

INDUÇÃO ASSIMÉTRICA 1,5-ANTI NA ADIÇÃO DE ENOLATOS DE BORO DE METILCETONAS β -OXIGENADAS A ALDEÍDOS[#]

Luiz C. Dias*

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13084-971 Campinas - SP, Brasil

Andrea M. Aguilar

Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema, R. Prof. Artur Ridel, 275, 09972-270 Diadema - SP, Brasil

Recebido em 15/12/06; aceito em 15/3/07; publicado na web em 25/10/07

1,5-ASYMMETRIC INDUCTION IN THE BORON-MEDIATED ALDOL REACTIONS OF β -OXYGENATED METHYL KETONES. High levels of *substrate-based* 1,5-stereoselection are obtained in the boron-mediated aldol reactions of β -oxygenated methyl ketones with achiral and chiral aldehydes. Remote induction from the boron enolates gives the 1,5-*anti* adducts, with the enolate π -facial selectivity critically dependent upon the nature of the β -alkoxy protecting group. This 1,5-*anti* aldol methodology has been strategically employed in the total synthesis of several natural products. At present, the origin of the high level of 1,5-*anti* induction obtained with the boron enolates is unclear, although a model based on a hydrogen bonding between the alkoxy oxygen and the formyl hydrogen has been recently proposed.

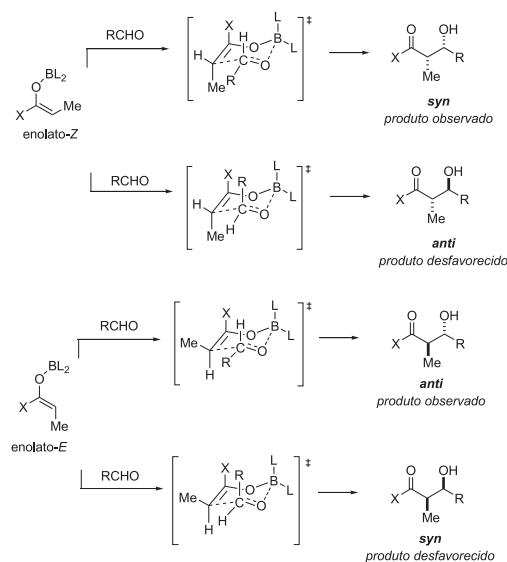
Keywords: 1,5-*anti* induction; boron enolates; aldol reactions.

INTRODUÇÃO

A reação aldólica é seguramente um dos métodos mais poderosos para a formação de ligações carbono-carbono¹⁻⁷. Esta reação representa uma ferramenta muito útil na construção de fragmentos com alta complexidade estrutural e com elevados níveis de seletividade, sendo bastante empregada na síntese assimétrica de produtos naturais com atividade farmacológica destacada^{8,9}. A incorporação de convergência na construção de policetídeos requer que fragmentos complexos sejam acoplados em algum ponto da rota sintética e, neste sentido, a reação aldólica representa um método extremamente útil.

Os fatores responsáveis pelo controle da estereosseletividade na reação aldólica envolvendo enolatos metálicos estão relacionados com a natureza do átomo do ácido de Lewis utilizado (B, Li, Zn, Ti, Mg etc); a geometria da dupla ligação do enolato preparado (Z ou E); a presença de centros estereogênicos no enolato, no aldeído, ou no ácido de Lewis; o volume e a natureza dos substituintes nos substratos e, as condições reacionais.

Em termos gerais, a estereoquímica relativa esperada para os produtos de reações aldólicas envolvendo enolatos de boro E e Z pré-formados é bastante previsível. A reação aldólica com enolatos de boro Z fornece o aduto de aldol *syn*, e com enolatos de boro E, o aduto de aldol *anti*, como está delineado no Esquema 1. Estas reações passam por estados de transição cíclico-quelados, do tipo cadeira, como proposto por Zimmerman-Traxler (Esquema 1)^{4,10,11}. Neste modelo observa-se que o controle da diastereosseletividade é dependente do volume do substituinte presente no aldeído, que preferencialmente ocupa uma posição *pseudo*-equatorial no estado de transição tipo cadeira, eliminando dessa maneira a interação 1,3-diaxial desfavorável entre o grupo R e o grupo X.



Esquema 1

Os parâmetros estéricos influenciam fortemente na formação de estados de transição diastereoisoméricos e, conseqüentemente, na estereoquímica dos produtos obtidos (a geometria do enolato se transfere para o produto em um processo altamente diastereosseletivo). Os dialquilboril enolatos têm se mostrado excelentes na promoção de reações aldólicas altamente seletivas, devido à formação de um estado de transição mais compacto (as ligações O-B, B-L são mais curtas: M-O= 1,9-2,2 Å, B-O= 1,4-1,5 Å; e M-C= 2,0-2,2 Å, B-C= 1,5-1,6 Å; M=Li, MgL, ZnL, AlL₂), o que intensifica as interações mais severas no estado de transição¹².

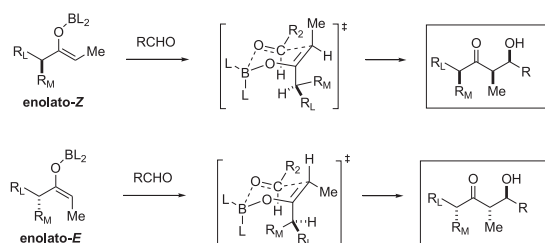
Dessa maneira, a estereoquímica relativa para os adutos de aldol envolvendo enolatos de boro torna-se previsível através da escolha adequada da borana e da base utilizadas na preparação do enolato de boro. Este modelo aplica-se também nos casos em que tanto o enolato, como o aldeído, possuem centros estereogênicos. No

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

[#]Esta revisão é dedicada à Prof^a. Helena M. C. Ferraz em reconhecimento a sua grande contribuição acadêmica e científica para a área de Química Orgânica no Brasil.

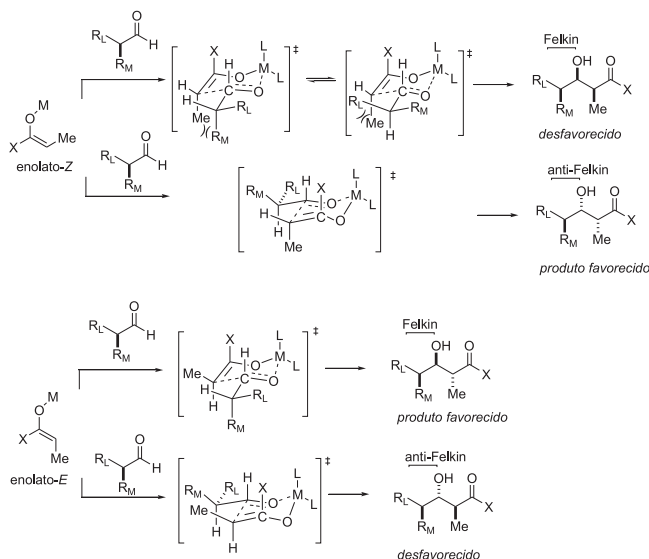
enolato quiral, normalmente fatores estéreos, como tensão alílica ($A_{1,3}$), controlam a seletividade facial¹³.

A presença de um centro estereogênico na posição α -carbonila dos enolatos promove a formação de adutos de aldol estruturalmente mais complexos. Nestes casos, o enolato (*Z*)- α -substituído fornece o aduto de aldol *syn*, com uma relação 1,3-*syn* entre os grupos R_M e Me (Esquema 2). Já o enolato (*E*)- α -substituído fornece o aduto de aldol *anti* com uma relação 1,3-*syn* entre os grupos R_M e Me. Os estados de transição propostos são explicados através do uso do modelo de Zimmerman-Traxler e considerações de tensão alílica ($A_{1,3}$), como exibido no Esquema 2^{13,14}.



