

ASPECTOS REGIO- E ESTEREOQUÍMICOS DA ADIÇÃO DE MICHAEL ASSIMÉTRICA VIA IMINAS QUIRAIS COM CENTROS ESTEREOGÊNICOS PRÉ-EXISTENTES

Rossana A. Schenato

Faculdade de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 6681, 90619-900 Porto Alegre - RS
 Éverton M. dos Santos, Beatriz S. M. Tenius e Eduardo R. de Oliveira*

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, CP 15003, 91501-970 Porto Alegre - RS

Recebido em 20/8/02; aceito em 21/2/03

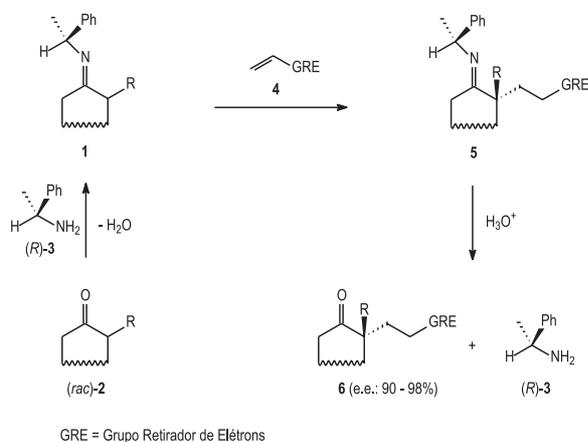
REGIO- AND STEREOCHEMICAL ASPECTS OF THE ASYMMETRIC MICHAEL ADDITION USING CHIRAL IMINES BEARING A RESIDENT STEREOGENIC CENTER. The asymmetric Michael addition reactions using chiral imines, under neutral conditions (deracemizing alkylation process), constitute one of the main methods for the stereocontrolled elaboration of quaternary carbon centers. This protocol is based on the conjugate addition of secondary chiral enamines to electron-deficient alkenes. The focus of this report deals with the discussion of regio- and stereochemical aspects of the deracemizing alkylation process concerning enamines bearing a resident chiral center.

Keywords: deracemizing alkylation process; chiral imines; transmission of chirality.

INTRODUÇÃO

A reação de Michael assimétrica via iminas quirais, também conhecida por *alquilação desracemizante*, foi descrita em 1985 por d'Angelo e Pfau e tornou-se uma das metodologias mais empregadas na elaboração estereoccontrolada de centros carbônicos quaternários¹. Esta reação está fundamentada na adição conjugada de iminas quirais a alquenos eletronicamente deficientes. Os aspectos sintéticos e mecanísticos desta metodologia estão revisados em excelentes manuscritos²⁻⁴.

Iminas quirais do tipo **1** obtidas a partir de ciclanonas 2-substituídas racêmicas **2** e da 1-feniletilamina opticamente ativa (**3**) reagem, sob condições neutras, com aceptores de Michael **4** produzindo adutos, como **5**, com alto grau de regio- e estereosseletividade. A hidrólise destes adutos conduz a ciclanonas 2,2-dissubstituídas **6**, com a recuperação do auxiliar quiral **3** (sem perda da atividade óptica, podendo ser reaproveitado após simples purificação) (Esquema 1)².



Esquema 1. Alquilação desracemizante de uma ciclanona 2-substituída 2 racêmica

A reação de alquilação desracemizante pode ser estendida a uma grande variedade de ciclanonas⁵⁻⁸ e aceptores de Michael (vinilcetonas¹, anidrido maleico⁴, acrilamidas⁴, acrilatos⁶, acrilonitrilas^{7,8}, nitroalquenos⁹, vinilsulfonas¹⁰, etc.) e tem sido utilizada por nós¹¹ e por vários outros grupos de pesquisa na síntese de produtos naturais, entre os quais estão terpenos, esteróides, alcalóides, etc.^{3,10-14}.

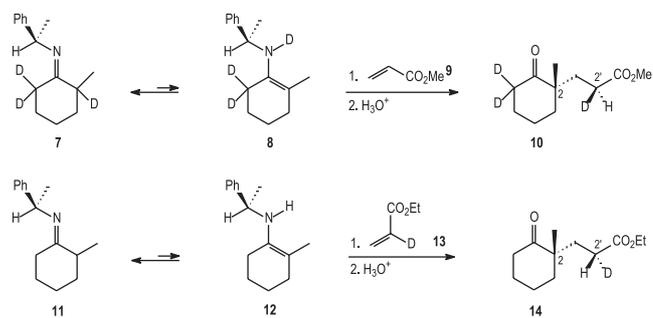
ASPECTOS MECANÍSTICOS

Os aspectos mecanísticos desta reação de Michael podem ser racionalizados da seguinte maneira: i) a espécie nucleofílica, envolvida neste processo, é a enamina secundária mais substituída que está em equilíbrio tautomérico com a imina **1** e ii) fortes evidências indicam um estado de transição cíclico e com a transferência concertada do hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio, da enamina secundária, à posição α -GRE do alqueno eletrofílico²⁻⁴.

Algumas experiências com materiais de partida deuterados confirmam estas considerações¹⁵. Por exemplo, a adição da imina deuterada **7**, derivada da (*R*)-1-feniletilamina (**3**), ao acrilato de metila (**9**) produz, após hidrólise, o aduto (*2S,2'S*)-**10**, contendo o átomo de deutério na posição α -carboxila. O controle absoluto da configuração de C-2' estabelece que o átomo de deutério é transferido do nitrogênio da enamina para o C- α éster, de forma concertada à formação da ligação C-C e com a aproximação *endo* entre as espécies reagentes (Figura 1a). Da mesma forma, a adição da imina **11** ao 2-deuteroacrilato de etila (**13**) conduz ao aduto deuterado (*2S,2'R*)-**14**, que difere do aduto **10** somente na configuração do centro estereogênico C-2' (Esquema 2).

Em geral, esta adição de Michael apresenta alta regioseletividade, de forma que a alquilação ocorre, predominantemente, na posição α mais substituída da imina. A razão se encontra no equilíbrio tautomérico entre a imina quiral **1** e as duas enaminas secundárias **15** e **16** representadas pelos seus confôrmeros mais estáveis, de forma a minimizar a tensão alílica A^{1,3}. Na enamina mais substituída **15**, a ligação N-H está *sin* à ligação dupla da enamina e, conseqüentemente, a transferência interna e concertada do hidrogênio é facilitada. Entretanto, na enamina menos substituída **16** esta transferência concertada não ocorre, devido à geometria da ligação N-H estar *anti* à ligação dupla desta enamina (Esquema 3)²⁻⁴.

