

Reações Aldólicas

Martins, Daniela de L.*

Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (3), 186-211. Data de publicação na Web: 28 de Julho de 2009

<http://www.uff.br/rvq>

Aldol Reactions

Abstract: The aldol reaction is one of the most powerful tools for C-C bond formation in organic synthesis. The C-C bond is formed by a reaction between an enolizable carbonyl compound and a carbonyl compound acting as an electrophile to produce a β -hydroxycarbonyl compound named aldol. One or two stereocenters can be formed with stereochemical control. Since the β -hydroxycarbonyl unit is present in a variety of natural products, the aldol reaction has been used in the synthesis of several biologically important substances. In this work, some important aspects of this useful reaction like regiochemistry, stereochemistry and different methodologies introduced since its discovery will be addressed.

Keywords: aldol; C-C bond formation; stereochemistry; regiochemistry; β -hydroxycarbonyl compounds

Resumo

A reação aldólica é uma das ferramentas mais poderosas da síntese orgânica para a construção de ligações C-C. Esta ligação é formada através da reação entre uma substância carbonílica enolizável que age como nucleófilo e outra substância carbonílica que age como eletrófilo. Como resultado da reação, obtém-se um produto β -hidróxi-carbonilado que se denomina aldol. Um ou dois centros estereogênicos podem ser gerados com controle sobre os mesmos. Uma vez que a unidade β -hidróxi-carbonila está presente em vários produtos naturais, a reação aldólica foi empregada em diversas oportunidades na síntese de substâncias de importância biológica. Neste trabalho, são abordados fatores importantes no que concerne à reação aldólica tais como a estereoquímica e a regioquímica, bem como as diferentes metodologias introduzidas desde a sua descoberta.



Aleksandr Borodin (12/11/1833-27/02/1887) e Charles Adolphe Wurtz (26/11/1817-10/05/1884)

[Imagens de domínio público retiradas do sítio: <http://www.wikipedia.org>]

palavras-chave: aldólica; formação de ligação C-C; estereoquímica; regioquímica; unidade β -hidróxi-carbonila

*Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Bloco H, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, 21941-590, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

✉ danieluna2@yahoo.com.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20090021](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090021)

Reações Aldólicas

Daniela de Luna Martins

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Bloco H, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, 21941-590, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

danideluna2@yahoo.com.br

Recebido em 16 de fevereiro de 2009; Aceito para publicação em 10 de Julho de 2009

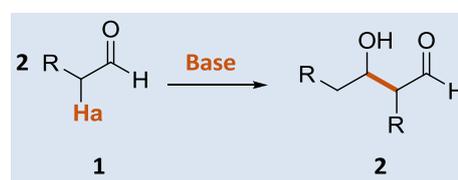
1. Introdução
2. Controle da geometria do enolato formado sob controle cinético
3. Estereoquímica da reação aldólica
4. Emprego de auxiliares quirais
5. Reação de Mukaiyama
6. Reação aldólica direta
7. Conclusões

1. Introdução

A adição aldólica está entre as reações mais importantes para a construção de ligações C-C e para o controle da estereoquímica dos centros estereogênicos gerados.¹ Dentre as revisões disponíveis, as quais serão citadas ao longo do texto, a maioria trata de uma metodologia específica. O objetivo do presente trabalho, é abordar de forma mais geral as diversas metodologias desenvolvidas para reação aldólica de maneira a fornecer uma visão ampla da reação e dos fatores que influenciam sua estereo e regioquímica.

A adição aldólica foi descoberta em 1864² por Aleksandr Borodin (Rússia) ao misturar o pentanal com sódio, na esperança de obter pentanoato de sódio.³ Após tratamento com água, Borodin obteve uma mistura complexa, onde um dos produtos parecia resultar da condensação entre duas moléculas de pentanal com eliminação de uma molécula de água. Ao utilizar o etanal, Borodin, obtinha um produto com duas funções orgânicas: álcool e aldeído. Posteriormente, Charles Adolphe Wurtz⁴ (Alemanha) empregou o termo **aldol** a fim de retratar a bifuncionalidade do produto: **ald** (de aldeído) e **ol** (de álcool).³ Desta forma, inicialmente, a adição aldólica ficou retratada como a reação entre dois aldeídos

com hidrogênios enolizáveis na posição α à carbonila (**1**), na presença de bases, com formação de β -hidróxi-aldeídos⁵ (**2**) (Esquema 1). Borodin também constatou que, com o aquecimento, o aldol eliminava água, dando origem a um aldeído α,β -insaturado. A eliminação de uma molécula de água para fornecer um composto carbonílico α,β -insaturado é denominada condensação aldólica. Cabe ressaltar que a condensação aldólica já havia sido relatada anteriormente por Kane.⁶

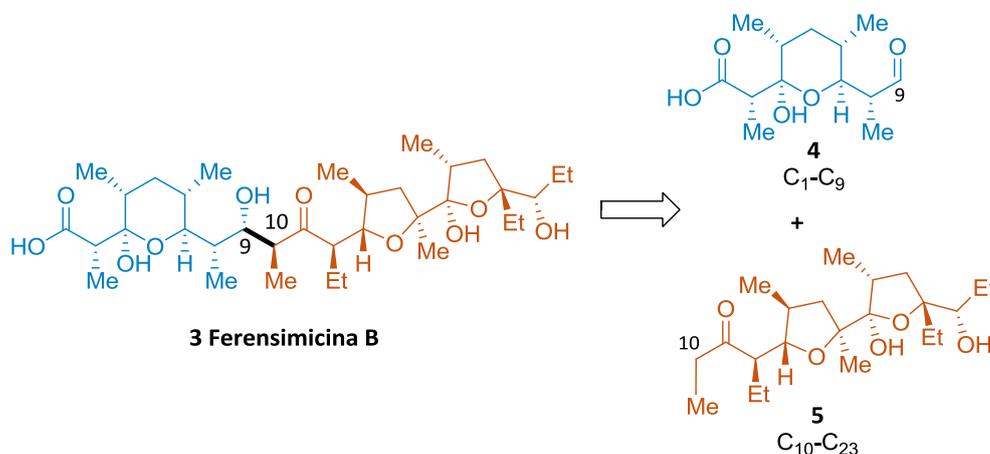


Esquema 1. Reação aldólica

De forma mais geral, a reação pode ser descrita como a adição nucleofílica de um enol ou de um enolato a uma carbonila para geração de compostos β -hidróxi-carbônicos. Essa metodologia, permite a formação de um ($R = H$, Esquema 1) ou mais centros estereogênicos com possibilidade de controle sobre a estereoquímica dos mesmos.

