *Z*, o que pode ser explicado pela análise comparativa nas conformações I, II. Como se pode observar, a tensão alílica, presente nas conformações II, torna desfavorável no equilíbrio conformacional²¹ (figura 8).

Figura 8. Geração do enolato *Z*, contendo um auxiliar quiral (2-oxazolidona)

O esquema 15, representa as reações de cada um dos enolatos **A** e **B** ($M = \text{Li}$ ou BL_2) com aldeídos, e a subsequente liberação dos β -hidróxi-ésteres enantiomericamente puros²⁰.

Esquema 15

A tabela 10 sumaria os resultados de enantiosseleção obtidos por Evans e col.²⁰ para as reações dos enolatos **A** e **B** ($M = \text{BL}_2$) com aldeídos

Tabela 10. Resultados de estereosseletividade para a reação dos enolatos de boro **A** e **B** com diferentes aldeídos a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ²⁰.

aldeído	enolato	Enantiômero1(E1) : enantiômero 2(E2) ^a
Me_2CHCHO	A	497:1
Me_2CHCHO	B	<1:500
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{CHO}$	A	141:1
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{CHO}$	B	<1:500
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	A	>500:1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	B	<1:500

^a pureza óptica superior a 99%

Os mesmos autores também observaram que enolatos de boro e de lítio conduzem a diferentes resultados. Assim, enquanto a reação com isobutiraldeído, o enolato de boro **B** conduziu quase que exclusivamente a um produto *syn* enantiomericamente puro, o correspondente enolato de lítio conduziu a uma mistura de produtos *syn* e *anti*, com predominância deste último, mas com baixo grau de enantiosseletividade.

Os resultados obtidos para os enolatos de boro podem ser explicados da seguinte forma: para o caso do enolato **A**, derivado da (*S*)-valina, reagindo com isobutiraldeído, o ataque à face *Si* do enolato é desfavorecido em função do impedimento estérico entre um dos substituintes do átomo de boro e o grupo *iso*-Pr presente no auxiliar quiral. No entanto, para o ataque à face *Re* do enolato, esta constrição estérica não está presente, sendo este o estado de transição favorecido (figura 9)²².

Figura 9. Mecanismo proposto para a reação aldólica entre um isobutiraldeído e um enolato de boro que contém, em sua estrutura, um auxiliar quiral derivado da (*S*)-valina

Contrariamente, para o enolato **B**, derivado da (*1S,2R*)-norefedrina, o ataque à face *Si* do enolato é o que conduz ao estado de transição menos impedido e, portanto, de mais baixa energia (figura 10)²².

Figura 10. Formação do aldol syn de configuração absoluta definida, pela reação do enolato de boro, derivado da (1S,2R)-norefedrina, com aldeídos.

Como anteriormente citado, a utilização do enolato de lítio contendo em sua estrutura o enolato de lítio de tipo **B**, produziu uma mistura de enolatos *syn* e *anti*, com predominância deste último. As proporções dos estereoisômeros obtidos eram: 10,6 : 11,0 (enantiômeros do isômero *syn*) e 71,4 : 7,0 (enantiômeros do isômero *anti*). A menor enantiosseletividade observada foi explicada pela formação de um enolato *Z* quelado, de topicidade reversa, mas com menor diferenciação entre as faces²² (figura 11).

Figura 11. Estado de transição quelado para a adição, a aldeídos, do enolato de lítio, contendo um auxiliar quiral (2-oxazolidona).

Quando enolatos de titânio são utilizados em lugar de enolatos de boro, as reações utilizando o aciloxazolidinonas apresentam menor estereoseletividade facial. Este fato experimental parece ser devido ao fato de, para os enolatos de titânio, serem possíveis dois estados de transição, um não quelado e outro quelado. Este último estado de transição seria formado pela perda de um íon cloreto, no complexo de titânio hexacoordenado, e pela sua substituição pelo grupo carbonila do auxiliar quiral. Como pode ser visto pela análise da figura 12, o estado de transição não quelado conduziria ao produto “Evans” e o quelado ao produto “não-Evans”, mas ambos de estereoquímica relativa *syn*.

Figura 12. Estados de transição quelado e não quelado para a adição aldólica, a aldeídos, dos enolatos de titânio, contendo uma oxazolidinona, uma oxazolidinotona ou uma tiaoxazolidinotona como auxiliares quirais, .

No caso de de enolatos derivados de acil-oxazolidinotona, a maior afinidade do do enxofre pelo átomo de titânio deveria favorecer um estado de transição quelado. Porém, a formação prioritária de produtos “não Evans” mostrou-se dependente de vários fatores, tais como a natureza da base, o volume estérico do aldeído e a proporção estequiométrica do ácido de Lewis^{19,24} (Esquema 16)

Esquema 16

De forma complementar à obtenção de aldóis *syn*, enantiomericamente puros, Abiko, Liu e Masamune²³, em trabalho datado de 1997, relataram a obtenção de seletiva de aldóis *anti*, com ótima diastereosseletividade facial. Para tanto empregaram um enolato de boro, contendo um auxiliar quiral derivado da efedrina (I, Esquema 17).

Esquema 17

Os resultados obtidos por eles obtidos estão sumariados na tabela 11

Tabela 11. Adições aldólicas do enolato de boro derivado da efedrina com aldeídos alifáticos e com benzaldeído²³.

aldeído	rendimento (%)	diastereosseletividade facial II : II'
EtCHO	90	96,1 : 3,9
<i>n</i> -PrCHO	95	95,2 : 4,8
<i>i</i> -PrCHO	98	97,7 : 2,3
<i>c</i> -HexCHO	91	95,2 : 4,8
<i>t</i> -BuCHO	96	99,4 : 0,6
PhCHO	93	94,7 : 5,3
BnOCH ₂ CH ₂ CHO	94	94,8 : 5,2

1.2.1.2. Doador aquiral eceptor quiral

O grupo carbonila de uma espécie quiral possui faces diastereotópicas. O ataque do enolato a cada uma das duas faces (*Re* ou *Si*) produzirá diastereoisômeros. Um exemplo²⁵, em que se utilizou um aziridinil-aldeído de configuração definida e um enolato de boro aquiral, é o ilustrado no esquema 18.

Esquema 18

A diastereoseletividade facial observada, e que resultou na formação predominante do estereoisômero *anti*, foi justificada adotando-se o modelo de Felkin-Ahn para o estado de transição dessa adição aldólica, segundo o qual o enolato de boro ataca o grupo carbonila de forma anti-periplanar ao anel aziridínico, o que corresponde a um ataque entre os grupos pequeno e médio, ligados ao carbono α do aldeído, como ilustrado na Figura 13.

Figura 13. Modelo de Felkin-Ahn para a adição de um enolato de boro a um aziridinil-aldeído.

Também utilizando um aldeído estereoisomericamente puro, Corey e Reichard²⁶ efetuaram a reação de adição aldólica representada no esquema 19, obtendo exclusivamente aldóis de estereoquímica *anti*. A mistura dos dois diastereoisômeros foi isolada, com rendimento razoável, mas a reação apresentou baixa seletividade facial. Os dois diastereoisômeros, formados na proporção 70:30, puderam ser separados por cromatografia em coluna de sílica.

Esquema 19

1.2.1.3. Doador quiral e aceptor quiral.

Em uma adição aldólica, quando ambos os reagentes possuem configuração definida, a estereoquímica do produto será função da seletividade facial de cada um dos reagentes. Nesses casos, um conjunto de experimentos permite prever a estereoquímica do isômero predominante no produto da reação, como exemplificado a seguir²⁷. Assim, quando o enolato **A**, enantiomericamente puro (*S*), reage com benzaldeído, observa-se seletividade facial a favor do aldol **B**, de estereoquímica relativa *syn* e em que os substituintes localizados em C-2 e C-3 estão ambos voltados para a face β da molécula. Por outro lado, quando o enolato aquiral **C** reage com o aldeído **D**, de configuração definida (*S*), observa-se diastereosseletividade facial a favor do aldol **E**, também *syn*, e em que os substituintes em C-2 e C-3 também têm orientação β . Conclui-se, portanto, que o enolato A(*S*) e o aldeído D(*S*) orientam no mesmo sentido, ou seja, constituem um para pareado (“matched”). Por outro lado, a reação do aldeído D(*S*) com o enolato A(*R*) produzirá uma mistura de diastereoisômeros *syn*, em que predomina o produto em que os substituintes em C-2 e C-3 estão voltados para a face α da molécula. Assim sendo, o enolato A(*R*) e o aldeído D(*S*) constituem um para não pareado (“mismatched”) ((Esquema 20)

Esquema 20

Uma regra qualitativa para prever a estereosseletividade da reação quando ambos os reagentes têm configuração definida (estéreo-diferenciação dupla) consiste em verificar se o par de reagentes empregados é o pareado ou o não pareado. A diastereosseletividade (SD), quando fôr empregado o par pareado será próxima do valor resultante da multiplicação das SDs de cada reagente. Caso o par seja não pareado, o resultado estereoquímico será próximo do valor obtido pela divisão das SDs de cada reagente, como exemplificado no esquema 21.

Esquema 21

Reações aldólicas com diastereo-diferenciação dupla foram recentemente estudadas por Dias e Aguilar²⁸. Inicialmente, a capacidade de indução assimétrica de uma série de aldeídos, com centros estereogênicos definidos, foi determinada pela reação de cada um deles. O esquema 22 mostra o resultado obtido para um dos aldeídos estudados, a ser posteriormente empregado em uma adição aldólica com um enolato configuracionalmente puro.

Esquema 22

Na adição aldólica assim realizada, predominou um produto com moderado favorecimento do aduto de estereoquímica 1,2-*anti*, induzida pelo substituinte em posição α ao grupo carbonila.