*e-mail: eroliv@iq.ufrgs.br



Esquema 2. Alquilação desracemizante empregando os precursores deuterados **7** e **11**

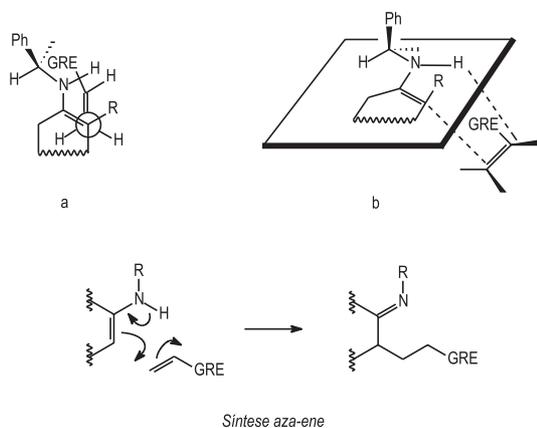
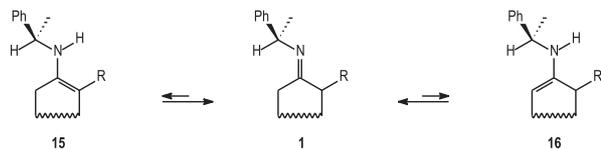


Figura 1. (a) aproximação endo-sin entre as espécies reagentes e (b) estado de transição cíclico tipo síntese aza-ene



Esquema 3. Equilíbrio tautomérico imina **1** – enaminas **15** e **16**

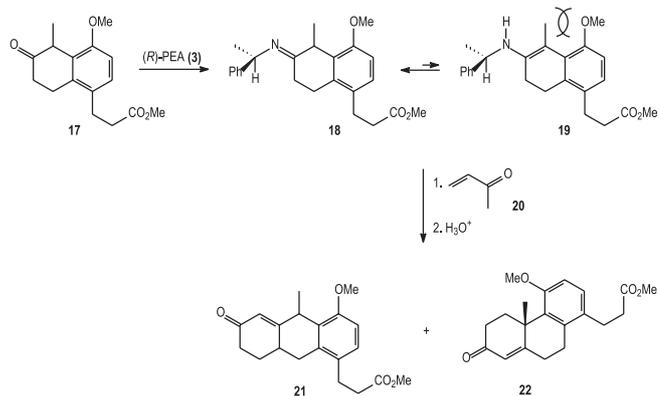
Portanto, a adição de iminas quirais a alquenos eletrofílicos se dá por aproximação *endo* – *sin* entre as espécies reagentes (Figura 1a) e, de acordo com d'Angelo, com estado de transição cíclico, característico de uma reação *aza-ene*, onde há a transferência concertada do próton do nitrogênio da enamina secundária ao aceptor de Michael (Figura 1b)². Ainda, o processo de alquilação ocorre na face π menos impedida (*anti* ao substituinte fenila)²⁻⁴, no rotâmero mais estável da enamina secundária – proposição baseada em cálculos *ab initio* realizados por Sevin e colaboradores, empregando as espécies vinilamina e propenal como modelos¹⁶. Em trabalho posterior¹⁷, utilizando cálculos semi-empíricos e *ab initio* em vinilaminas mais complexas, concluiu-se que a piramidalização do átomo de nitrogênio da enamina quiral, comprovada experimentalmente por cristalografia¹⁸, é um fator que dificulta a adoção de um modelo teórico que explique adequadamente a estereosseletividade observada na reação de alquilação desracemizante. De qualquer forma, a proposição do modelo compacto (Figura 1) é favorecida, considerando a facilidade de transferência interna do hidrogênio da enamina ao aceptor de Michael.

Considerações regioquímicas

A adição de Michael de iminas a alquenos eletrofílicos normalmente ocorre, com boa regioseletividade, na posição α mais substituída da imina quiral. Entretanto, há casos onde se observa a perda parcial ou a inversão completa da regioquímica^{2,9,19}.

A perda da regioquímica na adição de Michael via iminas quirais tem sido observada em várias situações. A literatura registra que interações estéricas fortes, na enamina secundária mais substituída, podem induzir à perda, ou mesmo à inversão, da regioseletividade. No entanto, há casos em que mesmo o aceptor de Michael, ou o auxiliar quiral, são suficientes para provocar este resultado regioquímico².

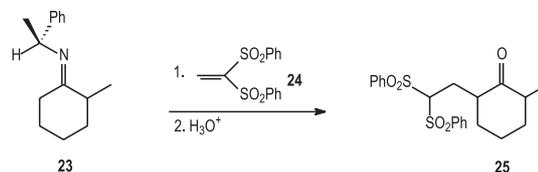
A perda do controle regioquímico foi observada na adição de Michael da imina **18**, obtida a partir da tetralona **17** e da (*R*)-PEA (**3**), à metilvinilcetona (**20**). A reação conduz à mistura 1:1 dos compostos **21** e (*S*)-**22** (88% e.e.), com rendimento total de 50% (Esquema 4)²⁰. A fenantrona **22** é oriunda da alquilação da enamina **19**, desfavorecida devido à interação alílica A^{1,3} e a enona **21** é derivada da alquilação da enamina menos substituída, regioisomérica de **19**.



Esquema 4. Adição de Michael da imina **18** à metilvinilcetona (**20**)

A perda da regioseletividade, nesta reação, está relacionada a interações estéricas fortes na enamina secundária mais substituída **19**, que desestabiliza este tautômero, induzindo a adição via enamina secundária menos substituída. Esta explicação pode ser confirmada através da reação de alquilação desracemizante do análogo desmetoxilado de **17**, onde a adição de Michael da sua enamina secundária à metilvinilcetona leva, exclusivamente, ao aduto quaternário²⁰.

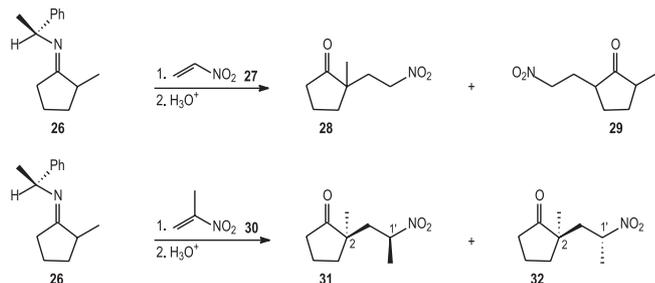
Entretanto, foi verificado que a adição de Michael da imina **23**, derivada da (*S*)-PEA (**3**), ao 1,1-bis-fenilsulfonileno (**24**) ocorre com inversão total de regioseletividade. Esta reação produz somente o aduto terciário **25**, como mistura de diastereoisômeros (Esquema 5)²¹.



Esquema 5. Adição de Michael da imina **23** ao 1,1-bis-fenilsulfonileno (**24**)

A adição da imina (*S*)-**26**, preparada a partir da 2-metilclopentanona racêmica e da (*S*)-PEA (**3**), ao nitroeteno (**27**) produz a mistura 1:1 dos regioisômeros **28** e **29**, como mistura de

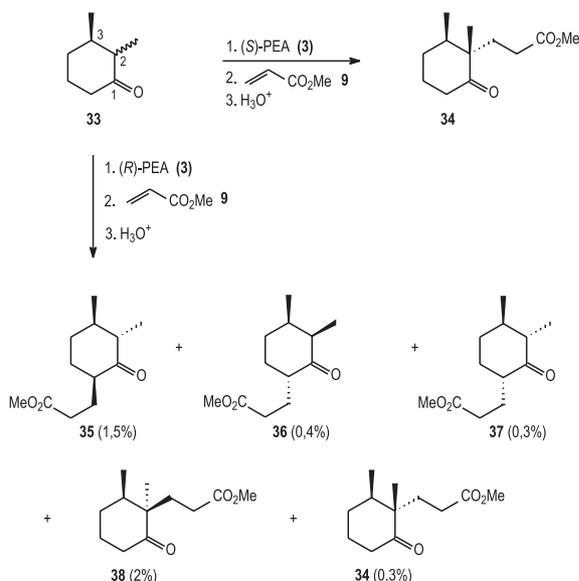
diastereoisômeros. Entretanto, a adição de Michael da imina (*S*)-**26** ao acceptor 2-nitropropeno (**30**) é altamente regioseletiva, produzindo somente os adutos quaternários (*2R,1'S*)-**31** e (*2R,1'R*)-**32**, na proporção de 9:1 (Esquema 6)⁹.



