

REAÇÕES ALDÓLICAS ASSIMÉTRICAS CATALÍTICAS

Ivan R. Corrêa Jr. e Ronaldo A. Pilli*

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13083-970 Campinas - SP

Recebido em 31/7/02; aceito em 27/11/02

CATALYTIC ASYMMETRIC ALDOL REACTIONS: This review describes the use of catalytic asymmetric aldol reactions of silyl enol ethers and silyl (thio)ketene acetals with aldehydes (the Mukaiyama aldol reaction) in order to illustrate its synthetic utility. A variety of Lewis acid and basic reagents were employed for catalytic aldol reactions with high diastereo- and enantioselectivities. The origins of the selectivity of these reactions are discussed and some representative examples of their application in the synthesis of natural products are presented. New developments in chiral heterobimetallic lanthanoid catalysis and enantioselective aldol reactions in aqueous media are also included.

Keywords: aldol reaction; asymmetric catalysis; enantioselective synthesis.

INTRODUÇÃO

As adições aldólicas assimétricas estão entre as reações mais importantes para a construção de ligações C-C e para o controle da configuração absoluta dos novos centros estereogênicos criados¹. A utilidade desta reação foi demonstrada em diversas oportunidades na síntese de produtos naturais tais como antibióticos macrolídeos, poliéteres e carboidratos².

As reações aldólicas assimétricas podem apresentar excelentes níveis de estereosseletividade quando envolvem o uso de aldeídos quirais ou de enolatos contendo auxiliares quirais ligados covalentemente. O emprego de auxiliares quirais, em tese, permite a obtenção de todos os estereoisômeros possíveis com alta estereosseletividade, mas requer as etapas adicionais de introdução e remoção do auxiliar. Da mesma forma, a utilização de enolatos e aldeídos aquirais com bases ou ácidos de Lewis quirais tem como limitação o uso de quantidades estequiométricas do ligante quiral¹.

O desenvolvimento de reações aldólicas assimétricas catalíticas que apresentem alta diastereo- e enantiosseletividade tem sido um constante desafio em síntese orgânica³. Nos últimos anos exploraram-se vários métodos empregando biocatalisadores, como aldolases e anticorpos catalíticos, e também catalisadores químicos, como ácidos e bases de Lewis quirais⁴. Mais recentemente, surgiram os primeiros exemplos de reações aldólicas assimétricas realizadas em meio aquoso⁵ e na presença de catalisadores heterobimetálicos⁶.

Neste contexto, embora a utilização de ácidos de Lewis quirais em quantidades sub-estequiométricas seja um dos métodos mais promissores, esta área apresentou pouco progresso em comparação com o desenvolvimento alcançado com as reações de Diels-Alder⁷. Provavelmente isso se deve à maior dificuldade no controle da etapa de indução assimétrica nas reações aldólicas.

Baseada na reação de Mukaiyama³, que envolve a adição de olefinas ativadas como éteres enólicos de silício a aldeídos promovida por ácidos de Lewis, a versão catalítica da reação aldólica assimétrica requer a coordenação do ácido de Lewis quiral (M^*) ao aldeído para o ataque de um éter enólico de silício ou equivalente pela sua face enantiotópica menos impedida (os éteres enólicos de

silício são análogos sintéticos de enolatos metálicos). Para que o ciclo catalítico se mantenha, é necessário que ocorra a troca entre o M^* e SiR_3 , a qual produz o aldolato de silício correspondente e regenera o ácido de Lewis quiral (Figura 1).

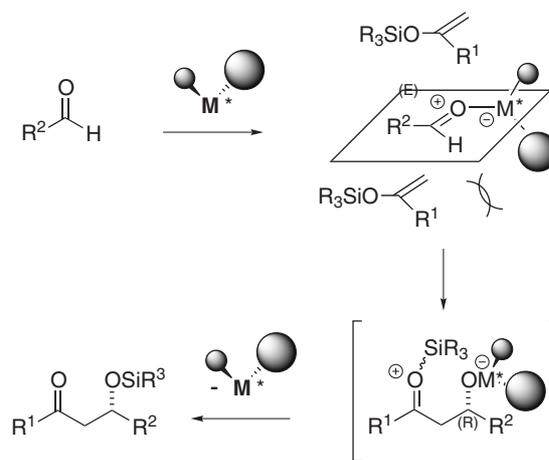


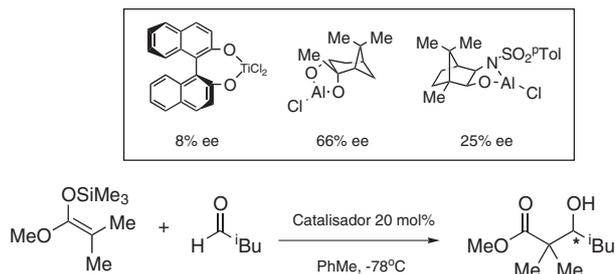
Figura 1

Para que ocorra a transferência de quiralidade, um catalisador eficiente na reação aldólica assimétrica catalítica deve coordenar-se com o oxigênio do aldeído de modo a formar um estado de transição compacto, mas não deve se ligar fortemente ao aldolato resultante, a fim de não interromper o ciclo catalítico. Outro fator importante a se considerar é a geração da espécie R_3Si^+ no meio reacional, que também pode catalisar a reação aldólica, mas de forma aquiral, ocasionando um decréscimo da enantiosseletividade.

Inicialmente foi relatado por Mukaiyama e colaboradores o uso das reações aldólicas entre éteres enólicos de silício e aldeídos medidas por $TiCl_4$ em quantidades estequiométricas⁸ e, posteriormente, catalisadas por sais de tritila (5-10 mol%)⁹. Interessantemente, observou-se nestas reações que os enolatos de silício reagem com aldeídos, produzindo os adutos aldólicos na forma dos seus respectivos éteres de silício.

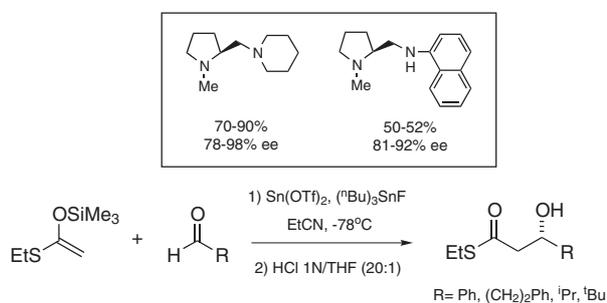
*e-mail: pilli@iqm.unicamp.br

A utilização de ácidos de Lewis quirais fortes e metais duros como Al(III) e Ti(IV), empregados com sucesso para as reações de Diels-Alder, foi inicialmente um obstáculo para as reações aldólicas, já que estes metais fortemente oxofílicos poderiam, em princípio, dificultar a troca entre o metal e o silício. Em 1986, Reetz e colaboradores relataram os primeiros resultados para a versão catalítica de uma reação aldólica assimétrica promovida por quantidades subestequiométricas de ácidos de Lewis quirais derivados de Ti(IV)-BINOL e Al(III)-pinanodiol (Esquema 1)¹⁰.



Esquema 1

A utilização de ácido de Lewis quiral de estanho (II), preparado *in situ* pela coordenação de derivados quirais da (*S*)-prolina com Sn(OTf)₂, propiciou algumas das primeiras indicações de que o controle da estereoquímica absoluta poderia ser obtido nas reações aldólicas empregando aditivos quirais não ligados covalentemente ao substrato ou ao catalisador (Esquema 2)¹¹. A escolha de Sn(II) foi baseada na existência de quatro orbitais *d* vazios para o metal, o qual poderia coordenar-se aos dois átomos de nitrogênio do ligante quiral e também ao aldeído, criando assim um ambiente quiral favorável à indução assimétrica¹².



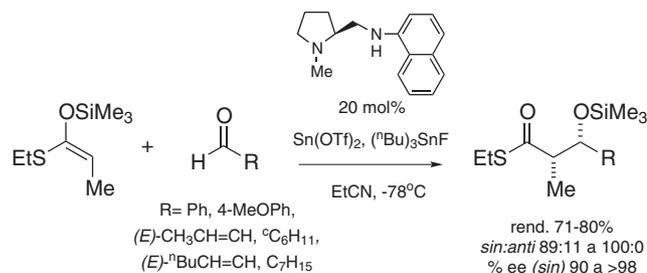
Esquema 2

De um modo geral, as investigações preliminares mostraram que o perfil mecanístico das reações aldólicas de enolatos latentes catalisadas por ácidos de Lewis quirais pode ser consideravelmente mais complexo, sendo a enantioseletividade dependente de fatores como a geração do catalisador, da estrutura em solução das espécies cataliticamente ativas e de variações nas condições reacionais, como a presença de co-catalisadores¹².

