

MONOTERPENOS DI-HIDROXILADOS E HIDRÓXI-NITROGENADOS 1,2 E 1,3 COMO LIGANTES QUIRAIS EM REAÇÃO DE REFORMATSKY ASSIMÉTRICA

Carlos Magno R. Ribeiro*, Cristina M. Morita e Mônica P. Maia

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de São João Batista, s/n, 24020-150 Niterói - RJ, Brasil

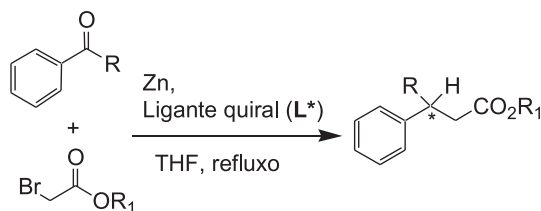
Recebido em 9/5/07; aceito em 30/8/07; publicado na web em 10/3/08

1,2- AND 1,3- DIHYDROXYLATED AND HYDROXYNITROGENATED MONOTERPENES AS CHIRAL LIGANDS IN THE ASYMMETRIC REFORMATSKY REACTION. This study describes the use of three (-)- α -pinene derivatives, one diol-1,2 [(-)-(1R, 2R, 3S, 5R)-2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptane-2,3-diol **4**] and two pyridine-hydroxy derivatives [(+)-(1R,2S,3R,5S)-2,6,6-trimethyl-3-(2-pyridinylmethyl)bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol **7** and (-)-(1R,2S,3R,5S)-2,6,6-trimethyl-3-[2-(2-pyridinyl)ethyl]bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol **8**]; one diol-1,3 [(-)-(1S,2R,5S)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methylcyclohexanol **5**] derived from (+)-isopulegol **2** and one diol-1,3 [(+)-(1R,2R,5R)-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methylcyclohexanol **6**] derived from (+)-neo-isopulegol **3**, as ligands in the asymmetric Reformatsky reaction. The best enantiomeric excess of β -hydroxy ester obtained in the Reformatsky asymmetric reaction was 18% using ligand **6**, and the chemical yield of the reactions was 65% on average.

Keywords: Reformatsky reaction; chiral ligands; monoterpene.

INTRODUÇÃO

O controle da estereoquímica de uma molécula é um dos mais importantes temas na síntese orgânica, o que tem estimulado diversos grupos de pesquisa a preparar novos auxiliares, ligantes ou catalisadores quirais para serem usados em diversos tipos de reações visando a formação de ligações carbono-carbono.¹ A reação de Reformatsky é uma reação clássica, podendo ser usada para obtenção de β -hidroxiésteres. Além disso, emprega zinco metálico, α -haloésteres e aldeídos ou cetonas como reagentes. Os aspectos mecanísticos, condições reacionais, além de outras características desta reação têm sido amplamente discutidos em alguns artigos de revisão.²⁻⁴ Uma vez que a reação de Reformatsky pode levar à formação de pelo menos um estereocentro, tem-se utilizado substratos quirais, haloésteres quirais, auxiliares quirais ou ligantes quirais (Esquema 1) visando a obtenção de β -hidroxiésteres enantiomericamente puros.^{3,4}



R = H, alquil, aril

R₁ = alquil

Esquema 1

Em 1972, Guetté e colaboradores empregaram pela primeira vez um ligante quiral na reação de Reformatsky, no caso, o alcalóide natural conhecido como esparteína.⁵ A partir de então, neste tipo de reação foram usadas como ligantes quirais algumas classes de

substâncias, tendo como foco principal derivados da efedrina.^{4,6} Após a publicação de um artigo de revisão sobre a aplicação de ligantes quirais em reações de Reformatsky assimétrica,⁴ em 2004, um trabalho discutiu o uso de derivados de carboidratos,⁷ um segundo apresentou os resultados obtidos com terpenos⁸ e outros três ainda mostraram o emprego de derivados da prolina⁹ e efedrina¹⁰ como ligantes quirais na reação de Reformatsky assimétrica. Lembramos que os terpenos, além de serem usados em reações de Reformatsky assimétrica, como já mencionado, também têm sido aplicados em outros tipos de reações, como, por exemplo, nas de adição de organozinco às substâncias carboniladas,¹¹ na adição de reagentes organometálicos, R₂CuLi, em substâncias carboniladas α,β -insaturadas,¹² nas reações aldólicas assimétricas,^{13,14} na hidrólise de epóxidos para a síntese de intermediários quirais¹⁵ e em reações de alquilação.¹⁶