A adição aldólica tem sido empregada na síntese de diversas classes de produtos naturais com atividades biológicas importantes (*e.g.* policetídeos, polipropionatos, macrolídeos e poliéteres).⁷ Evans e colaboradores prepararam a ferensimicina B (**3**), da classe dos poliéteres, através de uma síntese

assimétrica convergente.⁸ A estratégia utilizada permitiu a construção de sete dos dezesseis centros quirais presentes na ferensimicina B, através das várias reações aldólicas. A última etapa consistiu na união do fragmento C₁-C₉ (**4**) ao fragmento C₁₀-C₂₃ (**5**) (Esquema 2).



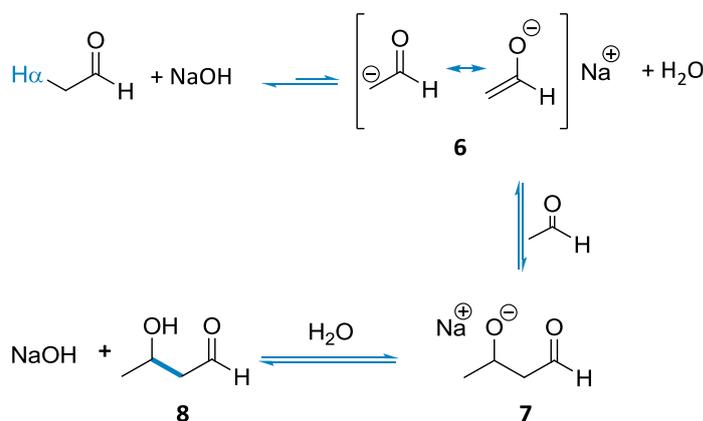
Esquema 2. Síntese da ferensimicina B(**3**) por Evans e colaboradores⁸

A reação aldólica é realizada tradicionalmente misturando duas substâncias carbonílicas diferentes em um solvente prótico na presença de ácidos ou bases como catalisadores.

A catálise básica fundamenta-se na acidez acentuada apresentada pelos hidrogênios α à carbonila, devido à formação de uma espécie enolato (**6**) estabilizada por ressonância e gerada pela abstração do H α por uma base apropriada (Esquema

3).⁹ A adição nucleofílica do enolato à carbonila de uma outra molécula fornece um alcóxido denominado aldolato (**7**) que, posteriormente, sofre protonação gerando o β -hidróxi-aldeído (**8**).

A concentração do enolato depende da escolha da base, pois a acidez da substância carbonilada deve ser maior que a acidez do ácido conjugado da base utilizada.¹⁰ O pKa de aldeídos, cetonas e derivados de ácidos carboxílicos, em DMSO, varia entre 25 e 35.¹⁰



Esquema 3. Adição aldólica catalisada por bases

Quando uma base forte é utilizada, a desprotonação é completa. Os amidetos metálicos (R₂NH, pKa \cong 41-44) são suficientemente básicos para desprotonar de forma quantitativa praticamente todas as substâncias carboniladas. Os

dialquilamidetos são importantes na geração dos enolatos, pois possuem solubilidade apreciável em solventes etéreos e são suficientemente impedidos espacialmente para agirem como bases e não como nucleófilos. Dentre os amidetos metálicos mais

utilizados estão o isopropil-ciclo-hexilamideto de lítio (LICA) (**9**), di-isopropilamideto de lítio (LDA) (**10**), tetrametilpiperidilamideto de lítio (LTMP) (**11**) e bis-(silyl)amidetos como hexametil-dissilazida de lítio (LHMDS) (**12**) (Figura 1).

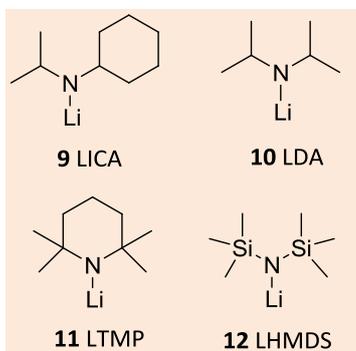
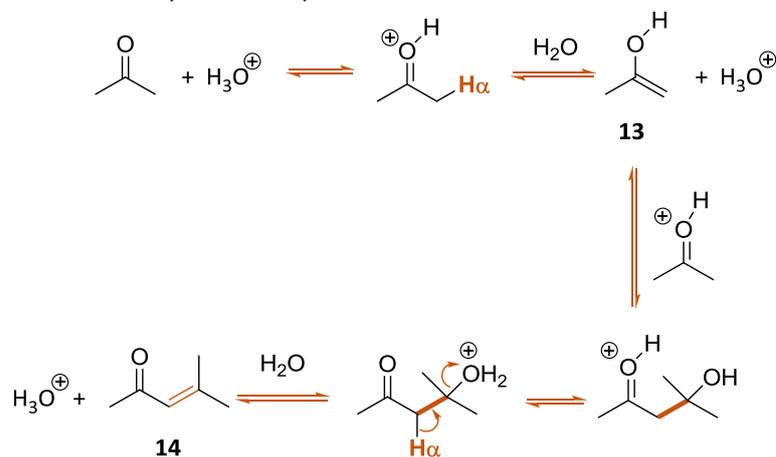


Figura 1. Amidetos de lítio

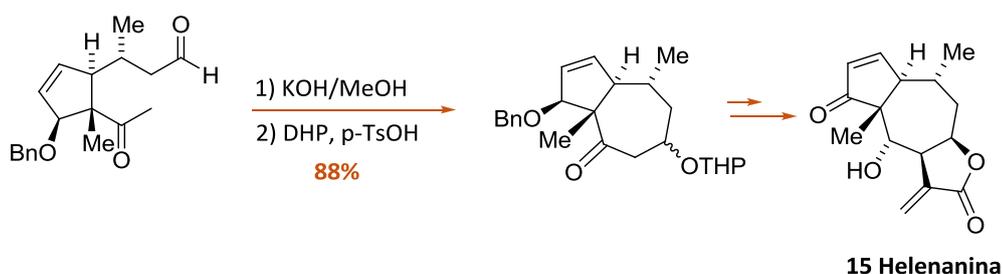
Na catálise ácida, o tautomerismo ceto-enólico é responsável por gerar o nucleófilo para a etapa de