Esquema 2

Nos aldeídos quirais com substituintes na posição α -carbonila, normalmente, o modelo de Felkin-Ahn é utilizado¹⁵. A reação aldólica entre enolatos-*Z* e aldeídos quirais α -substituídos fornece, predominantemente, adutos de aldol *syn* com adição *anti*-Felkin, como exibido no Esquema 3. Já a reação aldólica com enolatos-*E* e aldeídos quirais α -substituídos fornece adutos de aldol *anti* com adição Felkin. Estes resultados são explicados através das estruturas propostas para os estados de transição, utilizando a regra de Felkin-Ahn e o modelo de Zimmerman-Traxler (Esquema 3). No caso de enolatos-*Z*, as interações entre os grupos R_M /Me e R_L /Me desfavorecem a aproximação Felkin. No caso de enolatos-*E*, a interação *syn*-pentano entre R_M /Me desfavorece a aproximação *anti*-Felkin⁴.



Esquema 3

A situação é um pouco diferente, e de certa forma menos previsível, com enolatos cinéticos pré-formados a partir de metilcetonas^{13,14}. A reação aldólica entre enolatos pré-formados de metilcetonas quirais e aldeídos aquirais, geralmente, fornece os respectivos adutos de aldol com baixos a elevados graus de diastereosseletividade.

O uso de enolatos de boro derivados de α -metil e α -metil- β -alcóxi

metilcetonas em reações aldólicas, geralmente, fornece baixos níveis de diastereosseletividade, quando comparado com as altas seletividades observadas com enolatos de boro derivados de etilcetonas. Normalmente, o uso de ligantes quirais no átomo de boro é necessário para se obter bons níveis de indução assimétrica na adição de enolatos de boro de α -metilcetonas a aldeídos aquirais^{16,17}.

OBJETIVOS

Nosso objetivo neste artigo de revisão é discutir a influência de um centro estereogênico na posição β -carbonila de enolatos de boro, originados a partir de metilcetonas, em reações aldólicas com aldeídos. Discutiremos apenas os casos que envolvem a utilização de enolatos de boro gerados a partir de β -alcóxi metilcetonas e de α -metil, β -alcóxi metilcetonas, que forneçam adutos de aldol com uma relação estereoquímica 1,5-*anti*. O esquema geral desta metodologia está exibido na Figura 1. Também será discutido o efeito do grupo protetor R' no oxigênio da posição β , e as melhores condições reacionais que levam ao aduto de aldol 1,5-*anti*. Nos exemplos selecionados, o enolato de boro cinético é gerado regioselectivamente após tratamento da metilcetona com uma dialquilborana (geralmente diaquil borotriflatos ou diaquil cloroboranas), seguido da adição de uma amina terciária (Et_3N e DIPEA são as aminas terciárias mais empregadas). Os solventes normalmente utilizados são CH_2Cl_2 , Et_2O ou pentano.

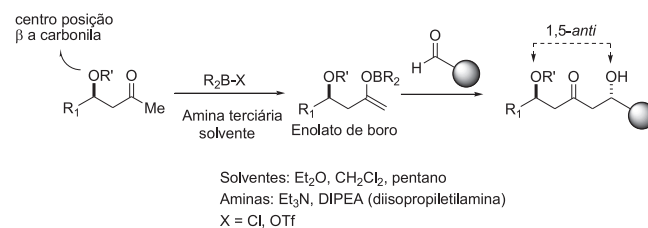
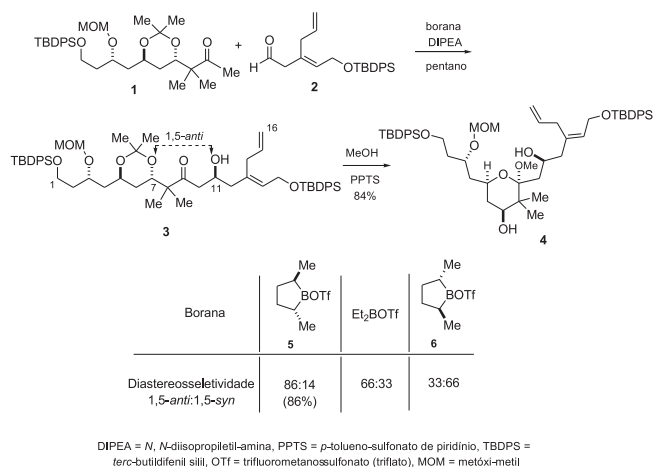


Figura 1. Esquema geral das reações aldólicas com indução 1,5-*anti*

REAÇÕES ALDÓLICAS COM ESTEREOINDUÇÃO 1,5-ANTI

A primeira evidência de indução assimétrica remota 1,5-*anti* foi descrita em 1989 por Masamune e colaboradores, na síntese do fragmento AB [C1-C16] da briostatina 1 (Esquema 4)¹⁸. A adição do enolato de boro gerado a partir da metilcetona **1** ao aldeído **2** forneceu o aduto aldol **3**. A diastereosseletividade da reação aldólica mostrou-se dependente do reagente de boro utilizado, como pode ser observado no Esquema 4. O uso do dietil borotriflato forneceu uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 66:33 e, neste caso, a estereosseletividade é atribuída apenas ao enolato de boro quiral. No entanto, o uso do reagente quiral de boro **5** forneceu o aduto de aldol **3** em um nível de estereosseletividade maior, na proporção de 86:14. Já o reagente de boro enantiomérico **6** forneceu uma mistura de diastereoisômeros na proporção inversa (33:66). O controle da estereosseletividade da reação nestes casos foi feito pelo emprego da borana quiral com configuração adequada. A combinação da seletividade facial da metilcetona **1** com a borana **5** representa um caso “matched”, ou par combinado¹⁹⁻²⁵.

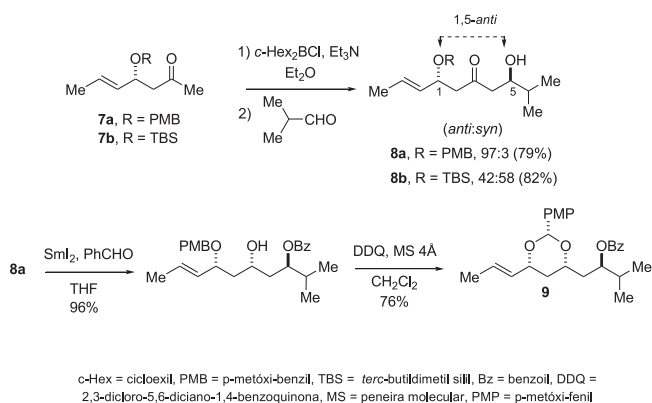
A proporção dos diastereoisômeros foi feita com base na formação do cetal **4**, e o autor sugere que é a mesma proporção obtida na reação aldólica. Não estão especificados os rendimentos para cada uma das boranas, apenas para **5**. A estereoquímica relativa para o produto principal foi determinada através da preparação do cetal **4** (MeOH, PPTS, 84%), seguido da análise das constantes de acoplamento no espectro de RMN ¹H.



Esquema 4

Em trabalhos independentes e praticamente concomitantes, os grupos de Paterson, em Cambridge, e de Evans, em Harvard, divulgaram resultados muito interessantes sobre a adição 1,5-*anti* de enolatos de boro de β -alcóxi-metilcetonas a aldeídos, observando elevados níveis de diastereosseletividade 1,5-*anti*.

