

Angélica Maria Lucchese e Liliana Marzorati

Instituto de Química - Universidade de São Paulo - CP 26077 - 05513-970 - São Paulo - SP

Recebido em 27/4/99; aceito em 30/3/00

PHASE TRANSFER CATALYSIS - Since its discovery, phase transfer catalysis (PTC) has grown considerably and nowadays is one of the most versatile preparative methods. The search for new catalysts, their use in PTC asymmetric synthesis and the attempts to understand their mechanistic role are modern and exciting topics of investigation. A review on main achievements in the last two decades is presented.

Keywords: phase transfer catalysis; quaternary ammonium salts; asymmetric synthesis.

INTRODUÇÃO

A catálise de transferência de fase (CTF) é um método utilizado para provocar ou acelerar a reação entre substâncias que estão dissolvidas em ou que constituem fases diferentes, pela atuação de um agente transferidor. Este agente ou catalisador forma um par iônico com a espécie química da fase aquosa ou sólida, que dessa forma é extraída para a fase orgânica, reagindo com o substrato ali presente.

Do ponto de vista preparativo apresenta várias vantagens sobre os métodos clássicos, tais como¹:

- ♦ utilização de solventes sem a necessidade de tratamentos prévios para torná-los anidros.
- ♦ aumento da velocidade de reação e/ou emprego de temperaturas menores.
- ♦ uso de hidróxidos e carbonatos alcalinos em lugar de reagentes como hidretos, amidetos e alcóxidos.
- ♦ simplicidade operacional.

A CTF foi utilizada como técnica preparativa a partir da metade dos anos 60 por grupos independentes de pesquisadores, Bränsdtröm na Suécia^{2,3}, Makosza na Polônia⁴⁻⁸ e Starks⁹⁻¹¹ nos EUA, apesar de alguns relatos anteriores¹² serem conhecidos. Desde seu surgimento, houve um grande avanço na compreensão de seus aspectos mecanísticos e na aplicação dessa técnica a um grande espectro de reações, muitas das quais utilizadas para a síntese de fármacos, perfumes, polímeros e outros produtos de interesse industrial¹³.

A primeira proposta mecanística para o processo de transferência de fase foi formulada por Starks¹⁰, para a CTF líquido-líquido (CTF-LL), com distribuição do catalisador entre as fases aquosa e orgânica. A extração de um reagente Y⁻ para a fase orgânica e a reação subsequente ocorrem devido à formação de um par iônico deste com o sal de ônio.

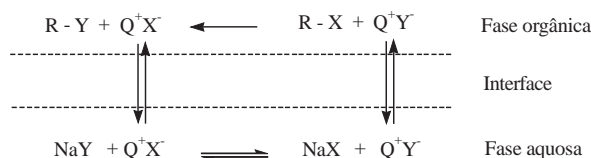


Figura 1. Mecanismo extrativo de Starks para CTF-LL.

A necessidade da partição do catalisador entre as duas fases para que ocorresse o processo foi questionado por Bränsdtröm³ e Montanari¹⁴, independentemente. Estes autores demonstraram que a presença do cátion do catalisador na fase aquosa não era

um requisito básico para a catálise, principalmente no caso de catalisadores muito lipofílicos, e que a formação do par iônico entre o sal de ônio e o ânion do reagente poderia ocorrer na interface do sistema.

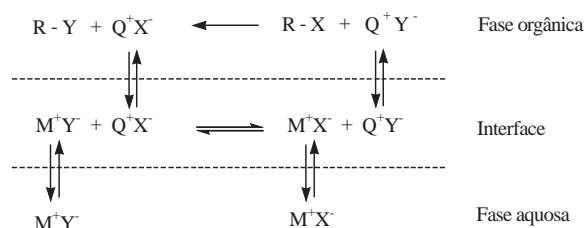


Figura 2. Modificação de Bränsdtröm-Montanari para o mecanismo extrativo.

De uma maneira geral, estes mecanismos formulados para CTF-LL, em meio neutro, podem ser aplicados para reações em presença de bases como hidróxidos de metais alcalinos. Reações de ácidos com pKa inferior a 22 poderiam ocorrer através de mecanismos análogos aos propostos para meio neutro. Ácidos relativamente fortes como acetilacetona dissolvem-se em soluções aquosas de NaOH e o carbânion ou enolato formados podem ser extraídos pelo cátion Q⁺ para a fase orgânica¹.

Entretanto, para ácidos orgânicos mais fracos com pKa entre 22 e 25, como a fenilacetnitrila, Makosza sugeriu um mecanismo interfacial¹⁵. Neste caso, a desprotonação da molécula da fase orgânica pela hidroxila ocorreria próximo à interface, e a função principal do catalisador seria a de transferir o carbânion formado da região interfacial para o meio orgânico.

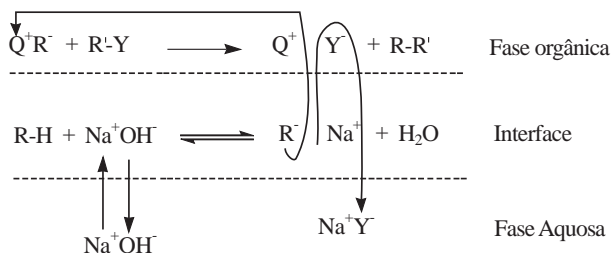


Figura 3. Mecanismo interfacial segundo Makosza para CTF-LL em presença de hidróxido.

Além da catálise de transferência de fase líquido-líquido (CTF-LL) outros sistemas são conhecidos, como a CTF sólido-líquido (CTF-SL) e a gás-líquido (CTF-GL). A CTF-SL envolve a reação de um reagente aniônico em uma fase sólida com outro dissolvido na fase orgânica. O ciclo catalítico, de maneira análoga à CTF-LL, compreende os seguintes passos¹¹: transporte do ânion reagente da fase sólida para a orgânica pelo catalisador, reação do ânion com o reagente da fase orgânica e, finalmente, transporte do ânion resultante para a fase sólida via formação de par iônico com o cátion do catalisador.

A presença de traços de água pode desempenhar um papel importante no ciclo catalítico do sistema sólido-líquido, como demonstrado por Liotta e col.¹⁶, que estudaram a velocidade da reação de brometo e cloreto de benzila com cianeto de potássio em função da água adicionada e em presença do éter 18-coroa-6. A adição de quantidades conhecidas de água provocou um rápido aumento da velocidade de reação até um determinado volume, após o qual se observou decréscimo. Os autores atribuíram este comportamento a uma terceira fase, formada pela água adicionada, que cobriria a superfície das partículas do sal. Esta região do sistema reacional, chamada de fase ômega, poderia extrair o catalisador e facilitar a distribuição deste entre as fases orgânica e sólida.

Bram e col. introduziram uma modificação do sistema sólido-líquido clássico, chamada de CTF em ausência de solvente¹⁷, que aplicaram a adições de Michael de carbânions impedidos a α -enonas¹⁸ e na síntese de alquil-N-acetamido-malonatos¹⁹. As reações em ausência de solvente levaram aos produtos de alquilação com rendimentos superiores, em tempos reacionais menores e condições mais brandas do que as utilizadas em sistemas com solvente.

A CTF gás-líquido foi desenvolvida por Tundo e col.²⁰ e, neste processo de fluxo contínuo, reagentes gasosos passam sobre catalisadores de transferência de fase, suportados em uma matriz sólida.

Como metodologia sintética alternativa, a CTF tem merecido grande atenção, o que pode ser verificado pela série de revisões^{3,8,15,21,22} e livros-texto^{1,11,23} dedicados às aplicações, estudos cinéticos e mecanísticos. Em 1988, Lang e Comaseto²¹ publicaram, nesta revista, uma revisão na qual apresentam os fundamentos desta técnica, os aspectos gerais que determinam a escolha de catalisador, substratos e solventes, bem como algumas das reações químicas mais importantes. Nesta última década houve um grande crescimento da CTF, principalmente em suas aplicações à síntese assimétrica e na procura por catalisadores mais estáveis, ativos, regio e estereosseletivos, justificando uma abordagem complementar. Nesta nova revisão pretendemos apresentar os estudos relacionados à procura de novos catalisadores, com ênfase em sais de amônio quaternário, na sua aplicação à síntese assimétrica e nas tentativas de elucidação dos mecanismos de atuação destas estruturas.

CATALISADORES DE TRANSFERÊNCIA DE FASE

Starks¹¹ classifica os catalisadores de transferência de fase de acordo com sua solubilidade no meio reacional.

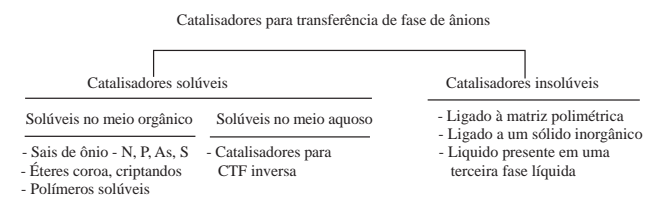


Figura 4. Classificação de catalisadores de transferência de fase.

Os sais de amônio quaternários são os catalisadores mais utilizados e muitos são disponíveis comercialmente, tais como: cloreto de metiltrioctilamônio (Aliquat[®] 336), cloreto de metiltrialquil (C₈-C₁₀) amônio (Adogen[®] 464), cloreto ou brometo de benziltriethylamônio (TEBA ou TEBA-Br), hidrogenossulfato, hidróxido e haletos de tetra-n-butilamônio, hidróxido de benziltrimetilamônio (Triton B), etc.

Sais quaternários de fosfônio também podem ser utilizados, e apresentam a vantagem de, geralmente, serem termicamente mais estáveis que os sais de amônio. Clark e col.²⁴ utilizaram sais de tetrafenilfosfônio para catalisar a substituição do grupo nitro, do 2-cloro-1,4-dinitrobenzeno, levando ao 2-cloro-1-flúor-4-nitro-benzeno.