Esquema 6. Adição de Michael da imina (*S*)-**26** ao nitroeteno (**27**) e ao 2-nitropropeno (**30**)

Os autores não esclarecem estes resultados, porém verifica-se que a perda da regioseletividade nestas reações ocorre devido à utilização de eletrófilos muito reativos, como **24** e **27**.

Há na literatura, um trabalho referente à alquilação via imina quirais, da (*3R*)-2,3-dimetilcicloexanona (**33**), empregando o acceptor acrilato de metila (**9**), que apresenta um curso regioquímico diferente do normalmente observado para este acceptor²². Neste trabalho, a imina derivada da (*S*)-PEA, reage com o acrilato de metila (**9**) produzindo apenas o cetoéster **34**, com 59% de rendimento (Esquema 7). No entanto, a adição da imina derivada da (*R*)-PEA (**3**) ao acrilato de metila conduziu aos adutos **35** (0,3%), **36** (1,5%), **37** (0,4%) e **38** (2%), com baixa conversão e perda de regio- e estereosseletividade. Tais compostos foram somente separados através de HPLC²².

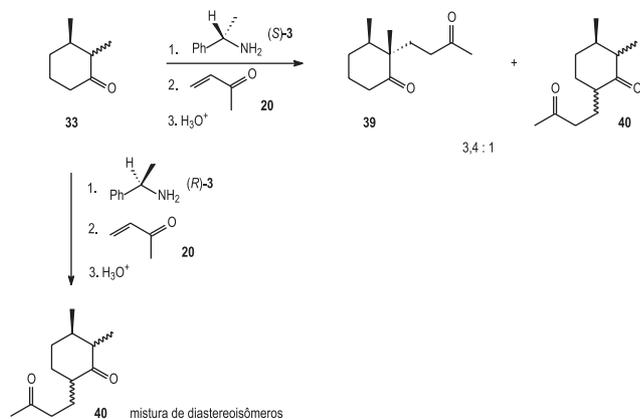


Esquema 7. Alquilação da (*3R*)-2,3-dimetilcicloexanona (**33**) empregando o acceptor de Michael acrilato de metila (**9**) e os auxiliares quirais (*S*)- e (*R*)-PEA (**3**)

Segundo o autor, a adição da imina derivada da cetona **33** e da (*S*)-PEA (**3**) ao acrilato de metila (**9**) corresponderia a uma situação “matched” de dupla indução assimétrica²³, onde há a formação de um único aduto de Michael – o cetoéster **34**. Entretanto, a adição da imina derivada da cetona **33** e da (*R*)-PEA (**3**) ao acrilato resultaria

num caso “mismatched”, onde o estado de transição não favoreceria a reação desejada. Este fenômeno foi interpretado pelo autor como sendo causado por interações não ligantes, no estado de transição, entre as espécies acrilato de metila, feniletilamina quirais e substituinte Me-3 do anel cicloexano²², que são mais claramente entendidas analisando-se o Modelo de Houk (ver adiante).

Resultados recentes, obtidos por nosso grupo de pesquisa²⁴, relacionados à reação de alquilação desracemizante da (*3R*)-2,3-dimetilcicloexanona (**33**) demonstraram que, na presença do auxiliar quirais (*S*)-PEA (**3**) e do acceptor metilvinilcetona (**20**), se produzia a mistura dos adutos quaternário (**39**) e terciários (**40**), na proporção de 3,4:1 e com 69% de rendimento, enquanto que, na presença do enantiômero (*R*)-PEA (**3**), se produzia, somente, a mistura diastereoisomérica dos adutos terciários **40**, com 50% de rendimento (Esquema 8).



Esquema 8. Reação de alquilação da (*3R*)-2,3-dimetilcicloexanona (**33**), empregando o acceptor metilvinilcetona (**20**) e os auxiliares quirais (*S*)- e (*R*)-PEA (**3**)

Estes resultados, referentes à adição de Michael assimétrica da imina derivada da (*3R*)-2,3-dimetilcicloexanona (**33**) aos aceptores metilvinilcetona (**20**) ou acrilato de metila (**9**) (eletrófilos que normalmente conduzem à regio- e estereosseletividade altas), indicam que a presença de um centro estereogênico pré-existente na enamina de partida conduz a uma perda de regioseletividade, devido a efeitos de ordem conformacional no ciclo e a fatores de ordem estereoeletrônica no estado de transição que não estavam previstos nos modelos clássicos desta reação²⁻⁴.

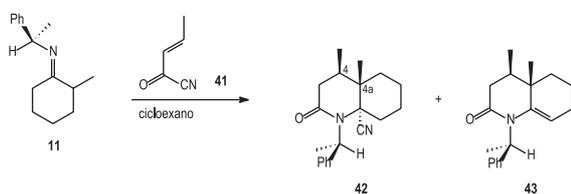
Considerações estereoquímicas

A estereoquímica da adição de iminas quirais a alquenos eletrofílicos, segundo d’Angelo, está de acordo com o ataque do conformero mais estável do tautômero enamina secundária, pela face π oposta ao substituinte fenila. O estado de transição desta reação é cíclico e a aproximação entre as espécies reagentes é *endo-sin*, permitindo a transferência interna e concertada de hidrogênio^{2-4,16}.

Por exemplo, a adição da imina **11**, derivada da (*R*)-PEA (**3**), ao cianeto de crotonila (**41**) produz a mistura das lactamas bicíclicas **42** e **43**, cujos substituintes Me-4 e Me-4a estão em estereoquímica *cis* (Esquema 9)²⁵.

Este resultado sugere que a reação procede via estado de transição cíclico, tipo cadeira, representado por **44**, com a aproximação *endo* e arranjo “gauche” (*sinclinal*) entre as espécies reagentes, de acordo com a projeção de Newman **45** (Figura 2)²⁵.

A transferência interna de próton, que acompanha a reação de



Esquema 9. Adição de Michael da imina **11** ao cianeto de crotonila (**41**)

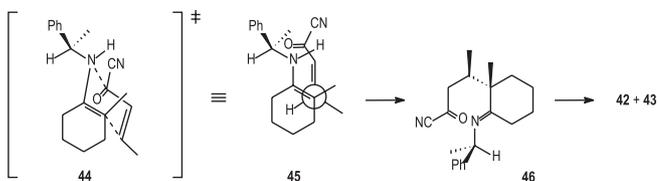
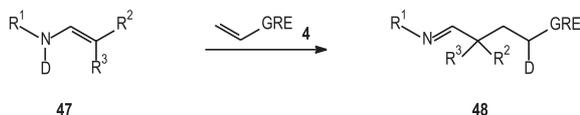


Figura 2. Estereoquímica da adição de Michael da imina **11** ao cianeto de crotonila (**41**)

alquilação desracemizante, foi estabelecida a partir dos resultados de De Jeso e Pommier²⁶, onde a adição de enaminas deuteradas do tipo **47** a alquenos eletrofílicos produz os adutos **48**, cujo átomo de deutério encontra-se somente em posição α -GRE (Esquema 10). Esta tendência foi confirmada através de resultados obtidos com reagentes deuterados, conforme descrito anteriormente (Esquema 2)¹⁵.