Paterson e colaboradores prepararam o enolato de boro da metilcetona **7** (c-Hex₂BCl, Et₃N, Et₂O) com diferentes grupos protetores no oxigênio da posição β -carbonila²⁶. A reação aldólica do enolato de boro **7a** (R = PMB) com isobutiraldeído forneceu o diastereoisômero 1,5-*anti* **8a** com nível de diastereosseletividade de 97:3 em 79% de rendimento (Esquema 5). A mudança do grupo protetor R para TBS provocou diminuição e inversão da seletividade, pois se obteve uma mistura dos possíveis diastereoisômeros na proporção de 42:58. Os fatores que controlam o tipo de indução assimétrica observado neste exemplo ainda não estão bem estabelecidos, mas fica evidente que a seletividade facial- π do enolato depende da natureza do grupo protetor utilizado no centro β -oxigenado do enolato de boro.

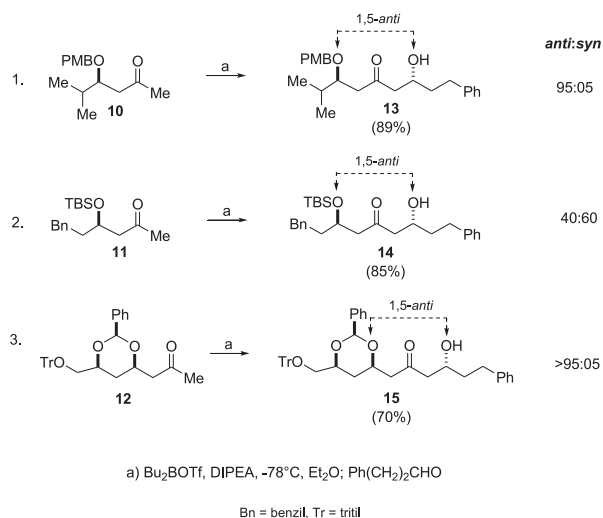


Esquema 5

A estereoquímica do aduto aldol **8a** foi determinada através da preparação do benzilideno acetal **9**. A estereoquímica 1,3-*cis* do anel do acetal **9** foi estabelecida através de experimentos de NOE.

A indução assimétrica-1,5 utilizando enolatos de boro de metilcetonas que possuem um substituinte β -alcóxi também foi estudada por Evans e colaboradores²⁷⁻²⁹. Neste trabalho, os adutos de aldol 1,5-*anti* **13** e **15** foram obtidos com elevada estereosseletividade (Esquema 6, entradas 1 e 3). Concluiu-se que a natureza do grupo protetor ligado ao oxigênio β -carbonila é de grande importância na estereosseletividade da reação, uma vez que grupos protetores con-

tendo silício neutralizam este tipo de controle (entrada 2-Esquema 6), como já havia sido observado por Paterson e colaboradores (Esquema 5)²⁶. Na reação aldólica da entrada 3 (Esquema 6) foi obtido um excelente nível de diastereosseletividade e, neste caso, o substituinte do oxigênio- β é um grupo protetor cíclico (benzilideno acetal). A diastereosseletividade obtida nestas reações foi racionalizada utilizando-se os efeitos eletrônicos do substituinte em β do enolato de boro, que são responsáveis pela seletividade facial do enolato, embora nenhum modelo de indução tenha sido proposto.



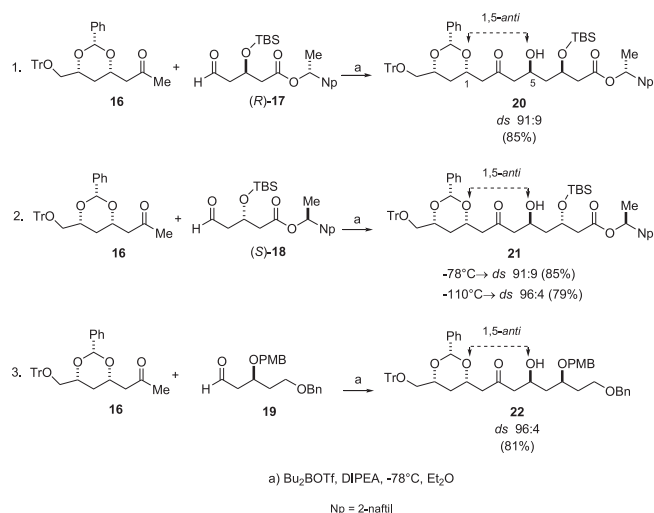
Esquema 6

A estereoquímica relativa para o aduto de aldol **13** foi feita através da análise do 1,5-diol correspondente. Para o aduto de aldol **14**, a estereoquímica foi atribuída através da comparação dos dados espectroscópicos do aduto de aldol **14** com o preparado por outras rotas sintéticas pelo grupo de pesquisa.

Utilizando-se enolatos, aldeídos e boranas quirais, temos três elementos que podem influenciar a estereosseletividade nas reações aldólicas. A combinação de dois destes elementos quirais como, por exemplo, enolato e aldeído quiral (ou enolato e borana quiral), é conhecida como um processo de dupla-estereodiferenciação e a explicação dos resultados obtidos é mais complexa que os casos em que existe apenas um elemento quiral. Nos casos “matched” (ou “par combinado”) a estereosseletividade do processo pode ser atribuída à combinação da seletividade facial de dois componentes quirais. Nos casos “mismatched” (ou “par não combinado”) as preferências faciais dos componentes não se combinam, obtendo-se adutos de aldol diastereoisoméricos¹⁹⁻²².

Em seus trabalhos utilizando enolatos e aldeídos quirais estruturalmente mais complexos, Evans realizou estudos com o enolato de boro da metilcetona **16** e os aldeídos enantioméricos **17** e **18**, obtendo os adutos de aldol **20** e **21**, respectivamente, em altos rendimentos e seletividades (Esquema 7)^{27,28}. Com estes resultados foi possível demonstrar que o controle da indução assimétrica é influenciado pelo centro quiral β -alcóxi-substituído do enolato e não pelo centro quiral na posição β do aldeído, como pode ser observado comparando-se as entradas 1 e 2. Em ambos os casos obteve-se o aduto de aldol 1,5-*anti* como produto principal. A indução remota 1,5-*anti* promovida pelo centro β -alcóxi-substituído do enolato de boro foi também evidenciada utilizando-se o aldeído **19** (entrada 3 - Esquema 7), o que forneceu o aduto aldol **22** em excelente diastereosseletividade (*ds* 96:4).

Realizando a reação em temperaturas mais baixas (entrada 2 - Esquema 7), foi observado um aumento da estereosseletividade (*ds*

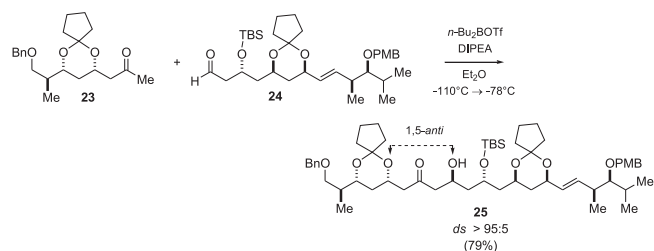


Esquema 7

96:4 a -110°C), embora o rendimento químico tenha sido ligeiramente menor. O intermediário avançado **21** foi utilizado na síntese do produto natural marinho altoirtina C (espongistatina 2)³⁰⁻³³.

A estereoquímica relativa do aduto de aldol **21** foi atribuída através da preparação de um espirocetal, seguido da análise das constantes de acoplamento e medidas de NOE. Para o aduto de aldol **22**, a estereoquímica relativa foi atribuída através da preparação do benzilideno acetal correspondente.

A reação aldólica 1,5-*anti* também foi aplicada por Evans e colaboradores na síntese do macrolídeo antifúngico (+)-roxaticina³⁴. O acoplamento aldólico entre os fragmentos avançados **23** e **24**, exibidos no Esquema 8, forneceu o aduto de aldol **25** em excelente diastereosseletividade ($ds > 95:5$). Aqui, o enolato de boro gerado a partir da metilcetona **23** (Bu_2BOTf , DIPEA, Et_2O) exerce efeito dominante na estereosseletividade da reação com o aldeído quiral **24**.