Outros sais de ônio também têm sido testados como catalisadores, como por exemplo os de tetralquilarsonio²⁵, tributil-sulfônio²⁶ e trifenilselenônio²⁷.

A utilização de poliéteres macrocíclicos (éteres coroa e criptandos) como catalisadores de CTF está baseada na sua capacidade de complexação específica com cátions, permitindo a solubilização de sais orgânicos e inorgânicos de metais alcalinos em solventes orgânicos apolares²⁸.

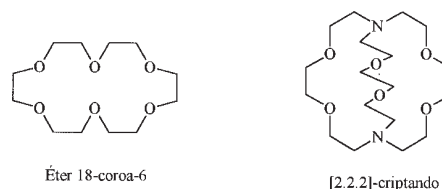
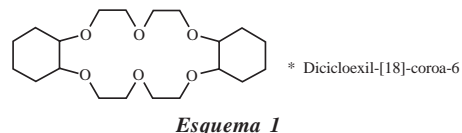
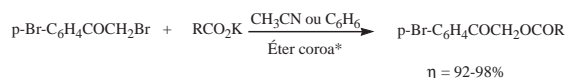


Figura 5. Exemplos de éteres coroa e criptandos.

Um dos primeiros relatos do emprego destas estruturas foi o de Durst²⁹ em 1974 que, na reação de substituição de brometo por acetato, utilizou como catalisador o éter dicioxexil-[18]-coroa-6 (Esquema 1).



Esquema 1

Entre os catalisadores poliméricos solúveis em meio orgânico estão os poliéteres de cadeia aberta ou podandos, que atuam de forma similar aos éteres-coroa, sendo, entretanto, econômica e sinteticamente mais acessíveis¹¹. Estes poliéteres têm sido usado como catalisadores desde a metade dos anos 70 e abrangem estruturas como os polietilenoglicóis (PEGs)³⁰, polipodandos³¹ e derivados etoxilados como a tris(3,6-dioxa-heptil)amina (TDA-1)³².

Um processo que tem merecido atenção em anos mais recentes é a CTF inversa, que implica na transferência de reagentes da fase orgânica para a fase aquosa, onde ocorre a reação. Substâncias como ciclodextrinas³³, complexos de metais de transição³⁴, piridinas³⁵ e N-óxidos³⁶ têm sido utilizadas como catalisadores de transferência de fase inversa.

Os catalisadores insolúveis foram desenvolvidos para facilitar a sua remoção do meio reacional, sendo que a estrutura responsável pela ação catalítica pode estar ligada a uma resina insolúvel³⁷ (como polímeros derivados de estireno-divinilbenzeno, por exemplo), a um sólido inorgânico insolúvel³⁸ (alumina, sílica) ou pode ser mantida em uma terceira camada líquida insolúvel, provocada pelo uso de um catalisador de baixa solubilidade nas fases orgânica e aquosa^{39,40}.

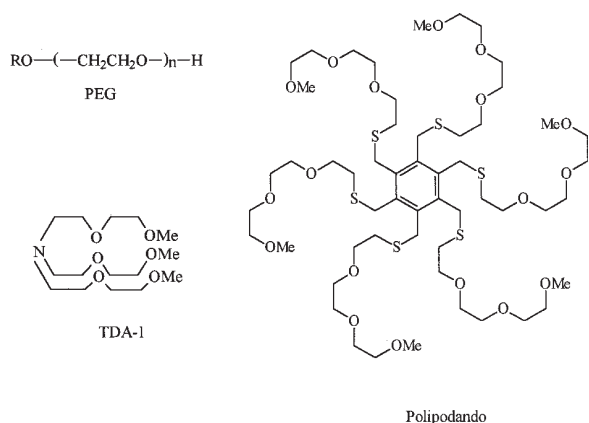


Figura 6. Poliéteres de cadeia aberta.

A procura por novos agentes transferidores é um dos campos de investigação em catálise de transferência de fase, e muitas estruturas têm sido propostas para atuarem como tal. Mas, até o momento, sais de amônio quaternários e aminas, que podem ser convertidas facilmente nestes sais, ainda são os catalisadores mais utilizados.

Sais de amônio quaternários e análogos

As primeiras substâncias a serem empregadas como catalisadores de transferência de fase foram os sais de tetralquilamônio²⁻¹⁰. Makosza publicou uma série de artigos, na década de 60, que demonstravam a influência catalítica do cloreto de benziltriethylamônio nas reações de alquilação de indeno⁴, na vinilação⁵ e nitroarilação de arilacetônitrilas⁶ e na geração de diclorocarbonos⁷.

Praticamente em paralelo, Starks^{9,10} estudou reações envolvendo transferência de ânions em sistema bifásico, em presença de sais de amônio e fosfônio, como Aliquat[®] 336 e brometo de hexadeciltributylfosfônio, respectivamente. A ação catalítica destes sais, atuando como agentes transferidores de fase em reações de substituição nucleofílica de haletos de alquila, diclorociclopropanação e oxidação de alcenos, hidrólise de ésteres, deuteração e redução de cetonas, levou Starks a denominar a nova metodologia preparativa de "catálise de transferência de fase"¹⁰.

Em 1975, Herriott e Picker⁴² compararam a atividade de 23 catalisadores na reação de 1-bromo-octano com tioenóxido no sistema bifásico benzeno/água. O exame das velocidades relativas de reação levou a algumas conclusões relacionadas à importância da estrutura dos sais quaternários. A partir de alguns exemplos reunidos na Tabela 1, foi possível verificar que:

- ♦ a eficiência catalítica cresce com o aumento da cadeia mais longa (exp. 5-7 e 8-10),
- ♦ cátions maiores e íons simétricos (exp. 2, 3, 12, 13) são mais eficazes do que aqueles com apenas uma cadeia longa (exp. 9 e 10),
- ♦ grupos alquila (exp. 12) são mais eficientes que grupos arila (exp. 11),
- ♦ sais de fosfônio são mais efetivos que sais de amônio com substituintes em comum (exp. 2 e 12).

Surpreendentemente, o íon benziltriethylamônio, um dos catalisadores mais utilizados até aquele momento por Makosza⁴⁻⁷, não foi eficiente neste sistema. O mesmo ocorreu com sais de alquilpiridínio; porém, com o aumento da cadeia N-alquílica, a constante de velocidade aumentou (exp. 5-7).

Apesar da ineficácia de sais de piridínio como catalisadores no sistema anterior, Tanaka e Mukaiyama⁴³, no mesmo ano, demonstraram a atividade catalítica de tetrafluorboratos de 2-dialquilaminopiridínio (Figura 7) na alquilação dos compostos 1 a 4 por haletos de alquila, em sistema bifásico.

Tabela 1. Constantes de velocidade para a reação do íon tioenóxido com 1-bromo-octano em benzeno/água.

Experimento	Catalisador	k x 10 ³ (M ⁻¹ s ⁻¹)
1	(CH ₃) ₄ NBr	< 0,0016
2	(C ₄ H ₉) ₄ NBr	5,2
3	(C ₈ H ₁₇) ₃ NCH ₃ Br	31
4	(C ₆ H ₅ CH ₂) N(C ₂ H ₅) ₃ Br	< 0,0016
5	C ₅ H ₅ NC ₄ H ₉ Br	< 0,0016
6	C ₅ H ₅ NC ₇ H ₁₅ Br	0,023
7	C ₅ H ₅ NC ₁₂ H ₂₅ Br	0,092
8	C ₆ H ₁₃ N(C ₂ H ₅) ₃ Br	0,015
9	C ₁₀ H ₂₁ N(C ₂ H ₅) ₃ Br	0,24
10	C ₁₆ H ₃₃ N(C ₂ H ₅) ₃ Br	0,48
11	(C ₆ H ₅) ₄ PCl	2,7
12	(C ₄ H ₉) ₄ PCl	37
13	(C ₈ H ₁₇) ₃ PC ₂ H ₅ Br	37

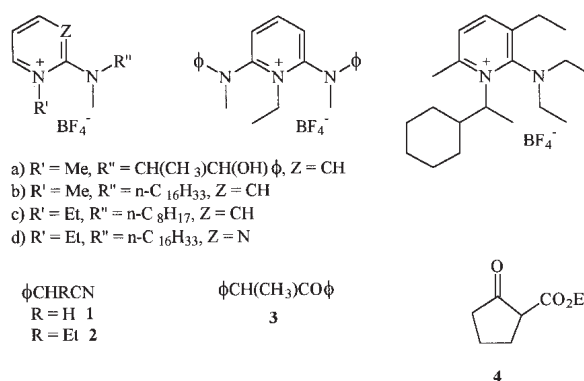


Figura 7. Tetrafluorboratos de 2-dialquilaminopiridínio e compostos 1 a 4.

A atividade de estruturas heterocíclicas em sistemas de CTF foi também avaliada por Chiellini e col.⁴⁰, que prepararam polímeros derivados de piridina para emprego como catalisadores na reação de etilação de fenilacetônitrila, em sistema bifásico reagente orgânico/NaOH 50% (Figura 8).

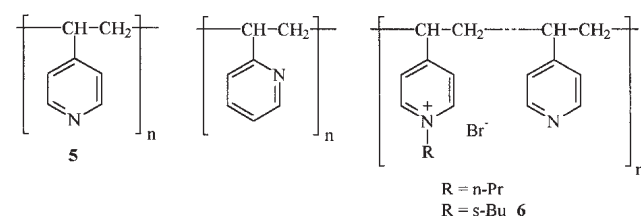


Figura 8. Polímeros derivados de piridinas.