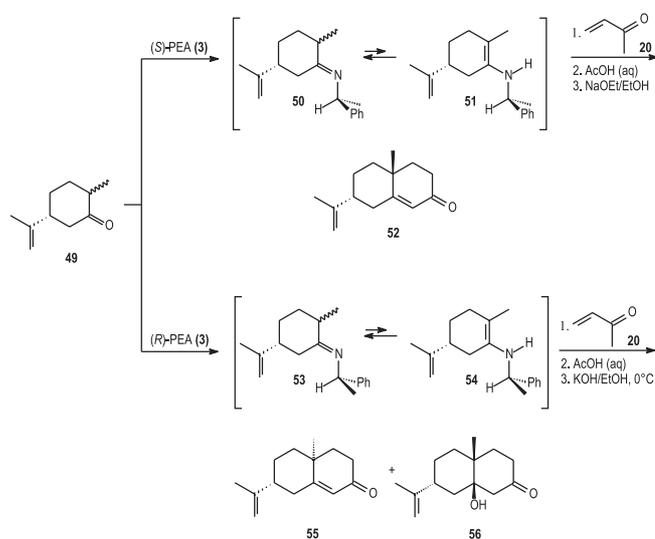
Esquema 10. Adição de uma enamina deuterada, tipo **47** a um alqueno eletrofílico, como **4**

Resultados anteriores, obtidos por nosso grupo de pesquisa, relacionados à alquilação da (*R*)-diidrocarvona (**49**), evidenciaram que um centro estereogênico residual, presente no ciclo da enamina, é capaz de modificar radicalmente o curso estereoquímico desta reação²⁷.

A adição de Michael das iminas quirais **50** e **53**, ambas obtidas com rendimento de 89% a partir da (*R*)-diidrocarvona (**49**) e dos auxiliares (*S*)- e (*R*)-PEA (**3**), à metilvinilcetona (**20**) conduziu ao primeiro caso observado de dupla indução assimétrica para a reação de alquilação via iminas quirais²⁷. Numa situação “matched”, a enamina **51** conduz, após alquilação, hidrólise e aldolização (NaOEt/EtOH) do aduto de Michael, à octalona *trans*-dissubstituída **52**, com e.d.>95% e rendimento de 72%. Entretanto, de acordo com a situação “mismatched”, a enamina **54** produz, após alquilação, hidrólise e cuidadosa aldolização (KOH/EtOH, 0 °C) do respectivo aduto de Michael, a mistura octalona *cis* **55** (52%) e β -hidróxicetona **56** (14%), facilmente separáveis por cromatografia (Esquema 11).

Tal perda de estereosseletividade, igualmente, deve ser causada por efeitos conformacionais e fatores de ordem estereoeletrônica no estado de transição, não previstos anteriormente.

Este caso “mismatched” permitiu a obtenção da octalona *cis*-dissubstituída **55**, de forma bastante eficiente se comparada com a literatura²⁸⁻³³. Como este intermediário sintético é de grande importância na preparação de sesquiterpenos eudesmanos, esta metodologia tem sido empregada por nosso grupo de pesquisa¹¹, e também por outros grupos^{13,14,34-38}, na síntese de diversos produtos naturais com estas características estruturais.



Esquema 11. Alquilação da (*R*)-diidrocarvona (**49**), empregando o aceptor metilvinilcetona (**20**) e os auxiliares quirais (*S*)- e (*R*)-PEA (**3**)

Considerações sobre o estado de transição

Cálculos *ab initio* SCF-CI MO, referentes à adição de Michael da vinilamina ao propenal, evidenciaram que o estado de transição energeticamente favorecido é o de geometria cadeira **57** (Figura 3)¹⁶. Nesta geometria, há a estabilização extra do sistema devido a interações orbitais entre o HOMO do doador (enamina) e o LUMO do aceptor (propenal). Ainda, os orbitais do nitrogênio e da carbonila interagem de forma ligante observando-se, inclusive, a atração secundária entre o oxigênio do propenal e C-1 da enamina, garantindo assim a aproximação *endo* entre as espécies reagentes (a energia da geometria cadeira é cerca de 4 kcal/mol menor que a energia da geometria barco **58**)¹⁶. A transferência interna do hidrogênio da enamina para C-2 do propenal é facilitada, pois estes sítios estão próximos entre si. Esta transferência ocorre de forma mais ou menos concertada ao passo de adição, a fim de evitar, na medida do possível, o estado de transição *zwitteriônico* **60**, que é energeticamente muito desfavorável. Portanto, a transferência concertada de hidrogênio não poderá ocorrer na geometria *anti* **59**, ainda que esta apresente a menor energia, pois será induzida a formação do intermediário **60** (Figura 3). Resultados semelhantes estão descritos para a reação da vinilamina com formaldeído³⁹.

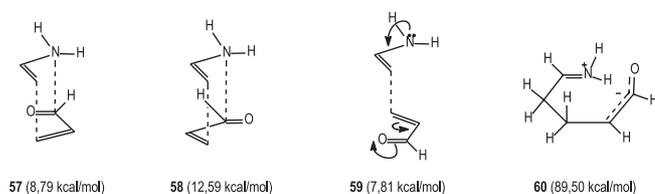


Figura 3. Energias, referentes às espécies vinilamina e propenal à distância infinita, nas principais geometrias no estado de transição

Modelo de Houk para a indução assimétrica

A indução assimétrica na reação de alquilação desracemizante, segundo Houk, está relacionada à *transmissão conformacional da quiralidade* (que se dá através do esqueleto do cicloalqueno) e não através do ataque *anti* ao grupo fenila⁴⁰. Houk, através de cálculos *ab initio* RHF (restrição Hartree-Fock) – 6-31G*, concluiu que as espécies (*N*-metilamino)etileno e acrilonitrila produzem um intermediário

rio *zwitteriônico* após a adição de Michael e, da mesma forma que Sevin¹⁶, via aproximação *sin* entre as espécies reagentes, devido à atração eletrostática entre os sítios carregados.

Ainda, a reação entre o (*N*-metilamino)cicloexeno e a acrilonitrila apresenta dois estados de transição *sin*: **61** e **62**, cujos comprimentos de ligação C-C, em formação, são 1,872 e 1,846 Å – valores típicos para reações que produzem intermediários *zwitteriônicos* (Figura 4). Para a meia-cadeira do (*N*-metilamino)cicloexeno, o ataque axial **61** é 2 kcal/mol mais estável que o ataque equatorial **62**. A preferência pelo ataque axial em cicloexenos, enolatos e compostos similares é interpretada em função da tensão torcional. De acordo com a alquilação de enolatos e enóis, o ataque axial (estereoeletronicamente favorecido) passa por um estado de transição cadeira, ao passo que o ataque equatorial conduz a um complexo ativado tipo barco torcido⁴⁰⁻⁴².

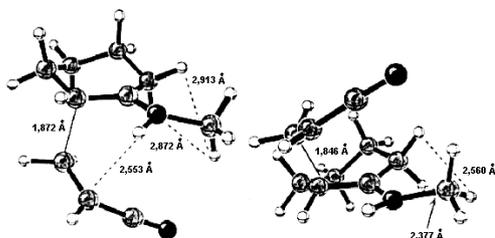


Figura 4. Estados de transição **61** (à esquerda) e **62** (à direita) – ataques axial e equatorial, na adição de Michael do (*N*-metilamino)cicloexeno à acrilonitrila. Reproduzido da ref. 40, com permissão da American Chemical Society

Para um aminocicloexeno aquiral, os dois conformêros meia-cadeiras são enantioméricos e iguais em energia, de forma que o ataque axial, em cada um deles, é igualmente provável. Entretanto, na presença de um substituinte quiral, os dois conformêros são diastereoisoméricos e, conseqüentemente, um deles pode predominar⁴⁰.