SISTEMAS CATALISADOS POR ESTANHO(II)

Os complexos de estanho divalente modificados com ligantes derivados de diaminas quirais, associados a um co-catalisador (tipicamente um sal de Sn(IV) como *n*-Bu₃SnF ou *n*-Bu₂Sn(OAc)₂,

mostraram excelentes níveis de controle estereoquímico relativo e absoluto em reações aldólicas de aldeídos aromáticos, α,β -insaturados e alifáticos com cetenotioacetais de silício derivados de acetatos e propionatos (Esquema 3)¹³.



Esquema 3

A geometria da ligação dupla do cetenotioacetato apresenta forte influência tanto na reatividade quanto na seletividade da reação. Por exemplo, o enolato *E(O)* reage com o benzaldeído, produzindo o aduto aldólico com seletividade *sin* em alto rendimento (77%, *sin:anti*=93:7, 90% *ee*), enquanto o correspondente *Z(O)* reage mais lentamente, produzindo o aduto em baixo rendimento e seletividade (30%, *sin:anti*=59:41, 30% *ee*).

A presença de um co-catalisador nestas reações é fundamental para a obtenção de altos níveis de seletividade. O co-catalisador demonstra uma afinidade por silício e presumivelmente serve para mediar a interação entre o cetenotioacetato e o promotor quiral, permitindo a transferência da quiralidade. Além disso, a formação indesejada de produtos da reação promovida por TMSOTf, que ocasiona um decréscimo na estereosseletividade, pode também ser minimizada pela adição lenta dos reagentes à solução do catalisador e pelo uso de solventes polares, como propionitrila¹⁴.

A seletividade nas reações aldólicas que empregam o promotor Sn(II)-diamina quiral deve-se à orientação do substituinte 1-naftil no nitrogênio (1-Nf), em uma conformação do complexo tipo biciclo[3.3.0] octano, a qual bloqueia a aproximação do enolato pela face *Re* do aldeído (Figura 2). A adição ocorre através de um estado de transição acíclico, de forma a minimizar a interação *gauche* entre o substituinte β do cetenotioacetato e o grupo R do aldeído, interação esta que resulta no aduto aldólico *sin*. A configuração absoluta do produto de reação pode ser controlada pela escolha apropriada da diamina quiral¹⁵.

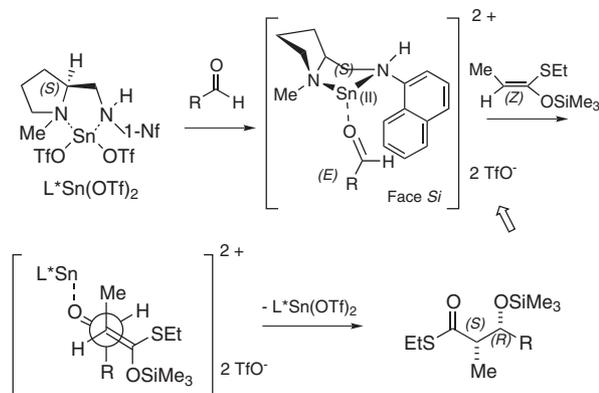
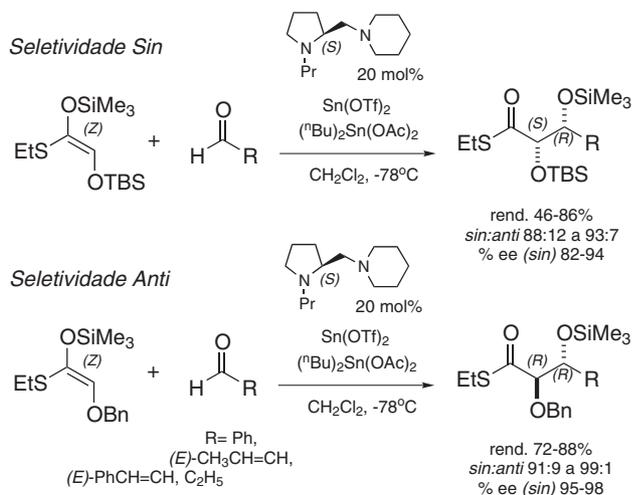


Figura 2

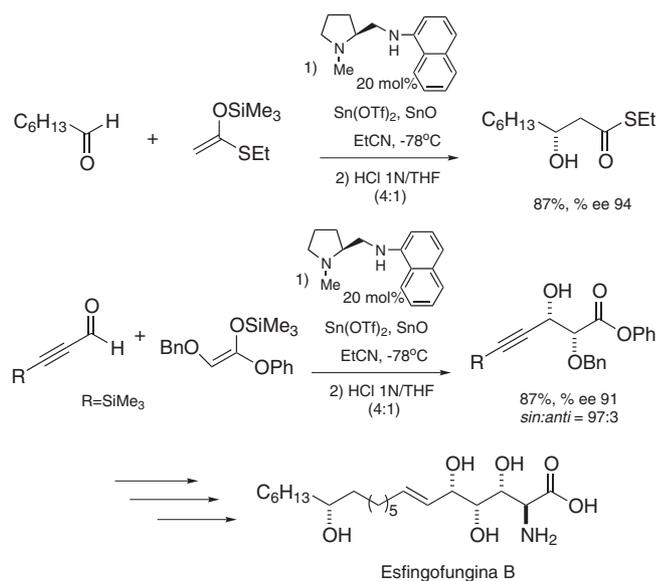
O sistema catalítico triflato de Sn(II)-diamina quiral foi aplicado com sucesso no controle da seletividade facial de cetenotioacetais de

silício derivados de α -alcóxi tioésteres pelo uso do grupo protetor adequado, permitindo a obtenção de *sin*- e *anti*-1,2-dióis com alta estereosseleção (Esquema 4)¹⁶. O substituinte α -benziloxi do cetenotioacetato, que permite a coordenação do Sn(II) ao oxigênio, leva ao produto *anti*, ao passo que o substituinte α -sililoxi forma o produto *sin*.



Esquema 4

Nos últimos anos foram publicados vários trabalhos que utilizam a reação aldólica catalítica assimétrica mediada por Sn(II) na síntese de produtos naturais complexos, entre eles o Taxol¹⁷, a Rapamicina¹⁸, a Cefalosporina D¹⁹, as Esfingofunginas B e F (Esquema 5)²⁰, a Febrifugina e a Isofebrifugina²¹.



Esquema 5

SISTEMAS CATALISADOS POR BORO

Os heterociclos quirais de boro, como os aciloxiboranos e as oxazaborolidinonas, estão entre os ácidos de Lewis quirais aplicados com maior sucesso em síntese orgânica, sendo facilmente obtidos como quelatos bidentados derivados de amino ácidos, tartaratos ou sulfonatos opticamente ativos (Figura 3)^{4,22}. Os primeiros experi-

mentos foram realizados utilizando-se ácidos de Lewis quirais de boro em quantidades estequiométricas²³, mas subsequentemente foram desenvolvidos métodos empregando quantidades subestequiométricas do catalisador^{24,25}.

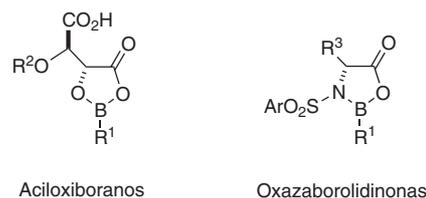
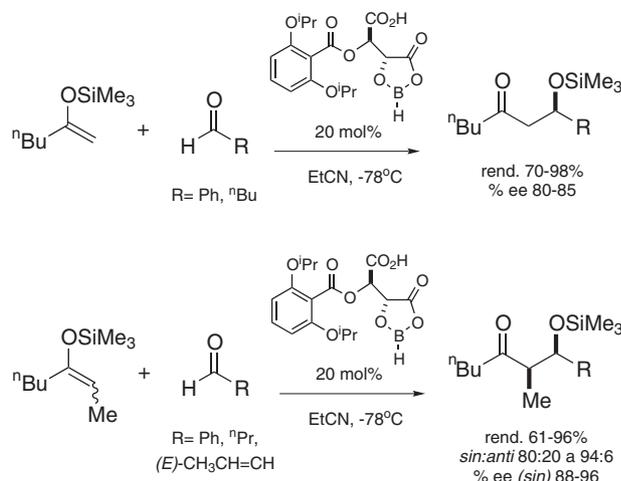


Figura 3

Complexos aciloxiboranos

Os aciloxiboranos desenvolvidos por Yamamoto e colaboradores a partir de (*R,R*)- e (*S,S*)-tartaratos mostraram bons níveis de estereosseletividade relativa e absoluta na adição de vários éteres enólicos e cetenotioacetatos de silício a aldeídos aromáticos e alifáticos (Esquema 6)²⁶.



Esquema 6

A diastereosseletividade da reação independe da estereoquímica *E* ou *Z* dos enolatos latentes, uma vez que ambos fornecem o produto de aldol *sin*. Este resultado sugere que as reações sejam intermediadas por estados de transição acíclicos antiperiplanares, os quais minimizam as interações entre o substituinte β do enolato e o grupo R do aldeído, independente da geometria inicial do éter enólico de silício.