As diaminas, os aminoálcoois e aminodióis quirais têm sido os grupos funcionais mais investigados como ligantes nas reações de Reformatsky assimétrica. Nos cerca de 30 trabalhos relatados na literatura para este tipo de reação são descritas a avaliação de aproximadamente 90 ligantes, sendo que, de forma geral, o rendimento químico tem atingido 70%, e uma média de dez ligantes levou ao excesso enantiomérico na razão de 70-90%.^{3-10,17,18}

Devido ao fato de terem sido poucos os ligantes quirais que levaram à formação de β -hidroxiésteres em bons excessos enantioméricos nas reações de Reformatsky assimétrica, à baixa diversidade estrutural dos ligantes estudados para esta reação, e apenas um artigo descrever a aplicação de monoterpénos como ligantes em reações de Reformatsky assimétrica,⁸ acreditamos que muito se tem a averiguar sobre esse tema. Em virtude do nosso interesse na obtenção de β -hidroxiéster,¹⁹ bem como na reação de Reformatsky assimétrica,^{4,18} resolvemos avaliar neste tipo de reação o uso de cinco ligantes quirais derivados dos monoterpénos (-)- α -pineno **1**, (-)-isopulegol **2** e (+)-neo-isopulegol **3**. Decidimos usar os dióis-1,3 com substituintes *cis*-(+)-**6** e *trans*-(-)-**5** que são produtos comerciais derivados do (-)-isopulegol **3** e (+)-neo-isopulegol **2**, respectivamente, enquanto que o diol-1,2 *cis*-(-)-**4** e os dois piridinoidroxilados (+)-**7** e (-)-**8** são derivados do (-)- α -pineno **1** (Figura 1).

*e-mail: gqocmrr@vm.uff.br

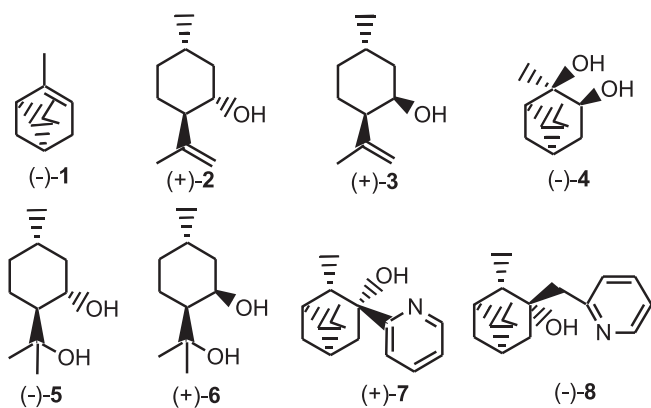


Figura 1. Ligantes derivados de monoterpenos

PARTE EXPERIMENTAL

Os reagentes e solventes foram usados após purificação.²⁰ Os dióis (-)-5 e (+)-6 e os demais reagentes são comerciais (Aldrich). Os espectros de IV foram obtidos no espectrômetro FTIR Spectrum-One, Perkin-Elmer. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram obtidos em um espectrômetro Varian 300 MHz, e os espectros de massas em um aparelho V. G. AutoSpec, sob impacto a 70 eV. Os fragmentos foram descritos como a relação entre as unidades de massa atômica e carga (*m/z*) e a abundância relativa em porcentagem. As medidas de rotação óptica foram realizadas em um polarímetro Perkin-Elmer 243 B. Os excessos enantioméricos dos -hidroxísteres 14-16, obtidos das reações de Reformatsky assimétrica, foram calculados a partir das áreas dos picos relativos aos hidrogênios carbinólicos dos espectros de RMN de ¹H, usando-se reagente de deslocamento quiral (Eu(hfc)₃). A configuração absoluta dos -hidroxísteres 14-16 foi determinada por comparação dos espectros de RMN¹H de padrões e daqueles adquiridos com o uso de reagente de deslocamento, conforme literatura.^{18,19}