Quanto ao enolato de configuração definida escolhido, sua capacidade de indução assimétrica foi testada em uma reação em que foram empregadas aldeídos aquirais aromáticos, olefínicos e alifáticos. Nestas reações, caracterizadas por SD > 95:5, o isômero preferencial apresentava estereoquímica 1,5-*anti*. (Esquema 23)

Esquema 23

Como esperado, a utilização dos reagentes que constituíam um par pareado, resultou em uma maior diastereosseletividade dupla com relação ao par não pareado (Esquema 24)

Esquema 24

1.3. Reações aldólicas assimétricas catalisadas

Adições aldólicas assimétricas podem ser promovidas por espécies organometálicas ou organocatalisadores homoquirais. Para ambos os casos serão apresentados alguns exemplos no próximo item desta Introdução. Porém, merecem atenção especial as reações diretas em que o catalisador possui um grupo amino. Nesse tipo de reação, ocorre uma aldolização assimétrica, à semelhança do que ocorre, em processos biológicos, pelo efeito de aldolases. Pela ação de aldolases do tipo I, o composto carbonílico, ao reagir com o amino grupo livre da enzima, transforma-se em um íon imínio, com consequente aumento da acidez do hidrogênio originalmente ligado ao carbono α -carbonílico. Um sítio básico da mesma enzima será agora responsável pela geração de uma enamina, que será a nova espécie reativa. Esta espécie atacará o receptor eletrofílico, gerando um aduto imínico que,

por hidrólise, libera a enzima e o aldol formado. Este processo está representado no esquema que se segue:

Esquema 25

O primeiro exemplo de uma reação aldólica direta assimétrica, catalisada por uma molécula pequena contendo um grupo amino, foi a ciclização de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert²⁹. (Esquema 26).

Esquema 26

Após essa descoberta fundamental, inúmeras têm sido as reações aldólicas assimétricas realizadas em presença de um grande número de catalisadores derivados da prolina. Esse tipo de reação foi objeto de revisão recente³⁰. No entanto, a título de exemplo, nos limitaremos ao trabalho de List, Lerner e Barbas³¹, que estudaram a reação da acetona com 6 diferentes aldeídos, empregando a prolina como catalisador. Nessas reações, os produtos foram formados em bons rendimentos e excessos enantioméricos de moderados a bons (Tabela 12).

Tabela 12. Rendimento e excessos enantioméricos da reação de acetona com diversos aldeídos, em presença de prolina³¹.

Produto	rendimento (%)	excesso enantiomérico
68	76
62	60
74	65
94	69
54	77
97	96

O mecanismo proposto para explicar os resultados obtidos foi o representado no esquema que se segue:

Esquema 27

Mais recentemente, Gong e col.³² investigaram o emprego de organocatalisadores amídicos, derivados da prolina ou de aminoácidos, em adições aldólicas de aldeídos a cetonas, e verificaram que: (i) catalisadores derivados da prolina conduzem preferencialmente a aldóis *anti*. (ii) porém, quando o catalisador possui um grupo amino primário livre, formava-se preferencialmente o aldol *syn*. Os autores justificaram esta estereosseletividade diferenciada pela formação preferencial de uma enamina intermediária de configuração *E* no caso de derivados da prolina e, proritariamente, de uma enamina de configuração *Z* no caso de enaminas formadas via um grupo amino primário. A estabilidade dos estados de transição formados, em um e outro caso, foi analisada com base em fatores estéricos (Esquema 28). Em todas as reações efetuadas, os produtos apresentaram bons a excelentes excessos enantioméricos.

Esquema 28

1.4. Adições aldólicas a ésteres de aldiminas ou cetiminas da glicina

Os primeiros trabalhos, em que são descritas reações de adição aldólica a aldiminas ou cetiminas derivadas da glicina, datam dos anos finais da década de 80 do século passado. Em 1987, Yaozhong e col.³³⁻³⁵, em duas publicações subsequentes, efetuaram a reação de algumas aldiminas e uma cetimina com benzaldeído, *p*-clorobenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído, segundo dois métodos: (i) em sistema sólido-líquido, composto por K₂CO₃/metanol (método A) e (ii) por catálise de transferência de fase, empregando K₂CO₃/cloreto de benzil-trietil-amônio (TEBAC)/acetonitrila (método B). A tabela 13 reúne os resultados obtidos pelos autores.

Tabela 13. Reações de algumas aldiminas com aldeídos³³⁻³⁵.

R	R'	R''	R'''	rendimento(%) método A	rendimento (%) método B
H	Et	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	88	95
H	Et	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Cl	95	96 ^b
H	Et	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	75	75
H	Et	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Cl	92	95 ^b
H	Et	C ₆ H ₅	H	64	70
	t-Bu	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄		75	
	t-Bu	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄		94 ^a	

^aproduto bruto ^bproduto isolado na forma de oxazolidina

Um resultado interessante, relatado pelos autores, diz respeito à reação com a cetimina derivada da D-cânfora. Neste caso, foi obtido apenas o produto de cadeia aberta, em uma realação diastereomérica *syn/anti* de 1,3:1. O excesso enantiomérico de cada diastereoisômero foi determinado por RMN de H com reagente de deslocamento quiral, sendo 70% para o estereoisômero *syn* e 60% para o aldol *anti*.

1.4.1. Em busca do excesso diastereomérico.

Em 2010, Somfai e col.³⁶ sintetizaram uma série de *trans*-oxazolidinas que, hidrolizadas, conduziram a β -hidróxi- β -aril- α -aminoésteres de stereoquímica *syn*. Para tanto, fizeram reagir a cetimina da glicina **1** com aldeídos aromáticos, na presença de complexos de prata e di-*isopropil*-etilamina (tabela 14).

Tabela 14. Preparação de β -hidróxi- α -aminoésteres por Somfai e col.³⁶.

R em RCHO	conversão ^a (%)	<i>trans/cis</i> (oxazolinina)	<i>syn/anti</i> (amino-éster)
C ₆ H ₅	89	58 : 1	18 : 1
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	89	26 : 1	16 : 1
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	83	18 : 1	3 : 1
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<10	---	---
<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	95	18 : 1	11 : 1
<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	78	46 : 1	13 : 1
<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	51	36 : 1	3 : 1
furila	94	1,5 : 1	1,3 : 1

^acom adição de pequena quantidade de RCO₂H para garantir regeneração do catalisador

As oxazolidinas *trans* assim obtidas (C) (Esquema 29) poderiam ser formadas por dois mecanismos alternativos: (i) adição 1,3-dipolar da azometino-ilida derivada da

cetimina **1** (**B**) ou (ii) adição aldólica direta do enolato da cetimina **1** com os aldeídos empregados. Neste último caso, o aldolato formado (**D**) seria estabilizado por coordenação dos átomos de nitrogênio e oxigênio com o cátion Ag^+ (Esquema 29).

Esquema 29

Dentre as duas possibilidades mecanísticas, os autores optaram pela adição aldólica direta, catalisada por íons prata. Esta conclusão baseou-se nos seguintes fatos experimentais: (i) a utilização de um catalisador insaturado (proporção $\text{Ag}^+/\text{trifenilfosfina}$ 1:1) conduziu a melhores excessos diastereoméricos do que complexos saturados, o que poderia ser explicado por uma dupla coordenação com os átomos de nitrogênio e oxigênio em **D**; (ii) foi observada a formação do sub-produto **E**, de estereoquímica *anti* o qual, quando re-submetido às condições da reação, resultou em uma mistura formada pelas oxazolidinas *cis* e *trans*, imina **1** e aldeído, em um evidente processo de retro-aldol.

Utilizando um método bastante semelhante, Lou e col.³⁷, em 2015, prepararam uma série de β-hidróxi-α-aminoésteres de estereoquímica *syn*. Neste caso, os autores utilizaram *terc*-butóxido de lítio em lugar da di-*isopropil*-etilamina e evitaram a reação de retro-aldol capturando os β-hidróxi-α-aminoésteres, inicialmente formados, sob a forma de carbonatos (Tabela 15).

Tabela 15. Reações de adição aldólica direta da cetimina **1** com aldeídos aromáticos, alifáticos e hetero-aromáticos, com obtenção de β-hidróxi-α-aminoésteres de estereoquímica *syn*³⁷.

R em RCHO	rendimento (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i>
C ₆ H ₅	90	15 : 1
<i>m</i> -F- <i>p</i> -ClC ₆ H ₃	84	10 : 1
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	92	8 : 1
<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	95	8 : 1
<i>o</i> -BnOC ₆ H ₄	71	10 : 1
1-naftila	72	15 : 1
81	9 : 1
4-piridila	95	10 : 1
85	8 : 1
76	8 : 1
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	80	5 ; 1
<i>t</i> -Bu	73	>20 : 1

Em um trabalho muito interessante e datado de 2015, Chruma e col.³⁸ empregaram o sal 2,2-difenilglicinato de tetrabutil-amônio para gerar “*in situ*”, por descarboxilação, ânions 2-aza-alila, os quais foram interceptados com aldeídos, gerando 1,2-diaril-2-iminoálcoois (Esquema 30)

Esquema 30

As condições empregadas e os resultados obtidos estão sumariados na tabela 16.

Tabela 16. Resultados para as reações de erlenmeyer descarboxilativa

R em RCHO	condições de reação	rendimento (%)^a (<i>anti/syn</i>)^b
<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	tolueno, 20h	0 (n.d)
idem	Yb(OTf) ₃ (30% mol) tolueno, 18h	86 (1 : 2,1)
Idem	diclorometano, 6h	82 (1 : 1,1)
Idem	Sc(OTf) ₃ (30% mol) diclorometano, 20h	76 (1 : 1,1)
<i>p</i> -Br C ₆ H ₄	Yb(OTf) ₃ (10% mol), Diclorometano, 18h	66 (1 : 1,2)
<i>p</i> -F C ₆ H ₄	In(OTf) ₃ (10% mol), diclorometano, 18h	77 (1 : 1,4)
C ₆ H ₅	In(OTf) ₃ (10% mol), Diclorometano, 24h	89 (1 : 1,9)
1-naftila	In(OTf) ₃ (10% mol), diclorometano, 15h	47 (1 : 1,6)
3-piridila	Yb(OTf) ₃ (10% mol) diclorometano, 18h	46 (1,5 : 1)
In(OTf) ₃ (13% mol), diclorometano, 13h	83 (1,7 : 1)
In(OTf) ₃ (10% mol), diclorometano, 13h	38 (1 : 1,9)
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	In(OTf) ₃ (10% mol), diclorometano, 20h	0 (n.d)
<i>p</i> -Me ₂ N C ₆ H ₄	In(OTf) ₃ (10% mol), diclorometano, 22h	0 (n.d)
<i>o</i> -OAc- <i>m</i> -BrC ₆ H ₃	tolueno, 50' Sem peneiras moleculares	53 (n.d)

^a rendimento da mistura diastereomérica ; ^b determinado por RMN de H na mistura bruta.