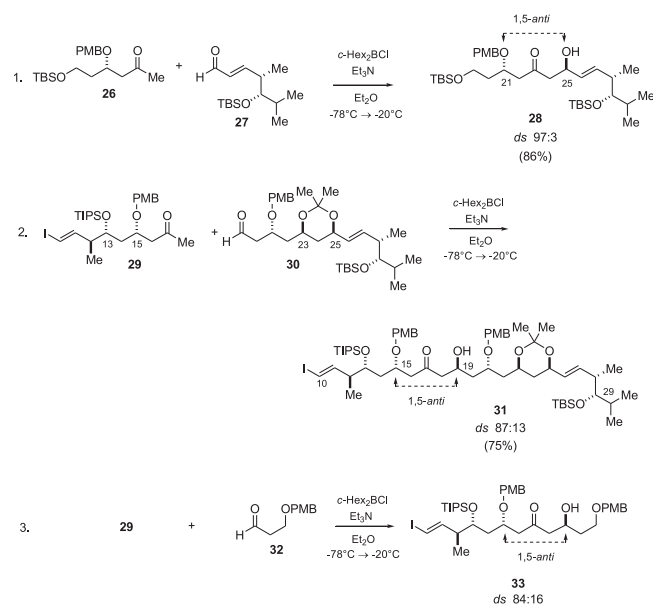
Esquema 8

Nos estudos realizados por Paterson visando a síntese convergente do fragmento C10-C29 da (+)-roxaticina, a reação aldólica com indução 1,5-*anti* também foi aplicada (Esquema 9)³⁵. Na entrada 1, a reação aldólica 1,5-*anti* entre o enolato de boro da metilcetona **26** e o aldeído **27** forneceu o aduto de aldol **28** em excelente estereosseletividade (ds 97:3). Através da combinação desta reação aldólica com uma redução *in situ*, utilizando-se LiBH_4 , foi possível obter o diol correspondente em um nível elevado de estereosseletividade (ds 97:3). Transformações subsequentes deste diol forneceram o aldeído **30**. A estereoquímica do estereocentro formado em C25 no aduto de aldol **28** foi determinada através do método de Mosher e também através da análise de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ do acetônio correspondente.

A reação aldólica da entrada 2 (Esquema 9) entre o aldeído **30** e o enolato de boro da metilcetona **29**, que é estruturalmente mais complexa que **26**, forneceu o aduto de aldol **31** com uma

estereosseletividade moderada (ds 87:13). A configuração de C25 no aduto de aldol **31** foi determinada através da preparação do acetal de PMP correspondente e subsequente análise de NOE.

Com o objetivo de avaliar a seletividade facial do enolato de boro da metilcetona **29**, foi realizada a reação aldólica deste enolato com o aldeído aquiral **32** (entrada 3 - Esquema 9). Esta reação forneceu o aduto de aldol **33** em estereosseletividade moderada (ds 84:16). Conseqüentemente, o nível moderado de estereosseletividade observado na entrada 2 é atribuído ao baixo efeito indutor 1,5-*anti* do centro oxigenado β -carbonila do enolato na formação do novo centro estereogênico. Com base nestes resultados, foi proposto que os níveis moderados de estereosseletividade observados nas entradas 2 e 3 podem ser conseqüência do grupo volumoso OTIPS em C13, que está presente no enolato de boro da metilcetona **29** e deve afetar a conformação da molécula, assim como diminuir a influência do efeito estereodirigente do grupo OPMB em C15 (Esquema 9).



Esquema 9

As reações aldólicas com dupla e tripla estereodiferenciação foram descritas por Paterson e colaboradores nos estudos visando a síntese do macrolídeo espongistatina 1 (altoirtina A)³⁶⁻⁴⁰. Na síntese da subunidade espiroacetal-AB, os autores exploraram combinações quirais diferentes entre β -alcóxi-aldeídos, β -alcóxi-metilcetonas e boranas aquirais e quirais (Esquema 10)^{36,37}.

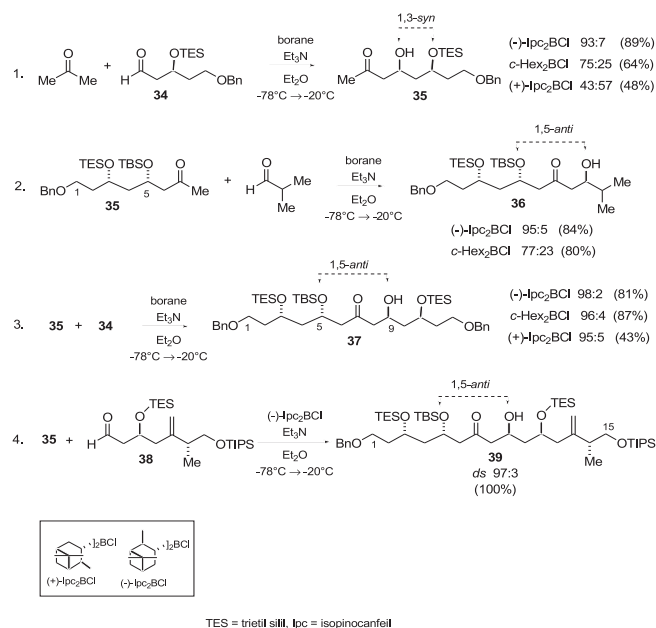
A reação aldólica entre o aldeído β -alcóxi-substituído **34** e o enolato de boro da acetona, na presença da (-)-diisopinocanfeilcloroborana (entrada 1 - Esquema 10), forneceu o aduto de aldol **35** em excelente diastereosseletividade (ds 93:7) para o isômero 1,3-*syn*. Utilizando-se uma borana aquiral ($c\text{-Hex}_2\text{BCl}$) observou-se a mesma indução 1,3-*syn*, mas em menor seletividade (ds 75:25), o que evidencia que o centro β -carbonila do aldeído exerce um controle de indução apenas moderado a favor do isômero 1,3-*syn*, sendo o efeito dominante exercido pela borana quiral ((-)- Ipc_2BCl).

A seletividade facial da metilcetona **35** foi determinada através da reação aldólica com isobutiraldeído (entrada 2), o que forneceu o aduto de aldol 1,5-*anti* em excelente diastereosseletividade (ds 95:5) na presença de (-)- Ipc_2BCl , mas em baixa seletividade (ds 77:23) na presença de $c\text{-Hex}_2\text{BCl}$ ²⁶.

A combinação de 3 componentes quirais na reação aldólica

subseqüente (entrada 3 - Esquema 10) forneceu o aduto de aldol 1,5-*anti* **37** em excelente diastereosseletividade (*ds* 97:3). Nesse caso, a indução 1,3-*syn* promovida pelo aldeído **34** e a indução 1,5-*anti* promovida pela metilcetona **35** e pela borana quirais (-)-Ipc₂BCl foram combinadas favorecendo a elevada diastereosseletividade observada. O uso de *c*-Hex₂BCl também forneceu o aduto 1,5-*anti*, mas em diastereosseletividade um pouco menor (*ds* 91:9). A configuração do estereocentro formado em C-9 foi feita através da proteção da hidroxila com TBS, formando um composto com simetria C₂. O aduto de aldol **37** contém a seqüência de carbonos C1-C13 da subunidade espirocetala AB da espongistatina 1³⁶.