Os aciloxiboranos, analogamente aos sistemas catalíticos Sn(OTf)₂-diamina quiral, requerem solventes como propionitrila ou nitrometano para aumentar a sua eficiência catalítica, provavelmente devido à aceleração da transferência do silício para o aldolato intermediário²⁴. O modelo de estado de transição que racionaliza a indução assimétrica observada é baseado em interações do tipo π -stacking entre o aldeído e o sistema aromático do catalisador (Figura 4)²⁷.

Complexos oxazaborolidinonas

Os complexos oxazaborolidinonas apresentam analogia estrutural com os aciloxiboranos, comportando-se como ácidos de Lewis eficientes para as reações de adição aldólica. Os complexos catalíticos oxazaborolidinonas foram desenvolvidos por Masamune e colabo-

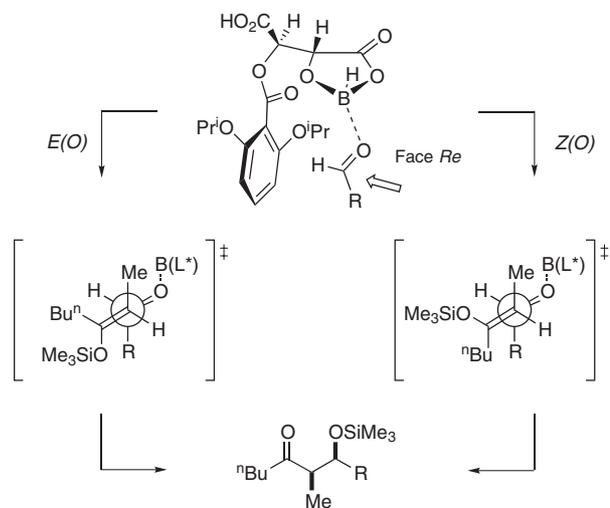
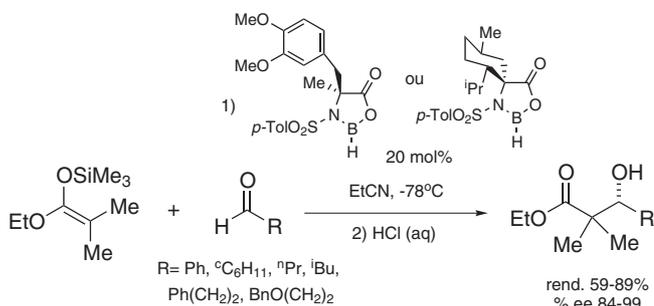


Figura 4

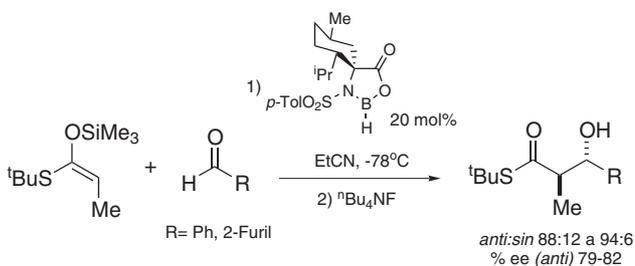
radores, pela incorporação de aminoácidos α,α -dissubstituídos²⁸, por Kiyooka²⁹ e Corey³⁰, pela incorporação de derivados da valina, e por Corey³⁰, pela incorporação de derivados do triptofano.

Os complexos catalíticos de aminoácidos α,α -dissubstituídos forneceram enantiosseletividades excelentes em reações de adição de cetenacetais de silício dissubstituídos a aldeídos alifáticos. Entretanto, os resultados para cetenacetais de silício terminais foram mais limitados, mostrando uma dependência acentuada da estrutura do nucleófilo (Esquema 7)²⁸.



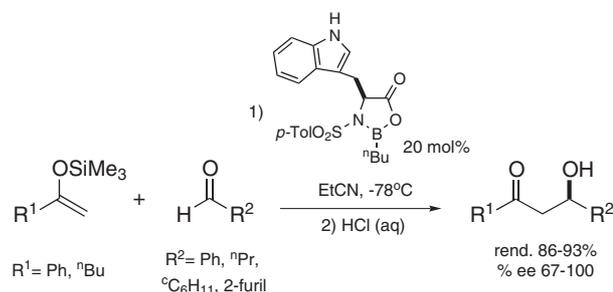
Esquema 7

Em contraste com os sistemas catalíticos aciloxiboranos e Sn(II)-diamina, o diastereoisômero *anti* predomina como produto nas reações aldólicas de cetenotioacetais de silício de geometria *E(O)* catalisadas por oxazaborolidinonas derivadas de aminoácidos α,α -dissubstituídos (Esquema 8)²⁸. A seletividade em favor do aduto aldólico *anti* também foi recentemente reportada por Kobayashi e colaboradores para o sistema catalítico Zr(IV)-[3,3'-BrBINOL]³¹.



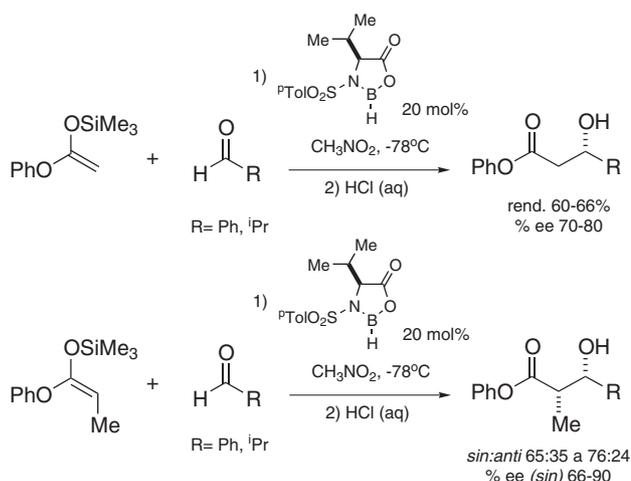
Esquema 8

As oxazaborolidinonas derivadas do triptofano apresentaram enantiosseletividade superior aos aciloxiboranos na adição de éteres enólicos de silício a aldeídos (Esquema 9). Entretanto, como na maioria das reações catalisadas por boro, mostraram baixa eficiência, sendo necessárias quantidades relativamente altas do catalisador (20 mol%) recuperando-se, em alguns casos, o aldeído de partida em grandes proporções. Os cetenacetais de silício conduzem à baixa enantiosseletividade na presença destes catalisadores³⁰.



Esquema 9

As oxazaborolidinonas derivadas da valina, embora apresentando sensibilidade à estrutura do nucleófilo, comportaram-se como catalisadores efetivos para adição de cetenacetais e éteres enólicos de silício a aldeídos aromáticos e alifáticos (Esquema 10)³².



Esquema 10

O mecanismo proposto para as reações aldólicas catalisadas por oxazaborolidinonas está baseado numa transferência intramolecular da espécie eletrofílica de silício assistida pelo ligante quiral de boro (Figura 5). A regeneração do catalisador, com concomitante liberação do aduto aldólico de silício, foi postulada como a etapa limitante do processo, de forma que a afinidade entre o aldeído, o enolato e o ligante quiral influenciariam na reciclagem do catalisador.

Apesar da homologia existente entre os vários ácidos de Lewis derivados de oxazaborolidinonas, a estereosseletividade nas reações de aldol destes catalisadores apresenta algumas divergências nos elementos de controle da estereoquímica (Figura 6). A enantiosseletividade propiciada pelas oxazaborolidinonas derivadas da valina e de aminoácidos α,α -dissubstituídos é consistente com a associação do aldeído em oposição aos grupos alquílicos no anel, forçando a aproximação no nucleófilo pela face *Si* que é contrária ao resíduo da sulfonamida^{28,32}. Por outro lado, a coordenação do aldeído ao boro para os derivados do triptofano ocorre *sin* ao substituinte indólico e

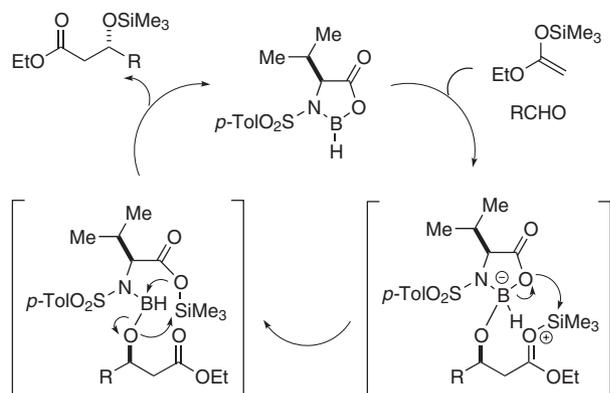
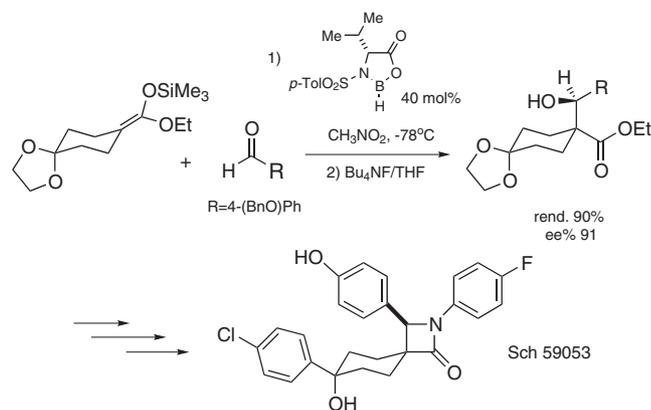


Figura 5



Esquema 12

isso sugere uma interação do tipo $\pi-\pi^*$, a qual permite o ataque nucleofílico pela face *Re* do aldeído³⁰.