Um resultado particularmente importante, descrito pelos autores, diz respeito à variação do excesso diastereomérico ao longo do tempo de reação. Assim, por exemplo, na ausência de ácido de Lewis, a relação *anti:syn* variou, gradativamente, de 3 : 1 até 1 : 1, ao longo do período de 9 minutos a 138 horas. Para justificar esta variação, os autores propuseram que o passo de formação da ligação C-C, que conduz ao aldol, seria reversível e que o aldol *anti* (produto cinético) seria gradativamente substituído pelo produto termodinâmico (oxazolidina *trans*). Para obter estes dados, a reação com o 3-bromo-4-metóxi-benzaldeído, efetuada em diclorometano deuterado, foi acompanhada ao longo do tempo por RMN de H. Os sinais correspondentes aos prótons metínicos dos vários produtos de reação foram quantificados, ao longo do tempo, tomando por base o sinal dos 12 H dos grupos tetrabutila do reagente de partida. Os sinais dos vários produtos eram claramente distinguíveis, como mostrado na figura 14, o que permitiu sua quantificação inequívoca.

Figura 14. Espectro de RMN de H da mistura bruta em CD₂Cl₂.

1.4.2. Em busca do excesso enantiomérico.

Alguns anos mais tarde, Miller e Gasparski³⁹, efetuaram a reação direta da mesma cetimina da glicina **1** com diversos aldeídos, na presença de catalisadores de transferência de fase assimétricos (Esquema 31).

Esquema 31

Os dois catalisadores diastereoméricos empregados apresentaram eficiência comparável. A tabela que se segue sumaria os resultados obtidos pelos autores, em termos de rendimento e excesso diastereomérico. Cabe ressaltar que a ciclização dos aldóis assim preparados foi observada apenas após isolamento e durante a purificação cromatográfica.

Tabela 17. Resultados experimentais para a reação da cetimina **1** com vários aldeídos, na presença de quantidade catalítica de cloreto de *N*-benzil-cinchonínio.

R em RCHO	rendimento(%)	excesso diastereomérico (%)
CH ₃	46	14
CH ₂ CH ₂ CH ₃	54	43
(CH ₂) ₅ CH ₃	81	39
(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	74	40
<i>cis</i> (CH ₂) ₂ CH=CH(CH ₂) ₄ CH ₃	74	56
CH ₂ CH ₂ CO ₂ R' R' = isopropila, benzila, <i>p</i> -nitrobenzila, 9-fluorenila	0	---
C ₆ H ₅	92	0
CH ₂ CH ₂ (2-furila)	misturas	---
<i>trans</i> CH=CH ₂ (2-furila)	misturas	---
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	76	33
CH ₂ CH ₂ (<i>p</i> -MeOC ₆ H ₅)	85	40
<i>trans</i> CH=CHC ₆ H ₅	misturas	---

Uma comparação entre a reação da imina **1** com heptaldeído, em condições de transferência de fase ou em meio homogêneo (LHMDS, -78 °C), mostrou que, embora em ambos os casos o produto tenha se formado como uma mistura não equimolar de diastereoisômeros, para a reação efetuada em meio homogêneo, a diastereosseletividade foi menor (10%) e teve sentido oposto. A enantiosseletividade da reação foi investigada para quatro aldóis, quais sejam os aldóis *syn* e *anti* derivados do hidro-cinamaldeído e os análogos derivados do heptaldeído. Os excessos enantioméricos foram semelhantes para cada um dos diastereoisômeros e inferiores a 12%.

Em 1999, Corey e col.⁴⁰ também empregaram um sal derivado de um alcaloide da *Cinchona*, para efetuar uma adição aldólica à cetimina **1**. Porém, esta reação foi feita de maneira indireta, partindo do enol sililado do éster terc-butílico da cetimina e fazendo-o reagir com uma série de aldeídos alifáticos (Esquema 32).

Esquema 32

A tabela 18 apresenta os resultados obtidos pelos autores:

Tabela 18. Dados de excesso diastereomérico para os aldóis *syn* e *anti* e de excesso enantiomérico dos aldóis do esquema 32, determinado via os correspondentes tiocarbamatos⁴⁰.

R em RCHO	rendimento (%)	<i>syn/anti</i>	ee de A	ee de B
<i>i</i> -Pr	70	6/1	95	83
<i>c</i> -Hex	81	13/1	88	46
<i>n</i> -Hex	79	3/1	89	91
Cl(CH ₂) ₃ -	48	1/1	82	86
C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	64	1/1	72	86
<i>i</i> -Bu	61	3/1	76	70

Para explicar os bons resultados de excesso enantiomérico, os autores apresentaram um modelo de par-iônico (enolato-catalisador), em que uma das faces do enolato ou sililenol éter estaria bloqueada pelo anel quinolínico do catalisador. Assim, o ataque ao eletrófilo ocorreria via a face livre, resultando a estereoquímica *S* para o carbono 2 do aldol formado^{41,42} (Figura 15).

Figura 15. Modelo proposto por Corey e col. para o par iônico enolato da cetimina **1** com o sal de cinchonidínio.

O catalisador de transferência de fase acima mencionado foi empregado por Maruoka e col.⁴³ na adição aldólica do 3-fenil-propanal à cetimina **1**, em sistema bifásico (tolueno/NaOH aquoso). O produto, obtido em 60% de rendimento, apresentou uma relação diastereomérica 1: 5,3, a favor do aldol *syn* que, por sua vez, foi obtido com 25% de excesso enantiomérico. Porém, este resultado não pôde ser reproduzido por outros autores⁴⁴.

Um catalisador fluorado, (figura 16), também derivado de um alcaloide da *Cinchona*, foi empregado por Castle e col⁴⁴ nas reações de adição aldólica direta da cetimina **1** com aldeídos alifáticos aril-substituídos. Nessas reações, os autores empregaram, como base, uma fosfazana (BTTP), em meio homogêneo.

Figura 16. Catalisador fluorado, derivado da cinchonidina.

Nessas reações, efetuadas com aldeídos alifáticos aril-substituídos, houve a formação preferencial do aldol *syn*, exceto para o benzilóxi-acetaldeído. Os melhores excessos enantioméricos foram obtidos para os aldóis derivados de aldeídos em que o substituinte arílico era neutro ou atraente de elétrons (tabela 19)

Tabela 19. Resultados obtidos por Castle e col.⁴⁴ em aldólicas diretas em meio homogêneo

R	rendimento (%)	anti/syn	ee anti (%)	ee syn (%)
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	64	1:1,3	33	80
BnOCH ₂	70	1:1	45	83
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	74	1:1,3	60	75
<i>p</i> -MeO C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	78	1:1,2	10	50
CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂	46	1:1,2	19	60
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂	34	1:1,2	6,5	52

Após publicarem uma comunicação em que foram apresentados resultados preliminares, Maruoka e col.⁴⁵ aprofundaram sua investigação sobre a adição aldólica da cetimina **1** com diversos aldeídos, na presença de um novo sal quaternário de amônio, em condições de transferência de fase (figura 17).

Figura 17. Catalisador empregado por Maruoka e col.⁴⁵ em adições aldólicas diretas.

Nesse novo estudo⁴⁵, a reação aldólica, seguida de hidrólise do produto bruto, foi realizada, nas seguintes proporções molares: 1 : 2 : 002 : 2 (cetimina : aldeído : catalisador : base), sendo a concentração da base 1%. Os resultados obtidos nessas reações estão sumariados na tabela 20.

Tabela 20. Resultados iniciais obtidos por Maruoka e col.⁴⁵ em adições aldólicas diretas

aldeído	rendimento(%)	<i>anti/syn</i>	ee <i>anti</i> (%)
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CHO	71	92 : 8	96
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ CHO	65	91 : 9	91
ⁱ PrSiOCH ₂ CHO	72	>96 : 4	98
BnOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CHO	73	58 : 42	82
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CHO	81	37 : 63	15

A reversão da estereosseletividade e o baixo excesso enantiomérico, que caracterizaram a reação com o isovaleraldeído, chamaram a atenção dos autores, que decidiram investigar a influência do tempo de reação sobre os excessos distereo- e enantioméricos. Para tanto, efetuaram a reação da cetimina **1** com 3-fenil-propanal, observando que, com o aumento do tempo de reação, embora o rendimento se mantivesse, havia um sensível aumento na proporção relativa do estereoisômero *syn*, com concomitante queda do excesso enantiomérico do estereoisômero *anti* (Tabela 21).

Tabela 21. Variação dos excessos diastereo e enantioméricos com o tempo de reação⁴⁵.

tempo (h)	Rendimento (%)	<i>anti/syn</i>	ee (<i>anti/syn</i>)(%)
0,25	70	74 : 26	89/22
2	78	73 : 27	90/23
6	73	50 : 50	73/23
12	75	45 : 55	62/22

Com o objetivo de verificar se estes fatos experimentais poderiam ser atribuídos à competição entre a adição assimétrica e a reação de retro-aldol, os autores prepararam, via enolato de lítio, o aldol racêmico, derivado da cetimina **1** e do isobutiraldeído. Em seguida, submeteram este aldol às mesmas condições por eles empregadas nas reações sob catálise de transferência de fase, obtendo os seguintes resultados:

Esquema 33

Por outro lado, não havia alteração de excesso enantiomérico quando a oxazolidina *trans*, formada no meio reacional pela ciclização do aldol *syn*, era re-submetida às condições de transferência de fase.

Os fatos experimentais acima relatados conduziram os autores à conclusão de que os aldolatos, formados na reação realizada na presença do catalisador e em meio bifásico, sofreriam uma resolução cinética pela ação seletiva do próprio catalisador. Esta resolução resultaria na reação de retro-aldol preferencial do aldol *anti* de estereoquímica 2*S*,3*S*, aldol este que era o preferencialmente formado na adição assimétrica. O desbalanço entre as constantes de velocidade de formação dos aldóis (k) e a de retro-aldol (k_{-1}), resultaria em uma tendência à racemização, além de uma diminuição da proporção *anti/syn*, a favor do estereoisômero *syn*, que é retirado do equilíbrio via formação de sua oxazolidina. O esquema abaixo foi proposto pelos autores para ilustrar os detalhes mecanísticos de seu raciocínio (Esquema 34)

Esquema 34

Para evitar a competição da reação de retro-aldol, os autores efetuaram novas reações, agora com controle do pH do meio, pela adição de cloreto de amônio e redução drástica da quantidade de base, a qual passou a ser adicionada em quantidade catalítica. As novas proporções molares foram as seguintes: 1 : 2 : 0,02 : 0,15 : 0,10 (cetimina : aldeído : catalisador : base : cloreto de amônio). De fato, nessas novas condições, os resultados foram excelentes, exceto para o benzaldeído (tabela 22)

Tabela 22. Resultados, após hidrólise, para as adições aldólicas diretas da citemina **1** com aldeídos, efetuadas por Maruoka e col.⁴⁵.

