

2-OXAZOLINAS QUIRAIS: ALGUMAS APLICAÇÕES COMO INDUTORES DE ASSIMETRIA EM REAÇÕES ORGÂNICAS

Alfredo R. Marques de Oliveira, Fábio Simonelli, Francisco de Assis Marques*, Giuliano Cesar Clososki e Maria Aparecida F. C. Oliveira

Departamento de Química - Universidade Federal do Paraná - CP 19081 - 81531-990 - Curitiba - PR

Cesar Antonio Lenz

TECPAR - Instituto de Tecnologia do Paraná - CP 357 - 800001-970 - Curitiba - PR

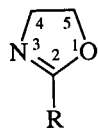
Recebido em 29/6/98; aceito em 18/3/99

CHIRAL 2-OXAZOLINES: SOME APPLICATIONS AS INDUCERS OF ASYMMETRY IN ORGANIC REACTIONS. This article summarizes how chiral 2-oxazolines have been employed as inducers of asymmetry in many kinds of organic reactions, including the more recent examples reported in which chiral bis(oxazolines) have been complexed *in situ* with transition metals and utilized to induce the stereoselectivity of some reactions.

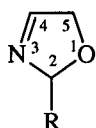
Keywords: asymmetric inductions; chiral 2-oxazolines; chiral auxiliary.

INTRODUÇÃO

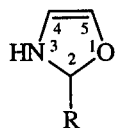
Oxazolinas são compostos heterocíclicos de 5 membros contendo uma ligação dupla. A posição da insaturação pode variar, sendo possível a existência de três diferentes sistemas oxazolínicos.



2-oxazolina



3-oxazolina



4-oxazolina

Figura 1. Estruturas de sistemas oxazolínicos.

Um dos primeiros artigos de revisão publicados enfocando oxazolinas dava ênfase à utilização industrial de tais compostos os quais vinham sendo empregados como aditivos de gasolina e óleos lubrificantes, inibidores de corrosão e nas indústrias têxtil, farmacêutica e fotográfica, entre outras aplicações¹.

A partir do final da década de 60, a exemplo do que vinha ocorrendo com outros heterociclos como as ditianias², oxazinas³ e isoxazóis⁴, a reatividade das 2-oxazolinas começou a ser mais intensamente investigada, abrindo boas perspectivas para um crescente emprego de tais compostos em síntese orgânica⁵⁻⁸.

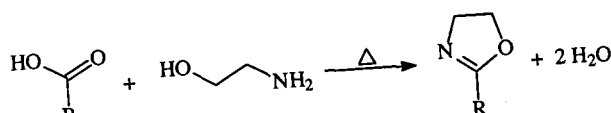
Neste artigo serão abordadas algumas reações que se processam com estereosseletividade empregando 2-oxazolinas quirais como indutores de assimetria, além de uma breve introdução sobre métodos de obtenção de 2-oxazolinas e a discussão de algumas de suas propriedades, tendo em vista que a utilização de tais sistemas, em nível nacional, tem sido pouco explorada.

Métodos de obtenção de 2-oxazolinas

O sistema 2-oxazolíneo é conhecido desde 1884⁹ e a metodologia de preparação mais simples e direta envolve a reação de ácidos carboxílicos com β-amino álcoois sob aquecimento e com remoção de água (Esquema 1).

Essa metodologia encontra limitações pois exige o uso de altas temperaturas não sendo compatível quando se emprega amino álcoois mais voláteis ou quando se faz presente funções mais sensíveis à condição reacional necessária. Desta forma

foi desenvolvida uma metodologia alternativa, utilizando os mesmos precursores, a qual permite a obtenção de tais compostos à temperatura ambiente¹⁰ (Esquema 2).



Esquema 1

Esquema 2

Barton e colaboradores desenvolveram uma metodologia de conversão de ácidos carboxílicos em oxazolinas empregando ácido bórico e remoção da água gerada por destilação azeotrópica com xileno anidro¹¹.

Um outro procedimento bastante empregado para a obtenção destes compostos envolve a reação de um iminoéter (na forma de seu sal hidrocloreto) ou um ortoéster com β-aminoálcoois^{12, 13} (Esquema 3).

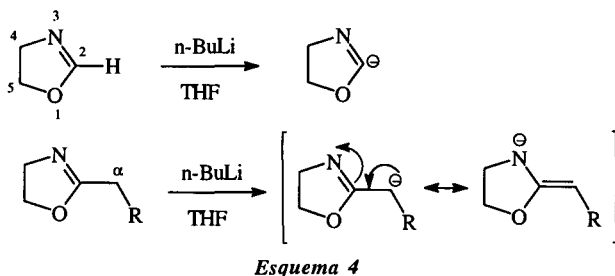
Várias outras metodologias de obtenção de 2-oxazolinas podem ser encontradas na literatura como as que utilizam hidroxiamidas¹⁴⁻¹⁷ e eneamidas¹⁸⁻²⁰ como material de partida, além de processos envolvendo amidotelurilação de alcenos²¹, abertura de epóxidos²²⁻²⁴, abertura de N-acilaziridinas²⁵, reação de aldeídos com isocianetos²⁶, reações pericíclicas²⁷⁻²⁹, entre outras.

Esquema 3

Algumas propriedades das 2-oxazolinas

Os sistemas 2-oxazolínicos são pouco reativos frente a reagentes de Grignard, hidreto de alumínio e lítio, oxidação com trióxido de cromo, meio básico e levemente ácido; assim, uma das primeiras aplicações das 2-oxazolinas foi como grupo protetor de ácidos carboxílicos¹.

Outra propriedade destes sistemas é a relativa acidez dos hidrogênios localizados na posição 2 ou na posição α de oxazolinas 2-substituídas, o que permite a geração de carbânions usando-se bases como *n*-BuLi, LDA, fenil lítio, etc (Esquema 4).