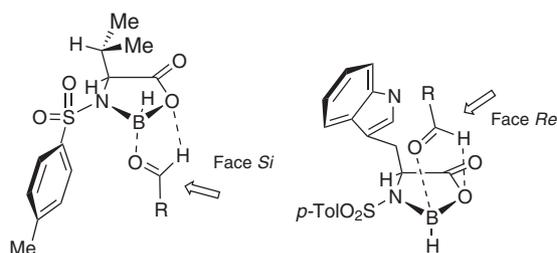
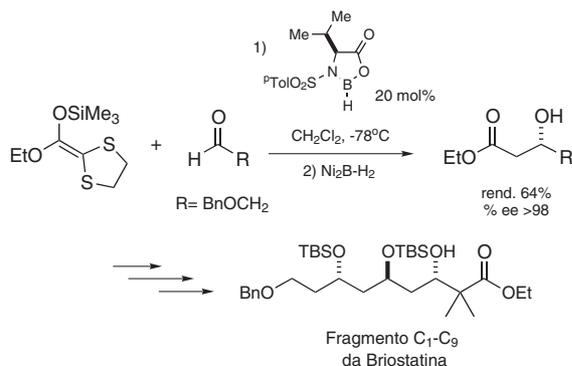
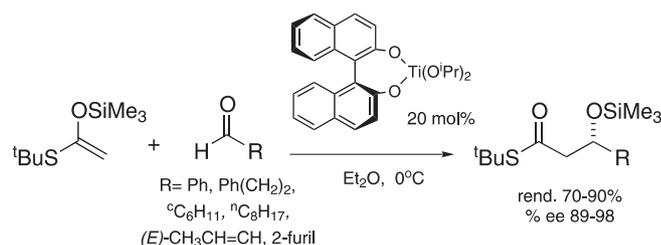


Figura 6

Alguns trabalhos foram publicados utilizando a reação aldólica catalítica assimétrica mediada por boro, como na síntese da briostatina (Esquema 11)³³ e de azetidionas com fusão de anel espiro (Esquema 12)³⁴. Interessantemente, na síntese do fragmento C₁-C₉ da briostatina, foram utilizados enolatos de silício α,α -sulfurados, como análogos sintéticos de cetenoiacetais terminais, visando a obtenção de altos níveis de enantiosseletividade.

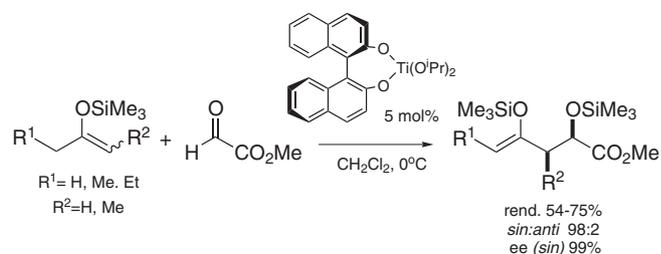


Esquema 11



Esquema 13

Também foram obtidos excelentes resultados para a adição assimétrica de éteres enólicos de silício a glicoxalatos a partir do complexo Ti(IV)-BINOL, preparado a partir de Cl₂Ti(Oi-Pr)₂ e (*R*)-BINOL, o qual favorece a reação do tipo *eno* com a diastereosseletividade *sin* insensível à geometria do enolato (Esquema 14)³⁸.



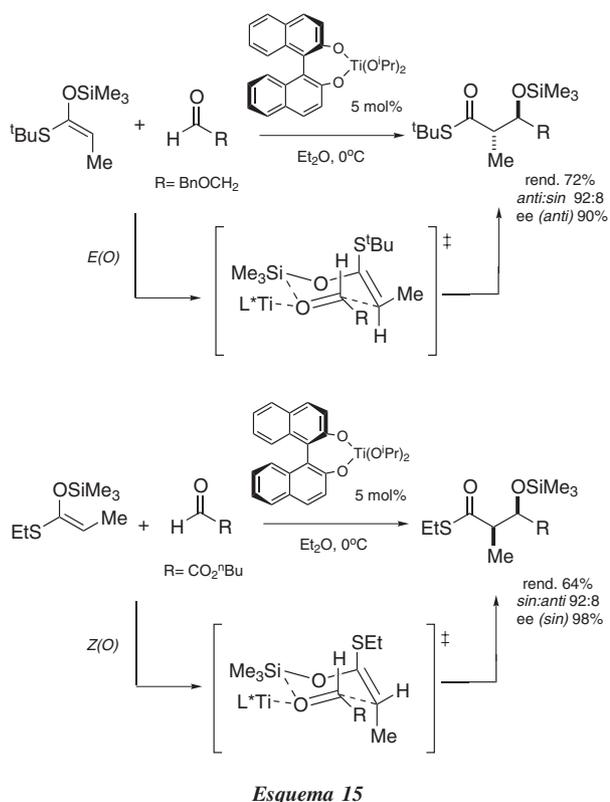
Esquema 14

SISTEMAS CATALISADOS POR TITÂNIO(IV)

Os complexos baseados em Ti(IV) estão entre os ácidos de Lewis mais utilizados nas reações aldólicas catalíticas assimétricas, especialmente os tetra(alcoxi)tânio derivados do (*R*) ou (*S*)-binaftol desenvolvidos independentemente por Keck³⁵ e Carreira³⁶ e os diclorodi(alcoxi)tânio desenvolvidos por Mikami e colaboradores³⁷.

Para a adição de cetenoiacetais de silício a aldeídos, catalisada por Ti(IV)-BINOL, foram obtidos os produtos de reação com altos níveis de enantiosseletividade, via um processo do tipo *eno* silatrópico, no qual ocorre a transferência do grupo silício para o oxigênio do aldolato incipiente (Esquema 15)³⁷. Neste caso, há um controle da estereoquímica relativa, segundo o modelo de estado de transição de Zimmerman-Traxler, que resulta no aduto aldólico *anti*

para o (*E*)-*O*-cetenotioacetal e no aduto *sin* para o correspondente (*Z*)-*O*-cetenotioacetal.



Os melhores resultados para o sistema catalítico de titânio, em termos de simplicidade operacional, eficiência e generalidade de substratos, foram reportados por Carreira e colaboradores³⁶ que empregaram um complexo Ti(IV)-base de Schiff derivado de um ligante tridentado, Ti(Oi-Pr)₄ e o ácido di-*tert*-butilalicílico.

Os equivalentes de enolatos derivados de acetato de metila reagem com aldeídos alifáticos funcionalizados, aromáticos e insaturados e utilizam o Ti(IV)-salicilato para produzir β-hidroxi ésteres com excelentes enantiosseletividades (Esquema 16)³⁶. O catalisador Ti(IV)-salicilato também exibiu altas seletividades nas reações de adição com o dienil cetenotioacetal de silício (Esquema 16), resultando em β-hidroxi dioxinonas opticamente ativas.