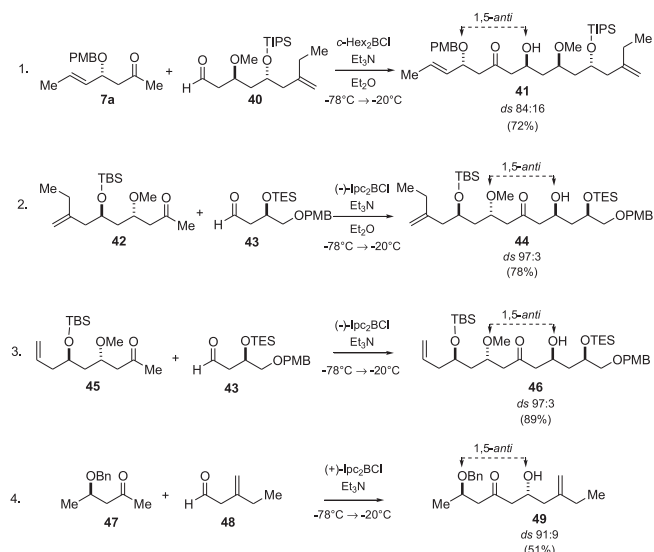
Na entrada 4 - Esquema 10 foram combinadas a preferência facial 1,3-*syn* do aldeído mais complexo **38**, a preferência 1,5-*anti* da metilcetona **35** e a influência da borana quirais, o que forneceu o aduto de aldol **39** com indução 1,5-*anti* em excelente nível de estereosseletividade (*ds* 97:3). As transformações químicas seguintes do aduto de aldol **39** forneceram o espirocetala AB, que possui os carbonos C1-C15 da espongistatina 1³⁷.



Esquema 10

Na síntese do fragmento que apresenta o espirocetala CD (C16-C28) da espongistatina 1, Paterson investigou a indução assimétrica 1,5-*anti* em enolatos de boro de metilcetonas que apresentam o oxigênio-β protegido com OPMB, OMe e OBn³⁸. Estas reações forneceram os adutos de aldol em excelentes níveis de diastereosseletividade, como ilustrado no Esquema 11. O exemplo da entrada 1 mostra a indução assimétrica 1,5-*anti*, em nível moderado (84:16) na reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **7a** (OPMB) e o aldeído **40**. Nas reações aldólicas das entradas 2-3, temos exemplos de um processo “matched”, com tripla indução assimétrica, utilizando enolatos de boro de metilcetonas com grupo protetor OMe. Nestes casos, as seletividades faciais dos 3 componentes quirais (cetona, aldeído e borana) foram combinadas resultando em elevados níveis de diastereosseletividade. Na entrada 4, a reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **47** (OBn) e o aldeído aquiral **48** forneceu o aduto de aldol **49** em bom nível de estereosseletividade (91:9).

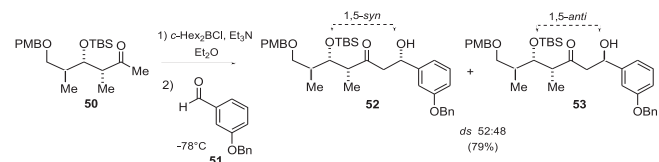
Vale destacar que a síntese total da espongistatina 1 foi concluída em 33 etapas por Paterson e colaboradores⁴⁰. A reação aldólica mediada por boro foi utilizada na seqüência sintética descrita em 10 acoplamentos. Destes acoplamentos, 3 reações utilizam enolatos



Esquema 11

de boro de metilcetonas com indução 1,5-*anti*, o que evidencia que esta reação aldólica é uma ferramenta poderosa na síntese estereocontrolada de policetídeos.

No nosso grupo de pesquisas, a investigação dos fatores que promovem a indução assimétrica em reações aldólicas iniciou-se utilizando enolatos de boro provenientes de α-metil-β-alcóxi metilcetonas. A investigação da influência estereodirigente dos centros α e β-carbonila do enolato foi realizada utilizando-se o enolato de boro da metilcetona **50** (Esquema 12)⁴¹. Nesse estudo, obteve-se um baixo nível de indução assimétrica 1,4-*syn*/1,5-*syn*, que pode ser explicado pelo controle da estereosseletividade promovido pelo centro oxigenado β-carbonila, o qual apresenta um grupo protetor de silício (OTBS) e, por isso, promove baixos níveis de indução²⁶⁻²⁸.

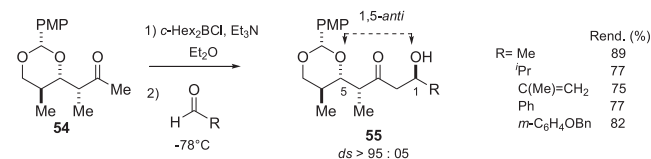


Esquema 12

A contribuição do centro estereogênico α-carbonila também mostrou-se reduzida na estereosseletividade da reação, o que permitiu concluir que os centros estereogênicos α e β-carbonila não exercem efeito dominante na estereosseletividade da reação⁴².

Esse resultado negativo foi solucionado através da troca do grupo protetor da metilcetona por um grupo protetor cíclico, baseando-se nos ótimos valores de estereosseletividade obtidos por Evans e colaboradores²⁷.

Dessa forma, a metilcetona **54** foi preparada e as reações aldólicas com o enolato gerado utilizando-se *c*-Hex₂BCl, forneceram excelentes níveis de seletividade 1,5-*anti* com diferentes aldeídos aquirais, como pode ser observado nos exemplos descritos no Esquema 13. A

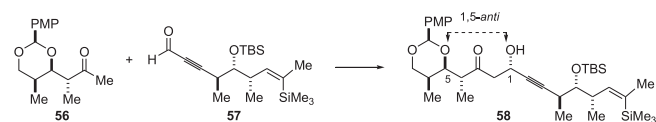


Esquema 13

estereoquímica relativa 1,5-*anti* foi estabelecida através de cristalografia de Raios-X do aduto aldol **55** (R = Me)⁴¹.

Em nossos estudos, observamos que o dibutilboro e o dicitcloxilboro enolato da metilcetona **54** forneceram os mesmos resultados com relação aos níveis de diastereosseletividade, embora os rendimentos tenham sido ligeiramente menores com o uso do dibutilboro enolato⁴¹. Estas observações estão de acordo com recente trabalho de Sinha e colaboradores, que mostraram a formação de subprodutos identificados como *cis*-tetraidropironas em reações aldólicas utilizando Bu₂BOTf, através de um processo do tipo S_N1, que envolve a abertura do anel de benzilideno acetal e reação aldólica intramolecular com o íon oxônio intermediário⁴³.

Panek e colaboradores publicaram um único exemplo da reação aldólica utilizando o enolato de boro da metilcetona **56** nos estudos visando a síntese do (+)-discodermolídeo (Esquema 14)^{44,45}. A reação do enolato de boro da metilcetona **56** com o aldeído **57** forneceu o aduto de aldol **58** como um único diastereoisômero, como observado através de RMN-¹H.



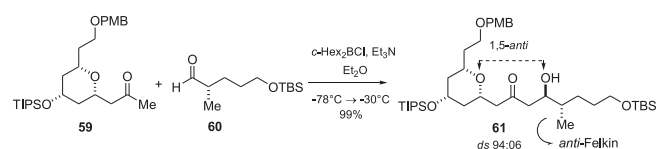
Reagentes	Solv.	Temp.	Rend.	ds
α -Hex ₂ BOTf / NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	-78°C	83%	90 : 10
Bu ₂ BOTf / DIPEA	Et ₂ O	-78°C	76%	> 97 : 3
Bu ₂ BOTf / DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-78°C	86%	> 97 : 3
Bu ₂ BOTf / DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-115°C	88%	> 97 : 3

Esquema 14

Vale salientar que o dibutilboroenolato foi mais seletivo que o dicitcloxilboro enolato (Esquema 14), pois no primeiro caso obteve-se um nível de diastereosseletividade maior. Utilizando-se diclorometano como solvente, obtiveram-se rendimentos maiores que com éter etílico e, ainda, o uso de temperaturas mais baixas (115 °C) forneceu resultados similares⁴⁵. A estereoquímica do aduto de aldol preparado **58** foi determinada através da preparação de um acetal cíclico e subsequente análise de NOE.