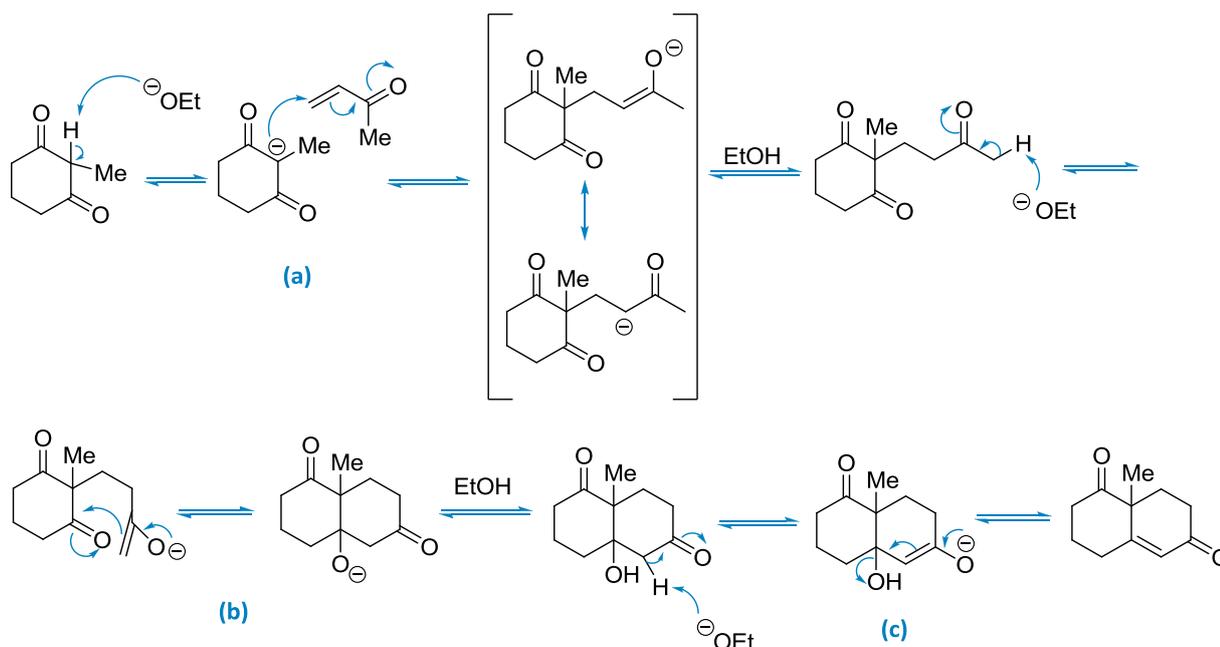
Esquema 4. Mecanismo da adição aldólica catalisada por ácidos⁹

O potencial sintético das adições aldólicas tradicionais foi bem aproveitado para aquelas reações que ocorrem de uma forma intramolecular, isto é, quando estão presentes na mesma molécula uma carbonila e um enolato, resultando na formação de

um sistema cíclico.¹¹ Esse tipo de reação é particularmente interessante na formação de anéis de cinco ou seis membros. No Esquema 5, mostra-se a síntese da helenalina (**15**), onde a reação aldólica intramolecular foi empregada.¹²



Esquema 5. Síntese da helenalina (**15**)¹²

Esquema 6. Anelação de Robinson¹³

As ciclizações para a formação de anéis de três ou quatro membros e de mais de seis membros são menos comuns devido a problemas entálpicos e entrópicos, respectivamente.

Uma aplicação de versão intramolecular é a anelação de Robinson, a qual consiste em três etapas consecutivas: uma reação de Michael (a), uma reação aldólica (b) e, finalmente, uma eliminação β (c) (Esquema 6).¹³

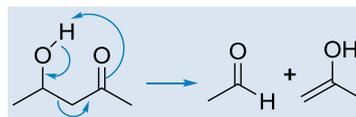
Do ponto de vista sintético, as reações aldólicas entre substâncias carboniladas diferentes (reação aldólica cruzada) são de maior interesse. Porém, o direcionamento do acoplamento intermolecular apresenta certas dificuldades¹¹:

a) Fornece baixas estéreo-, regio- e quimiosseletividades tanto no processo de enolização como no processo de aldolização;

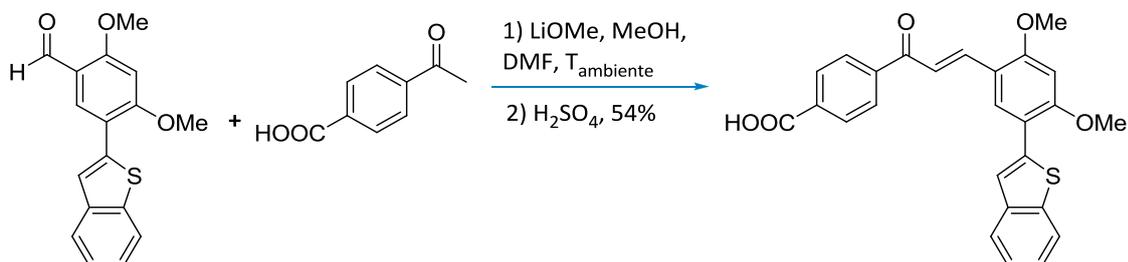
b) Tanto na catálise ácida quanto na catálise básica, o processo de desidratação que leva a substâncias carbonílicas α,β-insaturadas não pode ser suprimido uma vez que a constante de equilíbrio da fase de desidratação é, geralmente, favorável devido à formação de um sistema carbonílico conjugado;

c) A reação aldólica cruzada é retardada ou completamente suprimida devido à transferência de próton da substância carbonílica para o enolato reativo; e

d) Pode ocorrer a reversão da reação aldólica (retroadição aldólica) (Esquema 7).⁹ Esse processo é favorecido pelo aquecimento, sendo particularmente importante para β-hidroxicetonas derivadas de cetonas alifáticas.¹³

Esquema 7. Mecanismo da retroadição aldólica⁹

Para que a adição aldólica seja interessante do ponto de vista sintético deve haver um controle sobre qual das substâncias carbonílicas presentes funcionará como eletrófilo e qual formará o enolato. Muitas vezes se faz uso de um aldeído aromático uma vez que este não possui H_α, ou seja, não pode formar enolato (Esquema 8).¹⁴ A desidratação é favorecida devido à conjugação adicional com o anel aromático.

Esquema 8. Reação aldólica com aldeído aromático¹⁴

A fim de controlar a reação aldólica cruzada para que a enolização seja seletiva frente a um sistema com duas substâncias carbonílicas diferentes que ofereçam múltiplos sítios de enolização, lança-se mão da reação aldólica direcionada, isto é, com enolatos pré-formados. Trata-se de converter a substância carbonílica que agirá como nucleófilo no respectivo enolato e, só então, adicionar o eletrófilo. Uma vez

que o processo de adição é mais rápido do que o processo de transferência de próton ou outros mecanismos de interconversão, o aduto aldólico com a estrutura desejada será obtido. Os enolatos pré-formados são bastante reativos frente a aldeídos e a adição ocorre mesmo a temperaturas baixas (Esquema 9).



Esquema 9. Reação aldólica direcionada

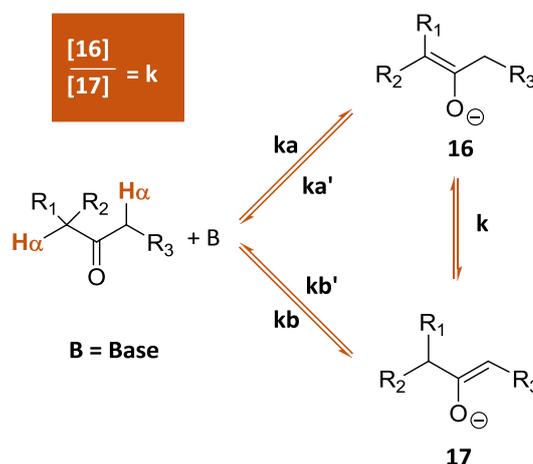
Com respeito a substâncias carbonílicas com mais de um $H\alpha$, a obtenção do regioisômero desejado no processo de enolização dependerá da escolha adequada das condições reacionais. A enolização pode ser governada por fatores cinéticos ou termodinâmicos. Dependendo das condições reacionais, um desses controles poderá predominar.