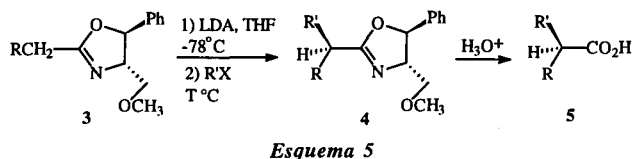


ALQUILAÇÃO DE OXAZOLINAS QUIRAIS

A primeira alquilação assimétrica empregando oxazolinas quirais, envolvendo a obtenção de ácidos carboxílicos com estereoquímica definida na posição 2, foi desenvolvida por Meyers e colaboradores e data de 1974³⁰.

No processo de alquilação, a metalação de 3 foi efetuada com LDA seguida de reação com agentes alquilantes e posterior hidrólise, levando à obtenção dos respectivos ácidos carboxílicos α,α -disubstituídos, de uma maneira geral, em bons rendimentos químicos e pureza ótica⁶.

O Esquema 5 representa o processo descrito e a Tabela 1 ilustra alguns resultados obtidos.



Os melhores resultados, em termos de excesso enantiomérico, foram conseguidos com a utilização de LDA como base apesar de também terem sido testados *n*-BuLi e *t*-BuLi³¹.

Observou-se que ao utilizar-se LDA a temperatura de

metalção não exercia grande efeito sobre a estereoquímica do produto; por outro lado, a temperatura da alquilação influenciava a estereosseletividade da reação, tendo em vista que os melhores excessos enantioméricos foram obtidos à temperaturas mais baixas, entre -78°C e -95°C⁶.

A natureza dos substituintes do anel oxazolíneo 3 mostrou exercer influência na seletividade da reação, conforme mostrada na Tabela 2.

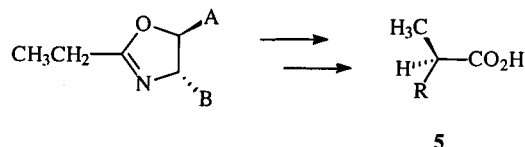


Figura 2. Substituintes do anel oxazolíneo.

Tabela 2. Estudo do efeito dos substituintes na indução de assimetria³².

#	A	B	RX	% ee (5)	Config.
1	Ph	CH ₂ OMe	<i>n</i> -BuI	78,0	<i>R</i>
2	Me	CH ₂ OMe	<i>n</i> -BuI	7,2	<i>R</i>
3	H	CH ₂ OMe	<i>n</i> -BuI	3,5	<i>R</i>
4	Ph	CH ₂ OMe	PhCH ₂ Br	74,0	<i>R</i>
5	Me	CH ₂ OMe	PhCH ₂ Br	47,2	<i>R</i>
6	H	CH ₂ OMe	PhCH ₂ Br	23,7	<i>R</i>
7	H	C(Me) ₂ OMe	<i>n</i> -BuI	75,0	<i>S</i>
8	Ph	Me	<i>n</i> -BuI	18,0	<i>R</i>

Todas essas informações levaram Meyers a propor o mecanismo para a reação de alquilação em questão^{6,33}, apresentado no Esquema 6.

Através de um estudo de RMN de ¹³C da mistura dos azaenolatos verificou-se que a relação entre os intermediários (*Z*)-6 e (*E*)-6 era de 95:5 respectivamente, sendo este fato caracterizado pelos autores como um dos fatores responsáveis para a estereosseletividade observada neste tipo de reação.

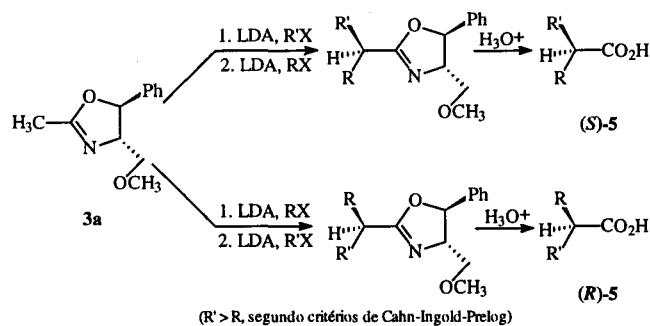
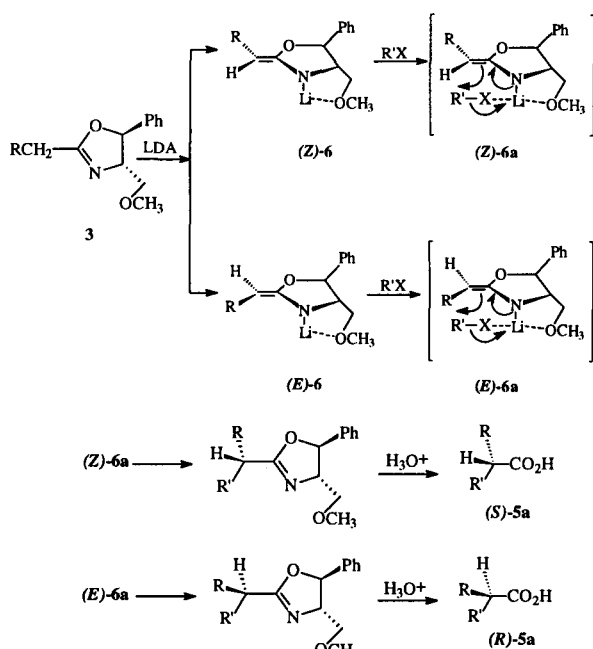
O grande atrativo das alquilações assimétricas utilizando oxazolinas quirais deve-se à possibilidade de se preparar o enantiômero de configuração *R* ou *S*, de uma maneira previsível, para uma série de ácidos carboxílicos e seus derivados, sendo necessário para tal: a) partir de oxazolinas com diferentes substituintes variando o agente alquilante, conforme demonstrado na Tabela 1 ou b) efetuar alquilações sequenciais partindo de uma mesma oxazolina e variando a ordem de adição dos agentes alquilantes, conforme mostrado no Esquema 7.