A comparação dos resultados obtidos por Panek com os resultados obtidos no nosso grupo permitiu concluir que a indução assimétrica 1,5-*anti* foi promovida pelo centro estereogênico β-carbonila e que o estereocentro na posição α-carbonila (Me) não desempenha papel fundamental na estereosseletividade do processo. Estes exemplos salientam o efeito estereodirigente predominante do centro em β, com a indução 1,5 predominando sobre a indução 1,4.

Paterson e colaboradores descreveram a utilização da reação aldólica 1,5-*anti* em uma das etapas chave da síntese total estereocontrolada do macrolídeo (+)-leucascandrolídeo A^{46,47}. Nesta reação aldólica, o enolato de boro foi gerado através do tratamento da metilcetona **56** com *c*-Hex₂BCl e Et₃N em Et₂O como solvente. A reação deste enolato com o (*S*)-α-metil aldeído **60** forneceu o aduto de aldol *anti*-Felkin **61** em excelente diastereosseletividade (94:06), controlada pelo centro β-alcóxi da metilcetona **59** (Esquema 15). É interessante notar que a metilcetona utilizada apresenta um grupo tetraidropiranil ligado ao oxigênio-β, em vez dos grupos protetores que são mais comumente empregados neste tipo de re-

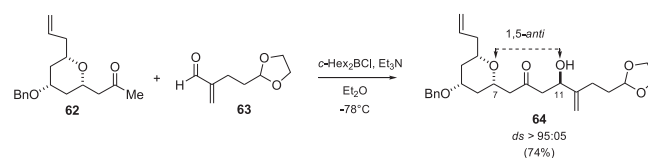


Esquema 15

ção aldólica, como *p*-metóxi-benzil, benzilideno acetal, éter metílico, entre outros. O aduto de aldol **61** corresponde à subunidade C1-C15 do leucascandrolídeo A.

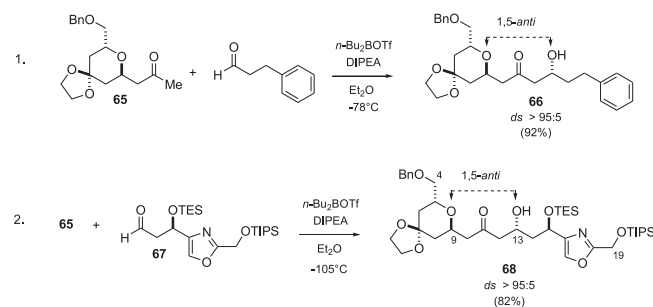
Neste trabalho também foi descrito que reações análogas com o mesmo enolato de boro **59** e aldeídos aquirais exibiram níveis comparáveis de estereoindução 1,5-*anti*, o que mostrou que a estereosseletividade deste processo é controlada pelo centro β-oxigenado do enolato da metilcetona **59** e não pelo centro α-metil do aldeído^{26-28,35,48}.

Um resultado similar foi obtido por Kozmim na reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **62** e o aldeído aquiral **63** (Esquema 16)⁴⁹. Esta reação forneceu o aduto de aldol **64** em excelente nível de estereosseletividade (*ds* > 95:05), que também foi utilizado na síntese do fragmento C1-C15 do leucascandrolídeo A.



Esquema 16

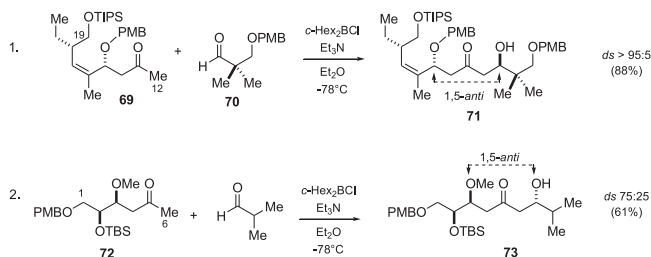
Evans e colaboradores descreveram a aplicação da reação aldólica 1,5-*anti* em um processo de dupla estereodiferenciação, que foi utilizado em uma das etapas chave da síntese total do macrolídeo forboxazol B³⁰. Nesta reação, a indução assimétrica promovida pelo centro β-alcóxi do enolato de boro da metilcetona **65** foi primeiro investigada utilizando-se o diidrocinamaldeído (Esquema 17 - entrada 1). O aduto de aldol **66** foi obtido como um único diastereoisômero e com a estereoquímica 1,5-*anti* desejada, estabelecida através de cristalografia de Raios-X. Na entrada 2, a reação aldólica foi realizada com os dois componentes quirais da síntese do macrolídeo, o enolato de boro da metilcetona **65** e o aldeído **67**, o que forneceu o aduto de aldol **68** em excelente nível de diastereosseletividade (*ds* > 95:5). A estereoquímica 1,5-*anti* do aduto de aldol **68** foi determinada através da preparação de um intermediário com um anel tetraidropiranil e subsequentes experimentos de NOE e ROESY deste intermediário. Na rota sintética descrita, Evans utilizou 5 reações aldólicas estereosseletivas mediadas por boro, lítio, antimônio e estanho.



Esquema 17

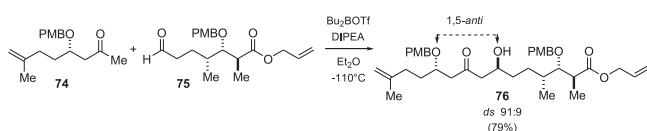
Paterson e colaboradores descreveram os resultados obtidos nos acoplamentos de fragmentos estruturalmente complexos, visando a síntese total do pelorusídeo A (Esquema 18)⁵¹. Neste estudo foi aplicada a metodologia de reações aldólicas com estereoindução 1,5-*anti* para construção do esqueleto completo de carbonos deste policetídeo. A estereoindução promovida pelos enolatos de boro foi investigada utilizando o aldeído β-OPMB **70** como modelo. Na entrada 1, a reação aldólica entre a sub-unidade C12-C19 do pelorusídeo (**69**) e o aldeído **70** forneceu o aduto de aldol **71** com excelente nível de estereoindução 1,5-*anti* (*ds* > 95:5). No entanto,

no estudo da estereoindução promovida pelo enolato de boro **72** (entrada 2), correspondente ao fragmento C1-C6 do pelorusídeo e isobutiraldeído, obteve-se o aduto de aldol 1,5-anti **73** em nível apenas moderado de seletividade (*ds* 75:25). Neste caso, a indução assimétrica remota promovida pelo estereocentro em γ -OTBS na metilcetona **72** deve ser contrária à indução 1,5-anti promovida pelo estereocentro em β -OMe. A influência remota de estereocentros distantes já foi observada em outros trabalhos do grupo^{35,52}. Adicionalmente, o grupo protetor volumoso γ -OTBS deve afetar a conformação estereodirigente do estereocentro β -OMe, diminuindo a diastereosseletividade da reação.



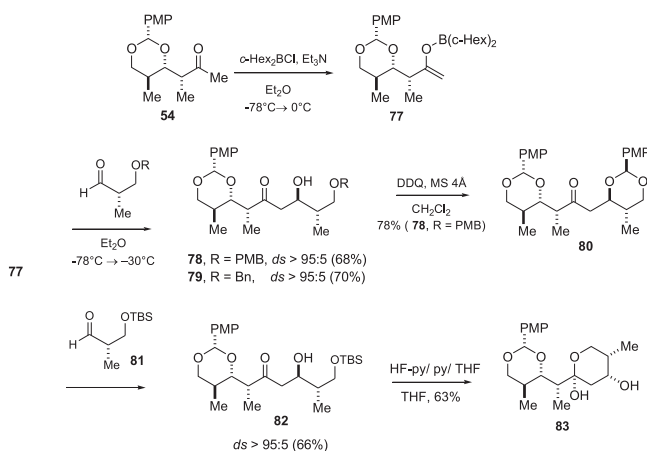
Esquema 18

Leighton e colaboradores recentemente publicaram a primeira síntese total do dolabelídeo D⁵³. Em uma das etapas da rota sintética descrita foi aplicada a reação aldólica 1,5-anti entre o enolato de boro gerado a partir da metilcetona **74** com o aldeído **75** (Esquema 19). O aduto de aldol **76** foi obtido em excelente diastereosseletividade 1,5-anti (*ds* 91:9).