A razão isomérica dos enolatos é governada pelo controle termodinâmico quando os enolatos **16** e **17** podem sofrer interconversão rápida, estabelecendo um equilíbrio cuja composição refletirá a estabilidade termodinâmica relativa dos enolatos (Esquema 10).¹⁰

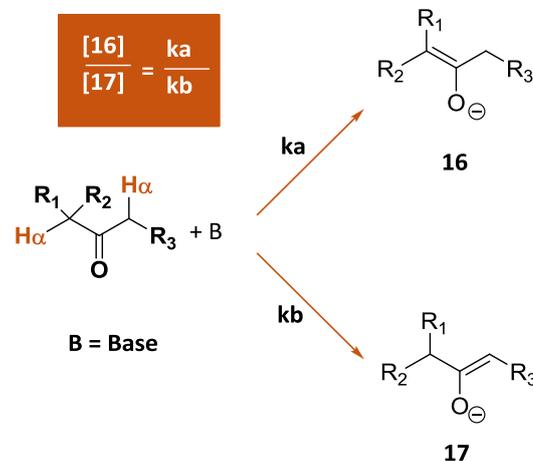
O controle cinético se dá quando a composição da mistura de enolatos depende da razão entre as reações de abstração de próton que competem entre si (Esquema 11).¹⁰ O controle cinético se estabelece quando a desprotonação é rápida, quantitativa e irreversível e, para tal, faz-se uso das seguintes condições reacionais:

- a) Emprego de uma base forte e volumosa como o LDA;
- b) Solvente aprótico; e
- c) Ausência de excesso de cetona.

Geralmente, sob condições de controle cinético, a formação do enolato menos substituído é favorecida por razões espaciais, uma vez que o hidrogênio menos impedido é removido mais rapidamente. Por outro lado, condições de controle termodinâmico costumam favorecer o enolato mais substituído, pois a estabilidade de ligações duplas aumenta com o aumento da substituição. Quanto aos enolatos mais substituídos, suas estabilidades aumentam com o aumento da covalência da ligação O-metal.¹⁰



Esquema 10. Controle termodinâmico da composição isomérica de enolatos¹⁰



Esquema 11. Controle cinético da composição isomérica de enolatos¹⁰

O uso de bases impedidas como LDA, LHMS, LICA e LTMP (Figura 1) melhoram a seletividade cinética do processo de enolização.

Enolatos de lítio são preferidos em relação aos de sódio e potássio nos casos onde um controle cinético é desejável, pois é relatado na literatura que enolatos de potássio e sódio favorecem a interconversão.^{15,16} Para os enolatos de zinco, a interconversão é muito rápida.¹⁶

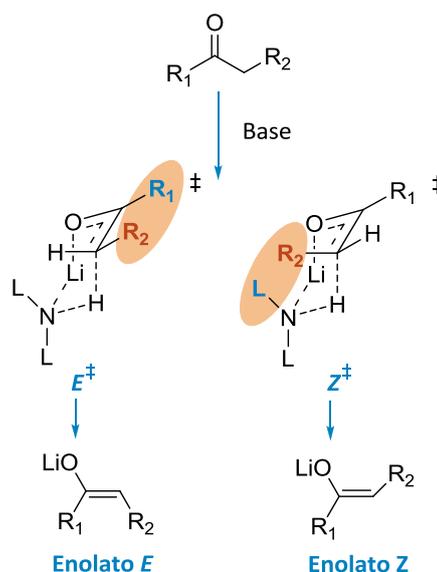
2. Controle da geometria do enolato formado sob controle cinético

A etapa de enolização pode levar a dois enolatos *E* ou *Z*¹⁷ dependendo da base, do solvente e das condições reacionais utilizadas.¹⁸⁻²⁰

Segundo Ireland,²¹ na ausência de impedimentos espaciais graves, a desprotonação cinética dos enolatos pode passar por dois estados de transição pericíclicos do tipo cadeira *E*[‡] ou *Z*[‡], nos quais a transferência do próton da substância carbonílica é sincronizada com a participação do metal (M) num processo bimolecular. A formação estereosseletiva desses enolatos pode ser explicada através dos estados de transição pericíclicos propostos por Ireland e colaboradores (Esquema 12).¹⁸⁻²¹

A quantidade relativa de enolatos *E/Z* será determinada pela diferença de energia dos estados de transição *E*[‡] e *Z*[‡] que competem entre si. A estabilidade do estado de transição é determinada pelos efeitos espaciais e eletrônicos envolvidos. No estado do estado de transição que leva ao enolato *E*, há uma interação alílica R₁//R₂ desestabilizadora, a qual é comparável à interação 1,3-diaxial entre L e R₂ no estado de transição que leva ao enolato *Z* (Esquema 12).

Para enolizações com bases impedidas, o enolato *E* é formado preferencialmente nos casos onde R₁ não é extremamente volumoso, como é o caso dos ésteres e tioésteres, pois nessa situação, a interação alílica R₁//R₂ no estado de transição *E*[‡] é menos significativa do que a tensão 1,3-diaxial R₂//L do estado de transição *Z*[‡], fazendo com que *E*[‡] possua menor energia que *Z*[‡] (Tabela 1, entradas 1-4 e 8). No caso de amidas, onde R₁ é volumoso, o enolato *Z* é preferencial pelo fato da interação R₂//L se tornar menos significativa do que a interação R₁//R₂ (Tabela 1, entradas 9-12). Para cetonas, a formação preferencial de um dos enolatos dependerá dos grupos ligados à carbonila.



Esquema 12. Estados de transição pericíclicos propostos por Ireland e colaboradores¹⁸

Tabela 1. Enolização de derivados de ácidos carboxílicos²⁴

Entrada	Ligantes do enolato		Base	Razão Z:E de enolatos
	R ₁	R ₂		
1	OCH ₃	CH ₃	LDA	5:95
2	OCH ₂ OCH ₃	CH ₃	LDA	2:98
3	Ot-C ₄ H ₉	CH ₃	LDA	5:95
4	OCH ₃	C ₂ H ₅	LDA	9:91
5	OCH ₃	C ₂ H ₅	LDA, HMPA	84:16
6	Ot-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	LDA	5:95
7	Ot-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	LDA, HMPA	77:23
8	St-C ₄ H ₉	CH ₃	LDA	10:90
9	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	LDA	97:3
10	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	s-C ₄ H ₉ Li	75:25
11	N(CH ₂) ₄	CH ₃	LDA	97:3
12	N(CH ₂) ₄	CH ₃	s-C ₄ H ₉ Li	80:20

Antunes e colaboradores²² demonstraram que, sob condições de controle cinético, a proporção entre os enolatos *Z* e *E* também depende do solvente utilizado. Esses autores estudaram a enolização do propionato de mentila com LDA e observaram que o enolato *Z* predomina em LDA/THF (Z/E= 7,5:2,5), enquanto o enolato *E* predomina no sistema LDA/THF/hexano (E/Z= 8:2).