R em RCHO	rendimento(%)	<i>anti/syn</i>	ee <i>anti</i> (%)
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	82	96 : 4	98
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂	80	96 : 4	97
CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂	79	>96 : 4	97
¹ Pr ₃ SiOCH ₂	73	>96 : 4	98
BnOCH ₂ CH ₂ CH ₂	83	96 : 4	96
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	64	>96 : 4	96
CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂	82	96 : 4	98
CH ₃	54	>96 : 4	99
(CH ₃) ₂ CH	39	>96 : 4	98
C ₆ H ₅	58	47:53	25

A proposição mecanística apresentada pelos autores, para justificar a predominância do estereoisômero *anti*, baseou-se em um estado de transição aberto, formado por um enolato *E* da imina e pelo aldeído. Anteriormente, Noyori e col⁴⁶ haviam observado a formação predominante de aldóis de estereoquímica *syn*, ao fazerem reagir um enolato de amônio *E*, com aldeídos, atribuindo o resultado, também, à formação de um estado de transição aberto. Porém, Maruoka e col⁴⁵, justificaram esta aparente contradição com base no volume estérico do catalisador empregado, que se transforma no contra-íon do enolato formado. Assim, embora no estado de transição **A** possa existir repulsão estérica entre os substituintes posicionados em *gauche*, esta repulsão seria suplantada pela existente, no estado de transição **B**, entre o contra-íon amônio e o substituinte R do grupo carbonila. A maior estabilidade do estado de transição **A** justificaria a formação preferencial do aldol *anti* (figura 18).

Figura 18. Estados de transição proposto por Maruoka e col⁴⁵, para as adições aldólicas de enolatos de amônio a aldeídos.

Em 2002, MacMillan e Molinski⁴⁷ relataram os resultados de reações de adição aldólica do enolato de lítio da cetimina **1**, com diversos aldeídos. Estas reações foram efetuadas na presença do alcaloide (-)-esparteína como gerador de assimetria. De acordo com seu relato, os diastereoisômeros gerados, um na forma ciclizada e outro como um aldol aberto *anti*, apresentaram excessos enantioméricos que variaram de 42 a 60%. Quanto ao excesso diastereomérico, na maioria dos casos houve predominância da oxazolidina formada pela ciclização do aldol *syn* (Tabela 23)

Tabela 23. Adições aldólicas mediadas por (-)-esparteína⁴⁷.

R	rendimento (%)	oxazolidina:aduto <i>anti</i>	ee da oxazolidina(%)	ee do aduto <i>anti</i>
<i>i</i> -Pr	68	2:1	60	56
BnOCH ₂	62	2,3:1	58	56
<i>c</i> -Hex	63	1:1	42	39
<i>n</i> -Hex	52	1:1	45	49
C ₆ H ₅	71	1,9:1	57	56
2-naftila	69	3:1	52	55
2-furila	75	2,5:1	53	50

Catalisadores hetero bi-metálicos quirais foram empregados por Yoshikawa e Shibasaki⁴⁸ na reação de adição aldólica direta de isobutiraldeído à cetimina **1** e a seus análogos, derivados de benzofenonas, substituídas em posição 4- do anel aromático, pelos grupos metila, flúor, cloro e trifluorometila. Nestas reações, os autores observaram a formação de aldóis *anti* e *syn*, com predominância dos primeiros e, em alguns casos, puderam isolar as oxazolidinas *trans* derivadas dos aldóis *syn*, embora não tenham apresentado dados espectroscópicos ou propriedades físicas para essas

oxazolidinas. Tendo em mãos a cetimina fenilclorada, a qual se mostrou mais reativa, e o catalisador mais seletivo, os autores efetuaram reações aldólicas diretas com 5 aldeídos, obtendo os resultados sumariados na tabela 24.

Tabela 24. Adições diretas, empregando catalisadores bi-metálicos⁴⁸.

aldeído	rendimento (%)	anti/syn	ee anti (%) ^a	ee syn (%) ^a
	93	59:41	74	20
	73	70:30	69	18
	71	86:14	76	não.determ.
	89	28:72	42	1
	82	61:39	19	2

^adeterminado na forma de oxazolidinotonas

catalisador

Para explicar os resultados obtidos, os autores propuseram o ataque preferencial à face *Re* do aldeído, que teria sua face *Si* bloqueada pela associação com o catalisador.

2. Resultados e Discussão

Fragmentos derivados de β -aril- β -hidróxi- α -aminoácidos estão presentes na estrutura de vários produtos naturais e sintéticos, alguns dos quais apresentam propriedades antibióticas (Vancomicina), inibidoras do HIV (Callipeltina E), etc. (figura 19).

Figura 19. Fórmulas estruturais da Vancomicina e da Callipeltina E, ressaltando o fragmento que provém de um β -aril- β -hidróxi- α -aminoácido.

O objetivo central de um trabalho anterior de nosso laboratório⁴⁹, datado de 2007, era a síntese do fármaco (*R*)-Baclofen. Em uma das etapas sintéticas da rota proposta, era necessário preparar uma aziridina derivada da (2*S*,3*R*)-*p*-clorofenil-serina (Esquema 35). Para tanto, embora existissem na literatura uma pluralidade de descrições⁵⁰ para a obtenção de β -hidróxi- α -aminoácidos desse tipo, havia a intenção de desenvolver um método simples, em que se evitasse a utilização de bases pirofóricas e solventes rigorosamente anidros. Idealmente, seria adequado investigar a reação de adição aldólica direta entre um derivado protegido da glicina e *p*-clorobenzaldeído, em condições de transferência de fase assimétrica.

Esquema 35

No trabalho citado, e com base em precedentes de literatura, escolheu-se a cetimina **1** como precursor do enolato e as reações dessa imina com benzaldeído ou *p*-clorobenzaldeído foram efetuadas em diclorometano, na presença de 200% de excesso de KOH(aq) (5% m/v). Por se tratar de sistema heterogêneo, nessas reações foi também utilizado um catalisador de transferência de fase (TEBAC). Posteriormente, verificou-se que a reação ocorria, em rendimento razoável, mesmo na ausência de solvente e de catalisadores. No caso da reação com benzaldeído, o produto era obtido, à temperatura ambiente, como uma mistura equimolar de dois diastereoisômeros. No caso do *p*-clorobenzaldeído, a reação foi efetuada na presença de base e na ausência de solvente, porém a 60 °C, para que o aldeído e a cetimina, ambos sólidos, formassem uma mistura homogênea. Nesse caso, a relação diastereomérica do produto de reação era 2:1.

Cabe ressaltar que a identidade do diastereoisômero minoritário, isolado a partir da reação da cetimina **1** com *p*-clorobenzaldeído, foi estabelecida com base em dados espectroscópicos e de difração de raios-X, que demonstraram tratar-se de uma oxazolidina de stereoquímica *cis*, proveniente da ciclização intramolecular do aldol *anti*. Quanto ao diastereoisômero majoritário, a elucidação inequívoca de sua estrutura molecular não foi possível naquela ocasião, pois seu isolamento, na forma pura, mostrou-se difícil. À época, a estrutura proposta para este produto majoritário foi a de

um aldol *syn* aberto. Esta proposição baseou-se no seguinte fato experimental: a hidrólise do produto bruto de reação conduzia a uma mistura dos β -*p*-clorofenil- β -hidróxi- α -aminoácidos livres, de estereoquímica *syn* e *anti*, também na proporção de 2:1. (Esquema 36). Em analogia, produtos de mesmo tipo foram propostos para a reação da ceitmina **1** com benzaldeído. Cabe resaltar que havia, na literatura⁴⁷, dados de RMN de H atribuídos a uma oxazolidina *trans*. Porém, esses dados diferiam substancialmente com relação àqueles obtidos para o produto majoritário das reações efetuadas em nosso laboratório, o que reforçou a hipótese de que o produto majoritário era um aldol *syn*.

Esquema 36

Ar	syn : anti
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	c.a. 2 : 1

Em 2010, o trabalho de Somfai e col.³⁶ trouxe dados de RMN de H para uma oxazolidina *trans*, derivada da cetimina **1** e de benzaldeído, preparada via uma reação de adição 1,3-dipolar. Estes dados eram bastante coincidentes com aqueles obtidos para o produto majoritário da reação aldólica da mesma cetimina com o benzaldeído, realizada em nosso laboratório. Assim, concluiu-se, que os produtos majoritários das reações, efetuadas com benzaldeído ou *p*-clorobenzaldeído, eram de fato oxazolidinas *trans* e não, como originalmente proposto, aldóis *syn* abertos. A tabela 25 sumaria os dados de RMN de H extraídos da literatura e aqueles obtidos para o composto majoritário da reação aldólica de **1** com benzaldeído, realizada em nosso laboratório.

Tabela 25. Dados de RMN de H para o composto de fórmula C₂₅H₂₆O₃N

Composto	H (a)	H (b)	t-Bu (c)	Referência
	4,18(d,J=6,1Hz)	5,15(d,J=6,1Hz)	1,43(s)	J.B. MacMillan e T.F.Molinski ⁴⁷ 2002
	3,73(d,J=8,4Hz)	4,88(d,J=8,4Hz)	1,36(s)	B.Seashore-Lundlow, S.Torssell e P. Somfai ³⁶ 2010
	3,73(d,J=8,4Hz)	4,87(d,J=8,4Hz)	1,36(s)	G.C.Barazzzone, Tese de Doutoramento ⁴⁹ 2007

O objetivo do presente trabalho era ampliar o estudo das adições aldólicas de **1** com aldeídos aromáticos, efetuadas em meio aquoso. Essa condição é bastante desejável pois (i) constitui-se em um processo menos agressivo ao ambiente: (ii) em

reações de alquilação da imina **1**, verificou-se uma menor formação do sub-produto benzofenona em meio aquoso do que quando se utilizaram solventes orgânicos⁵¹, o que fazia supor que o mesmo seria aplicável a reações aldólicas. No presente trabalho, buscava-se, também, elucidar definitivamente a estrutura dos produtos formados nas reações aldólicas anteriormente estudadas. Por outro lado, era de interesse investigar o efeito de organocatalisadores quirais nesse tipo de reação, visando obter diastereoisômeros enantiomericamente enriquecidos.