Estas reações de alquilação apresentam uma característica

Tabela 1. Alquilação de oxazolinas quirais e obtenção dos ácidos carboxílicos 5³¹.

#	3 (R)	R'X	T °C (Temp. alquil.)	% Rend. global	% ee	Config.
1	Me	EtI	-98	84	78	<i>S</i>
2	Et	Me ₂ SO ₄	-98	83	79	<i>R</i>
3	Me	<i>n</i> -PrI	-98	79	72	<i>S</i>
4	<i>n</i> -Pr	Me ₂ SO ₄	-98	74	72	<i>R</i>
5	Me	<i>n</i> -BuI	-78	65	75	<i>S</i>
6	<i>n</i> -Bu	Me ₂ SO ₄	-98	78	70	<i>R</i>
7	Me	PhCH ₂ Cl	-78	62	74	<i>S</i>
8	PhCH ₂	Me ₂ SO ₄	-98	75	78	<i>R</i>
9	Et	PhCH ₂ Cl	-78	30	85	<i>S</i>
10	PhCH ₂	EtI	-98	37	73	<i>R</i>
11	<i>n</i> -Bu	PhCH ₂ Cl	-78	41	82	<i>S</i>
12	PhCH ₂	<i>n</i> -BuI	-78	39	86	<i>R</i>

desejável que se constitui na recuperação do aminoálcool quiral empregado, que pode ser reutilizado para a obtenção da oxazolina 3a.



Obtenção de lactonas quirais

Lactonas quirais podem ser preparadas através da sequência metalção-alquilação da oxazolina 3a^{34,35}. Desprotonação utilizando $n\text{-BuLi}$ e reação do azaenolato gerado com óxido de etileno, seguido de uma segunda sequência metalção-alquilação, e posterior hidrólise em meio ácido, fornece butirolactonas de configuração R , com excesso enantiomérico entre 70% e 80% (Esquema 8 e Tabela 3).

As correspondentes lactonas com configuração S podem ser obtidas simplesmente invertendo a ordem de introdução dos reagentes.

ADIÇÃO DE REAGENTES ORGANOLÍTIO A OXAZOLINAS α,β -INSATURADAS

Oxazolinas α,β -insaturadas sofrem adição de Michael quando submetidas à reação com reagentes organolítio, fornecendo ácidos carboxílicos β,β -disubstituídos em bons rendimentos químicos e excelentes excessos enantioméricos³⁶.

O Esquema 9 ilustra a preparação das viniloxazolinas e a reação destas com os reagentes organolítio.

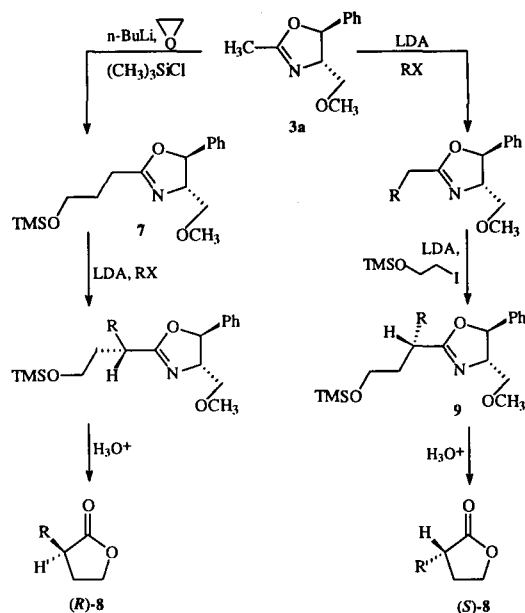


Tabela 3. Butirolactonas quirais 2-substituídas³⁴.

#	R	% ee (8)	Config. (8)	% Rend.
1	Me	70	R	58
2	Et	72	R	68
3	$n\text{-Pr}$	73	R	75
4	Alil	72	R	60
5	$n\text{-Bu}$	60	R	71
6	Alil	86	S	54
7	$n\text{-Bu}$	70	S	46

Valerolactonas substituídas na posição 2 podem ser formadas de maneira análoga à descrita acima, bastando para tal a utilização de haletos funcionalizados com um átomo de carbono adicional, do tipo $X(\text{CH}_2)_3\text{OTMS}$ ($X = \text{Br}, \text{I}$)³⁵.

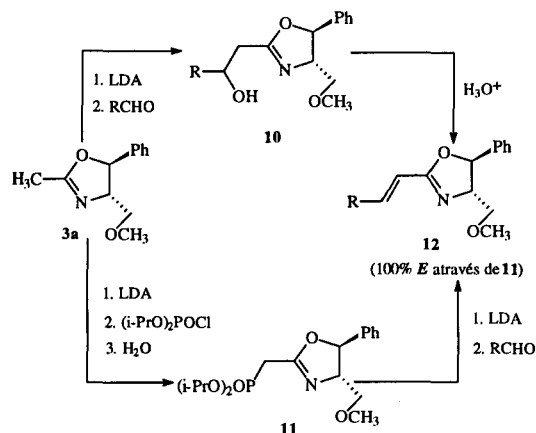


Tabela 4. Ácidos carboxílicos quirais (14) β,β -disubstituídos³⁶.