Todos estes polímeros eram insolúveis na fase aquosa e solúveis no meio orgânico, com exceção de 5 que formou um sistema trifásico. Os polímeros testados foram eficientes como catalisadores, mas no caso do uso do sal quaternário quiral 6, a 2-fenilbutanonitrila formada apresentou uma baixa atividade óptica (estereosseletividade ≤ 1%).

Outros sais de amônio quaternários heterocíclicos, baseados na morfolina 7 e piperidina 8, foram patenteados como catalisadores na oxidação de p-xileno por oxigênio⁴⁴. Os sais de tetrazólio⁴⁵ 9 também têm sido utilizados, como catalisadores, na oxidação de tolueno e xileno a ácidos e na formação de ácidos a partir de aldeídos⁴⁶.

Poliaminas como 10 e 11 catalisaram reações de substituição nucleofílica de cloreto de benzila, através da formação de

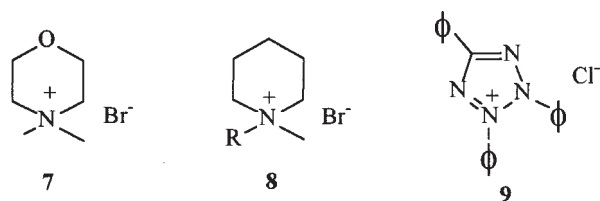


Figura 9. Haletos de morfolinio, piperidínio e de tetrazólio.

sais de amônio quaternário na mistura reacional⁴⁷. A atividade catalítica apresentada pelo N-óxido **12** também foi atribuída à formação "in situ" de sais de amônio quaternário⁴⁸.

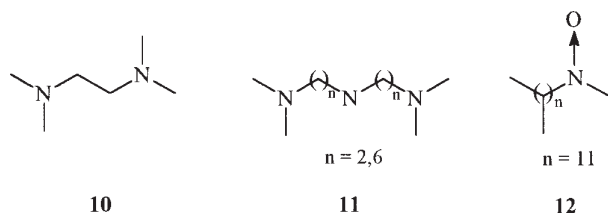


Figura 10. Aminas e N-óxidos utilizados como catalisadores.

Betaínas também podem ser empregadas como agentes transferidores. Lukevics e col.⁴⁹ prepararam betaínas a partir de α -, β - e γ -aminoácidos, bem como de β -hidrazino-ácidos (Figura 11), e avaliaram a sua atividade catalítica em reações de diclorociclopropanação de estireno, N-formilação de pirrolidina, desidratação de benzamida e fenilacetamida, síntese de Williamson de benzil-propil-éter e adição de etoxicarbonilnitreno a 2,3-dimetil-2-buteno. Na maioria dos casos os sais "zwitteriônicos" apresentaram atividade catalítica similar à dos sais de tetraquilamônio.

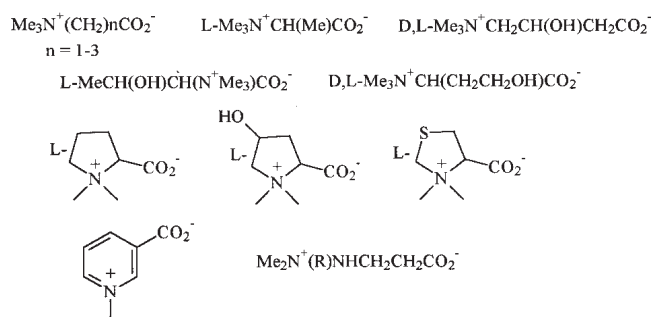


Figura 11. Betaínas utilizadas como catalisadores de transferência de fase.

Embora geralmente sais de tetraquilamônio sejam excelentes catalisadores para muitas das reações realizadas em CTF, apresentam algumas limitações no que tange à sua estabilidade térmica, em soluções fortemente alcalinas, ou em presença de ânions como fenóxido. A decomposição destes sais pode ocorrer através de dois tipos de reação: um ataque interno provocando a desalquilação do sal de amônio (eq. 1) ou eliminação de Hofmann (eq. 2 - Esquema 2)⁵⁰. Dessa forma, estruturas alternativas para os sais de tetraquilamônio têm sido propostas como catalisadores estáveis. Brunelle⁵¹ preparou sais quaternários derivados da 4-aminopiridina (Figura 12) e examinou sua eficiência catalítica na substituição nucleofílica aromática de haletos de arila como p-cloronitrobenzeno, p-fluorocianobenzeno e p-cloro-difenilsulfona. Os sais de piridínio foram efetivos mesmo a temperaturas maiores que 180°C e na presença de nucleófilos como fenóxido e tiofenóxido.



Esquema 2

Dessa forma, estruturas alternativas para os sais de tetraquilamônio têm sido propostas como catalisadores estáveis. Brunelle⁵¹ preparou sais quaternários derivados da 4-aminopiridina (Figura 12) e examinou sua eficiência catalítica na substituição nucleofílica aromática de haletos de arila como p-cloronitrobenzeno, p-fluorocianobenzeno e p-cloro-difenilsulfona. Os sais de piridínio foram efetivos mesmo a temperaturas maiores que 180°C e na presença de nucleófilos como fenóxido e tiofenóxido.

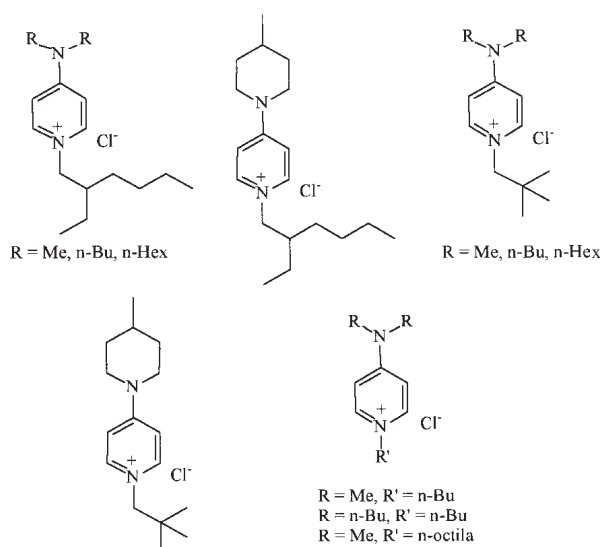
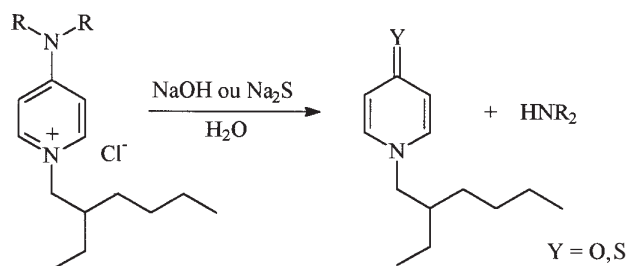


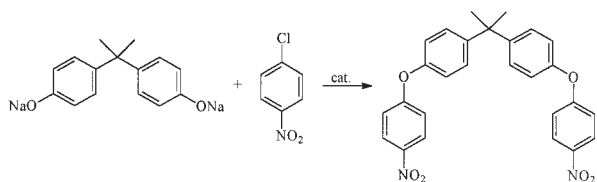
Figura 12. Cloretos de N-alkil-4-aminopiridínio.

Testes comparativos de sua estabilidade com o brometo de tetrabutilamônio demonstraram que estes sais de piridínio são cerca de 100 vezes mais estáveis, em presença de fenóxido de sódio, a temperaturas superiores a 110°C. Entretanto, em soluções aquosas de NaOH ou Na₂S foram decompostos a piridonas e tiopiridonas (Esquema 3).



Esquema 3

O mesmo autor verificou que o uso de sais de bisdialquilaminopiridínio, para a substituição nucleofílica aromática por bisfenóis, acelera a velocidade de reação e reduz a quantidade necessária do catalisador (Esquema 4), em comparação às mesmas reações catalisadas por mono-sais.



Esquema 4

Brunelle⁵¹ atribui o fato de sais de bispiridínio serem cerca de duas vezes mais efetivos que os mono-sais à formação de um par iônico, na relação de 1:1, entre o o bis-fenolato e o catalisador. (Figura 13).

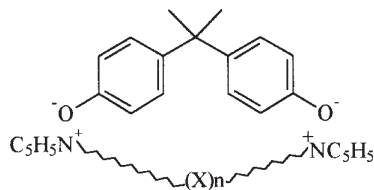


Figura 13. Proposta para a formação do par iônico.

Bhalerao e col.⁵², em 1992, afirmam ter preparado haletos de trialquilacilamônio e de N-acilimidazólio, através da reação entre cloretos de ácido e aminas terciárias (Figura 14). O produto desta reação foi utilizado como catalisador de transferência de fase na alquilação de fenilcianoacetato de etila por brometo de etila, em presença de NaOH 50%. A reação foi realizada a várias temperaturas (40, 80 e 120°C) e, segundo os autores, a suposta estrutura seria termicamente estável.

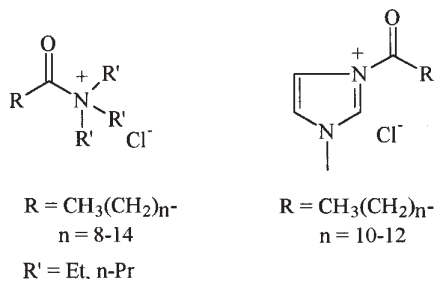
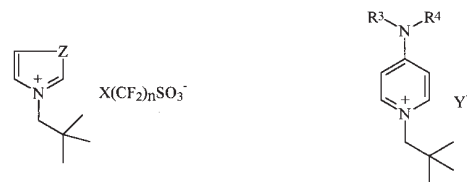


Figura 14. Cloretos de N-acilamônio e N-acilimidazólio.