2.1. Reações da cetimina **1** com aldeídos aromáticos, na ausência de catalisador

Inicialmente, repetiu-se a reação da cetimina **1** com benzaldeído, em presença de NaOH (aq) 10% m/v, à temperatura ambiente e utilizando as relações imina : base 1 : 4 e imina : benzaldeído 1 : 2,5. Após 6 horas de reação, o espectro de RMN de ¹H do produto bruto apresentava, além dos sinais atribuíveis ao benzaldeído, utilizado em excesso, e da imina residual, os mesmos sinais anteriormente observados⁴⁹, e com uma relação diastereomérica, entre as duas oxazolidinas formadas, próxima de 1. (figura 20)

Figura 20. Espectro do produto bruto de reação da cetimina **1** com benzaldeído, à t. ambiente; 6 h de reação.

Porém, quando se empregou um tempo de reação maior (18h), o produto bruto apresentou predominância da oxazolidina *trans*, o que evidenciou que esta última oxazolidina é o produto termodinâmico da reação (figura 21)

Figura 21. Espectro de RMN de H dos produtos brutos de duas reações entre a cetimina **1** e benzaldeído, na região de de 3,7 a 5,0 ppm.

Uma questão a esclarecer, desde as primeiras reações efetuadas entre o benzaldeído e a imina **1**, era a origem de um sinal a cerca de 4,30 ppm e que parecia estar associado a outro a cerca de 1,50 ppm, ambos sempre presentes nos espectros de RMN de H dos produtos brutos de reação, registrados em solução de clorofórmio deuterado. Uma hipótese aventada foi a ocorrência de uma reação de transaminação, conduzindo a uma aldimina (Esquema 37).

Esquema 37

Para verificar a validade dessa hipótese, coletamos, na literatura os dados de deslocamento químico dessa aldimina, em CDCl_3 ⁵² (figura 22)

Figura 22. Dados espectroscópicos para a aldimina do éster terc-butílico da glicina e benzaldeído.

De fato, havia plena concordância com os dados de deslocamento químico, mas o sinal dos prótons metilênicos se apresentava como um dubleto, e o sinal, a 8,26 ppm, era um singlete largo. Estes perfis seriam esperados caso houvesse um acoplamento a longa distância, do tipo alílico, o que foi confirmado por experimentos de dupla irradiação, com a esperada simplificação dos sinais.

Quando a reação da cetimina **1** foi efetuada com o *m*-clorobenzaldeído, o espectro de RMN de H do produtos bruto era bastante semelhante ao obtido para reação com benzaldeído. Assim, para um tempo de reação de 7 horas, a relação *cis/trans* para as duas oxazolidinas também era próxima de 1 (figura 23).

Figura 23. Espectro do produto bruto de reação da cetimina **1** com *m*-clorobenzaldeído, à t.ambiente; 7h de reação.

Para realizar a reação entre a cetimina **1** e o *p*-nitrobenzaldeído, optamos por empregar uma solução aquosa de base a 1%, em função da conhecida sensibilidade de nitro-derivados a meio básico. Ao registrar o espectro de RMN de H do produto bruto, após 8 h de reação, foi possível observar uma significativa presença de imina residual. Porém, após esse tempo de reação já havia a formação claramente predominante da oxazolidina *trans* (figura 24)

Figura 24. Espectro do produto bruto de reação da cetimina **1** com *p*-nitrobenzaldeído, à t.ambiente; 8h de reação.

Resultado bastante diferente foi obtido quando se efetuou a reação da cetimina **1** com *p*-clorobenzaldeído. Neste caso, tanto na presença de KOH (aq) (10% m/v) como na de NaOH (aq) (5% m/v), e após 10 horas de reação, eram observados, no espectro de RMN de H do produto bruto, um conjunto de três dupletos principais: o primeiro a 5,23 ppm, outro, de menor intensidade, a 4,97 ppm e um terceiro, de maior intensidade, a 4,06 ppm. Na região característica para os prótons das metilas terc-butílicas, eram observados um singlete a 1,43 ppm e outro, de intensidade menor, a 1,01 ppm.(figuras 25 e 26).

Figura 25. Detalhe do espectro do produto bruto de reação da cetimina **1** com *p*-clorobenzaldeído, à t.ambiente, após 10 horas de reação. Região dos sinais dos prótons metínicos, ligados ao carbono proveniente do aldeído.

Figura 26. Detalhe do espectro do produto bruto de reação da cetimina **1** com *p*-clorobenzaldeído, à t.ambiente, após 10 horas de reação. Região dos sinais das metilas terc-butílicas.

A identidade dos produtos formados nessa última reação pôde ser esclarecida registrando-se os espectros de RMN de H da mesma amostra, ao longo do tempo. Nesse caso, a intensidade relativa dos dubletos a 5,23 ppm e 4,97 ppm se alterava

significativamente. Assim, era observada uma progressiva diminuição da intensidade do duplete a 5,23 ppm e aumento na intensidade do duplete a 4,97 ppm. Concomitantemente, havia uma significativa diminuição da intensidade do sinal a 1,43 ppm. O duplete a 4,97 ppm foi atribuído, em estudos anteriores de nosso laboratório, a um dos prótons metínicos da oxazolidina *cis* que, naquela ocasião, havia sido isolada em muito pequena quantidade⁴⁹. Quanto ao duplete a 5,23 ppm, sua diminuição progressiva parecia indicar que seria um dos prótons metínico do aduto *anti* aberto, o qual se transformaria gradativamente na oxazolidina *cis*, por ataque do grupo hidroxila ao carbono imínico (Esquema 38)

Esquema 38

Em uma tentativa de ampliar a aplicabilidade da reação da cetimina **1** com aldeídos aromáticos, foi efetuada a reação com o *p*-metoxibenzaldeído mas, mesmo em prolongados tempos de reação, não houve formação do produto, o que se explica pela menor eletrofilicidade do grupo carbonila deste aldeído, quando comparado a benzaldeído, *m*-cloro ou *p*-clorobenzaldeído.

Cabe observar que as reações efetuadas até aquele momento apresentavam baixa reprodutibilidade, tanto sob agitação magnética como sob agitação mecânica.

Para efeito de comparação e também visando uma melhoria do rendimento da reação de adição aldólica, foram efetuadas reações cetimina **1** com mesma série de aldeídos, porém em etanol e na presença de carbonato de potássio sólido. Esse estudo foi feito em analogia ao descrito por Yaozhong e col.^{34,35}. Surpeendentemente, quando a reação foi efetuada com o *p*-clorobenzaldeído, o produto principal era a oxazolidina *trans* (figura 27). Esse resultado é análogo ao obtido em meio aquoso sob aquecimento, mas oposto ao observado em meio aquoso à temperatura ambiente. Para reações com os

aldeídos *m*-clorobenzaldeído ou *p*-nitrobenzaldeído, foram obtidos produtos brutos em que havia grande predominância da oxazolidina *trans*. Estes fatos experimentais parecem indicar que, quando os reagentes estão dissolvidos em um solvente polar, a formação da oxazolidina *trans* é favorecida. É possível que em função de uma maior solvatação, haja maior dificuldade para ciclização do aldol *anti*, que reverte facilmente aos reagentes.

Figura 27. Detalhe do espectro do produto bruto de reação da cetimina **1** com *p*-clorobenzaldeído, em etanol, à t.ambiente, após 7 horas de reação.

2.2. Reações da cetimina **1** com aldeídos aromáticos, na presença de catalisadores aquirais.

Em uma tentativa de aumentar taxa de conversão nas adições aldólicas em meio aquoso, efetuaram-se novas reações, à temperatura ambiente, agora empregando um catalisador de transferência de fase, o hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (20% em mol). Este tipo de catalisador atua liberando o enolato para o ataque nucleofílico pois, por ser bastante volumoso, está pouco associado ao seu contra-íon.

Em uma primeira reação entre a cetimina **1** e benzaldeído, na presença do catalisador e após 5h de reação, observou-se que, no espectro de RMN de ¹H do produto bruto, estavam presentes os sinais correspondentes às oxazolidinas *cis* e *trans*, mas esses sinais eram de baixa intensidade. Os sinais mais intensos eram observados a 5,25 ppm (um dublete) e 1,43 ppm (um singlete), com integrações relativas de 1: 9. Os

sinais de maior intensidade foram atribuídos, respectivamente, a um dos prótons metínicos e aos prótons do grupo *terc*-butila de um aduto aberto de estereoquímica *anti*. De fato, esses dados são coerentes com os apresentados na literatura para o mesmo composto (Tabela 26)

Tabela 26. Dados de RMN de H para o aldol *anti* preparado pela reação da imina **1** com benzaldeído.

Composto	Alguns dados de RMN de H representativos	ref.
<p>1,43(s,9H,^tBu); 5,21(d,1H,J=9,1Hz)Ha); 4,06(d,1H,J=9,1Hz,Hb)</p> <p>1,43(s,9H,^tBu); 5,25(d,1H,J=8Hz,Ha); 4,00(d,1H,J=8Hz,Hb)</p>	<p>47</p> <p>resultados do presente trabalho</p>

Quando se efetuou a mesma reação com 17 h de agitação e se registrou o espectro de RMN de H do produto bruto, verificou-se que os sinais atribuídos ao aldol *anti* não estavam presentes, observando-se a formação exclusiva das oxazolidinas *cis* e *trans*, na proporção 1:2. Este fato experimental confirmou que o aldol *anti* é o produto cinético da reação, o qual sofre reversão aos reagentes, transformando-se, em tempos de reação mais longos, no produto termodinâmico, qual seja a oxazolidina *trans*.