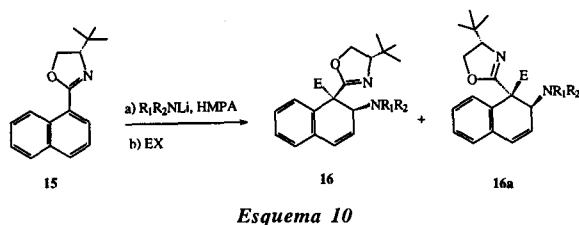
#	R	R'Li	% ee	Config.	% Rend.
1	Ciclohexil	Et	99	<i>R</i>	73
2	Ciclohexil	<i>n</i> -Bu	99	<i>R</i>	79
3	MeOCH ₂ CH ₂	<i>n</i> -Bu	95	<i>S</i>	66
4	MeOCH ₂ CH ₂	Ph	95	<i>S</i>	60
5	Ph	Et	97	<i>R</i>	66
6	Et	Ph	92	<i>S</i>	39
7	Ph	<i>n</i> -Bu	99	<i>R</i>	67
8	<i>o</i> -MeOPh	Et	95	<i>R</i>	83
9	<i>o</i> -MeOPh	<i>n</i> -Bu	95	<i>R</i>	75
10	<i>o</i> -MeOPh	Ph	95	<i>S</i>	87

Vale a pena ressaltar, uma vez mais, que ambos os enantiômeros podem ser produzidos por simples manipulação do substituinte presente na oxazolina e do reagente organolítico empregado, conforme ilustrado na Tabela 4, linhas 5 e 6.

Adição de reagentes organolíticos a naftiloxazolinis quirais seguida de alquilação

Adições assimétricas de reagentes organolíticos a derivados naftalênicos têm demonstrado grande potencial para a obtenção de diidronaftalenos di e trissubstituídos com alto excesso diastereoisomérico^{37,38}.

Desta forma, naftiloxazolinis quirais quando submetidas à reação com amidetos de lítio, derivados de aminas secundárias, seguida da adição de um eletrófilo, fornecem derivados diidronaftalênicos aminados com alta estereosseletividade³⁹ (Esquema 10 e Tabela 5).



CICLOPROPANAÇÃO E AZIRIDINAÇÃO

Reações de ciclopropanação estereosseletivas são descritas na literatura empregando-se ligantes bis(oxazolínicos) quirais⁸, complexados *in situ* com sais de cobre (I) e cobre (II), como catalisadores⁴³⁻⁴⁹.

Estão ilustrados na Figura 3 alguns dos sistemas bis(oxazolínicos) que apresentaram melhores resultados quanto à estereosseletividade do processo.

A reação de ciclopropanação do estireno com diazoacetatos foi escolhida como representativa deste tipo de reação (Esquema 11 e Tabela 6).

Tabela 6. Ciclopropanação do estireno^{44a, 50, 51}.

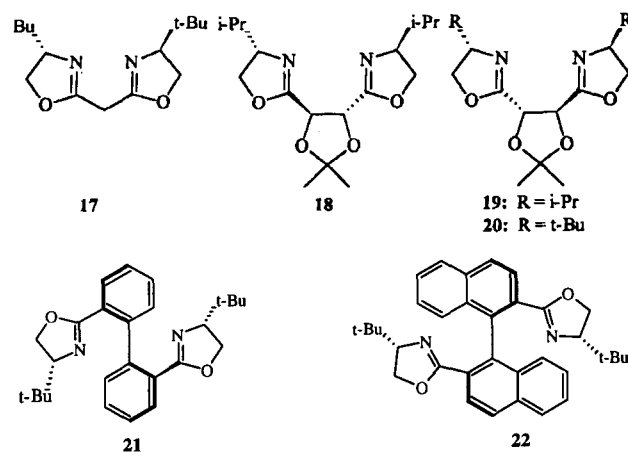
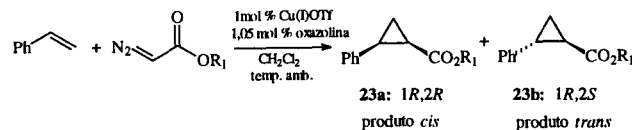
#	Oxazolina	R ₁	23b : 23a	% ee Trans	% ee Cis	% Rend.
1	17	Et	77:23	98	93	(a)
2	19	Et	67:33	68	73	77
3	20	Et	70:30	84	85	85
4	18	Et	70:30	84	65	76
5	18	<i>t</i> -Bu	82:18	88	84	84
6	18	(-)-Mentil	85:15	89	89	86
7	18	(-)-8-Ph Mentil	80:20	96	91	80
8	21	(-)-Mentil	81:19	84	92	(a)
9	22	(-)-Mentil	68:32	95	97	(a)

a) Não mencionado.

Tabela 5. Resultados da adição de amidetos de lítio a naftiloxazolinis quirais seguida de alquilação³⁹.

#	R ₁ R ₂ NLi	Eletrófilo (EX)	% Rend.	16 : 16a
1		MeI	94	98,5 : 1,5
2		MeI	93	> 99 : 1
3		MeI	93	> 99 : 1
4		MeI	95	> 99 : 1
5		Br	92	> 99 : 1
6		PhCH ₂ Br	67	> 99 : 1
7		MeI	96	> 99 : 1

Esta reação também pode ser efetuada com alquilídeos de maneira similar à citada acima, gerando diidronaftalenos dialquilados⁴⁰⁻⁴².

**Figura 3.** Alguns compostos bis(oxazolínicos) quirais empregados em reações de ciclopropanação e aziridinação

Sais de rutênio (II) também foram empregados para a complexação com sistemas bis(oxazolinícos) apresentando bons resultados de diastereosseletividade e enantioseletividade para a obtenção de ciclopropanos substituídos.⁵²

De maneira similar à obtenção de ciclopropanos, aziridinas, compostos cíclicos de três membros sendo um deles um átomo de nitrogênio, podem ser preparadas, porém, com baixa enantioseletividade.^{43, 45, 53-55}

REAÇÃO DE DIELS-ALDER

Em 1991, Corey e colaboradores^{56a} demonstraram, pela primeira vez, o potencial dos complexos metal-bis(oxazolininas) na aplicação em reações de Diels-Alder estereosseletivas. Nestas reações as oxazolininas são complexadas *in situ* com ácidos de Lewis, principalmente sais de ferro (III)⁵⁶, cobre (II)⁵⁷, magnésio (II)^{56b, 58}, níquel (II)⁵⁹ e cobalto (II)⁵⁹.