Entretanto, em 1993, Dehmlow e Fastabend⁵³ discordaram das afirmações anteriores pois sabe-se que as reações entre cloretos de ácidos e aminas terciárias conduzem a cetenos e cloridratos das aminas. Provavelmente, os haletos de trialquilacilamônio são os intermediários da reação anterior, sendo extremamente sensíveis a aquecimento, água e base, o que inviabilizaria seu uso em sistemas que utilizam soluções aquosas de base.

Os autores supra citados realizaram a reação do cloreto de dodecanoila com trietilamina e obtiveram o cloridrato da trietilamina e 12-tricosanona. Logo, um dos supostos catalisadores do artigo de Bhalerao e col.⁵² seria o brometo de tetraetilamônio, formado pela alquilação de trietilamina por brometo de etila, este último o próprio alquilante utilizado na reação.

Algumas substâncias têm sido patenteadas como catalisadores de alta estabilidade, como cloreto de hexaetilguanidínio⁵⁴ e heterocíclicos que não contenham hidrogênios na posição β ⁵⁵ (Figura 15).

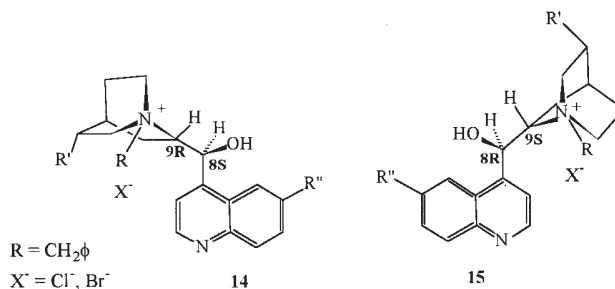
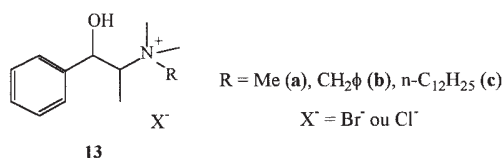


$Z = NR, R^1R^2NC=CH;$
 $R = \text{alquila, arila}; R^1R^2 = (CH_2)_q, (CH_2)_2X^1(CH_2)_2$
 $X^1 = O, NMe, CHMe, C(NMe)_2; q = 4-6$
 $X = F, H; n = 1-8$

$R^3 = R^4 = Me, n-Bu, n-Hex$
 $R^3R^4 = (CH_2)_4$
 $Y = Br^-, Cl^-, F^-$

Figura 15. Sais de imidazólio e piridínio utilizados em CTF.

A utilização de sais de amônio quirais para indução de assimetria em condições catalíticas (CTF assimétrica) começou a receber atenção especial a partir da década de 70. Os catalisadores mais utilizados têm sido os derivados da efedrina 13 e de alcalóides da cinchona 14 e 15 (Figura 16)⁵⁶.



		R'	R''
14a	quinidínio	CH=CH ₂	OMe
14b	cinchonínio	CH=CH ₂	H
14c	diidroquinidínio	Et	OMe
14d	diidrocinchonínio	Et	H
15a	quinínio	CH=CH ₂	OMe
15b	cinchonidínio	CH=CH ₂	H
15c	diidroquinínio	Et	OMe
15d	diidrocinchonidínio	Et	H

Figura 16. Catalisadores quirais derivados dos alcalóides de cinchona e efedra.

Cabe ressaltar que a presença de carbonos quirais não garante a enantiosseletividade, como no caso do brometo de (+)-triethyl-(2-metilbutil)amônio e do (+)-dibenzyletil-(isopropilcanfil-metilamônio) que, apesar de catalisarem a alquilação do álcool $\phi CH(OH)CH_3$ com sulfato de metila, não induziram qualquer assimetria no produto final⁵⁷.

Vários estudos levaram à proposição de algumas características estruturais necessárias para a efetividade dos catalisadores quirais na indução de assimetria. Em 1981, Juliá e col.⁵⁸ ao estudarem a influência da estrutura do catalisador na estereosseletividade

da redução de t-butil-fenil-cetona, utilizando sais de amônio derivados da cinchona, efedrina e darvona (Figura 17), chegaram as seguintes conclusões: a presença de um grupo hidroxila, em posição β em relação ao nitrogênio quaternário, é necessária para a indução de assimetria e a configuração dos carbonos nas posições 8 e 9 no derivado de cinchona (Figura 16) determina o curso estereoquímico da reação.

A comparação dos produtos de reação do cloreto de darvonínio, com a hidroxila livre ou protegida, demonstrou a importância desta função na enantiosseletividade. O catalisador com a hidroxila protegida levou ao produto de redução na forma racêmica.

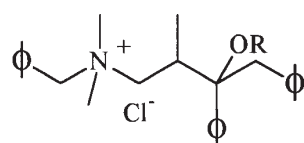
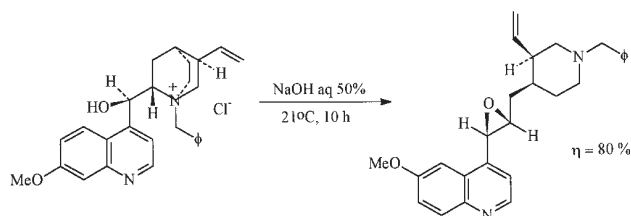
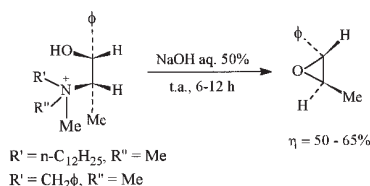


Figura 17. Sais de darvonínio.

Apesar da utilização bem sucedida dos sais de alcalóides de cinchona e de efedra nas reações de CTF assimétrica, estes catalisadores apresentam como desvantagem a sua decomposição em meio básico⁵⁹, com formação de oxiranas com alto poder rotatório.

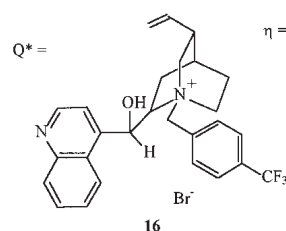
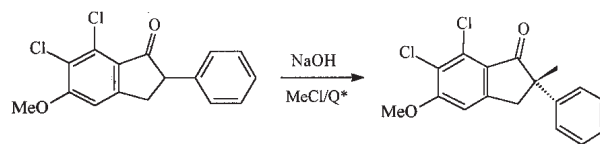


Esquema 5

No mesmo trabalho, Dehmlow e col.⁵⁹ reestudaram algumas reações anteriormente relatadas, como a adição de tiofenol à chalcona, em presença do fluoreto de N-benzil-N-metil-efedrina como catalisador e verificaram que o aduto obtido apresentava um valor de rotação óptica ($[\alpha]_D^{25} = +9,0^\circ$) menor do que o citado por Annunziata e col.⁶⁰ ($[\alpha]_D^{25} = +32,9^\circ$). Dessa forma, cuidados especiais devem ser tomados para evitar que subprodutos de decomposição, mesmo presentes em pequena quantidade, sejam uma fonte de erro na avaliação de indução assimétrica da reação em estudo.

Nos últimos 20 anos, houve uma grande concentração de esforços na investigação da aplicabilidade da CTF a reações estereosseletivas. O Quadro 1 reúne alguns exemplos de reações bem sucedidas.

Um dos melhores resultados em CTF assimétrica foi obtido por Dolling e col.⁶⁸ na alquilação da 6,7-dicloro-5-metóxi-2-fenil-1-indanona por cloreto de metila, utilizando como catalisador o brometo de N-[(p-trifluorometil)benzil]cinchonínio **16** (Esquema 6).



Esquema 6

A alta estereosseletividade foi atribuída à formação de um par iônico íntimo entre o catalisador e o enolato da indanona. A planaridade do enolato, aliada a estudos de modelos moleculares e difração de raio-X da estrutura do catalisador, sugeriram que este par iônico íntimo poderia formar-se pela interação de 3 pontos (Figura 18). Neste caso, dois dos pontos de interação seriam devidos às interações π - π entre as núvens eletrônicas dos anéis aromáticos e o terceiro à ligação de hidrogênio da hidroxila na posição 9 com o oxigênio do enolato. A associação entre o enolato e o catalisador bloquearia uma das faces do enolato para a aproximação do eletrófilo, explicando os altos valores de excesso enantiomérico.