(-)-(1R, 2R, 3S, 5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptano-2,3-diol 4²¹ [(*-*)-pinadiol]: A uma solução de tetróxido de ósmio (0,0787 mmol) em *tert*-butanol (1 mL) foi adicionado (-)- pineno 1 (25 mmol), NMO (34 mmol), piridina (2 mL), água (15 mL) e *tert*-butanol (50 mL). A solução púrpura foi refluxada sob atmosfera de nitrogênio durante 17 h. A seguir, a mistura foi resfriada a 25 °C, tratada com uma solução a 20% de bissulfito de sódio (20 mL) e concentrada a vácuo até total remoção do *tert*-butanol. Extração com éter etílico (3 x 100 mL), seguida de lavagem da fase orgânica com solução saturada de NaCl e secagem com sulfato de sódio anidro forneceu, após evaporação, um 4 como um sólido branco (3,95 g) em 93% de rendimento, [²⁵D = -8,6° (c. 6,5; tolueno). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), (ppm): 0,92 (3H, s); 1,25 (3H, s); 1,29 (3H, s); 1,36 (1H, d, *J* = 10,3); 1,62 (1H, ddd, *J* = 14,3; 5,2 e 2,4); 1,94-1,88 (1H, m); 1,99 (1H, t, *J* = 5,9); 2,50-2,36 (1H, m); 3,07 (sl, OH); 3,90 (1H, dd, *J* = 9,4 e *J* = 5,2). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), (ppm): 23,9; 27,6; 27,8; 29,4; 37,7; 38,6; 40,2; 53,6; 68,8; 73,5. IV (filme), ^{max}/cm⁻¹: 3650-3584; 2990, 1380, 1250, 930, 890.

(+)-(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-ol 9 [(+)-isopinocanfeol].^{22,23} A uma mistura de (-)- pineno 1 (27,2 g; 0,02 mol) e NaBH₄ (3,1 g; 0,08 mol) em THF anidro (120 mL), a 0 °C e sobre atmosfera de nitrogênio foi adicionado gota a gota BF₃·Et₂O (14 mL). A mistura assim obtida foi agitada durante 45 min. O excesso de hidreto foi destruído por adição lenta de água

gelada (20 mL) e 3 M NaOH (40 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e a ela foi adicionado lentamente 30% H₂O₂ (22 mL) de modo que a temperatura não ultrapassasse 50 °C. Após a adição, a solução foi agitada vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente, extraída com éter etílico (5x100 mL) e secada com sulfato de sódio anidro. Evaporação do solvente forneceu um resíduo, que foi destilado a pressão reduzida (80-82 °C a 2 mm Hg). O destilado, que cristaliza imediatamente, foi recristalizado em éter de petróleo levando a 9 (24,3 g; 79%) como um sólido, [²⁵D = +32,8° (c. 10; tolueno). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), (ppm): 4,05 (1H, ddd, *J*_{3,4e} = 4,8; *J*_{3,4a} = 9,3; *J*_{3,2} = 5,2); 2,57-2,47 (1H, m); 2,41-2,33 (1H, m); 1,97-1,88 (1H, m); 1,79 (1H, ddd, *J*_{1,7e} = 6,0; *J*_{1,5} = 6,0; *J*_{1,2} = 1,8); 1,73 (1H, ddd, *J*_{4,4} = 14,0; *J*_{4a,3} = 9,2; *J*_{4a,5} = 4,5); 1,13 (3H, d, *J*_{10,2a} = 7,5); 1,21 (3H, s); 1,06 (1H, d, *J*_{7,7} = 9,6); 0,92 (3H, s). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), (ppm): 20,6; 23,5; 27,5; 34,2; 38,0; 38,9; 41,6; 47,6; 47,7; 71,5. IV (filme), ^{max}/cm⁻¹: 3540-3020; 2980; 2895; 1450; 1380; 1360; 1145; 1040; 1000; 925.