Na maioria dos casos as reações foram testadas com ciclopentadieno variando-se o dienófilo, o ácido de Lewis e o ligante oxazoliníco. Alguns sistemas reacionais utilizados, acompanhados dos respectivos resultados, são ilustrados na Tabela 7.

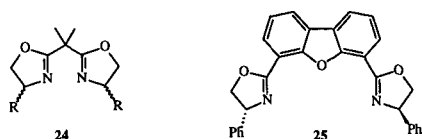
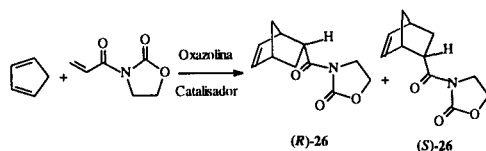


Figura 4. Estruturas de oxazolininas quirais complexadas "in situ" com metais de transição e empregadas em reações de Diels-Alder.



Esquema 12

Langlois e colaboradores, em trabalho anterior, utilizaram o anidrido trifluoroacético na ausência de outro ácido de Lewis, o que possibilitou que tais reações fossem efetuadas com vários dienos à temperatura ambiente, apresentando diastereosseletividade, em geral, superior a 90%.⁶⁰

A bis(oxazolinina) 24c (Tabela 7) também demonstrou ser muito eficiente em termos de enantioseletividade em processos de cicloadição intramolecular.⁶¹

REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO ALÍLICA

Desde sua introdução, há aproximadamente três décadas, as reações de substituição alílica catalisadas por metais de

transição, especialmente paládio, têm demonstrado grande importância sintética, principalmente com a possibilidade de indução de assimetria através do emprego de auxiliares quirais.⁶² Este fato levou a uma intensa busca por novos ligantes quirais, sendo muitos deles sistemas bis(oxazolinícos)⁶²⁻⁶⁴ (Figura 5).

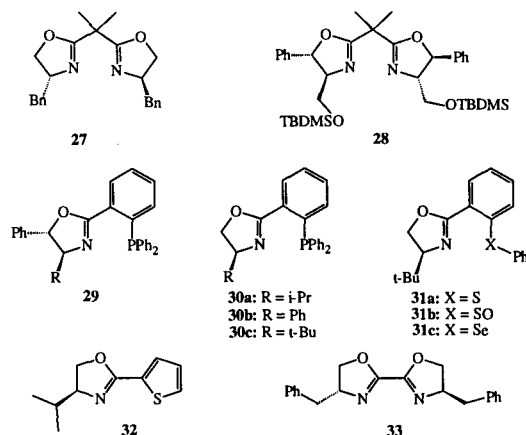
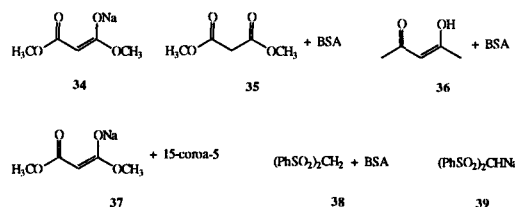


Figura 5. Ligantes oxazolinícos quirais utilizados em reações de substituição alílica.

Os ligantes que permitem que a complexação com o paládio ocorra através da formação de anéis de seis membros, compostos 27 a 31, fornecem excessos enantioméricos mais elevados que os ligantes do tipo 32 e 33, que se complexam com o paládio através de anéis de cinco membros.⁶⁵

Algumas reações tornaram-se padrões de referência para a verificação da eficiência dos ligantes na indução de assimetria. A reação no Esquema 13, de substituição do sistema difenílico com nucleófilos estabilizados, utilizando diferentes oxazolininas como ligantes, foi intensamente utilizada com este propósito. A Tabela 8 sumariza as enantioseletividades obtidas, e os melhores excessos enantioméricos reportados na literatura.

Nucleófilos:



BSA = N,O-bis-(trimetilsilil)acetamida

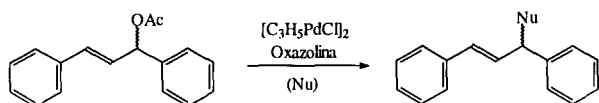
Figura 6. Nucleófilos estabilizados testados em reações de substituição alílica.

Tabela 7. Estereosseletividade em reações de Diels-Alder^{58b, 59}.

#	Oxazolinina			Catal.	Endo:		Config. 26	%
	N. ^o	R	Config.		Exo	ee ^a		Rend.
1	24a	Ph	S	Fe(Cl ₂ I)	97:3	80	R	85
2	24a	Ph	S	MgI ₂	97:3	91	R	82
3	24a	Ph	S	Cu(OTf) ₂	95:5	30	S	92
4	24c	t-Bu	S	Cu(OTf) ₂	98:2	> 98	R	86
5	24b	Ph	R	Mg(ClO ₄) ₂	93:7	70	S	> 98
6	24b	Ph	R	Mg(ClO ₄) ₂ .2H ₂ O	93:7	65	R ^b	> 98
7	25	Ph	S	Ni(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	97:3	> 99	S	96
8	25	Ph	S	Co(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	97:3	99	S	97

(a) Para o produto majoritário.

(b) A mudança de coordenação do magnésio de tetraédrica para octaédrica altera a configuração do produto de S para R.

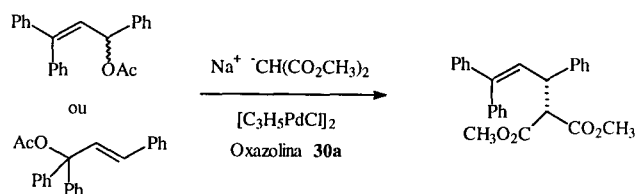


Esquema 13

Tabela 8. Substituição alílica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila.