Esquema 19

Em nosso grupo de pesquisa, investigamos as reações aldólicas com o enolato de boro gerado a partir da metilcetona **54** e aldeídos quirais (Esquema 20)^{54,55}. Estes substratos foram escolhidos pois são compostos representativos de fragmentos complexos, que podem ser acoplados em reações aldólicas derivadas de poliácetatos e polipropionatos. Aldeídos com grupos protetores OTBS, OBn e OPMB foram empregados com o objetivo de avaliar o efeito estereoe e eletrônico do grupo protetor. Estas reações forneceram os adutos de aldol correspondentes em excelentes níveis de estereosseletividade,

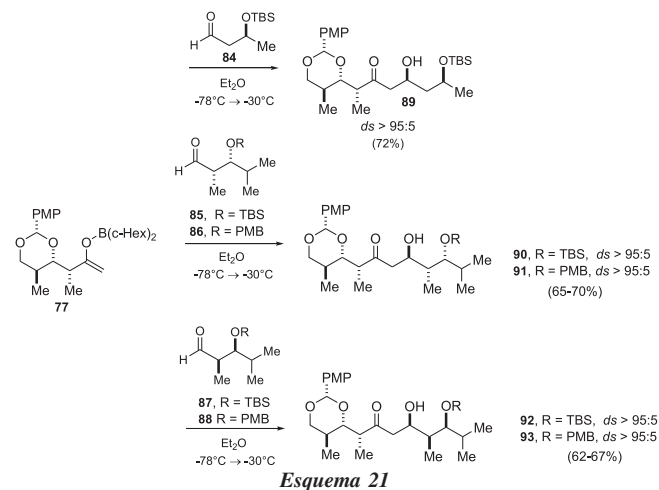


Esquema 20

como pode ser observado nos exemplos exibidos no Esquema 20.

A estereoquímica 1,5-anti dos adutos de aldol formados foi determinada através da preparação dos derivados cíclicos **80** e **83**, seguido de análise das constantes de acoplamento obtidas nos espectros de RMN-¹H (Esquema 20)⁵⁴.

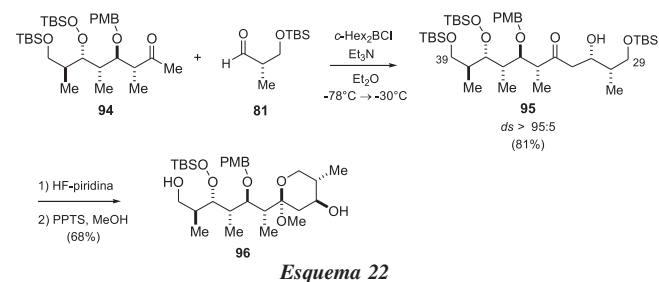
Nas reações aldólicas utilizando o enolato de boro **77** e aldeídos quirais mais complexos, como os aldeídos **84-88**, ilustrados no Esquema 21, foi possível obter os adutos aldol **89-93** com excelentes níveis de estereosseletividade 1,5-anti⁵⁵.



Esquema 21

Nos exemplos exibidos no Esquema 21, a determinação da estereoquímica relativa dos adutos de aldol **90-93** foi realizada através da análise das constantes de acoplamento para os hidrogênios α -carbonila, utilizando o método de Roush^{56,57}.

Uma aplicação da metodologia desenvolvida em nosso grupo foi feita na síntese do fragmento C(29)-C(39) da sangliferina A (Esquema 22)⁵⁸. Neste estudo, a reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **94** e o aldeído **81** forneceu o aduto de aldol **95** em excelente diastereosseletividade (*ds* > 95:5). A estereoquímica relativa do aduto de aldol foi feita através da preparação do cetal cíclico **96** e análise das constantes de acoplamento no espectro de RMN-¹H.



Esquema 22

ORIGEM DA SELETIVIDADE 1,5-ANTI

A seletividade diastereofacial de reações aldólicas entre enolatos de boro de metilcetonas e aldeídos é muitas vezes explicada baseando-se na competição entre duas estruturas possíveis para o estado de transição: o estado de transição do tipo cadeira ou do tipo bote⁵⁹⁻⁶². Estes estados de transição levam a diastereoisômeros, ou a uma mistura de ambos diastereoisômeros, quando a diferença de energia entre as duas estruturas propostas para o estado de transição é pequena.

A origem dos níveis elevados de estereosseletividade 1,5-anti nas reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de metilcetonas está intimamente relacionada com a natureza dos efeitos eletrôni-

cos exercidos pelo substituinte β -alcóxi. Normalmente, são observados bons níveis de estereosseletividade quando se utilizam grupos protetores benzílicos ou éteres, e baixa seletividade na presença de grupos protetores de silício.

Uma primeira proposta para explicar a seletividade 1,5-*anti* promovida por substituintes β -alcóxi foi feita por Hoberg em 2004, que sugeriu uma interação do tipo “ π -stacking” entre o grupo protetor na posição β -carbonila do tipo benzílico e o enolato de boro no estado de transição cíclico⁶³. No entanto, esta proposta não explica os elevados níveis de estereosseletividade 1,5-*anti* observados quando se utilizam grupos protetores como β -metóxi e éteres cíclicos.

Recentemente, Goodman e colaboradores descreveram os estudos teóricos realizados para explicar a origem da indução assimétrica 1,5-*anti* em reações aldólicas de enolatos de boro de β -alcóxi-metilcetonas com aldeídos aquirais⁶⁴. Neste trabalho, investigou-se os efeitos de β -alcóxi-grupos do tipo OMe, OPMB, acetal de PMP e OTBS nos níveis de estereosseletividade das reações.

Os autores propõem a existência de uma ligação de hidrogênio interna entre o hidrogênio do aldeído e o oxigênio do β -substituinte, que estabiliza os estados de transição propostos (Figura 2). A magnitude dessa ligação de hidrogênio formil foi avaliada através da análise de NBO (“Natural Bond Order”) das estruturas propostas para os estados de transição do tipo bote e cadeira. Nesta análise, o estado de transição do tipo bote é favorecido com relação à estrutura do tipo cadeira. A avaliação das estruturas propostas para os estados de transição do tipo bote, com centro estereogênico contendo oxigênio na posição β , resultou nas duas estruturas exibidas da Figura 2, que explicam a estereosseletividade 1,5-*syn* e 1,5-*anti*. Observa-se que a estrutura 1,5-*syn* é desfavorecida devido a uma interação estérea entre o grupo β -alquil e o ligante do boro.

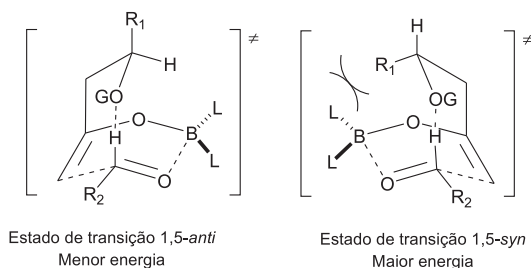


Figura 2. Proposta para as estruturas dos estados de transição, que explicam a indução assimétrica 1,5-*anti*

Nestes modelos propostos para o estado de transição, a ligação de hidrogênio formil faz parte de um anel de 7 membros composto pelo enolato e a ligação C-C que é formada. Foram realizados cálculos teóricos para prever as diastereosseletividades de reações aldólicas com indução 1,5-*anti*, que foram descritas na literatura. Nestes cálculos foram utilizados os fatores de Boltzmann a -78 °C entre as estruturas de estado de transição, e os resultados teóricos obtidos estão em plena concordância com os valores experimentais. Grupos metóxi, éter de PMB e acetal de PMP exibiram seletividade 1,5-*anti* devido à formação de uma ligação de hidrogênio interna nas estruturas do estado de transição. Na presença de éteres de silício, a estabilização promovida pela ligação de hidrogênio é muito menor, devido ao volume do grupo protetor e ao baixo caráter doador do oxigênio⁶⁵.