A análise conformacional dos enaminoésteres **63** e **64** não é realizada através de método *ab initio*, devido ao número de átomos pertencente ao sistema. Assim, cálculos MM2 destas duas meia-cadeiras diastereoisoméricas demonstram que o conformêro **63** é 0,8 kcal/mol mais estável que o **64**, devido a interações não ligantes menos efetivas no primeiro (Figura 5). Portanto, o ataque axial neste conformêro é favorecido por um valor estimado de 1 kcal/mol, em relação ao ataque na face oposta (resultados de barreira energética, obtidos através de mecânica molecular). Esta diferença de energia produz a razão estereoisomérica de 90:10, normalmente observada em reações de alquilação desracemizante. Ainda, a posição preferencial do grupo PEA não é aquela predita pelo modelo de Sevin¹⁶ e sim, a que induz o hidrogênio do auxiliar quiral a se orientar, em direção ao anel cicloexeno, para produzir as distâncias H-H de acordo com a figura abaixo (Figura 5)⁴⁰.

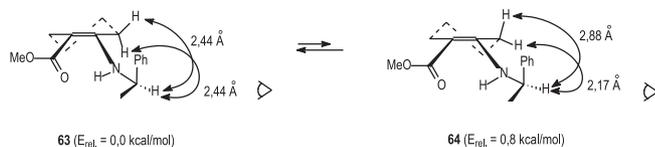


Figura 5. Conformêros cadeira-torcidas **63** e **64**

A transmissão conformacional da quiralidade fornece um modelo geral para a alta estereosseletividade obtida nas reações de

alquilação desracemizante e, portanto, permite a explicação dos resultados regio- e estereoquímicos anômalos, como os apresentados anteriormente. O modelo de Houk leva em consideração os efeitos conformacionais no ciclo da enamina, evidentemente relevantes na presença de substituintes de anel.

Os conformêros **65** e **66**, correspondentes à orientação da fenila em relação ao anel cicloexeno de uma enamina, possuem diferentes energias, sendo a primeira a mais estável termodinamicamente (Figura 6)⁴⁰.

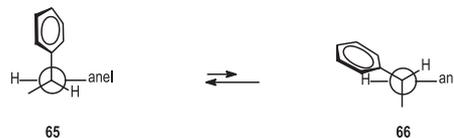


Figura 6. Conformêros **65** (majoritário) e **66** (minoritário)

De acordo com as estruturas acima, verifica-se o porquê da não variação do excesso enantiomérico quando se substitui a fenila ou a metila por grupos mais volumosos, como o naftaleno ou a isopropila². Segundo Houk, as interações estéricas entre o substituinte aromático e o eletrófilo não correspondem à maior fonte de indução, considerando que o ataque axial, mais favorecido, se dá pela face oposta àquela onde se encontra o grupo fenila. Da mesma forma que, a substituição de metila por isopropila não afeta a seletividade da reação, porque não há alteração na conformação preferencial **65**. O substituinte fenila permanece perpendicular ao anel e a diferença de energia entre os conformêros **65** e **66** continua sendo a mesma. Entretanto, observa-se uma queda acentuada na estereosseletividade da reação (45% e.e.), quando se substitui a fenila por cicloexila ou norbonila². Neste caso, os conformêros **65** e **66** apresentariam energias quase idênticas⁴⁰.

Um aspecto importante nos resultados de Houk⁴⁰, apresentados nas figuras 5 e 6, é que os cálculos de mecânica molecular são realizados com enaminoésteres e não com enaminas. A extensão da conjugação em enaminoésteres conduz à hibridização sp^2 do átomo de nitrogênio, simplificando os cálculos. Entretanto, esta não é a real situação quando se emprega enaminas, pois a geometria do átomo de nitrogênio é piramidal, comprovada através de dados experimentais¹⁸, tornando os cálculos muito mais complexos¹⁷. Portanto, ainda que o modelo de Houk corresponda a uma generalização consistente na descrição da reação de Michael com enaminas substituídas, na medida em que é o único modelo a discutir aspectos de ordem conformacional e, portanto, preferências estereoeletrônicas de ataque, ele não é capaz de fornecer uma descrição mais precisa da conformação ao redor da ligação N-C*, visto que desconsidera a hibridização sp^3 do átomo de nitrogênio.

Modelo de Tran Huu Dau e d'Angelo para a indução assimétrica

Há outro estudo teórico, realizado por Tran Huu Dau e d'Angelo, que inclui cálculos de modelagem molecular relacionados à discriminação π -facial de enaminoacetona quirais, em relação à adição de acrilato de metila⁴³. Neste trabalho, o anel cicloexeno da enamina, conformacionalmente flexível, foi substituído pelo anel ciclopenteno que é planar. Conseqüentemente, a discriminação π -facial da enamina é governada apenas pelo substituinte quiral da espécie enaminoacetona. Sabe-se que enaminas apresentam geometria tetraédrica para o átomo de nitrogênio¹⁸, o que dificulta os cálculos de modelagem molecular¹⁷. No entanto, em enaminoacetona o nitrogênio assume geometria planar, devido ao efeito de conjugação com o grupo carbonila, reduzindo um grau de liberdade da molécula.

As estruturas dos estados de transição, geradas pela adição do acrilato de metila à enaminoacetona **67**, foram investigadas através de cálculos semi-empíricos AM1 (MOPAC-RHF). Os resultados para as duas estruturas diastereoisoméricas (aproximações às faces *Re* e *Si* de C-1), a 3 Å, evidenciaram que, quando o acrilato de metila se aproxima pela face *Re* de C-1 (levando à formação do diastereoisômero majoritário), o rotâmetro de menor energia da enaminoacetona apresenta um ângulo diedro (C2-N-C7-C9) $\theta = 60^\circ$. Entretanto, se o acrilato de metila se aproxima pela face *Si* de C-1 (levando à formação do diastereoisômero minoritário), o mínimo de energia corresponde a $\theta = 180^\circ$, de forma que, para minimizar as interações estéricas, a fenila é empurrada para fora da sua posição mais estável (Figura 7)⁴³.

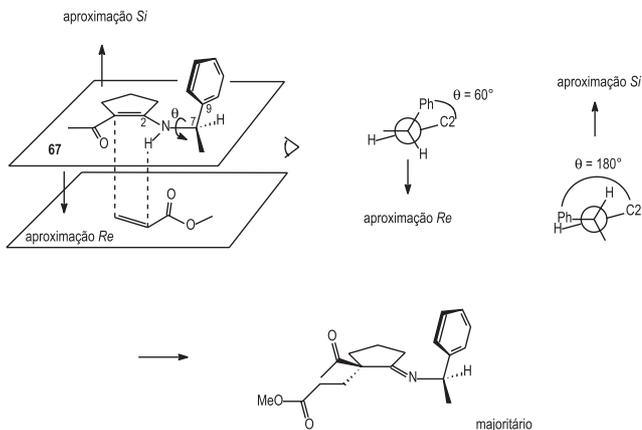


Figura 7. Aproximações *Re* e *Si* entre o acrilato de metila e a enaminoacetona **67**

Portanto, entre as duas estruturas diastereoisoméricas, à distância de 3 Å, a preferência conformacional produz a diferença de energia de $-0,9$ kcal/mol, na medida em que o ângulo diedro $\theta = 60^\circ$ se assemelha muito ao obtido na forma cristalina ($\theta = 81^\circ$)⁴⁴. As entalpias de formação das estruturas no estado de transição e a energia de ativação da reação correspondente estão resumidas na Tabela 1. A partir de cálculos AM1, as diferenças em energia, para **67**, entre as duas estruturas de transição propostas, $\Delta H_{Re}^\ddagger - \Delta H_{Si}^\ddagger = -2,2$ kcal/mol, concordam com os resultados experimentais de 95% de e.d..