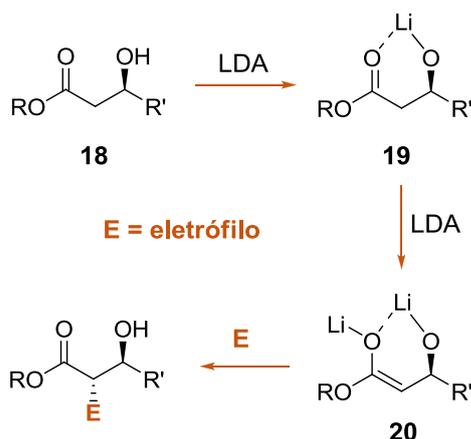
Em solventes menos coordenantes como THF, a interação do cátion metálico com o oxigênio da carbonila deve ser muito importante enquanto que, em solventes como HMPA²³, DMPU e TMEDA a interação cátion metálico/carbonila torna-se cada vez mais fraca, aumentando o tamanho da ligação O-metal, e no caso extremo, levando ao seu rompimento. Nessa situação, os estados de transição

pericíclicos dão lugar a estados de transição abertos onde o enolato *Z* é favorecido (Tabela 1, entradas 5 e 7).²⁴

A natureza do amideto usado como base tem importância substancial na seletividade da formação dos enolatos. É relatado que LHMDS/THF é equivalente ao sistema LDA/THF/23% HMPA na geração de enolatos *Z*. Bases similares como LDA e LCPA fornecem razão *E/Z* semelhante. LTMP, normalmente, fornece uma proporção maior de enolato *E* do que o LDA.

O enolato *Z* parece predominar sob condições de controle termodinâmico.²⁵ Nos processos de equilíbrio de enolatos sob condições de controle termodinâmico, Rathke e colaboradores²⁶ concluíram que a interconversão de enolatos de cetonas se dá via adição-reversão da reação aldólica.

A presença de grupos funcionais polares pode exercer uma profunda influência na seletividade do processo de enolização sob condições cinéticas. A desprotonação de β -hidróxi-ésteres (**18**) e α ou β -amino ésteres com LDA fornece principalmente o enolato *Z* (**20**) devido, provavelmente, à quelação interna do metal com o par eletrônico não-ligante do heteroátomo (**19**) (Esquema 13).^{27,28} O efeito estabilizante da quelação pode contrabalançar termodinamicamente a desestabilização devido à interação 1,3-diaxial no estado de transição que leva ao enolato *Z* (Esquema 13).



Esquema 13. Quelação em enolatos

3. Estereoquímica da reação aldólica

Masamune e colaboradores²⁹ propuseram o uso da descrição estereoquímica geral *sin/anti* (ou em inglês, *syn/anti*) para a indicação da estereoquímica relativa. De acordo com essa descrição, a cadeia principal da molécula, isto é, a cadeia que contém os dois centros

estereogênicos é desenhada de uma forma estendida (zigue-zague). O isômero *sin* é aquele em que os dois substituintes dos centros estereogênicos se projetam na mesma direção (Figura 2).

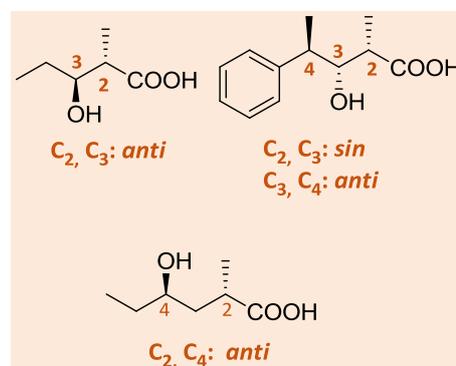
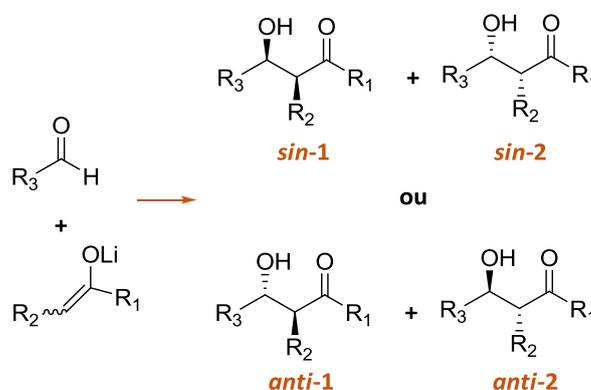


Figura 2. Nomenclatura para configuração relativa proposta por Masamune

Quando o aldeído e o enolato apresentam faces pró-quirais, dois centros estereogênicos são formados no aduto aldólico sendo obtidos quatro estereoisômeros: *sin-1*, *sin-2*, *anti-1* e *anti-2*. Na ausência de elementos quirais externos, os adutos *sin* são obtidos como uma mistura racêmica, bem como os adutos *anti* (Esquema 14).⁹



Esquema 14. Configuração relativa dos adutos aldólicos provenientes de aldeídos e enolatos pró-quirais