CONCLUSÕES

Neste trabalho, discutimos a reação aldólica entre enolatos de boro gerados a partir de metilcetonas em acoplamentos com aldeídos aquirais e quirais. A enolização das metilcetonas com *n*-Bu₂BOTf, *c*-Hex₂BCl

ou boranas quirais na presença de aminas terciárias conduz à formação exclusiva do enolato de boro menos substituído, que participa de reações aldólicas conduzindo ao aduto com estereoquímica relativa 1,5-*anti* em elevados níveis de diastereosseletividade. Nestes enolatos de boro, o estereocentro β -alcóxi é responsável pela indução assimétrica 1,5-*anti*. Mesmo com o uso de α -metil- β -alcóxi metilcetonas, aparentemente o centro β -alcóxi exerce efeito dominante durante o curso estereoquímico nestas reações, mas novas investigações deverão ser realizadas com o objetivo de provar sua generalidade. Uma explicação para a origem do efeito de indução 1,5-*anti* ainda se faz necessária e certamente mais estudos devem ser realizados no sentido de corroborar as propostas existentes.

AGRADECIMENTOS

À FAPESP e ao CNPq pelo apoio financeiro concedido na forma de bolsas e para o financiamento a pesquisa.

REFERÊNCIAS E NOTAS

- Cowden, C. J.; Paterson, I.; *Org. React.* **1997**, *51*, 1; Schetter, B.; Mahrwald, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506.
- Franklin, A. S.; Paterson, I.; *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 317.
- Paterson, I. Em *Comprehensive Organic Synthesis*; Heathcock, C. H., ed.; Pergamon Press: New York, 1991, vol. 2, p. 301.
- Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R.; *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1.
- Heathcock, C. H. Em ref. 3, p. 181.; Kim, B. M.; Williams, S. F.; Masamune, S. Em ref. 3, p. 239.
- Correia Jr., I. R.; Pilli, R. A.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 531.
- Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65.
- Norcross, R. D.; Paterson, I.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041.
- Yeung, K.-S.; Paterson, I.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237.
- Mengel, A.; Reiser, O.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.
- Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120.
- Hoffmann, R. W.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urf, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047.
- Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199; Anh, N. T.; Eisenstein, O.; *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61; o termo “Felkin” refere-se ao diastereoisômero previsto pelo paradigma de Felkin-Ahn. O termo “anti-Felkin” refere-se aos diastereoisômeros não previstos por este modelo de indução.
- Paterson, I.; Goodman, J. M.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 997.
- Paterson, I.; Florence, G. J.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935.
- Blanchette, M. A.; Malamas, M. S.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S.; Kageyama, M.; Tamura, T.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2817.
- Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 1.
- Kolodiazhyi, O. I.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5953.
- Denmark, S. E.; Almstead, N. G. Em *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., ed.; Wiley-VCH: Weinheim: 2000, chapter 10.
- Seebach, D.; Prelog, V.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1982**, *21*, 654.
- Masamune, S.; Hiram, M.; Mori, S.; Ali, S. K.; Garvey, D. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1568.
- Denmark, S. E.; Fujimori, S.; *Synlett* **2001**, 1024.
- Izumi, Y.; Tai, A.; *Stereodifferentiating Reactions: The Nature of Asymmetric Reactions*, 1977, Kodansha Limited: Tokyo. CAN 87:133753, AN 1977:533753. CAPLUS.
- Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585.
- Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788.
- Evans, D. A.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Connell, B. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8893.
- Para investigações similares, ver: Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322; Gustin, D. J.; VanNieuwenhze, M. D.; Roush, W. R.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3443.
- Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Coleman, P. J.; Côté, B.; Dias, L. C.; Rajapakse, H. A.; Tyler, A. N.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671.
- Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Dias, L. C.; Tyler, A. N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2744.
- Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B.; Coleman, P. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2741.

33. Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Dias, L. C.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2738.
34. Evans, D. A.; Connell, B. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10899.
35. Paterson, I.; Collett, L. A.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1187.
36. Paterson, I.; Oballa, R. M.; Norcross, R. D.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8581.
37. Paterson, I.; Coster, M. J.; Chen, D. Y.-K.; Oballa, R. M.; Wallace, D. J.; Norcross, R. D.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2399.
38. Paterson, I.; Coster, M. J.; Chen, D. Y.-K.; Gibson, K. R.; Wallace, D. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2410.
39. Paterson, I.; Coster, M. J.; Chen, D. Y.-K.; Aceña, J. L.; Bach, J.; Keown, L. E.; Trieselmann, T.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2420.
40. Paterson, I.; Chen, D. Y.-K.; Coster, M. J.; Aceña, J. L.; Bach, J.; Wallace, D. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2431.
41. Dias, L. C.; Baú, R. Z.; de Sousa, M. A.; Zukerman-Schpector, J.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325.
42. Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7121.
43. Das, S.; Li, L.-S.; Sinha, S.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 123.
44. Arefolov, A.; Panek, J. S.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2397.
45. Arefolov, A.; Panek, J. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5596.
46. Paterson, I.; Tudge, M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 343.
47. Paterson, I.; Tudge, M.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6833.
48. Das, S.; Abilham, S.; Sinha, S. C.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2273.
49. Kozmin, S.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 755.
50. Evans, D. A.; Fitch, D. M.; Smith, T. E.; Cee, V. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033.
51. Paterson, I.; Di Francesco, M. E.; Kühn, T.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 599.
52. Paterson, I.; Chen, D. Y.-K.; Coster, M. J.; Aceña, J. L.; Bach, J.; Gibson, K. R.; Keown, L. E.; Oballa, R. M.; Trieselmann, T.; Wallace, D. J.; Hodgson, A. P.; Norcross, R. D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4055.
53. Park, P. K.; O'Malley, S. J.; Schmidt, D. R.; Leighton, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2796.
54. Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; Salles Jr., A. G.; Steil, L. J.; Roush, W. R.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10461.
55. Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4629.
56. Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; VanNieuwenhze, M. S.; Gustin, D. J.; Dilley, G. J.; Lane, G. C.; Scheidt, K. A.; Smith III, W. J.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4284.
57. Liu, C. M.; Smith III, W. J.; Gustin, D. J.; Roush, W. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5770.
58. Dias, L. C.; Salles Jr., A. G.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2213.
59. Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3684.
60. Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 481.
61. Bernardi, A.; Capelli, A. M.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3576.
62. Diversos estudos computacionais indicam que os estados de transição do tipo cadeira e do tipo bote apresentam energias relativamente próximas em reações aldólicas com metilcetonas: Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1535; Bernardi, F.; Robb, M. A.; Suzzi-Vall, G.; Tagliavini, E.; Trombin, C.; Umani-Ronchi, A.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6472.
63. Stocker, B. L.; Teesdale-Spittle, P.; Hoberg, J. O.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 330.
64. Paton, R. S.; Goodman, J. M.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4299; Goodman, J. M.; Paton, R. S.; *Chem. Commun.* **2007**, *21*, 24.
65. Para uma discussão das habilidades coordenantes de vários substituintes do tipo éter, ver: Reetz, M. T.; *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462; Chen, X. N.; Hortellano, E. R.; Eliel, E. L.; Frye, S. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6130; Mori, S.; Nakamura, M.; Nakamura, E.; Koga, N.; Morokuma, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5055; Schreiber, S. L.; Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697.