(+)-(1S,2S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-ona 10^{22,23} [(+)-isopinocanfeol]: Em um balão bitubulado equipado com funil de adição e termômetro, foi adicionada uma solução de (+)-isopinocanfeol 9 (17 g; 0,11 mol) em acetona (23 mL) e resfriada a 0 °C. A mistura foi agitada vigorosamente durante 15 min. A essa mistura foi adicionada, gota a gota, uma solução de CrO₃ (7,5 g), H₂SO₄ concentrado (6,4 mL) e água (20 mL) através do funil de adição, mantendo a temperatura entre 3-4 °C. Ao término da reação, a mistura foi agitada por 2 h a temperatura ambiente, tratada com água (20 mL) e extraída com éter etílico (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram evaporadas a pressão reduzida e o resíduo obtido foi destilado a vácuo (p.e.: 69-70 °C a 5 mm Hg) fornecendo 10 (12,3 g; 74%) como um óleo incolor. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), (ppm): 2,69-2,42 (4H, m); 2,15-2,10 (1H, m); 2,05 (1H, dt, *J*_{1,7e} = 6,2; *J*_{1,5} = 6,3; *J*_{1,2} = 1,8); 1,32 (3H, s); 1,23 (3H, d, *J*_{10,2a} = 7,5); 1,20 (1H, d, *J*_{7a,7e} = 9,6); 0,88 (3H, s). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), (ppm): 16,5; 21,6; 26,7; 34,1; 38,7; 38,9; 44,4; 44,7; 51,0; 214,7. IV (filme), ^{max}/cm⁻¹: 2965; 2920; 1710; 1465; 1365; 1315; 1175; 1080; 1045; 910.

(+)-(1R,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-(2-piridinilmetil)bicyclo[3.1.1]heptan-3-ol 7:²³ A uma solução 1,6 M de *n*-BuLi em hexano (12,5 mL; 0,02 mol) resfriada a -100 °C e sob atmosfera de nitrogênio foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2-bromo piridina (1,9 mL; 0,02 mol) em THF anidro (125 mL) de modo que a temperatura não ultrapassasse a faixa de -90 ° a -100 °C, e a mistura foi agitada a essa temperatura durante 25 min. A essa mistura foi adicionada lentamente uma solução de (+)-isopinocanfeol 10 (3,04 g; 0,02 mol) em THF anidro (20 mL) e agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Ao final da reação, foi adicionada lentamente água (70 mL) e a mistura foi extraída com éter etílico (3x70 mL). As fases etéreas combinadas foram secadas com sulfato de magnésio anidro, o solvente evaporado, e o resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica (5% AcOEt em hexano como eluente) fornecendo 7 (2,31 g; 50%) como um sólido (p.f.: 74-75 °C) [²⁵D = +9,2° (c. 3,04; CHCl₃). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), (ppm): 8,46 (1H, d, *J*_{15,14} = 5,0); 7,73 (1H, ddd, *J*_{13,14} = 7,3; *J*_{13,12} = 8,1; *J*_{13,15} = 2,0); 7,57 (1H, dt, *J*_{12,13} = 8,1; *J*_{12,14} = 0,9; *J*_{12,15} = 0,9); 7,16 (1H, ddd, *J*_{14,15} = 5,0; *J*_{15,13} = 7,3; *J*_{14,12} = 0,9); 5,72 (sl, O-H); 2,64 (1H, dd, *J*_{4e,4a} = 15,2; *J*_{4e,5} = 3,3); 2,51-2,42 (2H, m); 2,25 (1H, dq, *J*_{2,10} = 7,5; *J*_{2,1} = 2,1); 2,11-2,05 (1H, m); 1,90 (1H, dt, *J*_{1,7e} = 5,8; *J*_{1,2} = 2,1); 1,35 (1H, d, *J*_{7a,7e} = 9,9); 1,38 (3H, s); 1,27 (3H, s); 1,02 (3H, d, *J*_{10,2} = 7,5). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), (ppm): 15,9; 21,5; 28,4; 32,3; 38,4; 41,6; 44,7; 47,9; 49,4; 71,3; 119,5; 121,2; 137,2; 146,3; 170,0. IV (fil-

me), $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$: 3600-3200; 3040; 2970; 2890; 2850; 1560; 1520; 1390; 1140; 1040; 1030; 985; 965; 760. EIMS m/z (%): $[\text{M}]^+$ 121(100); 78(46); 79(46); 122(32); 106(31).