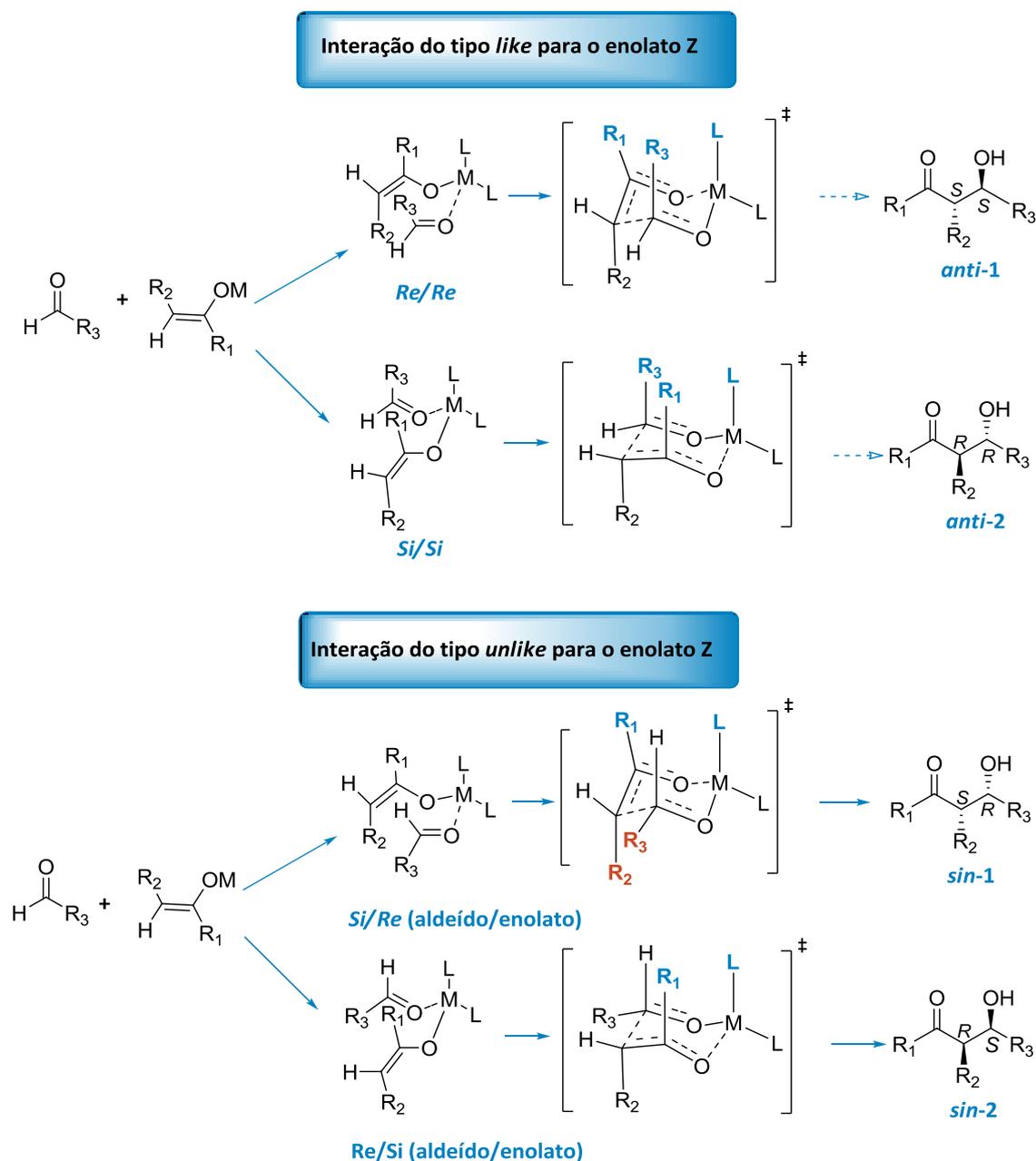
Foi estabelecido que, em condições de controle cinético, existe uma relação mecanística entre a estereoquímica de um enolato e a estereoquímica do produto de aldol, de tal forma que enolatos *E* levam à formação preferencial do produto *anti*-aldol, enquanto os enolatos *Z*, do produto *sin*-aldol (Figura 3).³⁰ A fim de explicar essa correlação, Zimmerman e Traxler propuseram dois estados de transição para o enolato *E*, e dois para o enolato *Z*.³¹



Figura 3. Relação entre a geometria do enolato e o aldol formado sob condições de controle cinético

No Esquema 15 são mostrados os estados de transição propostos por Zimmerman e Traxler para a reação aldólica entre enolatos metálicos e aldeídos, onde o M pode ser Li, BR₂, Mg e Zn.

No processo de aldolização, cada enolato pode interagir com o aldeído via dois estados de transição, cada um deles levando a um aduto de estereoquímica diferente: *anti* ou *sin*. Para o enolato *Z*, no estado de transição que leva ao aduto *anti*, a interação 1,3-diaxial entre R₁ e R₃ é a responsável pela desestabilização do mesmo (Esquema 15). Por essa razão, enolatos *Z* fornecem preferencialmente adutos *Z* *sin*. No caso do enolato *E*, a interação R₁-R₃, no estado de transição que leva ao aduto *sin*, também é desestabilizadora, daí serem preferencialmente formados adutos *anti* a partir de enolatos *E* (Esquema 16).



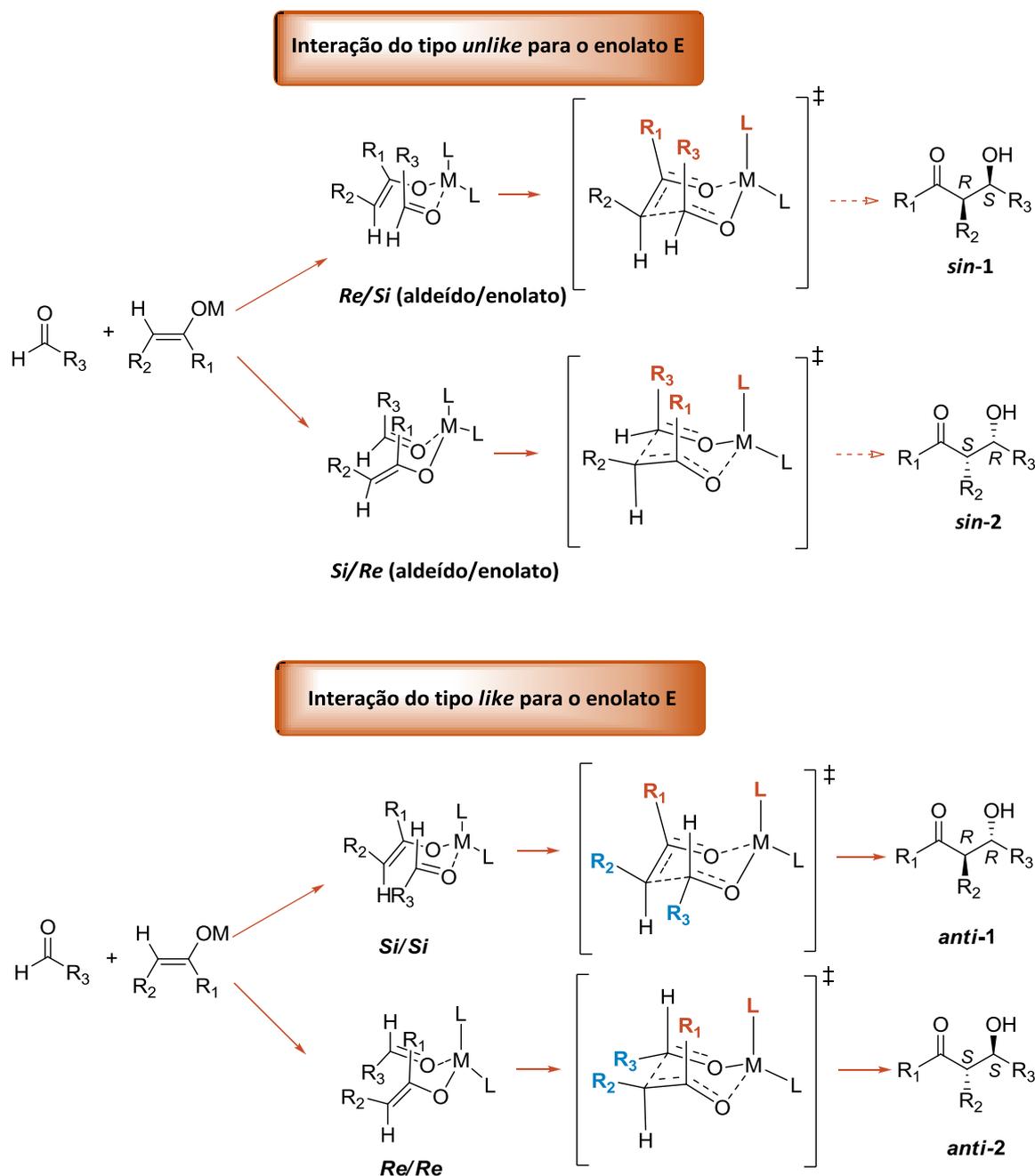
Esquema 15. Estados de transição propostos por Zimmerman-Traxler para o enolato *Z*³¹