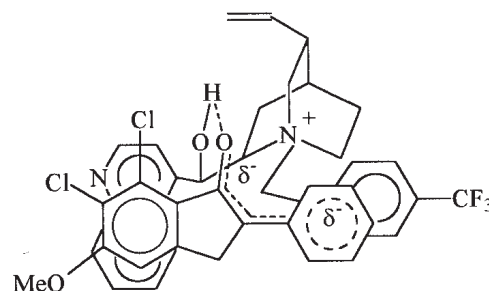
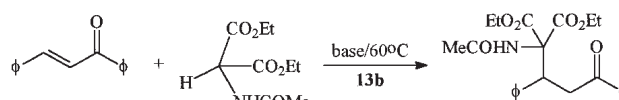


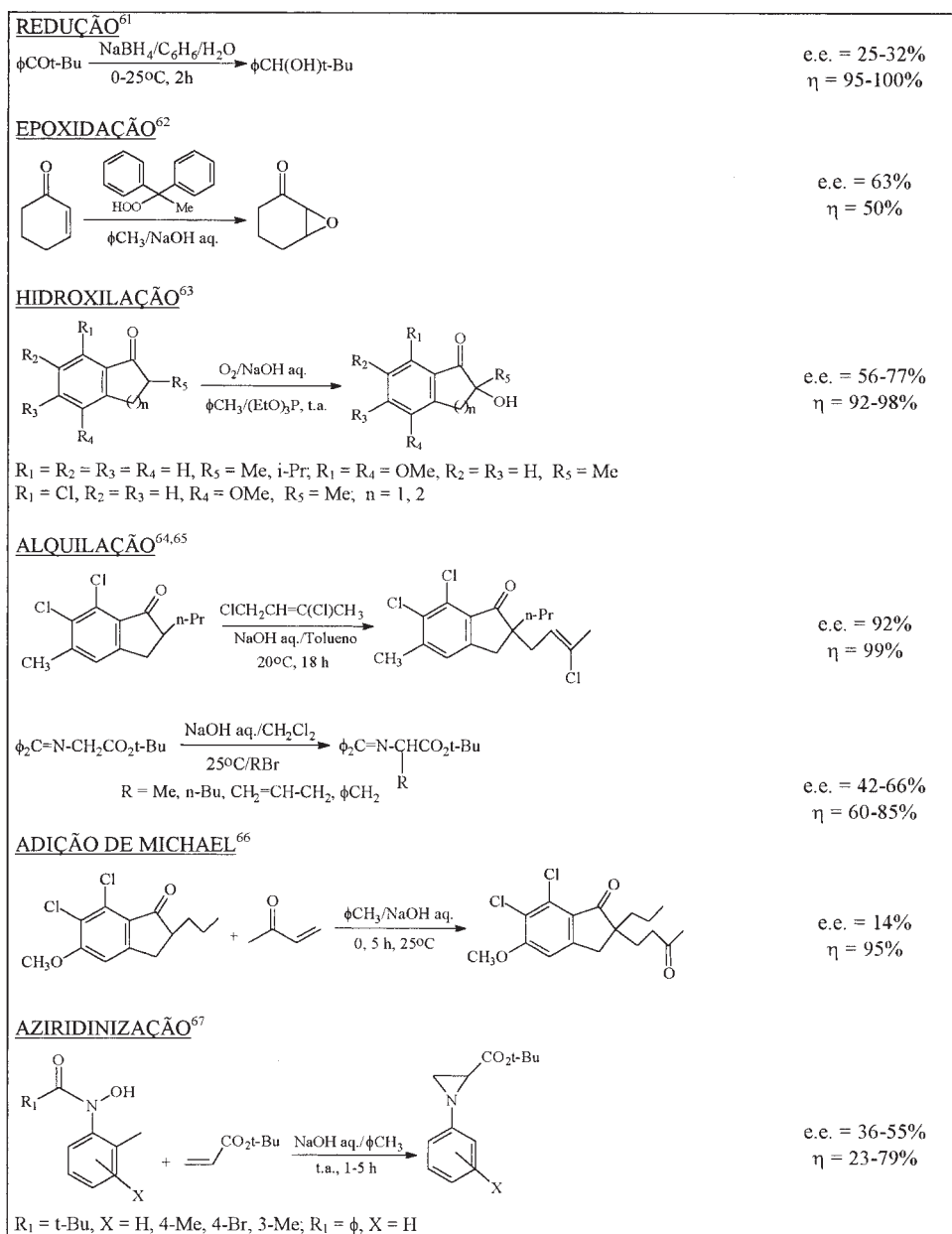
Figura 18. Proposta de par iônico formado entre o catalisador **16** e o enolato da 6,7-dicloro-5-metóxi-2-fenil-1-indanona.

Sais derivados de efedrina⁶⁹ foram efetivos na adição assimétrica de N-acetamidomalonato de dietila à chalcona (Esquema 7), sendo que as reações realizadas em ausência de solvente levaram a produtos com maiores valores de e.e. (próximos a 60%). Os autores atribuíram este efeito ao fato de, neste meio, as espécies reativas estarem mais agregadas levando a uma melhor seletividade.



Esquema 7

Para explicar a enantiosseletividade da reação, Loupy e col.⁷⁰ propuseram um modelo de associação entre a chalcona e o catalisador, através da formação de ligação de hidrogênio entre a hidroxila do catalisador e a carbonila do aceptor, e interações π - π entre os grupos arílicos (Figura 19). Dessa forma apenas uma das faces da dupla ligação estaria disponível para o ataque nucleofílico.



Quadro 1. Algumas reações em CTF catalisadas por sais de alcalóides da cinchona.

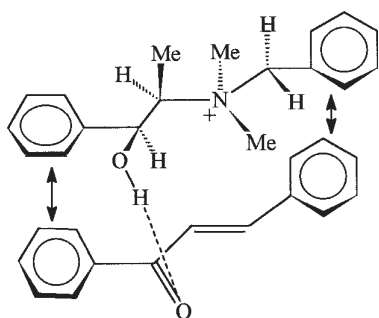


Figura 19. Modelo proposto para a associação catalisador-aceptor de Michael.

Este modelo foi questionado recentemente⁷¹, pois a mesma interação entre o catalisador e o aceptor deveria conduzir a altos valores de e.e. na adição de etilmalonato de dietila e malonato de dietila à chalcona, em presença dos catalisadores

quirais QUIBEC (**15a**, X = Cl) e brometo de N-benzil-N-metilefedrínio (**13b**). No entanto, valores de 3% e 0%, respectivamente, foram obtidos em tais reações, demonstrando a inconsistência do modelo proposto por Loupy e Zarapucha⁷⁰. Assim outro modelo foi proposto pelo nosso grupo⁷¹, considerando um estado de transição em que estariam associados o catalisador, o doador e o aceptor de Michael, com interações eletrostáticas entre o enolato do doador e o nitrogênio positivo do catalisador quiral. A ligação de hidrogênio em que está envolvida a hidroxila do catalisador deve se formar seletivamente com o grupo carbonílico de maior basicidade. Estudos de basicidade relativa foram realizados, por RMN ¹H e utilizando fenol como doador de próton, observando-se a variação no deslocamento químico do próton fenólico nas soluções fenol-aceptor em relação à solução de fenol. Considerando que esta diferença no deslocamento químico é diretamente proporcional à basicidade, determinou-se que a carbonila amídica do doador é mais básica do que o grupo carbonílico da chalcona. Logo, a ligação de hidrogênio deveria ocorrer preferencialmente entre a hidroxila do catalisador e a carbonila do grupo acetamido do

doador de Michael. A associação deste complexo doador-catalisador com a chalcona estabelecer-se-ia através de uma ligação de hidrogênio entre o grupo NH, do enolato do N-acetamidomalonato, e a carbonila do acceptor. Neste sentido, a reação estudada por Loupy e col.^{69,70} é um caso bastante particular em que a estrutura do doador tem papel fundamental e favorável à indução de assimetria.

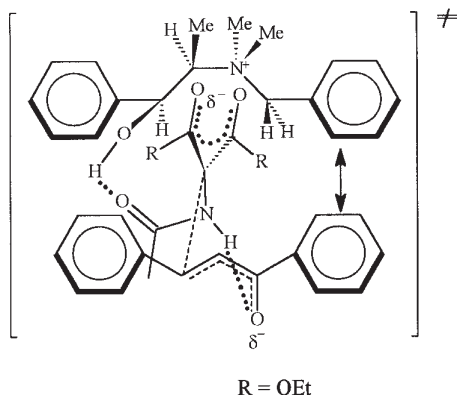
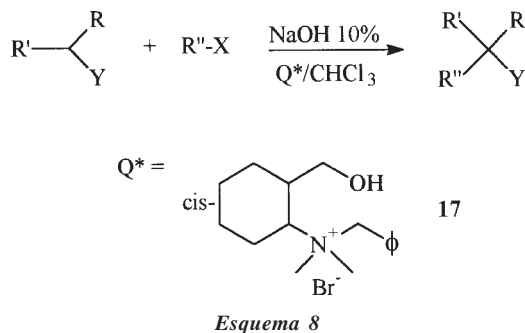


Figura 20. Modelo de associação entre o doador, o acceptor e o catalisador na reação do N-acetamidomalonato de dietila e chalcona.

Uma série de outras substâncias têm sido testadas como catalisadores assimétricos de transferência de fase. Entretanto, em sua maioria, seu emprego levou a produtos com baixos valores de excesso enantiomérico.

Em 1979, Saigo e col.⁷² prepararam o brometo **17** e testaram sua atividade na alquilação de carbonos metilênicos ativados, obtendo produtos opticamente ativos em bons rendimentos (Esquema 8). No entanto, sua capacidade como indutores de assimetria não pode ser avaliada já que a pureza óptica dos produtos não foi determinada.



McIntosh⁷³ descreveu a preparação de sais de azapropelanos (Figura 21) e os utilizou como catalisadores nas reações de formação de éter de cianidrina e na adição de 2-carbetoxicicloexenona à metilvinilcetona. Apesar destes sais serem efetivos como catalisadores, a indução assimétrica foi inferior a 2%.

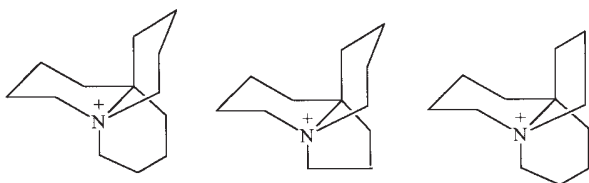


Figura 21. Sais de azapropelanos.

Colonna e col.⁷⁴ prepararam catalisadores quirais derivados da (L)-(+)-metionina (Figura 22) e estudaram suas propriedades catalíticas nas seguintes adições de Michael: nitrometano à chalcona, tiofenol à 2-cicloexen-1-ona e indanona à metilvinilcetona. Os adutos foram obtidos com altos rendimentos, porém na forma racêmica.