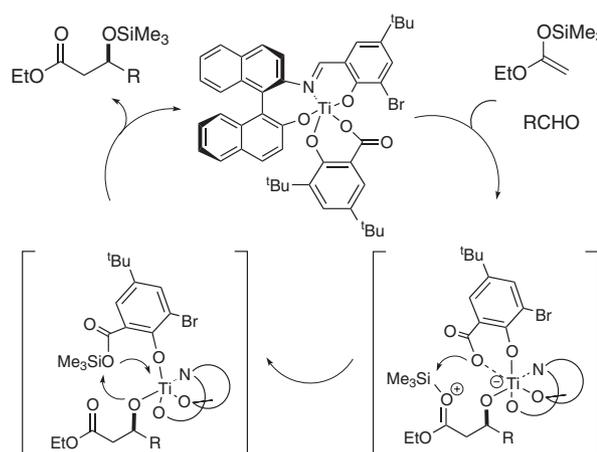
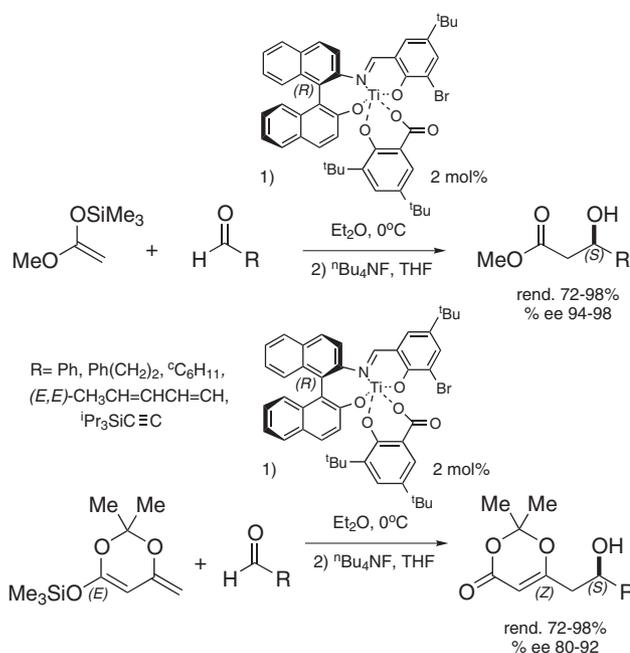
O mecanismo postulado para a reação de aldol catalisada por Ti(IV)-salicilato foi baseado na aceleração da transferência do silício promovida pelo ácido di-*tert*-butilalicílico através da formação de um intermediário carboxilato de trimetilsilila que, atacado pelo oxigênio do aldolato, regenera o complexo catalítico (Figura 7)³⁶.

As reações aldólicas enantiosseletivas promovidas por Ti(IV)-salicilato foram exploradas no contexto das sínteses totais tanto dos antibióticos macrolídeos roflamicoina³⁹ e macrolactina A (Esquema 17)⁴⁰, quanto do depsipeptídeo FR-901.228⁴¹.

SISTEMAS CATALISADOS POR COBRE(II)

Os complexos catalíticos de cobre(II)-bisoxazolinas com eixo de simetria C₂ foram empregados com sucesso por Evans e colaboradores⁴² para a reação aldólica assimétrica de cetenotioacetais de silício (Esquema 18). Excelentes seletividades enantiofaciais foram obtidas para aceptores capazes de fazer quelação como α-benziloxi aldeídos e piruvatos.

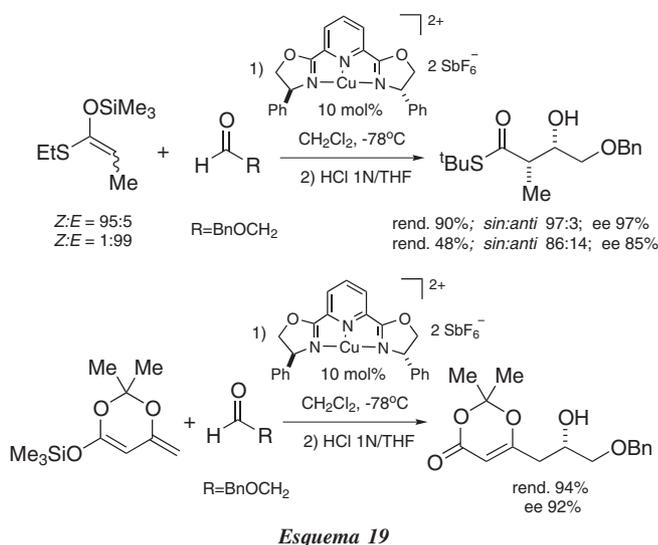
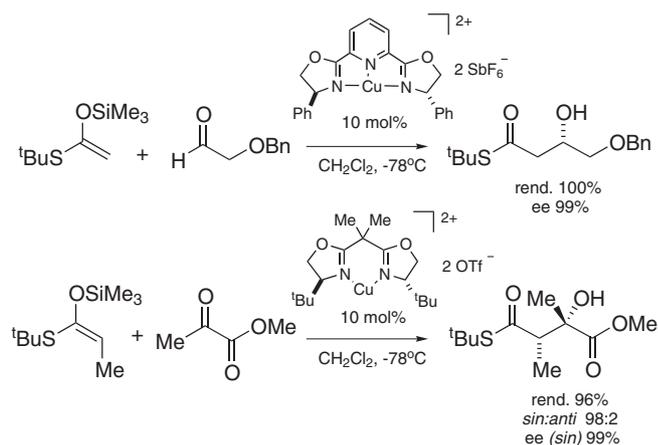
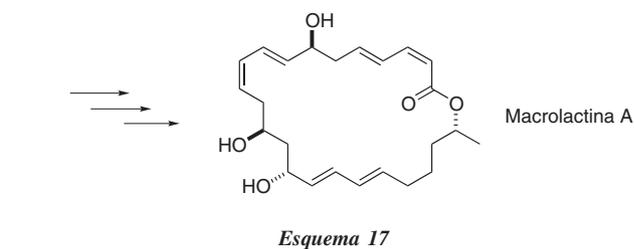
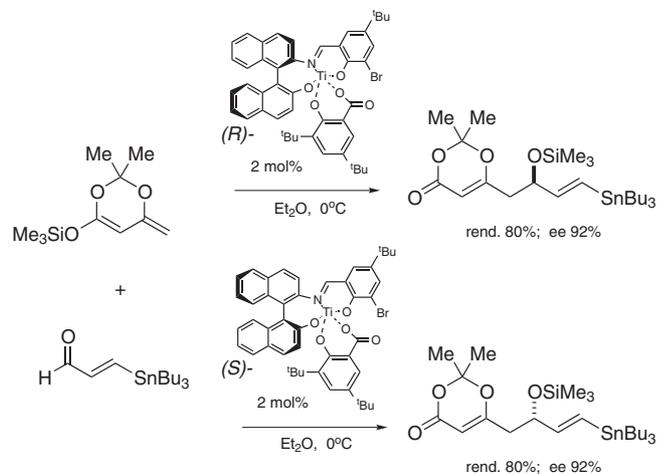
A reação aldólica que emprega o sistema catalítico Cu(II)-bisoxazolina com piruvatos representa um método importante para a



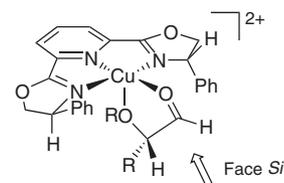
obtenção de álcoois terciários com seletividade *sin*. Interessantemente, com a troca de Cu(II) por Sn(II) no complexo, ocorre a formação dos respectivos adutos *anti* com excelentes níveis de estereosseleção (*anti:sin* 99:1; 99% ee)⁴³.

Ambos os cetenotioacetais de silício *E*(*O*)- e *Z*(*O*)-α-substituídos forneceram os adutos aldólicos de configuração relativa *sin*, mas com uma significativa redução em rendimento e seletividade para o isômero *E*(*O*) (Esquema 19)⁴². O complexo catalítico Cu(II)-bisoxazolina também exibiu alta enantiosseletividade na reação aldólica entre o α-benziloxi aldeído e o dienil cetenotioacetal de silício, e em reações *eno* com glioxalatos e piruvatos.

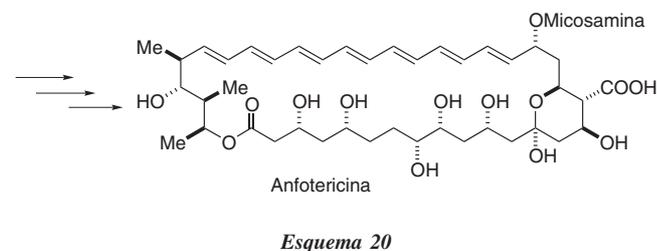
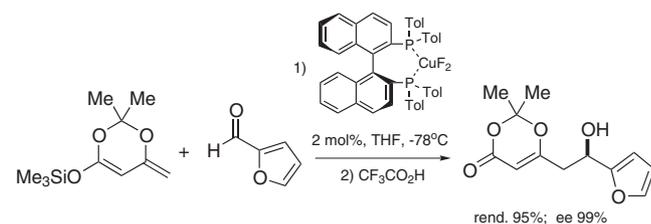
A origem da seletividade está baseada na coordenação bidentada do aldeído com o metal através de um quelato de cinco membros, formando-se um complexo piramidal de base quadrada entre o catalisador e o aceptor (Figura 8). A coordenação do aldeído ocorre de modo a permitir que a interação mais forte se alinhe no plano dos ligantes do metal, enquanto a interação mais fraca ocupa a orienta-



ção axial. Segundo este modelo, a aproximação do enolato ocorre pela face *Si* menos impedida⁴².