A repulsão entre **67** e o acrilato de metila, na face *Si*, é mais intensa que na face *Re* ($\Delta H_{Si} - \Delta H_{Re} = 0,9$ kcal/mol), devido a interações não ligantes. A otimização, por AM1, dos estados de transição para as aproximações *Re* e *Si* indica que fatores estéricos governam a geometria destas estruturas de transição (Figura 8). As interações relacionadas ao grupo PEA, nas aproximações *Re* e *Si*, estão caracterizadas por linhas pontilhadas⁴³.

Portanto, na estrutura do estado de transição para a aproximação *Si* em **67**, um átomo de hidrogênio da fenila do auxiliar quiral está próximo de um átomo de hidrogênio do substituinte metila do acrilato (2,19 Å) e um átomo de hidrogênio da metila do auxiliar quiral está próximo do átomo de hidrogênio do anel de cinco membros

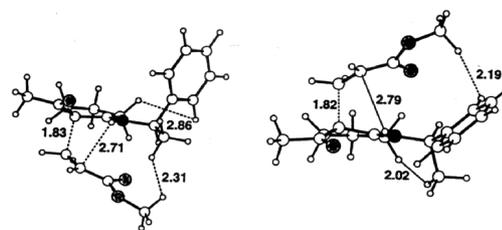


Figura 8. Estruturas de transição, por AM 1, para a adição da enaminoacetona **67** ao acrilato de metila: aproximação *Re*, à esquerda e aproximação *Si*, à direita. Reproduzido da ref. 43, com permissão da Elsevier Science

(2,02 Å). A rotação em torno do eixo N-C7 pode aliviar uma das interações mas, inevitavelmente, aumentará a outra. Entretanto, na estrutura do estado de transição que leva à aproximação *Re* em **67**, as interações do auxiliar quiral com o anel de cinco membros, assim como com o acrilato de metila, são menos desestabilizantes.

Ainda nestas estruturas propostas, o comprimento da ligação C-C em formação é 1,83 Å e o átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio não está distante de C2' do acrilato (2,71 Å). Estes resultados, segundo os autores, são consistentes com a etapa de transferência interna e rápida de próton sendo esta adição de Michael interpretada como um processo tipo *aza-ene*, com fatores estéricos ditando a estereosseletividade da reação⁴³. Porém, as simplificações do modelo de Tran Huu Dau e d'Angelo, eliminando as influências conformacionais no ciclo, não permitem que este possa ser empregado para justificar os resultados observados em enaminas substituídas conformacionalmente móveis, além do que tal modelo não leva em consideração a piramidalização do átomo de nitrogênio de enaminas sem conjugação estendida.

Considerações sobre a regioseletividade observada na reação de alquilação da (3*R*)-2,3-dimetilcicloexanona (**33**), pelo modelo de Houk

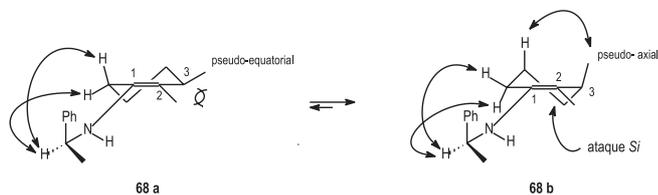
Considerando os resultados regioquímicos da reação de alquilação da (3*R*)-2,3-dimetilcicloexanona (**33**), obtidos por nosso grupo de pesquisa²⁴, e relacionando-os com o trabalho publicado por Houk⁴⁰, propõe-se:

1 - para a reação de alquilação da (3*R*)-2,3-dimetilcicloexanona (**33**), empregando o auxiliar quiral (*S*)-PEA (**3**), há dois fatores que desestabilizam o conformero **68a**, da enamina secundária mais substituída: i) a forte interação estérica entre os substituintes Me-2 e Me-3 (em posição pseudo-equatorial) (ângulo diedro $\sim 39^\circ$)⁴⁵, devido à tensão alílica A^{1,2} e ii) as distâncias H(anel) – H(auxiliar quiral) que correspondem ao conformero meia-cadeira de maior energia, em analogia aos resultados apresentados por Houk⁴⁰ (Esquema 12).

Entretanto, a meia-cadeira **68b**, cujo substituinte Me-3 encontra-se em pseudo-axial aliviando a interação A^{1,2}, apresenta as distâncias H(anel) – H(auxiliar quiral) correspondentes ao conformero

Tabela 1. ΔH_i^\ddagger de **67** + acrilato de metila, a 3 Å e das estruturas teóricas de transição, em kcal/mol. ΔE = diferença entre a soma das entalpias das espécies reagentes no estado fundamental e das correspondentes estruturas de transição mais estáveis

Espécies Reagentes a 3 Å			AMI – Energias de Ativação			
ΔH_{Re}	ΔH_{Si}	$\Delta H_{Re} - \Delta H_{Si}$	ΔH_{Re}^\ddagger	ΔH_{Si}^\ddagger	$\Delta H_{Re}^\ddagger - \Delta H_{Si}^\ddagger$	ΔE
-85,2	-84,3	-0,9	-61,9	-59,7	-2,2	-27,3



Esquema 12. Confôrmers *a* e *b* da enamina **68**, derivada da (*S*)-PEA (**3**)

de menor energia, de acordo com Houk. Esta junção de fatores determina a maior estabilidade do conformero **68b** em relação ao **68a**. A adição de Michael ocorrerá por ataque axial (esticamente e estereoeletronicamente favorecidos) à face *Si* do conformero mais estável da enamina **68** (Figura 9). Esta situação conduz ao caso “matched” de dupla indução assimétrica²³, onde há a formação de um único diastereoisômero do aduto quaternário – a dicetona *cis* **39**.

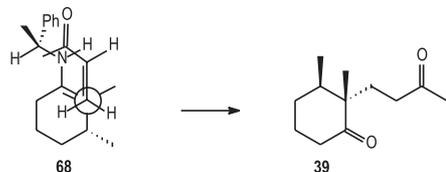


Figura 9. Aproximação da metilvinilcetona à face *Si* da enamina **68**

No entanto, a perda parcial da regioseletividade, observada nesta reação, e a conseqüente formação das dicetonas regioisoméricas **40**, pode ser explicada em função das interações 1,3-diaxiais entre os substituintes Me-3 e H-5, no conformero **68b**, que o desestabiliza induzindo a adição de Michael via a enamina secundária menos substituída **69** (Figura 10).