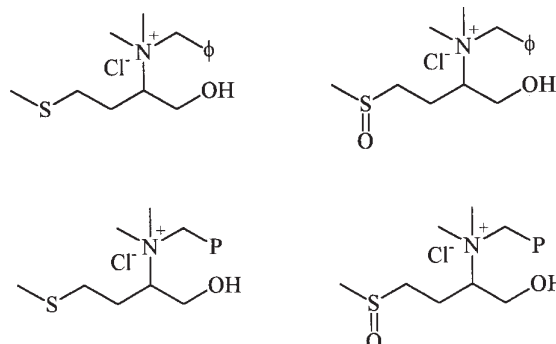


Figura 22. Catalisadores derivados da L-(+)-metionina.

O iodeto quiral **18** (Figura 23) foi sintetizado por Choudary e col.⁷⁵ e testado como catalisador nas alquilações de malonato de dietila, cianeto de benzila, 2-carbetoxicicloexenona e acetoacetato de etila. Este iodeto mostrou maior atividade catalítica que sais de tetralquilamônio normalmente utilizados nestas alquilações, mas a pureza óptica dos produtos quirais não foi determinada.

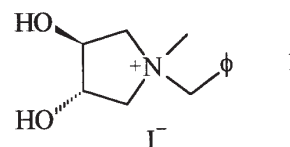


Figura 23. Iodeto de pirrolidínio **18**.

Masaki e Shi⁷⁶ sintetizaram sais de pirrolidínio quirais (Figura 24) e os empregaram na epoxidação de chalcona, bem como na condensação de Darzens de benzaldeído e cloreto de fenacila. A pureza óptica dos produtos foi calculada e apresentou valores inferiores a 10%.

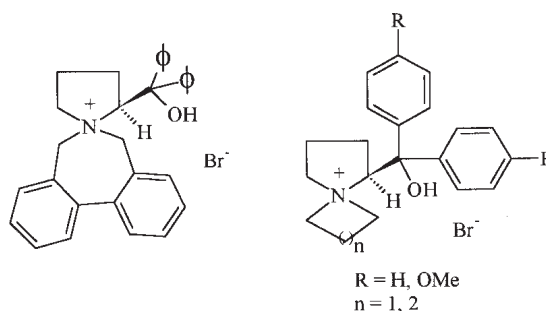
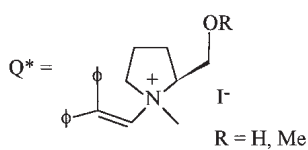
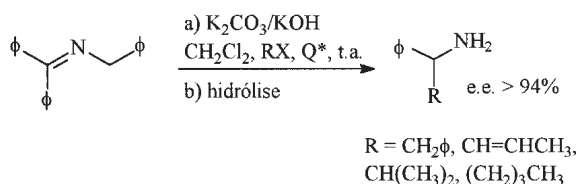


Figura 24. Sais de pirrolidínio quirais.

Em 1995, Eddine e Cherqaoui⁷⁷ prepararam o iodeto quiral **19** para a utilização como catalisador na alquilação enantiosseletiva de uma imina aromática (Esquema 9). Os produtos de alquilação foram obtidos com rendimentos superiores a 65% e pureza óptica, determinada por medidas de α_D , entre 90 a 94%. Os autores atribuem os altos valores de e.e. à formação de um par iônico entre a imina e o sal de hidrazônio, no qual um dos

grupos fenila do catalisador (coplanar à ligação imina) seria o ponto de interação π - π com a parte benzilica do substrato. A interação entre a hidroxila do catalisador e o ânion da imina auxiliaria na formação do par iônico. Assim, apenas a face *si* do substrato estaria disponível para o ataque do agente alquilante. Cabe ressaltar que os autores relatam que, nesta reação, os sais de amônio clássicos não foram capazes de atuarem como catalisadores.



Esquema 9

É digno de nota que, em trabalho recente, Dehmlow e col.⁷⁸ prepararam o catalisador empregado por Eddine e Cerqaoui⁷⁷, definindo a estereoquímica do centro quaternário de amônio. Porém, ao efetuar as reações de metilação e etilação da benzilimina da benzofenona, utilizando tal catalisador, não observaram qualquer excesso enantiomérico. Estudando a velocidade de racemização da imina etilada nas condições da reação, os autores verificaram que a obtenção de excessos enantioméricos não seria possível já que a reação de alquilação é demasiadamente lenta frente à racemização. Em vista destes resultados, Dehmlow e col.⁷⁸ alertam para os riscos de se avaliarem excessos enantioméricos com base exclusivamente em medidas polarimétricas, que podem ser afetadas por impurezas opticamente ativas presentes em produtos inadequadamente purificados.

A atividade catalítica e de indução assimétrica dos sais de piridínio **20** a **29** (Figura 25), sintetizados a partir de aminoácidos e aminoálcoois quirais⁷⁹⁻⁸¹, foi investigada em reações de Michael e alquilações de metilenas ativas. Os sais de piridínio atuaram como catalisadores nas alquilações de cianoacetato de etila e fenilcianoacetato de etila com cloreto de benzila, e nas adições de cianoacetato de etila e nitrometano à chalcona, bem como de tiofenol à 2-cicloexenona, mas os produtos foram obtidos com baixos valores de pureza óptica^{80,81}.

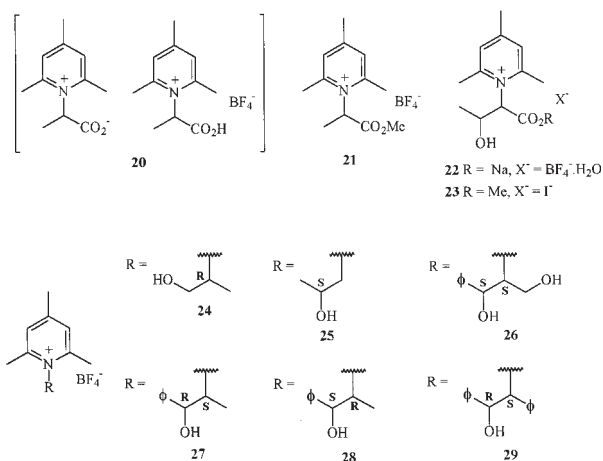


Figura 25. Sais de piridínio derivados de amino-ácidos e amino-álcoois.

É digno de nota que dentre os catalisadores sintetizados, **26** a **29** apresentam os requisitos básicos para uma associação efetiva com o substrato, quais sejam: a) uma hidroxila em posição β - com relação ao nitrogênio quaternário; b) dois carbonos quirais de configuração definida; c) grupamentos aromáticos capazes de interações π , que no caso do anel piridínico seriam muito favorecidas pelo seu caráter elétron-deficiente.

Considerando a baixa capacidade de indução de assimetria observada para os catalisadores supra citados, buscou-se uma possível explicação na conformação preferencial adotada pelos sais de piridínio **26** a **29**. De fato, experimentos de RMN de ¹H (NOE-diff) demonstraram que a conformação fechada (II) é característica para as estruturas **28** e **29**, conformação esta desfavorável a interações do tipo π com o substrato, indispensáveis para a esperada estereosseletividade (Figuras 26 e 27).

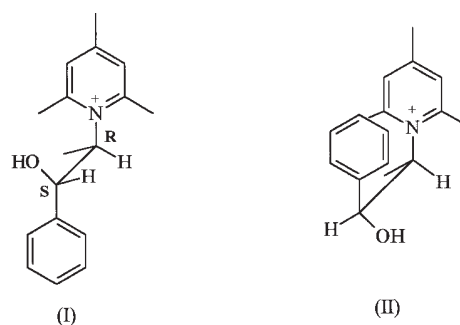


Figura 26. Conformação estendida (I) e fechada (II) para o sal de piridínio **28**.

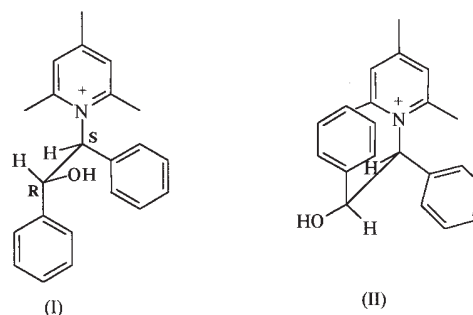
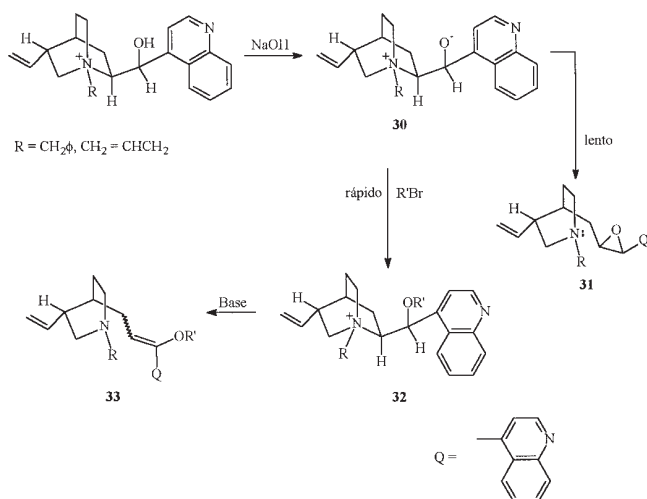


Figura 27. Conformação estendida (I) e fechada (II) para o sal de piridínio **29**.

Foi também ressaltado que, embora o sal **26** adote preferencialmente a conformação estendida, a existência de dois grupos hidroxila, formadores de ligação de hidrogênio, torna este tipo de interação pouco seletiva⁸¹.