#	Oxazolina	Nucleófilo	% Rend.	% ee	Ref.
1	32	34	89	81	66
2	30b	35	99	99	67, 68
3	30a	35	98	98	67, 68, 69
4	28	35	97	97	70
5	31a	35	92	96	71, 72
6	31c	35	50-84	95	69
7	31b	35	100	92	72
8	27	35	97	88	70
9	29	35	85	85	67
10	33	34	86	77	70
11	30b	36	98	97	67
12	30b	37	98	97	67
13	30a	38	87	88	71
14	30a	39	78	93	71

Sistemas 1,1,3-trifenilalílicos, facilmente obtidos a partir do β -fenilcinamaldeído⁷⁵, produzem excelentes estereosseletividades (> 96% ee) com o ligante oxazoliníco **30a**⁷⁶ (Esquema 14).

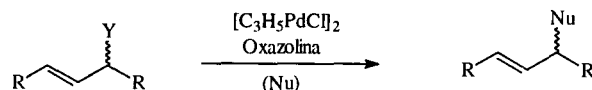


Esquema 14

Para as reações de substituição alílica de substratos acíclicos 1,3-dialquilsubstituídos (Esquema 15), observou-se um aumento da estereosseletividade ao aumentar-se o volume estérico associado aos grupos alquílicos do substrato, conforme indicado na Tabela 9 ao mudar-se os grupos metila ou n-propila por i-propila.

Tabela 9. Substituição alílica assimétrica de substratos 1,3-dialquilalílicos.

#	Oxazolina	Substrato	R	Y	Nucleófilo	% Rend	% ee	Ref.
1	30c	CH ₃	OAc	NaN(BOC) ₂		44	75	73
2	30c	CH ₃	OAc	BnNH ₂		87	57	73
3	30c	CH ₃	OAc	NaNHTs		61	66	73
4	30c	CH ₃	OAc	CH ₂ (CO ₂ CH ₃) ₂ /BSA		96	71	67
5	30a	CH ₃	OAc	CH ₂ (CO ₂ CH ₃) ₂ /NaH		52	62	71
6	30b	CH ₃	OAc	PhSO ₂ Na		83	55	74
7	30c	n-Pr	OAc	CH ₂ (CO ₂ CH ₃) ₂ /BSA		96	69	67
8	30c	n-Pr	OAc	NaNHTs		90	66	73
9	30c	n-Pr	OAc	NaN(BOC) ₂		60	59	73
10	30c	i-Pr	OPO(OEt) ₂	NaNHTs		57	90	73
11	30c	i-Pr	OPO(OEt) ₂	NaN(BOC) ₂		29	97	73
12	30c	i-Pr	OAc	CH ₂ (CO ₂ CH ₃) ₂ /BSA		88	96	67



Esquema 15

CONDENSAÇÃO ALDÓLICA DE MUKAIYAMA

As reações aldólicas de Mukaiyama catalisadas por complexos de cobre(II)-bis(oxazolininas) foram estudadas por Evans e colaboradores⁷⁷. Os complexos **40** e **41** apresentaram as melhores estereosseletividades quando empregados neste tipo de reação (Figura 7).

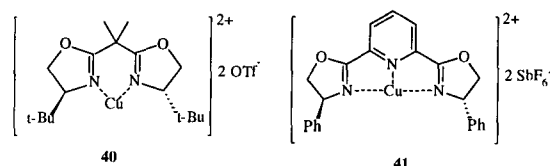
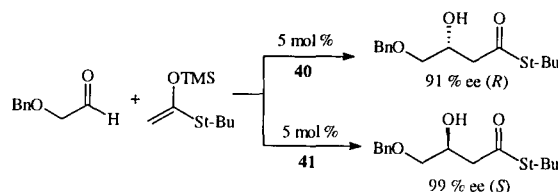


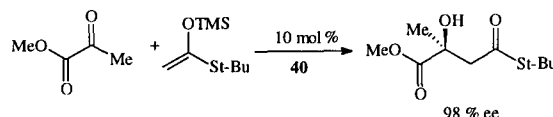
Figura 7. Complexos oxazolinínicos com cátion de cobre (II) que apresentaram os melhores resultados para reações de condensação aldólica de Mukaiyama.

Conforme demonstra o Esquema 16, o complexo **40** produziu o estereoisômero *R* em 91% ee, enquanto o complexo **41** produziu o estereoisômero *S* com enantiosseletividade excepcionalmente alta, 99% ee.



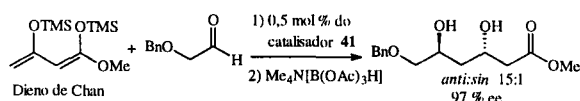
Esquema 16

Em um outro sistema estudado, o complexo **40** também conduziu à formação do aldol correspondente com excelente excesso enantiomérico⁷⁸ (Esquema 17).



Esquema 17

A reação do dieno de Chan⁷⁹ com o benziloxiacetaldeído, seguida de redução com $\text{Me}_4\text{N}[\text{B}(\text{OAc})_3\text{H}]$ ⁸⁰, forneceu o diol *anti* como produto majoritário em 97% ee (Esquema 18).



Esquema 18

REDUÇÃO DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS

As reduções enantiosseletivas de cetonas utilizando complexos de ródio com ligantes py-box, como o representado na Figura 8, foram reportadas inicialmente por Nishiyama e colaboradores⁸¹ (Esquema 19 e Tabela 10).

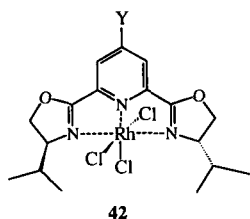
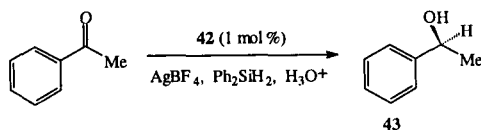


Figura 8. Complexo de ródio com ligantes oxazolinícos empregados em reduções de cetonas.



Esquema 19

Tabela 10. Influência do substituinte no catalisador 42 sobre a enantiosseletividade da redução da acetofenona^{81b}.