(-)-(1R,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-[2-(2-piridinil)etil]biciclo[3.1.1]heptan-3-ol **8**:²³ A uma solução 1,6 M de n-BuLi em hexano (31,3 mL; 0,05 mol) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionada, gota a gota, -picolina (4,9 mL; 0,05 mol) e a mistura foi agitada por 1 h a temperatura ambiente, apresentando uma coloração vermelho. A mistura foi resfriada a -15 °C e uma solução de (+)-isopinocanfona **10** (7,6 g; 0,05 mol) em THF anidro (50 mL) foi adicionada lentamente durante um período de 40 min, quando a coloração diminuiu. Após 30 min sob agitação, foram adicionadas lentamente água (100 mL) e solução saturada de NaCl (100 mL). As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x100 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, a seguir secado com sulfato de magnésio anidro e evaporado a vácuo, fornecendo um resíduo, que foi purificado por cromatografia “flash” em gel de sílica (5% AcOEt em *n*-hexano como eluente) fornecendo **8** (5,9 g; 48%) como um óleo amarelo [$J_{\text{D}}^{25} = -48,9^\circ$ (c. 3,19; CHCl_3). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm): 8,49 (1H,d, $J_{16,15} = 5,0$); 7,63 (1H, dt, $J_{14,13} = 7,8$; $J_{14,15} = 7,8$; $J_{14,16} = 1,9$); 7,20-7,13 (1H, m); 7,14 (1H, d, $J_{13,14} = 7,8$); 3,07 (1H, d, $J_{11a,11b} = 14,4$); 2,91 (1H, d, $J_{11b,11a} = 14,4$); 2,32-2,21 (2H, m); 2,15-2,04 (2H, m); 1,94-1,88 (1H, m); 1,80(1H, dt, $J_{1,7e} = 5,7$; $J_{1,2} = 2,7$); 1,18 (3H, s); 1,17 (3H, s); 1,04 (1H, d, $J_{7a,7e} = 9,6$); 0,78 (3H,d, $J_{10,2} = 7,5$). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm): 17,2; 22,1; 27,5; 30,7; 38,1; 41,4; 45,1; 46,5; 48,2; 55,8; 70,4; 121,5; 124,7; 136,5; 147,9; 159,7. IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$: 3680-3100; 2880; 1585; 1565; 1465; 1430; 1380; 1275; 1210; 1040; 875; 830; 765; 745. EIMS m/z (%): $[\text{M}]^+$ 93(100); 135(55); 162(30).

Procedimento geral para a reação de Reformatsky assimétrica

Uma solução dos aldeídos **11** – **13** (1 mmol), com o ligante quirral (L^* ; **4** – **8**; 1 mmol) e -bromoacetato de etila (3 mmol) em THF anidro (5 mL), é adicionada a uma solução heterogênea de zinco em pó (3 mmol, previamente ativado - lavado com solução aquosa de HCl e acetona e posterior secagem a 100 °C por 30 min) em THF anidro (10 mL). A solução resultante foi refluxada nos tempos indicados na Tabela 1. A reação foi acidificada com HCl 10% e a mistura foi extraída com éter etílico. O extrato orgânico foi lavado com solução aquosa de NaHCO_3 , água e depois secado com MgSO_4 e posteriormente concentrado sob pressão reduzida. O extrato bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel utilizando hexano:acetato de etila 3% como eluente. Os rendimentos químicos das reações, bem como os excessos enantioméricos dos hidroxiésteres

obtidos, estão apresentados na Tabela 1.

3-hidróxi-3-fenilpropanoato de etila **14**:^{18,19} RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm): 1,27 (3H, t, $J = 7,2$); 2,70 (1H, dd, $J = 16,4$ e 4,8); 2,77 (1H, dd, $J = 16,4$ e 8,4); 3,27 (br s, -OH); 4,18 (2H, q, $J = 7,2$); 5,13 (1H, dd, $J = 8,4$ e 4,8); 7,26-7,40 (5H, m). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm): 14,0; 43,2; 60,8; 70,2; 125,6; 127,7; 128,4; 142,4; 172,3. IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$: 3450(OH); 1720(CO); 1190(CC). EIMS m/z (%): $[\text{M}]^+$ 194(32), 107(100), 79(59).

3-hidróxi-3-fenilbutanoato de etila **15**:^{18,19} RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm): 1,13 (3H, t, $J = 7,2$); 1,54 (3H, s); 2,79 (1H, d, $J = 15,9$); 2,98 (1H, d, $J = 15,9$); 4,06 (2H, q, $J = 7,2$); 4,41 (br,s, OH); 7,20-7,47 (5H, m). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm): 13,8; 30,05; 46,3; 60,6; 72,6; 124,3; 126,7; 128,1; 146,7; 172,6. IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$: 3480; 1720; 1200. EIMS m/z (%): $[\text{M}]^+$ 209(7), 121(100), 105(77).