Um complexo catalítico de Cu(II), gerado *in situ* a partir de (S)-Tol-BINAP, Cu(OTf)₂ e (Bu₄N)Ph₃SiF₂, foi desenvolvido por Carreira e colaboradores⁴⁴, e apresentou bons resultados na adição do dienolato de silício a aldeídos aromáticos, heteroaromáticos e α,β-insaturados (rend. 72-98%; 65-94% ee). Este complexo catalítico de fluoreto de bisfosfanil-Cu(II) foi aplicado com sucesso na síntese do fragmento C₁-C₁₃ da anfotericina (Esquema 20)⁴⁵.



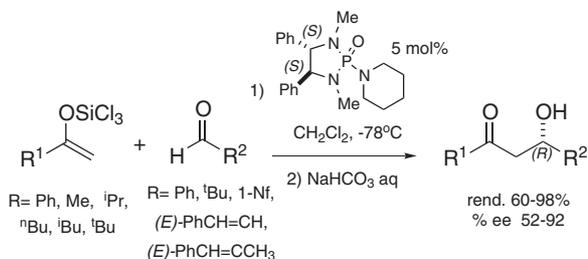
CATALISADORES NUCLEOFÍLCIS: BASES DE LEWIS

No desenvolvimento das reações aldólicas assimétricas catalíticas foram utilizados principalmente eletrófilos ativados através da complexação com ácidos de Lewis quirais, com vistas à discriminação facial. Alternativamente, Denmark e colaboradores elaboraram uma nova estratégia que envolve agora a ativação do nucleófilo (enolato latente) via coordenação com uma base de Lewis quiral⁴⁶.

Em contraste com a maioria dos catalisadores organometálicos, as fosforamidas atuam como bases de Lewis catalisando a reação aldólica pela coordenação transiente ao átomo de silício altamente eletrofílico em enolatos de triclorosilila. Neste processo, o silício é capaz de expandir sua valência para gerar uma espécie ativada que reage com vários aldeídos.

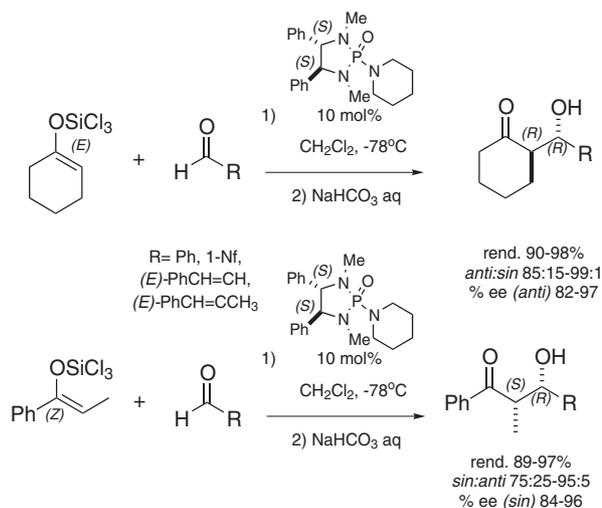
Este efeito foi inicialmente observado por Denmark e colaboradores para a hexametilfosforamida (HMPA), que acelera a reação aldólica quando empregada em quantidades catalíticas⁴⁷. Após avaliação sistemática da influência de parâmetros como solvente, concentração, velocidade de adição e quantidade do catalisador, as fosforamidas quirais derivadas da (S,S)-estilbenodiamina foram aplicadas com sucesso para a obtenção dos adutos aldólicos com níveis de enantioselectividade de moderados a excelentes (Esquema 21)⁴⁸.

A reação aldólica entre o enolato de silício da ciclohexanona e aldeídos aromáticos e α,β-insaturados, catalisada pela fosforamida quiral derivada da (S,S)-estilbeno-1,2-diamina, fornece os adutos *anti*



Esquema 21

com bons níveis de seletividade, enquanto que na reação de enolatos acíclicos Z, os adutos *sin* são formados preferencialmente (Esquema 22)⁴⁸. Comparativamente, na reação de enolatos de triclorsilila com aldeídos não catalisada por fosforamidas forma-se predominantemente o aduto *sin*.



Esquema 22

O mecanismo postulado para a reação aldólica catalisada por fosforamidas envolve uma associação ternária entre o enolato, o aldeído e a base de Lewis. A seletividade facial da aldolização depende fundamentalmente do tamanho e da concentração da fosforamida, de forma que dois estados de transição podem estar envolvidos: um *ET* do tipo cadeira com uma espécie de silício hexacoordenado octaédrica com dois ligantes quirais ou um *ET* do tipo barco com o silício pentacoordenado em bipirâmide trigonal (Figura 9)⁴⁶.

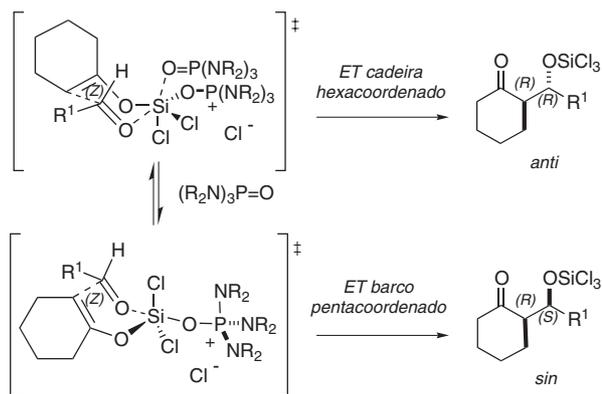
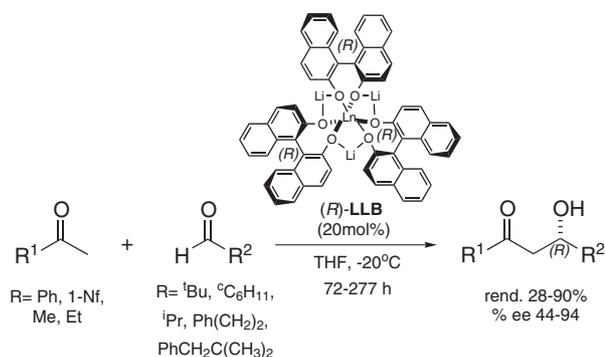


Figura 9

CATALISADORES ELETROFÍLICOS E NUCLEOFÍLICOS

As versões assimétricas catalíticas aplicadas para as reações aldólicas através da geração de eletrófilos ou nucleófilos, ativados respectivamente por ácidos ou bases de Lewis quirais, necessitam inevitavelmente da pré-conversão do composto carbonílico em espécies mais reativas, tais como éteres enólicos ou cetenacetais de silício. Mais recentemente, Shibasaki e colaboradores desenvolveram novos catalisadores que mimetizam os sistemas enzimáticos de aldolases, onde ambos os sítios ácidos e básicos participam cooperativamente na reação entre cetonas não modificadas e aldeídos^{6,49}.

Os catalisadores multifuncionais incorporam um átomo central de lantanídeo, que funciona como ácido de Lewis, assim como uma porção composta por binaftóxido de lítio, que atua como base de Brønsted. Esses catalisadores, conhecidos como complexos heterobimetálicos (LLB), são preparados a partir de LnCl_3 anidro e quantidades equimolares do sal de lítio derivado do BINOL, na presença de quantidades catalíticas de água⁵⁰. Apesar da aparente baixa basicidade de Brønsted dos complexos heterobimetálicos, o efeito sinérgico de ambas as funcionalidades permitiu a obtenção dos adutos aldólicos em bons rendimentos e com níveis de seletividade de altos a moderados (Esquema 23)⁴⁹.



Esquema 23

A principal deficiência deste sistema catalítico é a necessidade do uso da cetona correspondente em excesso e tempos de reação longos para se atingirem resultados satisfatórios. Com o desenvolvimento dos catalisadores heteropolimetálicos, LLB.KOH (Figura 10), preparados *in situ* pela reação com KHMDS e H_2O , a atividade catalítica do complexo foi ampliada (3-8 mol%), possibilitando a formação de uma variedade de adutos aldólicos a partir da reação entre aldeídos alifáticos primários, secundários e terciários, e cetonas aromáticas e alifáticas cíclicas e acíclicas, com rendimentos e seletividades de nível bom a excelente⁴⁹.

Outra modificação projetada por Shibasaki e colaboradores foi ligar a base de Brønsted covalentemente ao anel náflico através de um ou mais carbonos, objetivando conseguir uma maior flexibilização da base sem alterar a estrutura do complexo (Figura 10). Este catalisador mostrou-se efetivo para a reação aldólica entre cetonas aromáticas e dialquílicas pouco ácidas, com rendimentos e seletividades moderadas⁵¹. Também se pode destacar o uso de complexos metálicos de bário⁵² e aminoácidos, tais como a prolina⁵³, para promover reações aldólicas catalíticas assimétricas diretas, ou seja, sem a pré-ativação das cetonas.