É interessante comparar os resultados obtidos para a reação da cetimina **1** com benzaldeído, na ausência e na presença de catalisador, no mesmo tempo de reação. Assim, apenas na presença de catalisador foi observada a coexistência das duas oxazolidinas *cis* e *trans* com o aduto *anti* aberto, com predominância deste último. Este fato experimental poderia ser interpretado da seguinte forma: ao ser formado, o aduto *anti* cicliza lentamente formando a oxazolidina *cis*. Porém, quando se emprega o hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, este sal parece catalisar, seletivamente, a reação aldólica/retro-aldólica. Desta forma, haveria uma diminuição da energia de ativação da primeira etapa da reação, com pouca ou nenhuma alteração da energia de ativação para atingir o estado de transição da reação de ciclização. Desta forma, haveria, temporariamente, um acúmulo do aldol *anti* aberto (Esquema 39).

Esquema 39

Resultados análogos foram obtidos para as reações da cetimina **1** com os aldeídos *m*- ou *p*-clorobenzaldeído e na presença do catalisador, observando-se, sempre, a predominância do aduto *anti* aberto quando o espectro de RMN do produto bruto era registrado logo após a finalização da reação.

A taxa de conversão para reações efetuadas na presença de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio era ainda insatisfatória. Assim, decidiu-se investigar o emprego de outro catalisador, qual seja o cloreto de *N*-metil-*N,N,N*-trioctil-amônio (aliquat®-336). Este tipo de aditivo tem sido empregado com sucesso em reações aldólicas em meio aquoso, com um aumento de rendimento e diminuição do tempo de reação⁵³, em especial quando os reagentes apresentam baixa solubilidade em água, como é o caso das reações do presente estudo. Segundo os autores⁵³, o aliquat®-336 atua como uma terceira fase, na qual os reagentes se solubilizam, facilitando seu contato. Por outro lado, a concentração desses reagentes nessa nova fase seria muito alta, o que justificaria

a maior velocidade de reação observada. Desta forma, o sal de amônio aliquat®-336 exerceria da dupla função: (i) agente de solubilização e (ii) catalisador de transferência de fase, fazendo o contato entre uma base alcalina aquosa e o reagente enolizável.

Inicialmente, empregou-se 5 mol% de aliquat®-336, mantendo-se as proporções 1: 4: 2 para os reagentes cetimina **1**: NaOH(aq) (5% m/v) : aldeído. Empregando benzaldeído, *p*-clorobenzaldeído ou *m*-clorobenzaldeído, e após 7h de agitação da mistura reacional, foram registrados os espectros de RMN de H dos produtos brutos de reação, observando-se que a cetimina havia sido quase que completamente consumida. A composição relativa dos produtos dessas reações é a expressa na tabela que se segue:

Tabela 27. Composição relativa dos produtos de reação da cetimina **1** com aldeídos, em presença de aliquat®-336. Estimada pela análise dos espectros de RMN de H dos produtos brutos de reação.

aldeído	aldol <i>anti</i> aberto (%)	oxazolidina <i>cis</i> (%)	oxazolidina <i>trans</i> (%)
benzalaldeído	35	6	59
<i>p</i> -clorobenzaldeído	0	100	0
<i>m</i> -clorobenzaldeído	14	14	72

Em três novas reações, reduziu-se a quantidade de aliquat®-336 para 2 mol% , obtendo-se resultados análogos aos das reações empregando 5 mol% de catalisador. Em uma terceira e última modificação, manteve-se a concentração do catalisador em 2 mol% e reduziu-se a concentração da base para 1% m/v. Nessa última condição, e nas reações efetuadas utilizando o *p*-clorobenzaldeído o *m*-clorobenzaldeído ou o *p*-ntrobenzalaldeído, houve conversão total da imina em produto.

Com o objetivo de isolar os produtos das reações catalisadas pelo aliquat®-336, foram efetuadas tentativas de separação por cromatografia de coluna dry-flash em alumina ou sílica, utilizando-se como eluente a mistura hexano: acetato de etila 24:1. Porém, não foi possível obter produtos livres de contaminação com o aliquat®-336. Por esta razão, o isolamento dos produtos passou a ser feito dissolvendo o produto bruto em

etanol ou metanol e deixando-se em geladeira por alguns dias. Nessa condição, os produtos principais de cada reação cristalizaram, obtendo-se os seguintes rendimentos de produto puro:

Tabela 28. Rendimentos de produto puro, isolado de reações em que se empregou aliquat®-336.

aldeído	oxazolidina <i>cis</i>(%)	oxazolidina <i>trans</i>(%)
benzaldeído	0	17
<i>p</i> -clorobenzaldeído	34	0
<i>m</i> -clorobenzaldeído	0	33

Neste ponto da experimentação, uma questão permanecia em aberto: porque a reação de 1 com *p*-clorobenzaldeído, efetuada em meio aquoso, era mais estereosseletiva do que com outros aldeídos aromáticos?

Uma explicação simples para esse fato experimental seria considerar que a primeira ou ambas as etapas de reação (adição aldólica e fechamento do anel da oxazolidina) fossem reações de equilíbrio. Considerando que a oxazolidina *cis* derivada do *p*-clorobenzaldeído é um sólido muito pouco solúvel em água, a formação desse produto provocaria um deslocamento de equilíbrio, evitando a reversão da etapa de adição aldólica. Desta forma, o produto obtido seria o resultante da ciclização do aldol cinético.

A hipótese de a ciclização do aduto *anti* ser reversível poderia ser testada, efetuando-se o seguinte experimento: recolocar a oxazolidina *cis* isolada no meio aquoso básico mas, agora, na presença de um aldeído diferente daquele que lhe havia dado origem. Caso nessa reação houvesse formação de uma nova oxazolidina, diferente da original, esta seria considerada uma prova da reversibilidade do passo de ciclização do aldol aberto. Este teste foi efetuado, sendo a oxazolidina *cis* original aquela derivada do *p*-clorobenzaldeído e, o aldeído adicionado, o *m*-clorobenzaldeído. Sabia-se que o *m*-clorobenzaldeído promove, preferencialmente, a formação da oxazolidina *trans*. Caso

fosse verificada a presença de duas oxazolidinas, este fato demonstraria que o passo de ciclização é uma reação de equilíbrio. Porém, houve recuperação integral da oxazolidina *cis* derivada do *p*-clorobenzaldeído, sem qualquer traço de oxazolidina *trans*. Considerando esse resultado, e o fato de a ciclização ser lenta, a questão proposta permanece em aberto. Com o objetivo de tentar esclarecê-la, serão realizados cálculos das energias relativas de cada um dos vários estados de transição das reações já estudadas. Cabe considerar que tais estados de transição podem ser do tipo aberto e formados preferencialmente por um enolato *E*, em concordância ao proposto por Maruoka e col.⁴⁵ para reações análogas (vide figura 18, p.52). Porém, as restrições estéricas, sugeridas naquele caso, não se aplicam para explicar a maior diastereosseletividade observada em reações com o *p*-clorobenzaldeído, já que o anel aromático apresenta uma estrutura planar.

2.2. Reações da cetimina 1 com aldeídos aromáticos, na presença de catalisadores assimétricos. Tentativas de obtenção de oxazolidinas enantiomericamente enriquecidas.

Para serem utilizadas como auxiliares quirais ou como precursoras de aminoácidos opticamente puros, as oxazolidinas preparadas deveriam apresentar-se na forma de um único enantiômero ou como uma mistura escalêmica com elevado excesso enantiomérico. No presente trabalho, foram feitas algumas tentativas com esse objetivo, utilizando três catalisadores de transferência de fase assimétricos, quais sejam: o cloreto de *N*-benzilquinínio (QUIBEC) (**A**), o brometo de (-)-*N*-benzil-*N*-metilefedrínio (**B**) e o brometo de (-)-*N*-dodecil-*N*-metilefedrínio (**C**) (figura 28).

Figura 28. Catalisadores de transferência de fase assimétricos.

Em tentativas iniciais visando obter um produto enantiomericamente enriquecido, o catalisador assimétrico foi adicionado diretamente a uma mistura de **1** com aldeídos, na presença de uma solução aquosa de NaOH 5% (m/V). Os resultados obtidos pela análise dos espectros de RMN de H dos produtos brutos de ssas reações são:

Tabela 29. Dados de integrações relativas, extraídos dos espectros de RMN de H dos produtos brutos das reações entre a imina **1** e aldeídos, na presença dos catalisadores **A** ou **B** (20% em mol).

aldeído	catalisador (20 % mol)	aldol aberto <i>anti</i>	imina 1	oxazolidi na <i>cis</i>	oxazolidina <i>trans</i>	tempo (h)	tempe ratura (°C)
C ₆ H ₅ CHO	A	-	-	0,28	1,0	17	t.a.
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	A	-	1,5	1,1	1,0	17	t.a.
C ₆ H ₅ CHO	B	-	1,0	0,08	1,0	15	t.a.
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	B	-	-	1,0	-	12	t.a.
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	B	-	-	-	1,0	16	t.a.

É interessante notar que o sal QUIBEC produz uma alteração na relação diastereomérica com relação à reação realizada na ausência desse sal. Porém esse efeito não é observado pela adição do sal de efedríno. Nas reações cujos resultados constam da tabela 29, não houve formação de produto com excesso enantiomérico superior a 6%, o que foi determinado por experimentos de RMN de ¹H, na presença do reagente de deslocamento quiral tris[3-(trifluorometil-hidroximetileno)(+)-canforato] de európio⁵⁴.

Quando se empregam catalisadores assimétricos, é ideal minimizar a reação não catalisada. Esta última, embora mais lenta, conduz a produtos racêmicos, o que diminui um possível excesso enantiomérico, o qual resulta da interação catalisador/substrato. Para testar uma condição em que a reação não catalisada fosse suprimida, foram feitos testes em que a concentração de base foi reduzida a 1% m/v e na ausência de catalisador. De fato, nessas condições, mesmo em prolongados tempos de reação, não se observou formação de produto ao empregar os aldeídos: benzaldeído, *m*- ou *p*-clorobenzaldeído. Para reação análoga empregando *p*-nitrobenzaldeído observou-se uma discreta formação de produto, da ordem de 10% de conversão.