3-ciclohexil-3-hidróxi-3-fenilpropanoato de etila **16**:^{18,19} RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm): 0,97-1,77 (12H, m); 1,03 (3H, t, $J = 7,2$); 2,85 (1H, d, $J = 15,6$); 3,01 (1H, d, $J = 15,6$); 3,96 (2H, q, $J = 7,2$); 7,18-7,49 (5H, m). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm): 13,7; 26,2; 26,9; 42,2; 48,6; 60,4; 77,1; 125,7; 126,5; 127,6; 144,9; 173,4. IV (filme), $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$: 3480; 1720; 1200. EIMS m/z (%): $[\text{M}]^+$ 276(M^+), 193(95), 105(100).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visando o estudo da reação de Reformatsky assimétrica, inicialmente foram preparados os ligantes (-)-**4**, (+)-**7** e (-)-**8**. O (-)-pinanodiol **4** foi preparado através de uma reação de oxidação do (-)-pineno **1**, utilizando uma solução de tetróxido de ósmio, NMO e piridina, água e *tert*-butanol.¹² Os derivados hidróxi-nitrogenados (+)-**7** e (-)-**8** foram preparados de acordo com a literatura.^{23,24} A reação de hidratação diastereosseletiva do (-)-pineno **1** forneceu o (+)-isopinocanfeno **9**, que seguido de oxidação pelo uso de $\text{CrO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$ a 0 °C levou à formação de (+)-isopinocanfona **10**. O hidróxi-nitrogenado-1,2 (+)-**7** foi preparado pela adição nucleofílica de 2-lítio-piridina à cetona (+)-**10**, em THF anidro e a temperatura de -100 °C. De maneira semelhante, ao utilizar a (+)-isopinocanfona **10** com o ânion da picolina em THF a temperatura ambiente levou ao hidróxi-nitrogenado-1,3 (-)-**8** (Esquema 2).²¹⁻²⁴

A seguir foram efetuadas as reações de Reformatsky assimétrica reagindo-se benzaldeído **11** ou as cetonas **12** e **13** (1 mmol) com o reagente de Reformatsky **RR** (3 mmol; 2-bromoetilacetato de etila e zinco em pó) na presença dos ligantes quirais **4-8** (L^*), em refluxo de THF (Esquema 3).

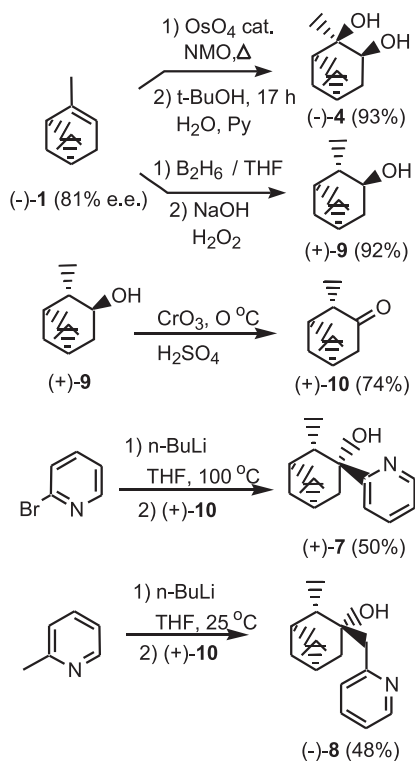
Os resultados obtidos nestas reações estão apresentados na Tabela 1.

Como observado na Tabela 1, os rendimentos químicos das reações podem ser considerados de razoáveis a bons, entretanto, os

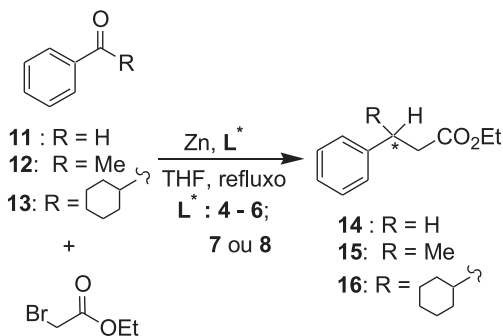
Tabela 1. Reações de Reformatsky assimétrica na presença dos ligantes **4** - **8**