De maneira geral, são observados melhores níveis de diastereosseletividade simples na formação de

aldóis *sin* a partir de enolatos *Z*,³² particularmente para cetonas onde R₁ é volumoso.

Os estados de transição que levam aos produtos de aldol *sin* e *anti* são diastereoisoméricos e, portanto, possuem energias de ativação diferentes. No entanto, uma vez que tanto o enolato como o aldeído são

quirais, ambas as faces dessas espécies estão igualmente disponíveis para reagir entre si, levando a estados de transição enantioméricos *sin-1* e *sin-2* ou *anti-1* e *anti-2* (Esquemas 15 e 16).³⁰



Esquema 16. Estados de transição de Zimmerman-Traxler para reação entre o aldeído e o enolato E^{30}

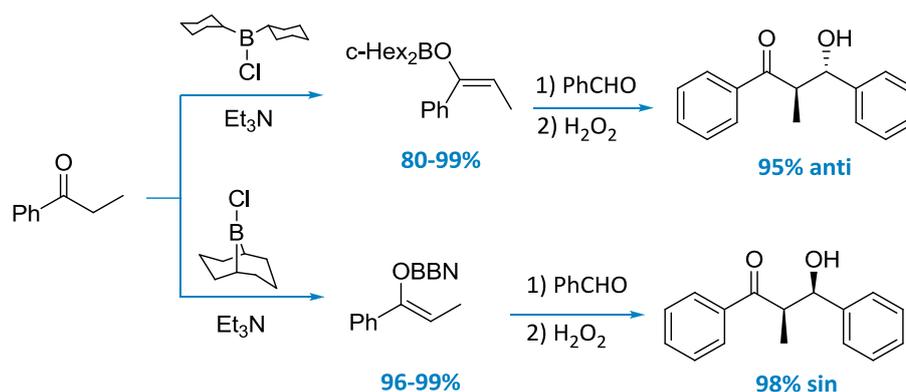
Enolatos de zircônio levam à formação de aldóis *sin* a despeito da geometria do enolato e são obtidos através da adição de Cp_2ZrCl_2 (cloreto diciclopentadienil zircônio) a uma solução do enolato de lítio em THF. Evans propôs uma explicação para o comportamento anômalo da reação aldólica de aldeídos com enolatos de Zr.³³ Para Evans, o enolato de zircônio *E* reage via um estado de transição do tipo

pseudo-bote, enquanto que os enolatos de zircônio de geometria *Z* o fazem via um estado de transição do tipo pseudo-cadeira. Esse comportamento anômalo é mais pronunciado em enolatos *E*, os quais ao invés do esperado aduto *anti* levam ao aduto *sin*.

Enolatos de boro mostram a mesma tendência dos enolatos de lítio, entretanto, são mais seletivos que os enolatos dos metais dos grupos I e II uma vez que

os estados de transição envolvidos são mais compactos.³⁴ A compactação do estado de transição da adição aldólica deve-se ao tamanho das ligações. As ligações B-O (1,38 Å) e B-C (1,57 Å) são mais curtas que as ligações M-O (c.a. 2,0 Å) e M-C (c.a. 2,0 - 2,2 Å). Em um estado de transição mais compacto, os efeitos espaciais responsáveis pela estabilização ou desestabilização dos estados de transição diastereoisoméricos que competem entre si são exacerbados, resultando em uma melhor seletividade.

Por essa razão, os enolatos de boro foram largamente empregados em síntese.³⁵⁻³⁷ Solventes menos polares aumentam a seletividade das reações com enolato de boro devido a uma maior compressão do estado de transição nestes solventes em relação aos solventes mais polares. O resultado das reações aldólicas a partir de enolatos de boro pode ser influenciado pela natureza do reagente de boro, da amina, do solvente e da temperatura de enolização (Esquema 17).³⁸



Esquema 17. Reação aldólica com enolatos de boro³⁸

Para reações aldólicas entre enolatos de boro e eletrófilos com centro estereogênico α à carbonila, a junção do modelo de Zimmerman-Traxler com o modelo de Felkin-Ahn com o objetivo de analisar os estados de transição da reação é bastante útil na compreensão do resultado estereoquímico. De uma forma geral, para enolatos *Z*, a adição é *anti*-Felkin, enquanto que para enolatos *E*, obtém-se o produto da adição Felkin (Esquema 18). Para um estudo mais aprofundado do assunto, recomenda-se a leitura do trabalho de Roush e das referências nele citadas.³⁹

Para o entendimento de reações aldólicas de metilcetonas, onde um único centro estereogênico é formado, assim como para compreensão dos fatores envolvidos na estereoindução 1,5 de metilcetonas, recomendam-se os trabalhos de Dias e colaboradores.⁴⁰

Aldolatos podem equilibrar suas formas *sin* e *anti* por enolização ou por aldolização reversa. Entretanto, na maioria dos casos, o mecanismo para o equilíbrio *sin-anti* parece envolver a aldolização reversa.

O congestionamento espacial no aduto aldólico pode contribuir para o processo de aldolização reversa. Aldolatos provenientes de cetonas são mais propensos à retroaldolização do que os de ésteres, amidas e sais de ácidos carboxílicos.

O processo de retroaldol é bastante sensível à natureza do cátion associado ao aldolato e, em geral, cátions que formam quelatos estáveis retardam esse processo.