Diante dos resultados empregando base de concentração 1% m/v, esta condição foi a escolhida para novas reações efetuadas na presença do sal **B** (brometo de *N*-benzil-*N*-metilefedríno (20% mol), sem que, no entanto, fosse observada a formação de produto com excesso enantiomérico.

Em uma tentativa de melhorar a interação enolato/catalisador, foi adquirido o sal brometo de *N*-dodecil-*N*-metilefedríno (**C**). A escolha desse novo catalisador se deveu ao fato de ser mais lipofílico do que o sal **B**, o que poderia conduzir a melhores rendimentos de produto e, eventualmente, a uma melhor interação catalisador/substrato, em ambiente micelar. A tabela 30 reúne os resultados obtidos nessas novas experiências, que conduziram a produto mesmo na presença de apenas 2% em mol do catalisador.

Tabela 30. Dados de integrações relativas, extraídos dos espectros de RMN de H dos produtos brutos das reações entre a imina **1** e aldeídos, na presença do catalisador **C** (2 % mol).

aldeído	Catalisador (2% mol)	aldol aberto <i>anti</i>	imi na 1	oxazolidina <i>cis</i>	oxazolidina <i>trans</i>	tempo (h)	tempe ratura (°C)
C ₆ H ₅ CHO	C	-	-	0,4	1,0	12	t.a.
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	C	0,6	-	1,0	0,02	12	t.a.
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	C	1,4	1,0	1,0	0,17	21	0 °C
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	C	-	-	0,4	1,0	12	t.a.

Embora a conversão em produto fosse melhor pelo emprego do catalisador **C**, os produtos obtidos continuaram a apresentar-se sob forma racêmica, mostrando que este tipo de sal de amônio não é estruturalmente favorável à indução de assimetria neste tipo de reação.

3. Conclusões

- (i) Reações de adição aldólica entre alguns aldeídos aromáticos e a cetimina do éster da glicina com a benzofenona podem ser efetuadas em sistema bifásico aldeído/solução aquosa de KOH 10% ou NaOH 5% m/v, à temperatura ambiente e na ausência de solventes ou catalisadores. Porém, uma maior taxa de conversão e melhor reprodutibilidade são obtidas pelo emprego do catalisador aliquat[®]-336.
- (ii) Os produtos das reações aldólicas citadas no item anterior são duas oxazolidinas diastereoméricas, obtidas em igual proporção quando são empregados os seguintes aldeídos: benzaldeído, *m*-clorobenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído. No caso da mesma reação com *p*-clorobenzaldeído é preponderantemente obtida a oxazolidina *cis*.

- (iii) Embora o aldol *anti* reverta facilmente aos reagentes, seu produto de ciclização, a oxazolidina *cis*, não sofre reversão, o que demonstra que há reversibilidade apenas na etapa de adição aldólica. A constatação experimental de que a ciclização do aldol *anti*, derivado do *p*-clorobenzaldeído, é lenta elimina a hipótese de um deslocamento do equilíbrio, provocado pela baixa solubilidade do produto. Portanto, esta não parece a causa da alta estereosseletividade observada para as reações da cetimina da glicina com o *p*-clorobenzaldeído.
- (iv) O emprego de catalisadores quirais tais como o cloreto de *N*-benzilquinínio, o brometo de *N*-benzil-*N*-metilefedrínio ou o brometo de *N*-dodecil-*N*-metilefedrínio não conduziu a produtos enantiomericamente enriquecidos.
- (v) Catalisadores tais como o hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, o aliquat[®]-336 ou catalisadores quirais derivados de alcaloides são efetivos na diminuição da energia de ativação da etapa de adição aldólica, permitindo o acúmulo do aduto de stereoquímica *anti*, o qual é claramente visualizado nos espectros de RMN de H do produto das reações, mesmo quando efetuadas sob agitação por muitas horas.

4. Parte Experimental

Os solventes utilizados e o benzaldeído foram purificados de acordo com os procedimentos descritos na literatura⁵⁵. A cetimina do éster terc-butílico da glicina **1** e os aldeídos *p*-metoxibenzaldeído, *m*-clorobenzaldeído, *p*-clorobenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído eram de procedência comercial e foram utilizados sem prévia purificação. Os espectros de RMN de H foram registrados em um instrumento Varian, Gemini-300, operando na frequência de 300 MHz, na forma de solução de clorofórmio deuterado, e utilizando o tetrametilsilano como referência interna. Os pontos de fusão

foram determinados utilizando um aparelho de microfusão do tipo Thomas Hoover Kofler, equipado com microscópio Dynamic Optics AHT.

4.1. Reações de adição aldólica de benzaldeído à N-difenil cetimina do éster terc-butílico da glicina, em meio aquoso. Procedimento típico.

A uma mistura do éster terc-butílico da *N*-(difenilmetileno)glicina (0,10g, 0,34 mmol), foram adicionados 0,40 mL de solução aquosa de hidróxido de potássio (10%, m/v)(0,75mmol) ou 0,60 mL de hidróxido de sódio (5%, m/v) (0,71 mmol) e 0,090 mL de benzaldeído (0,88 mmol). A mistura reacional foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente, por 5 horas. Após esse tempo, foi adicionada água e feita a extração com diclorometano. O extrato orgânico foi lavado com água e secado com sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo do qual foi registrado o espectro de RMN de H. A adição de metanol ao produto bruto da reação, seguida de resfriamento por cerca de 72 h, resultou na cristalização seletiva da oxazolidina de estereoquímica *trans*.

4.2. Reações de adição aldólica de benzaldeído à N-difenil cetimina do éster terc-butílico da glicina, utilizando catalisadores.

Foi empregado o mesmo procedimento descrito no item anterior, mas com a adição de catalisador. Porém, quando se empregou o catalisador brometo de *N*-dodecil-*N*-metilefedrínio, a concentração da base aquosa utilizada era 1% m/v. As massas de catalisador empregadas em cada reação foram:

Hidrogenossulfato de tetrabutilamônio : 23,2mg (0,0683 mmol, 20% mol)

Aliquat[®]-336 : 27,4mg (0,0678mmol, 20% mol)

6,8mg (0,017mmol, 5% mol)

2,8mg (0,0069mmol, 2% mol)

Cloreto de *N*-benzilquinínio : 30,6mg (0,0678 mmol, 20% mol)

Brometo de *N*-benzil-*N*-metilefedrínio : 24,0mg (0,0685 mmol, 20% mol)

Brometo de *N*-dodecil-*N*-metilefedrínio : 3,00mg (0,00700 mmol, 2% mol).

4.3. Recristalização em metanol ou etanol.

A dissolução do produto bruto em etanol ou metanol e subsequente estocagem a -15 °C por 72 h, permitiu obter sólidos cristalinos. O composto que cristalizou do produto bruto da reação com *p*-clorobenzaldeído era a correspondente oxazolidina *cis*. Nos outros casos, tratava-se da oxazolidina *trans*.

Tabela 31 . Pontos de fusão (°C) .

aldeído	oxazolidina <i>cis</i>	oxazolidina <i>trans</i>
benzaldeído	não isolada	113-115
<i>m</i>-clorobenzaldeído	não isolada	123-126
<i>p</i>-clorobenzaldeído	119-120	-----

Tabela 32. Deslocamentos químicos (em ppm) dos prótons alifáticos, multiplicidade e constantes de acoplamento dos produtos da adição aldólica de **1** com aldeídos aromáticos

aldeído	oxazolidina <i>cis</i>			oxazolidina <i>trans</i>			aduto <i>anti</i>		
	hidrogênio (ppm) multiplicidade	Hb d	Ha d	t-Bu s	Hb d	Ha d	t-Bu s	Hb d	Ha d
benzaldeído	5,00 9,0 Hz	4,10 9,0 Hz	0,96	4,88 8,2 Hz	3,73 8,2 Hz	1,35	-	-	-
<i>p</i> -clorobenzaldeído	4,97 9,0 Hz	4,06 9,0 Hz	1,02	4,85 8,0 Hz	3,69 8,0 Hz	1,38	5,22 7,8 Hz	4,06 7,8 Hz	1,43
<i>m</i> -clorobenzaldeído	4,95 8,9 Hz	4,06 8,9 Hz	1,03	4,85 8,2Hz	3,70 8,2 Hz	1,39	5,22 7,8 Hz	ND	1,43
<i>p</i> -nitrobenzaldeído	5,08 9,0 Hz	ND	1,00	5,00 8,2 Hz	3,74 8,2 Hz	1,42	-	-	-

ND = não determinado

Tabela 33 . Deslocamentos químicos (em ppm) dos hidrogênios aromáticos dos produtos da adição aldólica de **1** com aldeídos aromáticos

aldeído
benzaldeído	7,68 (2H, d, J = 6,9 Hz) ; 7,76 (2H, d, J = 6,9 Hz); 7,26-7,37 (11H,m)	7,70-7,75 (2H,m) ; 7,56 – 7,61 (2H,m) 7,211-7,38 (11H,m) ;
<i>p</i> -clorobenzaldeído	7,63-7,67 (2H,m) ; 7,73-7,76 (2H, m); 7,25-7,40 (10H,m)	7,54-7,59 (2H, m) ; 7,68-7,73 (2H,m); 7,21-7,39 (10H,m)
<i>m</i> -clorobenzaldeído	7,71 (2H,d, J = 7,0Hz) ; 7,58 (2H,d, J = 7,0Hz) ; 7,41-7,0 (10H,m)	7,71 (2H,d, J = 6,8 Hz) ; 7,57 (2H,d, J = 6,8 Hz); 7,40-7,00 (10 H, m)

Tabela 34. Dados de RMN de C-13 (deslocamento químico em ppm)

aldeído
benzaldeído	---	27,9;69,3;82,3;84,4;101,1;125,7;126,2; 126,4;127,0;127,5;127,8;128,0;128,2;1 28,3; 130,1;139,3;144,4;144,8;169,5
<i>p</i> -clorobenzaldeído	27,3;53,4;65,7;79,5;81,6;100,1;125,6; 126,7;127,6;127,7;127,8;128,0;128,1; 128,2;128,3;128,4;130,0;132,4;138,5; 142,8;142,9;169,1	---
<i>m</i> -clorobenzaldeído	---	27,9;69,2;82,6;83,4;124,9;125,6;126,3; 127,2;127,3;127,9;128,0;128,3;128,4; 128,5;130,1;137,0;144,0;144,5;169,3