Entrada	Ligante (L^*)	Substrato (S)	Razão molar S:RR:L*	Tempo de reação (h)	Produto de reação	Rendimento (%) ^a	% e.e. ^b	Configuração
1	(-)- 4	11	1:3:1	1,5	14	63	7	S
2	(-)- 4	12	1:3:1	3,0	15	92	5	S
3	(-)- 4	13	1:3:1	7,5	16	37	0	-
4	(-)- 5	11	1:3:1	2,0	14	42	0	-
5	(+)- 6	11	1:3:1	1,5	14	35	18	S
6	(+)- 7	11	1:3:1	1,5	14	52	8	R
7	(-)- 8	11	1:3:1	1,0	14	51	15	R
8	(-)- 8	12	1:3:1	2,5	15	41	3	R

^a Rendimento químico após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel. ^b Determinado por RMN ^1H com $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.



Esquema 2



Esquema 3

excessos enantioméricos não foram os desejados. Porém, também é possível observar que o diol-*1,3* (+)-6, com os grupamentos *cis* entre si, apresentou o melhor excesso enantiomérico que o seu isômero *trans*-(-)-5 (entradas 5 e 4, respectivamente), demonstrando que os derivados di-hidroxilados-*1,3* com os grupamentos em *cis* entre si, em sistemas cíclicos, podem apresentar melhores resultados que os dióis-*1,3* com os substituintes *trans*. Ao se comparar os resultados de excessos enantioméricos entre o diol-*1,2* (-)-4 e os dióis-*1,3* (-)-5 e (+)-6, observa-se que, dependendo do arranjo estrutural, dióis-*1,3* podem levar a melhores resultados que dióis-*1,2*, no caso, o diol-*1,3 cis* (+)-6 e o diol-*1,2* (-)-4 (entradas 5 e 1, respectivamente). Este fato, observado pela primeira vez em reações de Reformatsky assimétrica, demonstra que o espaçamento entre as hidroxilas em dióis pode contribuir na melhoria do excesso enantiomérico do produto de reação. A literatura menciona que neste tipo de reações dióis-*1,2* levam a enantiosseletividades piores que os hidroxinitrogenados-*1,2* com estruturas semelhantes;^{3,4} o mesmo foi observado ao avaliarmos o diol-*1,2* (-)-4 e o hidróxi-nitrogenado-*1,2* (+)-7 (entradas 1 e 6). Ao se comparar os hidróxi-nitrogenados-*1,2* e *1,3*, (+)-7 e (-)-8, respectivamente, conclui-se

que o espaçamento de um carbono também pode contribuir com a melhoria do excesso enantiomérico reacional (entradas 6 e 7, respectivamente). Observou-se ainda que o excesso enantiomérico do produto de reação diminui quando cetonas são utilizadas em comparação com o benzaldeído, principalmente aquelas com grupos mais volumosos (entradas 1-3 e 7 e 8, respectivamente). Lembremos que esta é a primeira vez que se avalia a utilização de dióis e hidróxi-nitrogenados-*1,3* neste tipo de reação.

CONCLUSÕES

Neste trabalho foi possível apresentar o estudo da influência de ligantes derivados dos monoterpêneos (-)-*pineno* **1**, (-)-*isopulegol* **2** e (+)-*neo-isopulegol* **3**, em reações de Reformatsky assimétrica. Os rendimentos químicos das reações de Reformatsky assimétrica foram de razoáveis a bons, porém os excessos enantioméricos não podem ser considerados bons. Entretanto, pela primeira vez foi empregado o uso de dióis-*1,3* e hidróxi-nitrogenados-*1,3* como ligantes em reações de Reformatsky assimétrica. Foi possível avaliar que dióis-*1,3*, dependendo da estrutura, podem apresentar resultados melhores que dióis-*1,2*. O espaçamento entre as hidroxilas pode auxiliar em uma melhora da enantiosseletividade da reação. Em relação aos dióis-*1,3*, aqueles que apresentam grupos *cis* entre si em sistemas cíclicos podem levar a melhores resultados que o seu respectivo isômero *trans*. Ao se comparar os ligantes hidróxi-nitrogenados (+)-7 e (-)-8, observou-se também que o espaçamento entre os heteroátomos pode favorecer na enantiosseletividade da reação. Os resultados continuam a indicar que cetonas levam a piores resultados de enantiosseleção que aldeídos.