#	Ligante		% ee
	N. ^o	Y	
1	42a	H	94
2	42b	Cl	83
3	42c	OMe	89
4	42d	NMe ₂	92

Utilizando as mesmas condições do Esquema 19 e o catalisador 42a, os álcoois da Figura 9 foram obtidos a partir das correspondentes cetonas^{81a}.

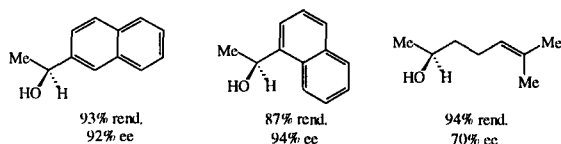
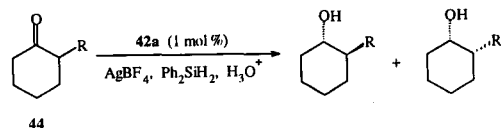


Figura 9. Álcoois obtidos através da redução das correspondentes cetonas empregando o catalisador 42a.

A reação com cicloexanonas substituídas produziu os respectivos álcoois com baixas diastereosseletividades, no entanto, cada álcool apresentou um alto excesso enantiomérico^{81c, 81d} (Esquema 20 e Tabela 11).



Esquema 20

Tabela 11. Redução assimétrica de cicloexanonas^{81c, 81d}.

#	R (44)	Trans:Cis	% ee Trans	% ee Cis
1	Me	41:59	91	89
2	Ph	51:49	99	96
3	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	54:46	95	92

Zhang e colaboradores⁸² utilizaram complexos de rutênio (II) com o ligante tridentado 45 (Figura 10) para a redução de cetonas arílicas e alquílicas obtendo resultados de até 92 % de excesso enantiomérico (Esquema 21 e Tabela 12).

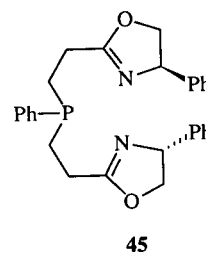


Figura 10. Ligante bis(oxazoliníco) utilizado, quando complexado com rutênio (II), para a redução de cetonas arílicas e alquílicas.

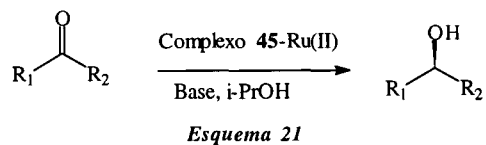


Tabela 12. Redução de cetonas com complexos de rutênio (II)⁸².

#	R ₁	R ₂	% ee	% Rend.
1	Ph	Me	79	72
2	Ph	i-Pr	59	89
3	t-Bu	Me	92	85
4	Ciclohexil	Me	63	93

Também são citadas na literatura as reduções de cetonas aromáticas utilizando complexos de irídio com bis(oxazolininas)⁶⁴.