O mecanismo postulado para a catálise multifuncional, que emprega o catalisador ligado covalentemente à base de Brønsted, sugere a coordenação intramolecular do oxigênio do espaçador e de um dos alcóxidos de lítio ao metal, o qual estabiliza a estrutura mono-

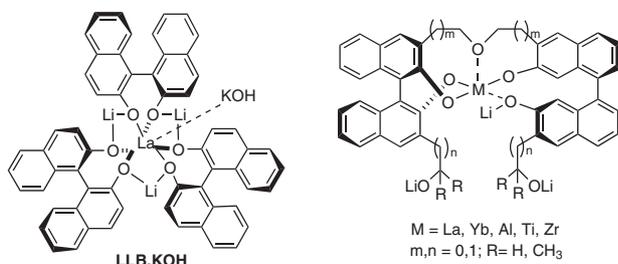


Figura 10

mérica (I) (Figura 11)⁵¹. O alcóxido remanescente abstrai um próton da posição α da cetona (etapa determinante na velocidade da reação) para formar uma hidroxila e o enolato de lítio correspondente. A quelação do lítio à hidroxila e a um oxigênio do BINOL, por fixar o enolato dentro da cavidade do catalisador, gera o intermediário (II). O aldeído substitui o alcóxido na coordenação ao centro metálico (III) e então sofre o ataque do enolato para produzir o aldolato (IV). Na última etapa, ocorre a protonação do aldolato incipiente pela hidroxila, formando o aduto aldólico enantiomericamente enriquecido e regenerando o catalisador.

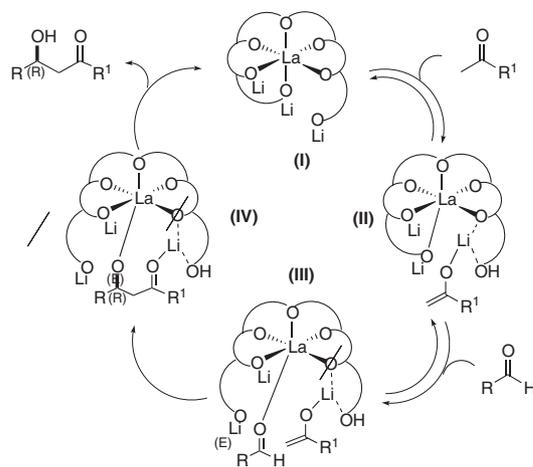


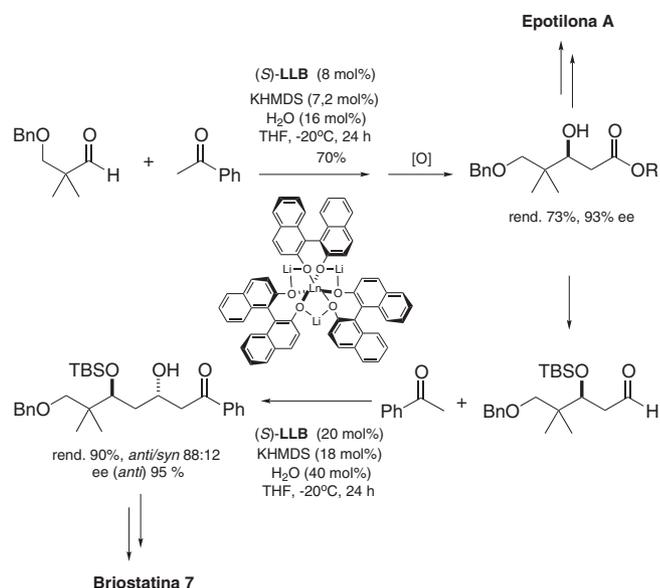
Figura 11

Os catalisadores heteropolimetálicos foram recentemente empregados por Shibasaki e colaboradores na síntese assimétrica de produtos naturais, como a Eptilona A e a Briostatina 7 (Esquema 24)⁴⁹.

REAÇÕES ALDÓLICAS CATALÍTICAS EM MEIO AQUOSO

As reações aldólicas assimétricas catalíticas apresentam duas características comuns: uso de baixas temperaturas e de solventes apróticos estritamente anidros, tais como diclorometano, tolueno e propionitrila. Provavelmente, isso se deve à baixa solubilidade dos compostos orgânicos e à decomposição ou desativação de muitos dos catalisadores e intermediários reativos em água. Por outro lado, a possibilidade de emprego das reações orgânicas em meio aquoso é de grande interesse do ponto de vista econômico e ambiental⁵⁴.

Com esse intuito, Kobayashi e colaboradores desenvolveram novos tipos de ácidos de Lewis estáveis em água para a formação de ligações C-C⁵⁵, assim como sistemas catalíticos combinados com surfatantes⁵⁶ e suportados em estruturas poliméricas⁵⁷. Mais recentemente, surgiram os primeiros exemplos de reações aldólicas

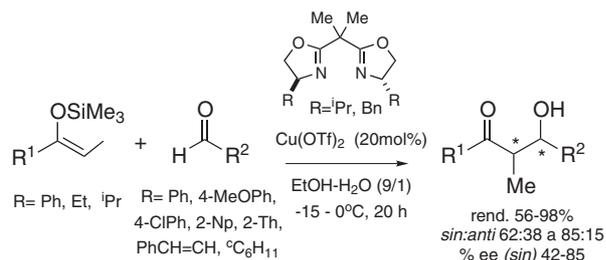


Esquema 24

assimétricas catalisadas por complexos quirais de cobre(II)⁵⁸, chumbo(II)⁵⁹ e lantanídeos ($\text{Ln}(\text{OTf})_3$)^{5,60} em meio aquoso. Esses metais foram escolhidos por apresentarem uma correlação favorável entre a atividade catalítica em água e as constantes de hidrólise e de velocidade de troca de água⁵⁵.

Para esses sistemas catalíticos, o uso de solventes próticos, como a água, é essencial para a obtenção de altos rendimentos e seletividades. Em meio aquoso, ocorre a supressão do processo aquiral catalisado por Me_3Si^+ e a aceleração da reação enantiosseletiva devido a fatores tais como ligações de hidrogênio, solvatação específica e interações hidrofóbicas, os quais, paralelamente à quelação do metal, contribuem para o aumento da seletividade⁵⁸. Além disso, em muitos casos é possível recuperar não apenas os ácidos de Lewis quantitativamente por simples extração da fase aquosa, mas também os ligantes quirais após purificação^{59,60}.

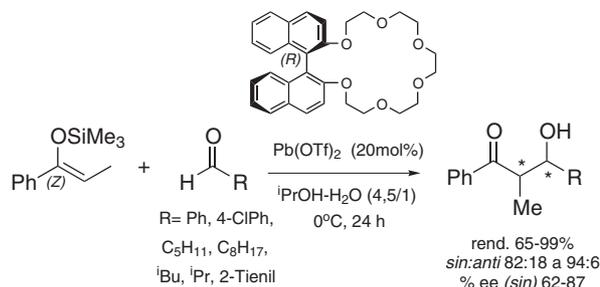
As reações aldólicas assimétricas catalisadas por complexos quirais de cobre(II)-bis(oxazolona), entre os éteres enólicos de silício e aldeídos aromáticos, α,β -insaturados, heterocíclicos e alifáticos, foram realizadas em uma solução 9:1 de água-etanol com níveis de seletividade de bons a moderados (Esquema 25). Outras misturas de solventes também foram analisadas, inclusive água pura, mas apresentaram resultados inferiores.⁵⁹



Esquema 25

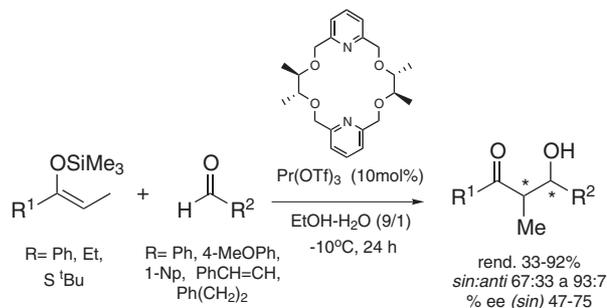
Um fator importante para o controle da estereosseletividade das reações catalíticas assimétricas em meio aquoso é que a coordenação metal-ligante quiral seja superior à metal-água, e que essa quelação não implique numa redução significativa da acidez de Lewis

do metal. Assim, Kobayashi e colaboradores decidiram estudar o uso de triflato metálicos combinados com sistemas multicoordenados quirais, sendo que o complexo catalítico de $\text{Pb}(\text{OTf})_2$ e um éter coroa quiral apresentou os melhores resultados (Esquema 26)^{5,59}. A natureza do contra-íon (triflato ou perclorato) e a combinação do diâmetro iônico do Pb^{2+} (240 pm) com a cavidade interna do éter coroa (260-320 pm) foram fundamentais para a obtenção bons níveis de seletividade.