5. Referências bibliográficas

1. (a) F. A. Carey e R.J. Sundberg “*Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*” Cap. 8, 4^a. Ed., 2000, Kluwer Academic/Plenum Publs.N.York. (b) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren e P. Wothers, *Organic Chemistry*, Cap.27, 1^a. Ed. 2001, Oxford Press, N.York.
2. C. H. Heathcock; C. T. Buse; W. A. Kleschick; M. C. Pirrung; J. E. Sohn e J. Lampe *J. Org. Chem.* **1980**, 45,1066.
3. H. Zimmerman e M.Traxler *J.Am.Chem.Soc.* **1957**, 79,1920.
4. P. Fellmann e J-E. Dubois *Tetrahedron* **1978**,34, 1349.
5. T.Inoue e Mukayama T. *Bull. Chem.Soc.Jpn* **1980**, 53, 174.
6. D.E. Van Horn e S. Masamune *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2229.
7. K.Ganesan e H.C.Brown *J.Org.Chem.* **1993**, 58, 7162.
8. T.Inoue; Ji-F. Liu; D.C. Buske e A. Abiko *J.Org.Chem.* **2002**, 67,5250.
9. R.W.Stevens; N.Iwasawa e T. Mukaiyama *Chem. Lett.* **1982**, 1459.
10. D.A.Evans; D.L.Rieger; M.T.Bilodeau e F. Urpi *J.Am.Chem.Soc.* **1991**, 113,1047.
11. Y. Yoshida; N.Matsumoto; R. Hamasaki e Y. Tanabe *Tetrahedron Lett.* **1999**, 4227.
12. G. Deng e H. Mo *Synthetic Commun.* **2012**, 42,2676.
13. T.Mukaiyama; K.Narasaka e K. Banno *Chem. Lett.*, **1973**,1011.
14. T.Mukaiyama; K. Banno e K.Narasaka *J.Am.Chem.Soc.*, **1974**, 7503.
15. K.Saigo; M.Osaki e T. Mukaiyama *Chem. Lett.*, **1975**, 989.
16. Este tipo de reação foi objeto de revisões comemorativas dos 40 anos de sua descoberta a) J-I Matsuo e M. Murakami *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9109, b) S.B.Kan; K.K-H. Ng e I. Paterson *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**,52,9097.
17. C.H.Heathcock; S. K. Davidsen; K.T.Hug e L.A.Flippin *J.Org. Chem.* **1986**, 51,3027.
18. J.M.Lee; P.Helquist e O.Wiest *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134,14973.
19. C.Palomo; M.Oiarbide e J.M.Garcia *Chem.Soc.Rev.* **2004**,33, 65.
20. D.A. Evans; J.Bartroli e T. L.Shih *J.Am.Chem.Soc.*, **1981**,103,2127.
21. D.A. Evans *Aldrichimica Acta*, **1982**, 15(2),23.
22. S.N.Kilényi, “*Asymmetric Synthesis*”, **1992**, Ed. R.A.Aitken e S.N.Kilényi,

Chapman & Hall, Capítulo 5, p.83.

23. A. Abiko; J-F Liu e S. Masamune *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, *119*, 2586.
24. M.T.Crimmins; B.W. King e E.A.Tabet *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, *119*,7883.
25. G.Righi e S.Ciambrone *Tetrahedron Lett.* **2004**, 2103.
26. E.J.Corey e G.A Reichard *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, *114*,10677.
27. S.Masamune ; W.Choy; J.S.Petersen e L.R.Sita *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1985**,*24*,1, e referências ali citadas.
28. L.C.Dias e A.M.Aguilar *Org. Lett.* **2006**, *20*, 4629.
29. (a) Z.G. Hajos e D. R. Parrish, **1971**, Patente DE 2102623, (b) U. Eder G.R. Sauer e R.Wiechert, **1971**, Patente DE 2014757.
30. B.Trost e C.S.Brindle *Chem. Soc.Rev.* **2010**, *39*, 1600.
31. B.List; R.A. Lerner e C.F. Barbas III *J.Am.Chem.Soc.* **2000**, *122*,2395.
32. X-Y Xu; Y-Z Wang e L-Z Gong *Org. Lett.* **2007**, *21*, 4247.
33. W. Shengde; Z. Changyou e J. Yaozhong *Synth. Commun.* **1986**. *16*,1479.
34. J.Yaozhong; Z.Changyou; W.Shengde; C.Daimo; M. Youan e L. Guilan *Tetrahedron* **1988**,*44*,5343.
35. Z. Changyou; C.Daimo e J. Yaozhong *Synth. Commun.* **1987**, *17*,1377.
36. B.Seashore-Ludlow; S. Torrsell e P. Somfai *Eur.J.Org. Chem.* **2010**, 3927.
37. S. Lou; A. Ramirez e D. A. Conlon *Adv. Synth.Catal.* **2015**,*357*,28.
38. S.Tang; J.Y. Park; A.A. Yeagley; M.Sabat e J.J. Chruma *Org. Lett.* **2015**, 2042.
39. C.M.Gasparski e M.J. Miller, *Tetrahedron* **1991**, *47*,5367.
40. M.Horikawa; J.Busch-Petersen e E. J. Corey *Tetrahedron Lett.* **1999**, 3843.
41. E.J.Corey; F. Xu e M.C.Noë *J.Am.Chem.Soc.* **1997**, *119*, 12414.
42. E. J. Corey; Y.Bo e J.Busch-Petersen *J.Am.Chem.Soc.* **1998**, *120*, 13000.
43. T.Ooi; M.Taniguchi; M.Kameda e K.Maruoka *Angew.Chem.Int.Ed.* **2002**, *41*,4542.
44. S.Mettath; G.S.C.Srikanth; B.S.Dangerfield e S.L.Castle *J.Org. Chem.* **2004**,*69*,6489.
45. T.Ooi, M.Kameda, M.Taniguchi e K.Maruoka *J.Am.Chem.Soc.*, **2004**, *126*,9685.
46. R.Noyori; I.Nishida e J.Sakata *J.Am.Chem.Soc.* **1983**, *105*,1598.
47. J.B. MacMillan e T.F.Molinski *Org. Lett.* **2002**,*11*,1883.
48. N.Yoshikawa e M. Shibasaki *Tetrahedron* **2002**, 8289.

49. G.C.Barazzzone, “*Estudo de uma nova rota sintética para o fármaco (R)-Baclofen*”, Tese de Doutorado, **2007**, Instituto de Química da USP.
50. (a) em reações aldólicas : (i) utilizando complexos quirais de alumínio/salen: D.A.Evans; J.M.Janey; N.Magomedov e J.S. Tedrow *Angew.Chem.Int.Ed.* **2001**, *40*,1884. (ii) por catálise enzimática: J.Steinreiber; K. Fesko; C. Reisinger; M. Schurmann; F. van Assema; M. Wolberg; D. Mink e H. Griengl *Tetrahedron* **2007**, *63*,918. (iii) utilizando isocianatos ou isotiocianatos: F.Sladojevich; A. Trabocchi; A.Guarna e D.J. Dixon *J. Am.Chem.Soc.* **2011**, *133*,1710. Y. Ito; M. Sawamura e T. Hayashi *J. Am.Chem.Soc.* **1986**, *108*,6405. S.Sakamoto; N.Kazumi; Y. Kobayashi; C.Tsukano e Y.Takemoto *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4758. M.C.Willis; G.A. Cutting; V. J-D. Piccio; M.J.Durbin e M.P.John *Angew. Chem. Int.Ed.* **2005**, *44*, 1543. L.Li; E.G. Klauber e D. Seidel *J.Am.Chem.Soc.* **2008**, *130*, 12248. (iv) utilizando um enol de silício da N-trifluoroacetil-glicina : J. Kobayashi; M.Nakamura; Y. Mori; Y. Yamashita e S.Kobayashi *J.Am.Chem.Soc.* **2004**, *126*, 9192. (v) via descarboxilação: Y.Singjunia; J.Baudoux e J. Rouden *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5770. (b) por resolução cinética dinâmica: (i) K. Makino; T. Fujii e Y. Hamada *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, *17*, 481. (ii) B.Seashore-Ludlow; F.Saint-Dizier e P. Somfai *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6334. (iii) K.Makino; Y. Hiroi e Y. Hamada *J. Am. Chem.Soc.* **2005**, *127*, 5784; (iv) R.Noyori; T. Ikeda; T.Ohkuma; M. Widhalm; M. Kitamura; H. Takaya; S. Akutagawa; N.Sayo; T. Saito; T. Taketomi e H. Kumobayashi *J. Am. Chem.Soc.* **1989**, *111*, 9134. (c) por amino-hidroxiilação: H.Park; B.Cao e M. Joullié *J.Org. Chem.***2001**, *66*, 7223.(d) por hidroboração assimétrica: Z-T. He; Y-S. Zhao; P. Tian; C-C. Wang; H-Q. Dong e G-Q. Lin *Org. Lett.* **2014**, *16*,1426. (e) via aziridinas: S.G. Davies; A.M. Fletcher; A.B. Frost; P.M. Roberts e J. E. Thomson *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5849. (f) via bromação radicalar/tratamento com AgNO₃ : D. Crich e A. Banerjee *J.Org. Chem.* **2006**, *71*, 7106. (g) utilizando auxiliares quirais: Q.Li; S-B. Yang; Z. Zhang; L. Li e P-F. Xu *J.Org. Chem.* **2009**, *74*, 1627.(h) por funcionalização do C(sp³)-H, catalisada por Pd^{II} : K. Chen; S-Q. Zhang; H-Z. Jiang; J-W. Xu e B-F. Shi *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3264.
51. N.Mase; T.Ohno; H.Morimoto; F.Nitta; H.Yoda e K.Takabe *Tetrahedron Lett.***2005**, 3213.
52. S. Saito; T. Tsubogo e S. Kobayashi *J.Am.Chem.Soc.* **2007**, *129*, 5364. (Supporting Information)

53. B.Li e C.Li *J.Org. Chem.* **2014**, 79, 2242.
54. D.H.de Souza, Iniciação Científica, IQ-USP, 2013-2015.
55. Morita, T e Assumpção, R.M.V.” Manual de Soluções, Reagentes e Solventes”, **2005**, Ed. Edgard Blucher Ltda.