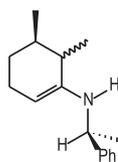
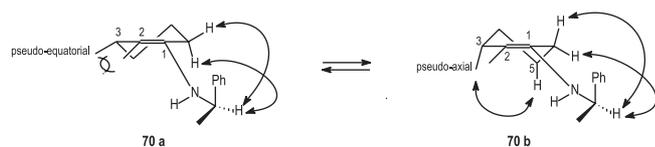


Figura 10. Tautômero enamina secundária menos substituída **69**

2 - Para a reação de alquilação da (3*R*)-2,3-dimetilciclohexanona (**33**), empregando o auxiliar quiral (*R*)-PEA (**3**), observam-se as seguintes interações na enamina mais substituída **70** (Esquema 13): i) o conformero **70a** não é estabilizado, devido à tensão por interação alílica entre os substituintes Me-2 e Me-3 (em posição pseudo-equatorial), embora as distâncias H(anel) – H(auxiliar quiral) conduzam à meia-cadeira de maior estabilidade, segundo Houk e ii) a conformação **70b**, cuja Me-3 encontra-se em pseudo-axial, não apresenta interação A^{1,2}, mas sim interação 1,3-diaxial (entre Me-3 e H-5) e, ainda, as distâncias H(anel) – H(auxiliar quiral) correspondem à situação de maior energia, de acordo com Houk (Esquema 13). Portanto, nenhum dos conformeros *a* ou *b*, da enamina **70**, é favorecido

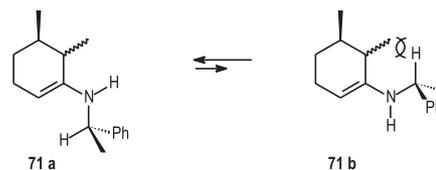


Esquema 13. Confôrmers *a* e *b* da enamina **70**, derivada da (*R*)-PEA (**3**)

no equilíbrio e a adição de Michael dá-se exclusivamente via a enamina secundária menos substituída **71** (Esquema 14).

A adição de Michael das enaminas secundárias menos substituídas **69** e **71** à metilvinilcetona (**20**) pode ser racionalizada considerando os dois modelos de indução assimétrica:

- Modelo de Sevin: para que haja a transferência interna e concertada de hidrogênio, a geometria da ligação N-H deve ser *sin* à ligação dupla da enamina, de forma que a barreira energética, da conversão entre os rotâmeros *a* e *b*, da enamina **71** (derivada da cetona **33** e da (*R*)-PEA (**3**)), deve ser ultrapassada (Esquema 14).

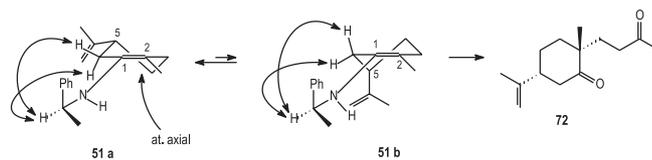


Esquema 14. Rotâmeros *a* e *b* da enamina menos substituída **71**

- Modelo de Houk: os rotâmeros mais estáveis das enaminas menos substituídas, representados por **69** e **71a**, cujas ligações N-H estão *anti* à ligação dupla do anel, não conduzem à transferência concertada de hidrogênio.

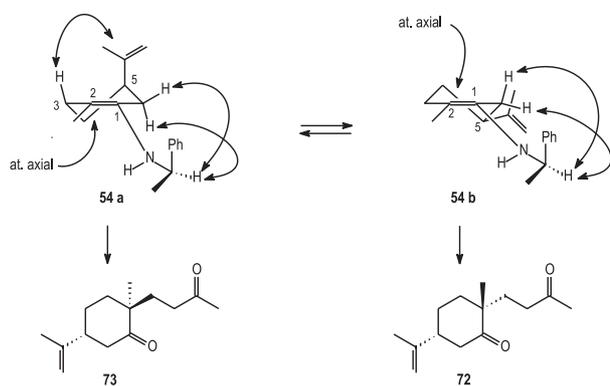
Considerações sobre a diastereosseletividade observada na reação de alquilação da (*R*)-diidrocarvona (**47**), pelo modelo de Houk

A estereoquímica da reação de alquilação da (*R*)-diidrocarvona (**49**)²⁷, empregando a (*S*)-PEA (**3**), pode ser avaliada considerando os conformeros *a* e *b* da enamina secundária **51**. Observa-se que **51a** é mais estável, pois o grupo isopropenila encontra-se em equatorial e as distâncias H(anel) – H(auxiliar quiral) correspondem à meia-cadeira de maior estabilidade, de acordo com Houk (Esquema 15). O ataque axial (esticamente e estereoeletronicamente favorecidos) no conformero mais estável, **51a**, conduz à situação “matched” de indução assimétrica dupla²³, onde o substrato e o auxiliar quiral trabalham para a formação de um único produto – a dicetona **72**.



Esquema 15. Confôrmers *a* e *b* da enamina **51**, derivada da (*S*)-PEA (**3**)

Para a reação de alquilação de **49**, empregando a (*R*)-PEA (**3**), observam-se as seguintes interações na enamina secundária mais substituída **54**: i) o conformero *a* apresenta as distâncias H(anel) – H(auxiliar quiral) relativas à meia-cadeira de maior estabilidade, segundo Houk, porém o substituinte isopropenila, em axial, sofre interação 1,3-diaxial com H-3 e ii) o conformero *b* apresenta as distâncias H(anel) – H(auxiliar quiral) referentes à meia-cadeira de menor estabilidade, porém o grupo isopropenila, em equatorial, induz estabilidade a **54b** (Esquema 16). Esta junção de fatores conduz à situação “mismatched” de indução assimétrica dupla, onde o substrato e o auxiliar quiral trabalham em direções opostas, induzindo à formação das dicetonas **72** e **73**.

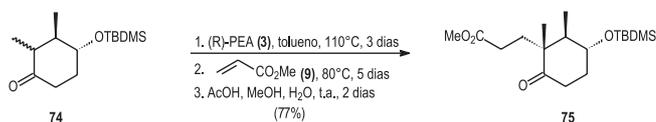


Esquema 16. Conformêros *a* e *b* da enamina **54**, derivada da (*R*)-PEA (**3**)

A formação de **73** dá-se pela aproximação à face *Re* da enamina **54**, por ataque axial (estereoeletronicamente favorecido) no conformêro *a*, enquanto **72** é obtido por ataque axial no conformêro *b*.

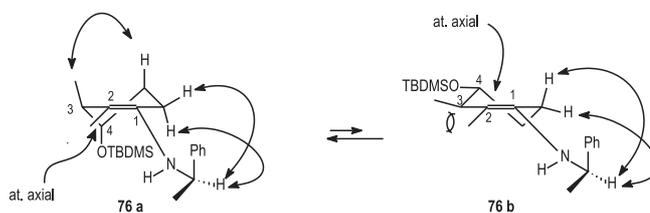
Considerações sobre a diastereosseletividade observada na reação de alquilação da (3*R*,4*R*)-(-)-4-*t*-butildimetilsiloxi)-2,3-dimetilciclohexanona (**74**), pelo modelo de Houk

Há na literatura um trabalho, relacionado à síntese dos sesquiterpenos eremofilanos (+)-petasina e (+)-isopetasina, que apresenta os resultados da reação de alquilação desracemizante da (3*R*,4*R*)-(-)-4-*t*-butildimetilsiloxi)-2,3-dimetilciclohexanona (**74**), empregando o auxiliar (*R*)-PEA (**3**) e o aceptor acrilato de metila (**9**). Neste caso de alquilação de uma enamina com centros estereogênicos pré-existent, o autor indica uma seletividade, não especificada (que deve ser regioseletividade), de 8:1 na formação do aduto de Michael **75** (Esquema 17)⁴⁶. Este aduto é obtido, em proporção superior a 95:5, como mistura de diastereoisômeros.