Esquema 26

Com base no mesmo pressuposto da multicoordenação, foram avaliados os sistemas catalíticos de triflato de lantanídeos ($\text{Ln}(\text{OTf})_3$) e éteres coroa dissimétricos contendo anéis piridínicos (Esquema 27)⁶⁰. Também neste caso, os diâmetros iônicos dos metais afetaram substancialmente a seletividade da reação aldólica. Para cátions maiores, tais como $\text{La}(\text{III})$, $\text{Ce}(\text{III})$, $\text{Pr}(\text{III})$ e $\text{Nd}(\text{III})$, tanto a diastereo- como a enantioseletividade foram de nível bom a moderado. Por outro lado, para $\text{Sc}(\text{III})$ e $\text{Yb}(\text{III})$, que possuem diâmetros iônicos menores (174 e 198 pm, respectivamente), não houve enantioseleção em meio aquoso. Interessantemente, a reação do enolato de silício derivado de um tioéster, que como a maioria dos cetenoacetais é sensível à presença de água, mostrou resultados satisfatórios nestas condições.



Esquema 27

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os processos catalíticos experimentaram em geral um enorme avanço nos últimos anos em relação à eficiência, à seletividade e, em alguma extensão, à sua previsibilidade, embora ainda ocorram limitações com respeito a seu escopo e preparação. Neste contexto, a versão catalítica das reações aldólicas assimétricas, baseada na reação de Mukaiyama, alcançou significativo progresso para a adição de enolatos de silício derivados de cetonas, ésteres e tioésteres em aldeídos ativados por ácidos de Lewis quirais em quantidades subestequiométricas.

O controle da estereoquímica nas reações aldólicas catalíticas assimétricas continua sendo um dos principais desafios a serem superados, já que os níveis de diastereo- e enantioseletividade conseguidos são relativamente variáveis, embora possam ser altos em

muitos casos. Além disso, essas reações não apresentam, em sua maioria, sensibilidade às características pro-estereogênicas dos substratos não havendo, portanto, uma dependência entre a configuração dos nucleófilos e a diastereosseletividade dos produtos. O aperfeiçoamento dessa metodologia talvez se dê com um melhor conhecimento da estrutura das espécies cataliticamente ativas ou do mecanismo pelo qual ocorre a transferência de quiralidade para a ligação C-C incipiente.

Apesar do progresso atingido pelas reações aldólicas catalíticas assimétricas há, no entanto, muito espaço para o desenvolvimento de novos catalisadores, como pode ser observado para as versões diferentes da reação de Mukaiyama, como o uso de bases quirais de Lewis e as reações aldólicas catalíticas assimétricas diretas, ou seja, sem a pré-ativação dos nucleófilos. Estas últimas, por mimetizarem o mecanismo de ação das enzimas aldolases, oferecem grande oportunidade para o desenvolvimento de sistemas catalíticos simples com alta eficácia, seletividade e ampla especificidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro e à Maria Lucia de Paula Leão pela revisão ortográfica e gramatical deste texto.

REFERÊNCIAS

- Kim, B. M.; Williams, S. F.; Masamune, S. Em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 2, p. 239; Heathcock, C. H. Em *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., ed.; Academic Press: New York, 1984, vol. 3, p. 111; Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R.; *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1.
- Evans, D. A.; Polniaszek, R. P.; DeVries, K. M.; Guinn, D. E.; Mathre, D. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613; Blanchette, M. A.; Malamas, M. S.; Nantz, M. H.; Robertz, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2817; Paterson, I.; Mansuri, M. M.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569; Pilli, R. A.; de Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; de Meijere, A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811.
- Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: Heidelberg, 1999.
- Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 37; Machajewski, T. D.; Wong, C.-H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352; Arya, P.; Qin, H.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917; Mahrwald, R.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095; Gröger, H.; Vogl, E. M.; Shibasaki, M.; *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137; Nelson, S. G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357.
- Kobayashi, S.; Hamada, T.; Nagayama, S.; Manabe, K.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 627; Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T.; *Chem. Lett.* **1999**, 71.
- Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871.
- Dias, L. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289.
- Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K.; *Chem. Lett.* **1973**, 1011; Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.
- Kobayashi, S.; Murakami, M.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1985**, 1535.
- Reetz, M. T.; Kyung, S.-H.; Bolm, C.; Zierke, T.; *Chem. Ind.* **1986**, 824.
- Kobayashi, S.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1989**, 297; Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1989**, 1001; Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Sano, T.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4653; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fijishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247.
- Mukaiyama, T.; *Aldrichim. Acta* **1996**, *29*, 59.
- Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1990**, 1455; Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1990**, 1147; Kobayashi, S.; Furuya, M.; Ohtsubo, A.; Mukaiyama, T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 635.
- Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Mukaiyama, T.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1761.
- Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; *Chem. Lett.* **1990**, 129.

16. Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1990**, 1019; Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1990**, 1902; Kobayashi, S.; Horibe, M.; *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1472.
17. Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Uchiro, H.; Kobayashi, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 1708.
18. White, J. D.; Deerberg, J.; *Chem. Commun.* **1997**, 1919.
19. Shiina, I.; Fukuda, Y.; Ishii, T.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1998**, 831.
20. Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 908; Kobayashi, S.; Furuta, T.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 10275.
21. Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2175.
22. Deloux, L.; Srebnik, M.; *Chem. Rev.* **1993**, 93, 763; Wallbaum, S.; Martens, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1475.
23. Lohray, B. B.; Bushan, V.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, 31, 729.
24. Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Kume, K.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4927; Kaneko, Y.; Matsuo, T.; Kiyooka, S.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4107; Kiyooka, S.; Kira, H.; Hena, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2597.
25. Iseki, K.; Kuroki, Y.; Asada, D.; Kobayashi, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1447; Iseki, K.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y.; *Synlett* **1998**, 437.
26. Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1041; Ishihara, K.; Maruyama, T.; Mouri, M.; Gao, Q.; Furuta, K.; Yamamoto, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 3483.
27. Ishihara, K.; Gao, Q.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10412.
28. Parmee, E. R.; Hong, Y.; Tempkin, O.; Masamune, S.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1729; Parmee, E. R.; Hong, Y.; Tempkin, O.; Masamune, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9365.
29. Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Kume, K.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4927.
30. Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907.
31. Ishitani, H.; Yamashita, Y.; Shimizu, H.; Kobayashi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5403; Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Shimizu, H.; Kobayashi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3292.
32. Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2276.
33. Kiyooka, S.; Maeda, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3371.
34. Wu, G.; Tormos, W.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6412.
35. Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2363; Keck, G. E.; Li, X.-Y.; Krishnamurthy, D.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5998.
36. Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8837; Singer, R. A.; Carreira, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12360; Singer, R. A.; Shepard, M. S.; Carreira, E. M.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 7025.
37. Mikami, K.; Matsukawa, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4077; Mikami, K.; Takasaki, T.; Matsukawa, S.; Maruta, M.; *Synlett* **1995**, 1057; Matsukawa, S.; Mikami, K.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2571.
38. Mikami, K.; *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 639.
39. Rychnovsky, S. D.; Khire, U. R.; Yang, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2058.
40. Kim, Y.; Singer, R. A.; Carreira, E. M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1261.
41. Li, K. W.; Wu, J.; Xing, W.; Simon, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7237.
42. Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5814; Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7893; Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 669; Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Kozlowski, M. C.; Tregay, S. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 686; Evans, D. A.; Tregay, S. W.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7936.
43. Evans, D. A.; MacMillan, D. W. C.; Campos, K. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10859.
44. Pagenkopf, B. L.; Krueger, J.; Stojanovic, A.; Carreira, E. M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 3124; Krueger, J.; Carreira, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 837.
45. Krueger, J.; Carreira, E. M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7013.
46. Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Su, X.; Wong, K.-T.; Nishigaichi, Y.; *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1469; Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 432.
47. Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K.-T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7404.
48. Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K.-T.; Su, X.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4982.
49. Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4168.
50. Shibasaki, M.; Gröger, H. *Em Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*; Kobayashi, S., ed.; Springer: Berlin, 1999, p. 199.
51. Yoshikawa, N.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 2569.
52. Yamada, Y. M. A.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5561.
53. Noltz, W.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7387; List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395; Sakhthivel, K.; Noltz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260; List, B.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573.
54. Grieco, P.; *Organic Reactions in Water*, Chapman & Hall, 1998; Lubineau, A.; Augé, J.; Queneau, Y.; *Synthesis* **1994**, 741; Li, C.-J.; *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2023.
55. Kobayashi, S.; Manabe, K.; *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1373; Kobayashi, S. *Em Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*; Kobayashi, S., ed.; Springer: Berlin, 1999, p. 63; Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8287.
56. Manabe, K.; Mori, Y.; Wakabayashi, T.; Nagayama, S.; Kobayashi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7202; Manabe, K.; Kobayashi, S.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3773; Manabe, K.; Mori, Y.; Kobayashi, S.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 11203; Kobayashi, S.; Wakabayashi, T.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5389.
57. Manabe, K.; Nagayama, S.; Kobayashi, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 567.
58. Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 8739.
59. Nagayama, S.; Kobayashi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11531.
60. Kobayashi, S.; Hamada, T.; Nagayama, S.; Manabe, K.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 165.