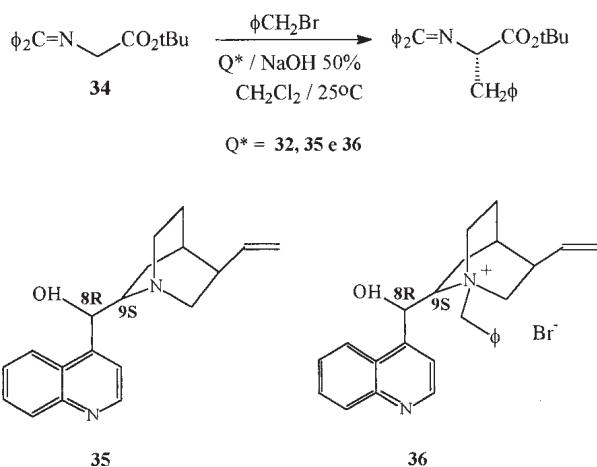
Recentemente, O'Donnell e col.⁸² questionaram a importância do grupo β -hidroxiamônio de catalisadores derivados de cinchonina e cinchonidina na indução da atividade óptica e propuseram a formação de novas espécies catalíticas durante a alquilação de iminas por haletos de alquila. De acordo com estes autores, em meio básico, o catalisador é desprotonado gerando o alcóxido **30**, que poderia decompor-se segundo dois caminhos diferentes: a) uma fragmentação lenta para formar o epóxido **31** ou b) uma alquilação rápida do oxigênio, seguida por uma eliminação de Hofmann conduzindo a **33** (Esquema 10).

Os autores aventaram a hipótese de a estrutura **32** ser a espécie cataliticamente ativa na reação de alquilação assimétrica da imina **34**, já que o alcóxido **30** é uma base suficientemente forte para provocar a racemização da imina formada. Considerando que em presença de haletos de alquila não ocorreu racemização, deve ocorrer a alquilação do oxigênio do catalisador.



Esquema 10

Para testar esta hipótese, o catalisador **32** foi preparado independentemente e testado na benzilação do glicinato **34** (Esquema 11). O excesso enantiomérico obtido nesta reação (e.e. = 60%) foi comparável ao das alquilações em que foram utilizados a cinchonidina **35**, onde o sal quaternário seria gerado "in situ" pela reação com o brometo de benzila, e o brometo de N-benzil-cinchonidínio **36** (e. e. = 61 e 60%, respectivamente), o que forneceu evidências para a proposição de que a estrutura **32** seria o catalisador realmente ativo.



Esquema 11

O estudo realizado por O'Donnell e col.⁸² demonstrou a necessidade de uma reavaliação dos fatores responsáveis pela enantiosseletividade na CTF. Corey e col.^{83,84} e Lygo e Wainwright⁸⁵, independentemente, empregaram catalisadores baseados em alcalóides da cinchona, caracterizados pela presença, em sua estrutura, de um grupo 9-metilantracenila ligado ao átomo de nitrogênio.

Estes novos catalisadores têm sido empregados em reações de alquilação^{83,85} ou adições de Michael⁸⁴ com excelentes resultados, tanto em termos de rendimento como com relação a excessos enantioméricos (Quadro 2).

Considerando o átomo de nitrogênio do sal **37a** como o centro de um tetraedro (Figura 29), Corey e col.⁸³ atribuem a eficiência de tal catalisador, na indução de assimetria, ao fato de três das quatro faces tetraédricas estarem impedidas para a associação com o enolato. Assim, os grupos que as blindariam

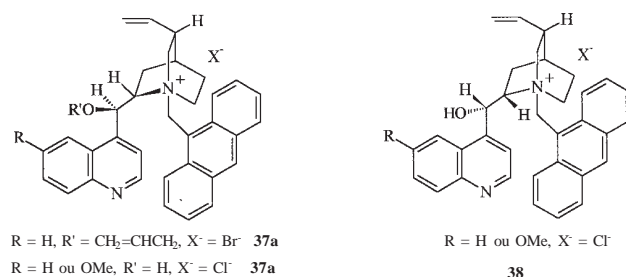


Figura 28. Novos catalisadores utilizados em CTF assimétrica.

seriam o grupo metilantracenila, a própria estrutura do anel quinuclidínico e por fim a hidroxila alquilada. De fato, a estrutura do sal p-nitrofenóxido de O(9)-alil-N-(9-metilantracenil)-cinchonidínio, determinada por Raio-X, revela que o contraíon se associa seletivamente pela quarta e única face livre.

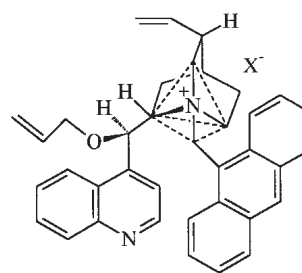


Figura 29. Brometo de O(9)-alil-N-(9-metilantracenil)-cinchonidínio.

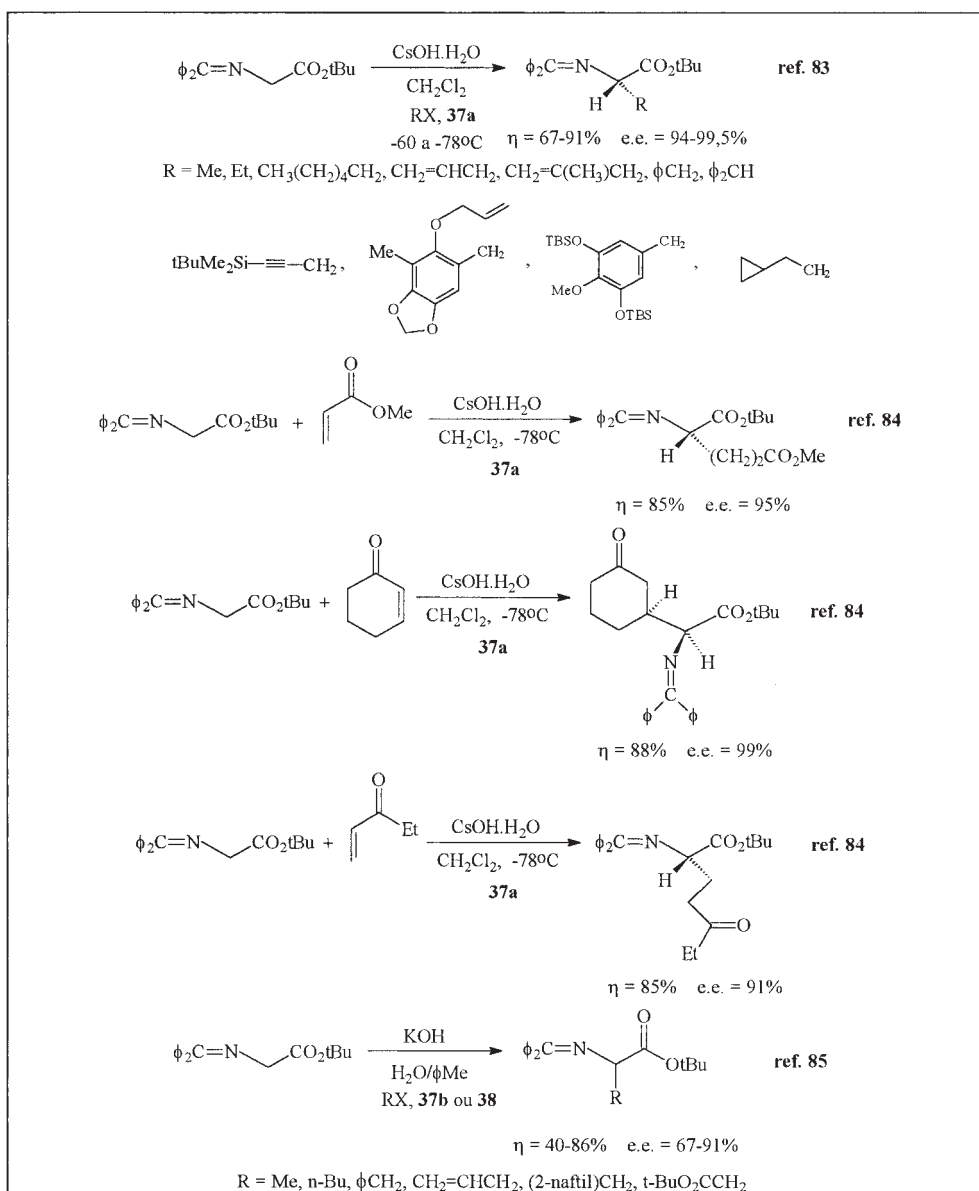
Apesar de Lygo e Wainwright⁸⁵ utilizarem os sais de amônio quaternário com a hidroxila não alquilada **37b** e **38**, comentam que esta alquilação do oxigênio pode ocorrer durante a reação e sugerem ser esta a forma ativa do catalisador.

De acordo com estes resultados, O'Donnell e col.⁸⁶ dividem os catalisadores quirais derivados dos alcalóides da cinchona em 3 gerações, baseando-se na presença ou não da hidroxila livre e no substituinte do nitrogênio quinuclidínico. Assim, os sais **14** e **15** são catalisadores de primeira geração, os sais análogos a **32** com o nitrogênio e oxigênio alquilados são os de segunda geração e aqueles alquilados no nitrogênio por um grupo antracenila, como **37** e **38**, são os de terceira geração.

Estes estudos mais recentes têm demonstrado que a presença de um grupo hidroxila livre em β ao nitrogênio quaternário não é um requisito estrutural necessário para a indução de assimetria, como anteriormente afirmado. Outrossim, um conjunto de fatores estéricos podem levar a uma enantiosseletividade facial do substrato, através da formação de um par iônico íntimo entre o catalisador e o substrato. Entretanto, apesar de todos os resultados de alto excesso enantiomérico obtidos até o momento com os catalisadores de terceira geração (quadro 2), uma generalização deste modelo depende da aplicação a um maior número de reações e substratos, pois algumas reações como a adição de N-acetamidomalonato de dietila à chalcona (figura 20) podem apresentar um comportamento diferenciado.