Esquema 17. Alquilação da (3*R*,4*R*)-(-)-4-*t*-butildimetilsiloxi)-2,3-dimetilciclohexanona (**74**), empregando o auxiliar (*R*)-PEA (**3**) e o aceptor acrilato de metila (**9**)

Embora o autor não tenha justificado a seletividade de 8:1 encontrada, os resultados obtidos podem ser racionalizados de acordo com o modelo de Houk, que leva em consideração efeitos conformacionais no ciclo de enaminas substituídas. O conformêro **76a** é mais favorecido que **76b**, devido às distâncias H(anel) – H(auxiliar quiral), que conduzem à meia-cadeira de maior estabilidade. Ainda, **76b** apresenta tensão alílica A^{1,2}, entre os substituintes metila em C-2 e C-3, que é mais desestabilizante que as interações 1,3-diaxiais entre os grupos alquilsililóxi, em C-4 e metila, em C-3, com os hidrogênios em C-5 e C-6 de **76a**. Portanto, o ataque axial à face *Re* em **76a** produziria a diastereosseletividade observada (e.d. >95%) (Esquema 18), ainda que este conformêro apresente os grupos metila em C-3 (pseudo axial) e alquilsililóxi em C-4 (axial), induzindo sua desestabilização. Entretanto, o ataque axial no conformêro **76b** produziria o epímero em C-2 de **75**, não encontrado pelo autor, o que deve ser indicativo da alta energia deste conformêro em relação a **76a**.



Esquema 18. Análise conformacional de **76a** e **76b**

Ainda, as fortes interações estéricas, em ambos conformêros, podem ter conduzido à adição de Michael via enamina menos substituída, produzindo a regioseletividade observada de 8:1, ainda que não especificada pelo autor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adição de Michael, via iminas quirais derivadas da 1-feniletilamina, constitui um dos métodos mais eficientes na elaboração estereocontrolada de centros carbônicos quaternários. Esta reação é, em geral, bastante regio- e estereosseletiva.

Neste trabalho discutiu-se a forte influência de centros estereogênicos pré-existent, no ciclo da enamina, sobre a regio- e a estereosseletividade da reação de alquilação desracemizante. Efeitos de ordem conformacional no ciclo, induzidos por estes centros, não podem ser negligenciados e fatores de ordem estereoeletrônica devem ser considerados no estado de transição.

Tais fatores são menosprezados nos modelos convencionais (Sevin, d'Angelo e Tran Huu Dau) para esta reação. No entanto, o modelo proposto por Houk, que privilegia a transmissão conformacional da quiralidade, preconiza a diastereosseleção facial como função dos fatores estereoeletrônicos, normalmente presentes no ciclo da enamina secundária. Este modelo foi empregado com sucesso por nosso grupo, justificando as baixas regio- e estereosseletividades obtidas na adição de Michael das enaminas derivadas da (3*R*)-2,3-dimetilciclohexanona e (7*R*)-diidrocarvona, ambas oriundas da (*R*)-1-feniletilamina, à metilvinilcetona.

Portanto, o controle da regio- e da estereosseletividade desta reação se dá através do ataque estereoeletronicamente favorecido ao conformêro mais estável da enamina secundária (determinado pelos substituintes presentes no ciclo). Em geral, obtém-se alto grau de regio- e estereosseletividade, porém quando os dois centros estereogênicos (o pré-existente na enamina e o do auxiliar quiral) não promovem uma interação construtiva (situação “mismatched”) as seletividades caem, pois várias conformações da enamina podem coexistir em equilíbrio.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, à FAPERGS e à PUCRS, pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

- Pfau, M.; Revial, G.; Guingant, A.; d'Angelo, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273.
- d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459.
- d'Angelo, J.; Cavé, C.; Desmaële, D.; Dumas, F. *Em Trends in Organic Chemistry*; Pandalai, S. G., ed.; Trirandrum: India, 1993, vol. 4, p. 555-615.
- d'Angelo, J.; Cavé, C.; Desmaële, D.; Gassama, A.; Thominiaux, C.; Riche, C.; *Heterocycles* **1998**, *47*, 725.
- Goes, A. J.; Cavé, C.; d'Angelo, J.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1339.
- Nour, M.; Tan, K.; Cavé, C.; Villeneuve, D.; Desmaële, D.; d'Angelo, J.; Riche, C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 995.

7. Keller, L.; Camara, C.; Pinheiro, A.; Dumas, F.; d'Angelo, J.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 381.
8. Keller, L.; Dumas, F.; d'Angelo, J.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1911.
9. Thominaux, C.; Roussé, S.; Desmaële, D.; D'Angelo, J.; Riche, C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2015.
10. d'Angelo, J.; Revial, G.; Costa, P. R. R.; Castro, R. N.; Antunes, O. A. C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 199.
11. Tenius, B. S. M.; Rohde, A. R.; Victor, M. M.; Viegas Jr., C.; *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 197.
12. Alves, J. C. F.; Simas, A. B. C.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 297.
13. Zhabinskii, V. N.; Minaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4022.
14. Xiong, Z. M.; Zhou, G.; Yang, J.; Chen, Y. G.; Li, Y. L.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1525.
15. Ambroise, L.; Desmaële, D.; Mahuteau, J.; d'Angelo, J.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9705.
16. Sevin, A.; Tortajada, J.; Pfau, M. J.; *Org. Chem.* **1986**, *51*, 2671.
17. Sevin, A.; Masure, D.; Giessner-Prettre, C.; Pfau, M.; *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 552.
18. Brown, K. L.; Damm, L.; Dunitz, J. D.; Eschenmoser, A.; Hobi, R.; Kratky, R.; *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3108.
19. Jabin, I.; Revial, G.; Tomas, A.; Lemoine, P.; Pfau, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1795.
20. Volpe, T.; Revial, G.; Pfau, M.; d'Angelo, J.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2367.
21. Pinheiro, S.; Desmaële, D.; Guingant, A.; d'Angelo, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1003.
22. Tori, M.; Hisazumi, K.; Wada, T.; Sono, M.; Nakashima, K.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 961.
23. Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 1.
24. Schenato, R. A.; dos Santos, E. M.; Tenius, B. S. M.; Costa, P. R. R.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 579.
25. d'Angelo, J.; Guingant, A.; Riche, C.; Chiaroni, A.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2667.
26. De Jeso, B.; Pommier, J. C.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 565.
27. Tenius, B. S. M.; de Oliveira, E. R.; Ferraz, H. M. C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 633.
28. Marshall, J. A.; Fanta, W. I.; *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2501.
29. Humber, D. C.; Pinder, A. R.; Williams, R. A.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2335.
30. Caine, D.; Gupton, III, J. T.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2654.
31. Ziegler, F. E.; Hwang, K. J.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3349.
32. Jansen, B. J. M.; Kreuger, J. A.; de Groot, A.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1447.
33. Agami, C.; Kadouri-Puchot, C.; Le Guen, V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 641.
34. Xiong, Z.; Yang, J.; Li, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2607.
35. Chen, Y.; Xiong, Z.; Zhou, G.; Yang, J.; Li, Y.; *Chem. Lett.* **1997**, 1289.
36. Xiong, Z.; Zhou, G.; Chen, Y.; Li, Y.; *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 450.
37. Zhou, G.; Xiong, Z.; Chen, Y.; Li, Y.; *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 650.
38. Chen, Y.; Xiong, Z.; Zhou, G.; Liu, L.; Li, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1923.
39. Sevin, A.; Maddaluno, J.; Agami, C.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5611.
40. Lucero, M.J.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 826.
41. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience: New York, 1994, p. 898.
42. Evans, D. A.; *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J. D., ed.; Academic Press, New York, 1984, vol. 3, p. 26-28.
43. Tran-Huu-Dau, M. E.; Riche, C.; Dumas, F.; d'Angelo, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1059.
44. d'Angelo, J.; Revial, G.; Guingant, A.; Riche, C.; Chiaroni, A.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2645.
45. Johnson, F.; *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375; ver também a correção em *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 808.
46. Witschel, M.C.; Bestmann, H. J.; *Synthesis* **1997**, 107.