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Química Orgânica da UFF pela colaboração na execução deste trabalho. Ao Prof. Dr. S. Pinheiro do Departamento de Química Orgânica da UFF por ter colaborado com a preparação do diol-*1,2* (-)-4, os hidróxi-nitrogenados-*1,2* e *1,3*, (+)-7 e (-)-8. À FAPERJ pelo financiamento.

REFERÊNCIAS

- Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. S.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959; Orsini, F.; Lucci, E. M.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1909; Buriez, O.; Durandetti, M.; Périchon, J.; *J. Electroanal. Chem.* **2005**, *578*, 63; Castro, H. F.; Anderson, W. A.; *Quim. Nova* **1996**, *18*, 544.
- Heathcok, C. H. Em *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., ed.; Academic Press: Orlando, 1984, vol. 3, cap. 2; Furstner, A.; *Synthesis* **1989**, 571; Chattopadhyay, A.; Salaskar, A.; *Synthesis* **2000**, 561.
- Ocampo, R.; Dolbier Jr., W. R.; *Tetrahedron* **2004**, *31*, 9325.
- Ribeiro, C. M. R.; Farias, F. M. C.; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 1.
- Guetté, M.; Guetté, J. P.; Capillon, J.; *Tetrahedron Lett.* **1971**, *11*, 2863; Guetté, M.; Capillon, J.; Guetté, J. P.; *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3659.
- Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1217; Mi, A.; Wang, Z.; Zhang, J.; Jiang, Y.; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1469; Andrés, J. M.; Martin, Y.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3787; Pini, D.; Uccello-Barretta, G.; Mastantuono, A.; Salvadori, P.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6065; Mi, A.; Wang, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2641; Mastantuono, A.; Pini, D.; Rolfini, C.; Salvadori, P.; *Chirality* **1995**, *7*, 499; Pini, D.; Mastantuono, A.; Salvadori, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1875; Soai, K.; Oshiro, A.; Saito, T.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 811; Soai, K.; Kawase, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 781.
- Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 213.
- Kloetzing, R. J.; Thaler, T.; Knochel, P.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1125.
- Shin, E.-K.; Kim, H. J.; Kim, Y.; Park, Y. S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1933.
- Cozzi, P. G.; Rivalta, E.; *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 287.; Cozzi, P. G.;

- Angew.Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2951.
11. Pu, L.; Yu, H.-B.; *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
 12. Pinheiro, S.; Pedraza, S. F.; Peralta, M. A.; Teixeira, R. C.; Farias, F. M. C.; Ferreira, V. F.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2513.
 13. Corrêa Jr., I. R.; Pilli, R. A.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 531.
 14. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M.; *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65.
 15. Kover, W. B.; Jones-Jr, J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 257.
 16. Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; Filho, H. C. A.; Pinheiro, S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 67.
 17. Park, D. H.; Choi, H. J.; Lee, S.-G.; *J. Korean Chem. Soc.* **2003**, *47*, 597; Seebach, D.; Wang, Z. Y.; Shen, I.; Jiang, C. S.; You, T. P.; *Chin. Chem. Lett.* **2000**, *11*, 659; Mi, A. Q.; Wang, Z. Y.; Zhang, X. M.; Fu, F. M.; Jiang, Y. Z.; *Acta Chim. Sin.* **1998**, *56*, 719; Andrés, J. M.; Martínez, M. A.; Pedroza, R.; Pérez-Encabo, A.; *Synthesis* **1996**, 1070; Johar, P. S.; Araki, S.; Butsugan, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 711; Langer, W.; *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1701.
 18. Ribeiro, C. M. R.; Santos, E. de S.; Jardim, A. H. de O.; Maia, M. P.; Silva, F. C.; Moreira, A. P. D.; Ferreira, V. F.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1703.
 19. Ribeiro, C. M. R.; Passaroto, E. N.; Brenelli, E. C. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 742; Ribeiro, C. M. R.; Passaroto, E. N.; Brenelli; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6477.
 20. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press: New York, 1988.
 21. Ray, R.; Matterson, D. S.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 449.
 22. Brown, H. C.; Zweifel, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2544.
 23. Gonçalves, A. S.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 1998.
 24. Parham, W. E.; Piccirilli, R. M.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 257; Parham, W. E.; Jones, L. D.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1187; Walter, L. A.; *Org. Synth.* **1955**, *3*, 737.