CONCLUSÃO

A catálise de transferência de fase está definitivamente incorporada ao arsenal de ferramentas sintéticas disponíveis em nossos dias. No entanto, a sua aplicação à síntese assimétrica, como técnica rotineira, ainda depende da elucidação definitiva do mecanismo de interação substrato/catalisador. A compreensão da relação entre a estrutura do catalisador e sua capacidade de indução de assimetria se constitui em um desafio de grande



Quadro 2. Algumas reações de CTF assimétrica utilizando os catalisadores **37** ou **38**.

interesse acadêmico e que, certamente, trará frutos importantes para o desenvolvimento da síntese orgânica.

REFERÊNCIAS

- Dehmlow, E. V.; Demhlow, S. S.; *Phase Transfer Catalysis*, VHC Publishers, New York, 3^a ed., 1993.
- Brändström, A.; Gustavii, K.; *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23, 1215.
- Brändström, A.; *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, 15, 267.
- Makosza, M.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4621.
- Makosza, M.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5489.
- Makosza, M.; *Tetrahedron Lett.* **1969**, 673.
- Makosza, M.; *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4659.
- Makosza, M.; Fedorynski, M.; *Pol. J. Chem.* **1996**, 70, 1093.
- Starks, C. M.; Napier, D. R.; French Patent 1, 573, 164 (1969); *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 115271.
- a) Starks, C. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195. b) Starks, C. M.; Owens, R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3613.
- Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M.; *Phase-Transfer Catalysis*, Chapman & Hall, New York, 1994.
- Jarousse, J.; *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* **1951**, 232, 1424.
- Freedman, H. H.; *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 857.
- Landini, D.; Maia, A.; Montanari, F.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 112.
- Makosza, M.; *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 439.
- Liotta, C.; Burgess, E. M.; Ray, C. C.; Black, E. D.; Fair, B. E.; *ACS Symp. Ser.* **1987**, 326, 15.
- Bram, G.; Sansoulet, J.; Galons, H.; Bensaid, Y.; Combet-Farnoux, C.; Miocque, M.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4601.
- Bram, G.; Sansoulet, J.; Galons, H.; Miocque, M.; *Synth. Commun.* **1988**, 18, 367.
- Bram, G.; Galons, H.; Combet-Farnoux, C.; Miocque, M.; *Pharmazie* **1987**, 42, 199.
- Tundo, P.; *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2048.
- Lang, E. S.; Comasseto, J. V.; *Quim. Nova* **1988**, 11, 238.
- a) Makosza, M.; Fedorynski, M.; *Adv. Catal.* **1987**, 35, 37 b) Keller, V. E.; *Compendium of Phase-Transfer Reactions and Related Synthetic Methods* 1979, Fluka AG. c) Montanari, F.; Landini, D.; Rolla, F.; *Topics in Current Chemistry* **1982**, 101, 147.

23. Golderg, Y.; *Phase Transfer Catalysis: Selected Problems and Applications*, Gordon and Breach Science Publ., Amsterdam, 2^a ed, 1992.
24. Clark, J. H.; Boechat, N.; *Chem. Ind.* **1991**, 436.
25. Huang, J.; Huang, Y.; *J. Organomet. Chem.* **1991**, 414, 49.
26. Kondo, S.; Takeda, Y.; Tsuda, K.; *Synthesis* **1988**, 403.
27. Kondo, S.; Shibuta, A.; Kunisada, H.; Yuki, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 2555.
28. Pedersen, C. J.; Frensdorff, H. K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 16.
29. Durst, H. D.; *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2421.
30. Kimura, Y.; Kirszenstejn, P.; Regen, S. L.; *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 385.
31. Bose, A. K.; Mangiaracina, P.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2503.
32. Akabori, S.; Ohtomi, M.; Yatabe, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1463.
33. Barak, G.; Sasson, Y.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 584.
34. Safi, M.; Sinou, D.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2025.
35. Mathias, L. J.; Vaidya, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1093.
36. Fife, W. K.; Xin, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1278.
37. Montanari, F.; Landini, D.; Maia, A.; Quici, S.; Anelli, P. L.; *ACS Symp. Ser.* **1987**, 326, 54.
38. a) Tundo, P.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 641
b) Tundo, P.; Venturello, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6606.
39. Mason, D.; Magdassi, S.; Sasson, Y.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7229.
40. Chiellini, E.; Solaro, R.; D'Antone, S.; *Makromol. Chem.* **1977**, 178, 3165.
41. Mason, D.; Magdassi, S.; Sasson, Y.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7229.
42. Herriott, A. W.; Picker, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2345.
43. Tanaka, T.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1976**, 1259.
44. Harustiak, M.; Hronec, M.; Ilavaky, J.; Witek, S.; *Stud. Org. Chem.* **1988**, 35 (*Chem Heterocycl. Compd.*); *Chem. Abs.* **1989**, 110, 172760.
45. Kulic, J.; Adamek, M.; Zhivich, A. B.; Koldobskii, G. I.; Myznikov, Y. E.; *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1990**, 60, 2118.
46. Zhivich, A. B.; Myznikov, Y. E.; Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A.; *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1988**, 58, 1701.
47. a) Zwan, M. C. V.; Hartner, F. W.; *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2655
b) Normant, H.; Cuvigny, T.; Savignac, P.; *Synthesis* **1975**, 805
c) Gokel, G. W.; Garcia, B. J.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 20, 1743.
48. Garcia, B. J.; Leopold, A.; Gokel, G.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, 22, 2115.
49. Goldberg, Y.; Abele, E.; Bremanis, G.; Trapenciers, P.; Gaukhan, A.; Popelis, J.; Gomtsyan, A.; Kalvins, I.; Shymanska, M.; Lukevics, E.; *Tetrahedron* **1990**, 46, 1911.
50. Dehmlow, E. V.; Slopianka, M.; Heider, J.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2361.
51. Brunelle, D. J.; *ACS Symp. Ser.* **1987**, 326, 38.
52. Bhalerao, U. T.; Mathur, S. N.; Rao, S. N.; *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1645.
53. Dehmlow, E. V.; Fastabend, U.; *Synth. Commun.* **1993**, 23, 79.
54. Brunelle, D. J.; Haitko, D. A.; Barren, J. P.; Singh, S.; *Can. Pat. Appl. CA 2,034,435*, (1991); *Chem. Abs.* **1992**, 117, 26338.
55. a) Vorbrueggen, H.; Ger. Patent DE 3,733,471, (1989); *Chem. Abs.* **1990**, 112, 35686.
b) Singleton, D. A.; Eur. Pat. Appl. EP 126,950, (1984); *Chem. Abs.* **1985**, 102, 151217b.
56. Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, 108, 195.
57. Dehmlow, E. V.; Skeegers, A.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3875.
58. Juliá, S.; Ginebreda, A.; Guixer, J.; Masana, J.; Tomás, A.; Colonna, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 574.
59. Dehmlow, E. V.; Shing, P.; Heider, J.; *J. Chem. Res. (S)* **1981**, 292.
60. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Colonna, S.; *Chem. Ind.* **1980**, 238.
61. Colonna S.; Fornasier, R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1978**, 371.
62. Baba, N.; Oda, J.; Kawaguchi, M.; *Agric. Biol. Chem.* **1986**, 50, 3113.
63. Masui, M.; Ando, A.; Shiori, T.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2835.
64. Battacharya, A.; Dolling, U. H.; Grabowski, E. J. J.; Karady, S.; Reyan, K. M.; Weinstock, L. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 476.
65. O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353.
66. Conn, R. S. E.; Lovell, A. V.; Karady, S.; Weinstock, L. M.; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4710.
67. de Souza, J. A.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3183.
68. Dolling, U-H.; Davis, P.; Grabowski, J.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446.
69. Loupy, A.; Sansoulet, J.; Zarapucha, A.; Merienne, C.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 333.
70. Loupy, A.; Zarapucha, A.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 473.
71. a) de Mattos, M. C.; Marzorati, L.; Wladislaw, B.; Di Vitta, C.; *VII Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Rio de Janeiro, Brasil, 1996*, PS-133
b) de Mattos, M. C.; *Tese de Doutorado*, Instituto de Química, USP, S. Paulo, SP, 1996.
72. Saigo, K.; Koda, H.; Nohira, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52 (10), 3119.
73. McIntosh, J. M.; *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 2604.
74. Banfi, S.; Cinquini, M.; Colonna, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 1841.
75. Valli, V. L. K.; Sarma, G. V. M.; Choudary, B. M.; *Indian J. Chem. Sect. 29B* **1990**, 481.
76. Shi, M.; Masaki, Y.; *J. Chem. Research (S)* **1994**, 250.
77. Eddine, J. J.; Cherqaoui, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1225.
78. Dehmlow, E.V.; Klauk, R.; Düttmann, S.; Neumann, B.; Stammler, H-G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2235.
79. Di Vitta, P. B.; Lucchese, A. M.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Wladislaw, B.; *Resumos da 17^a Reunião Anual da SBQ*, Caxambu, Brasil, 1994, QO-89.
80. Lucchese, A. M.; Di Vitta, P. B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C.; Wladislaw, B.; *Resumos da 17^a Reunião Anual da SBQ*, Caxambu, Brasil, 1994, QO-91.
81. Lucchese, A. M.; *Tese de Doutorado*, Instituto de Química, USP, S. Paulo, SP, 1997.
82. O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffmann, J. C.; *Tetrahedron* **1994**, 50, 4507.
83. Corey, E.J.; Xu, F., Noe, M.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414.
84. Corey, E.J.; Noe, M.C., XU, F.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5347.
85. Lygo, B. e Wainwright, P.G.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 49, 8595.
86. O'Donnell, M. J.; Delgado, F; Pottorf, R. S.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 6347.