CONCLUSÃO

O emprego de oxazolininas quirais como indutores de assimetria em reações orgânicas tem crescido substancialmente nos últimos anos. Atenção especial tem sido direcionada para os sistemas bis(oxazolinícos) que, quando complexados *in situ* com metais de transição, têm demonstrado grande potencial como indutores de assimetria para vários tipos de reações.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq e a FUNPAR pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Frump, J. A.; *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 483.
2. a) Seebach, D.; *Synthesis* **1969**, 17. b) Seebach, D.; Corey, E. J.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231.
3. Meyers, A. I.; Nabeya, A.; Adickes, H. W.; Politzer, I. R.; Malone, G. R.; Kovelesky, A. C.; Nolen, R. L.; Portnoy, R. C.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 36.
4. Stork, G.; McMurry, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5464.
5. Meyers, A. I.; Mihelich, E. D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 270.
6. Lutomski, K. A.; Meyers, A. I.; "Asymmetric Synthesis" vol. 3, ed. J. D. Morrison, Academic Press, Inc., New York, **1984**, pp 213-274.
7. Gant, T. G.; Meyers, A. I.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297.
8. Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1.
9. Andreasch, R.; *Monatsh. Chem.* **1884**, *5*, 33.
10. Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9353.
11. Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Wozniak, J.; Zard, S. Z.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1865.
12. Jones, R. C. F.; Ward, G. J.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3853.
13. Breton, P.; Andre-Barres, C.; Langlois, Y.; *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2543.
14. Fry, E. M.; *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 887.
15. Hamada, Y.; Shibata, M.; Shioiri, T.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6501.
16. Burrell, G.; Evans, J. M.; Jones, G. E.; Stemp, G.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3649.
17. Miller, M. J.; Mattingly, P. G.; Morrison, M. A.; Kerwin, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7026.
18. McManus, S. P.; Carroll, J. T.; Grohse, P. M.; Pittman, C. V.; *Org. Prep. Proced.* **1969**, *1*, 183.
19. a) Abb El Samii, Z. K. M.; Al Ashmawy, M. I.; Mellor, J. M.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1949. b) Abb El Samii, Z. K. M.; Al Ashmawy, M. I.; Mellor, J. M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2517.
20. Engman, L.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3425.
21. a) Hu, N. X.; Aso, Y.; Otsubo, T.; Ogura, F.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *29*, 1049. b) Hu, N. X.; Aso, Y.; Otsubo, T.; Ogura, F.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 1775.
22. Oda, R.; Okano, M.; Tokiura, S.; Misumi, F.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 1219.
23. Klunder, J. M.; Onami, T.; Sharpless, K. B.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1295.
24. Lindsay Smith, J. R.; Norman, R. O. C.; Stillings, M. R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1200.
25. Heime, H. W.; Fetter, M. E.; Nicolson, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2202.
26. Hoppe, D.; Schollkopf, U.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 300.
27. Padwa, A.; Gasdaska, J. R.; Tomas, M.; Turro, N. J.; Cha, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6739.
28. a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Matsuda, K.; *Chem. Lett.* **1985**, 1411. b) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Matsuda, K.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1997. c) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yamada, T.; Matsuda, K.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2523.
29. Suga, H.; Shi, X.; Fujieda, H.; Ibata, T.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6911.
30. Meyers, A. I.; Knaus, G.; Kamata, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 268.
31. Meyers, A. I.; Knaus, G.; Kamata, K.; Ford, M. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 567.
32. Meyers, A. I.; Mazzu, A.; Whitten, C. E.; *Heterocycles* **1977**, *6*, 971.
33. Meyers, A. I.; Snyder, E. S.; Ackerman, J. J. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8186.
34. Meyers, A. I.; Mihelich, E. D.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1186.
35. Meyers, A. I.; Yamamoto, Y.; Mihelich, E. D.; Bell, R. A.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2792.
36. a) Meyers, A. I.; Whitten, C. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6266. b) Meyers, A. I.; Smith, R. K.; Whitten, C. E.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2250.
37. Meyers, A. I.; Roth, G. P.; Hoyer, D.; Barner, B. A.; Laucher, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4611.
38. Meyers, A. I.; Brown, J. D.; Laucher, D.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5279.
39. Shimano, M.; Meyers, A. I.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7445.
40. a) Meyers, A. I.; Barner, B. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1865. b) Meyers, A. I.; Hoyer, D.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3607.
41. Robichaud, A. J.; Meyers, A. I.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2607.
42. Roth, G. P.; Rithner, C. D.; Meyers, A. I.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6949.
43. Harm, A. M.; Knight, J. G.; Stemp, G.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6189.
44. a) Bedekar, A. V.; Andersson, P. G.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4073. b) Bedekar, A. V.; Koroleva, E. B.; Andersson, P. G.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2518.
45. Harm, A. M.; Knight, J. G.; Stemp, G.; *Synlett* **1996**, 677.
46. Pfaltz, A.; *Acta Chemica Scandinavica* **1996**, *50*, 189.
47. Brunner, H.; Berghofer, J.; *J. Organomet. Chem.* **1995**, *501*, 161.
48. Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.
49. a) Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005. b) Lowenthal, R. E.; Masamune, S.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373.
50. Imai, Y.; Zhang, W.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2681.
51. Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kishi, E.; Kitayama, K.; Hayashi, T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1603.
52. a) Nishiyama, H.; Aoki, K.; Itoh, H.; Iwamura, T.; Sakata, N.; Kurihara, O.; Motoyama, Y.; *Chem. Lett.* **1996**, 1071. b) Park, S.-B.; Sakata, N.; Nishiyama, H.; *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 303. c) Park, S.-B.; Murata, K.; Matsumoto, H.; Nishiyama, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2487. d) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Sugawara, Y.; Matsumoto, H.; Aoki, K.; Itoh, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247.
53. Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C.; Castejon-Bordas, M. P. V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 755.
54. Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328.
55. Hansen, K. B.; Finney, N. S.; Jacobsen, E. N.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 676.
56. a) Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728. b) Corey, E. J.; Ishihara, K.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807.
57. a) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460. b) Evans, D. A.; Murry, J. A.; von Matt, P.; Norcross, R. D.; Miller, S. J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 798. c) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Tedrow, J. S.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7481. d) Evans, D. A.; Barnes, D. M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 57. e) Evans, D. A.; Shaughnessy, E. A.; Barnes, D. M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3193.
58. a) Desimoni, G.; Faita, G.; Righetti, P. P.; Sardone, N.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12019. b) Desimoni, G.; Faita, G.; Righetti, P. P.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3027.
59. Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Yamamoto, H.; Tanaka, J.; Wada, E.; Curran, D. P.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6454.

60. a) Pouilhes, A.; Uriarte, E.; Kouklovsky, C.; Langlois, N.; Langlois, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1395. b) Kouklovsky, C.; Pouilhes, A.; Langlois, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6672. c) Langlois, Y.; Pouilhes, A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1223.
61. Evans, D. A.; Johnson, J. S.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786.
62. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
63. von Matt, P.; Lloyd-Jones, G. C.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A.; Macko, L.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Ruegger, H.; Pregosin, P. S.; *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265.
64. Muller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A.; *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232.
65. a) Larock, R. C.; Zenner, J. M.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 482. b) Larock, R. C.; Berrios-Pena, N. G.; Fried, C. A.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2615.
66. Frost, C.; Williams, M. J.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2015.
67. von Matt, P.; Pfaltz, A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566.
68. Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Williams, J. M. J.; Coate, S. W.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.
69. Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G.; Reggelin, M.; Huttner, G.; Walter, O.; Zsolnai, L.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1523.
70. Pfaltz, A.; *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339.
71. Allen, J. V.; Coote, S. J.; Dawson, G. J.; Frost, C. G.; Martin, C. J.; Williams, J. M. J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, *15*, 2065.
72. Allen, J. V.; Bower, J. F.; Williams, J. M. J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1895.
73. von Matt, P.; Loiseleur, O.; Koch, G.; Pfaltz, A.; Lefebvre, C.; Feucht, T.; Helmchen, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 573.
74. Eichelmann, H.; Gais, H.-J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 643.
75. Dawson, G. J.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2535.
76. Dawson, G. J.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 461.
77. Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814.
78. Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893.
79. Brownbridge, P.; Chan, T. H.; Brook, M. A.; Kang, G. J.; *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 688.
80. Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
81. a) Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K.; *Organometallics* **1989**, *8*, 846. b) Nishiyama, H.; Yamaguchi, S.; Kondo, M.; Itoh, K.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4306. c) Nishiyama, H.; Yamaguchi, S.; Park, S.-B.; Itoh, K.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 143. d) Nishiyama, H.; Park, S.-B.; Itoh, K.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1029.
82. Jiang, Y.; Jiang, Q.; Zhu, G.; Zhang, X.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 215.