Para reações aldólicas realizadas sob condições de controle termodinâmico, foi relatado que o isômero *anti* tende a predominar, entretanto há exceções.^{25,30} A maior estabilidade do isômero *anti* pode ser visualizada facilmente através das projeções de Newman para os aldolatos *sin* e *anti* (Figura 4). Através destas projeções pode-se observar que, para as conformações onde ocorre quelação da carbonila com o metal, o isômero *anti* apresenta menos interações *gauche* que o isômero *sin*.³⁰

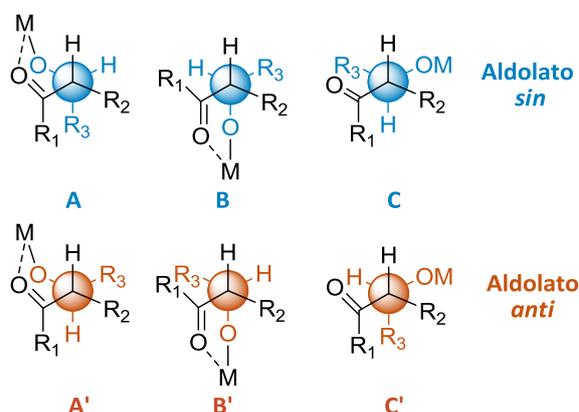
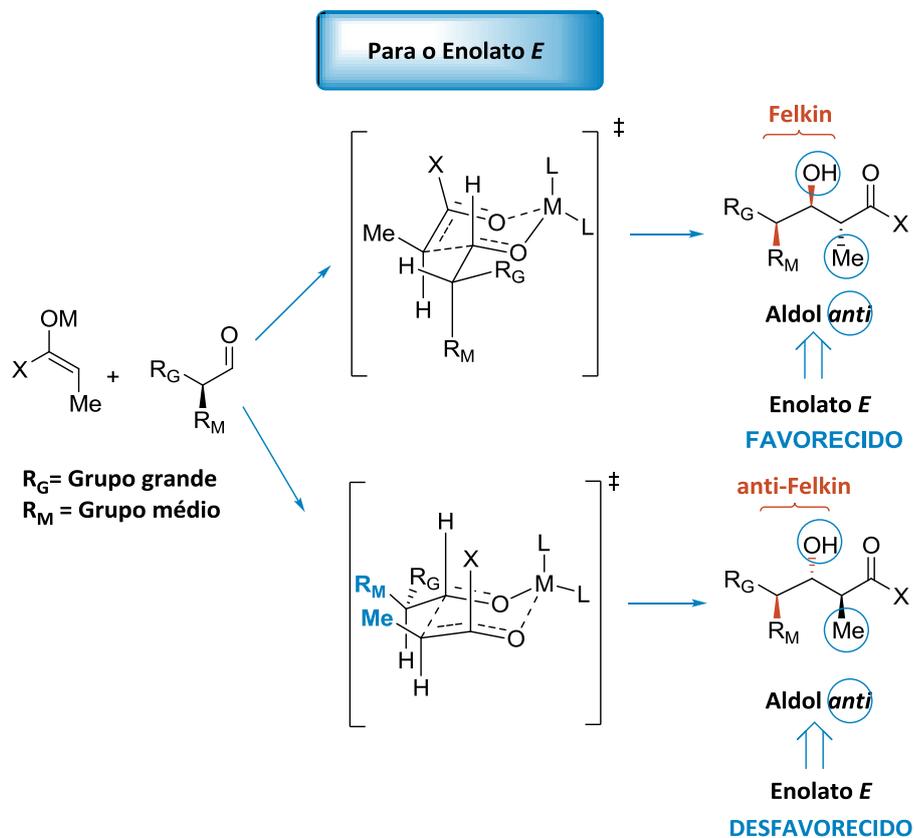
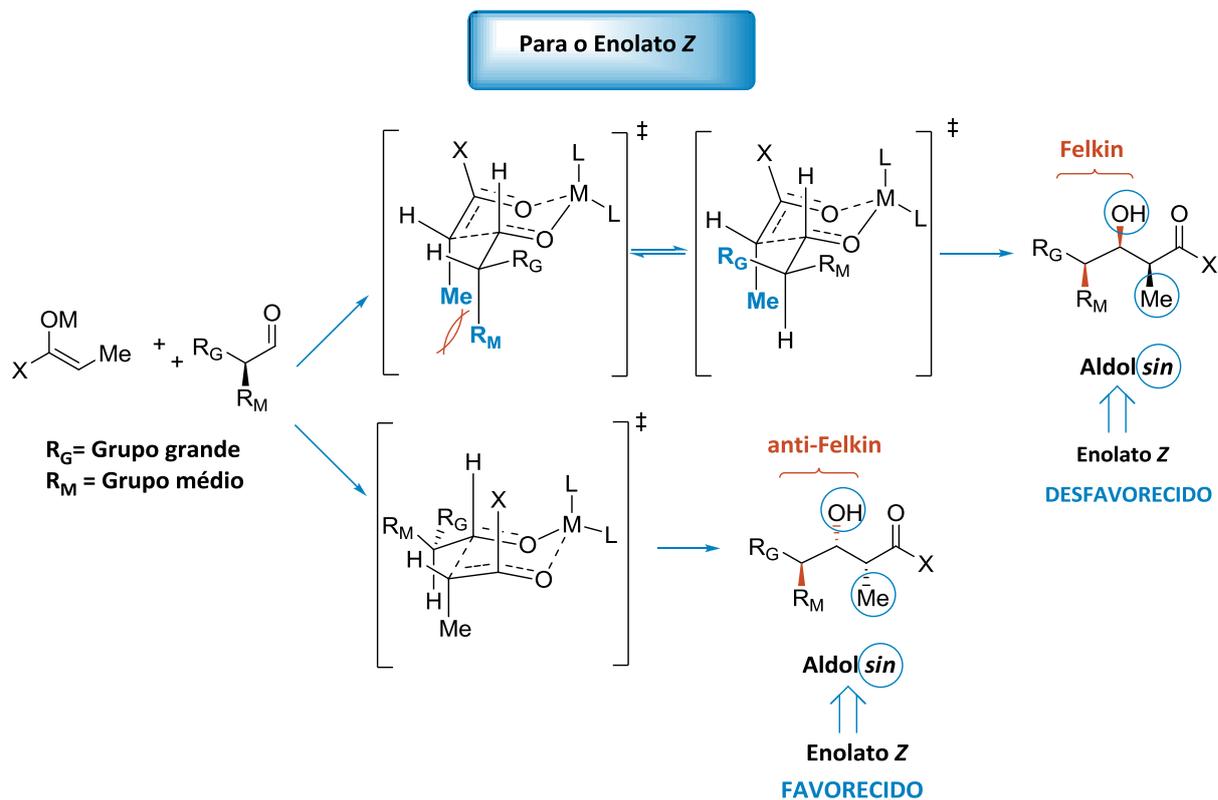


Figura 4. Conformações de Newman para aldolatos *sin* e *anti*³⁰



Esquema 18. Adição aldólica de eletrófilos com centro estereogênico α à carbonila^{40a}

4. Emprego de auxiliares quirais

Auxiliares quirais ligados covalentemente a enolatos podem levar a excelentes níveis de estereosseletividade nas reações aldólicas assimétricas.

Na década de 80, Evans⁴¹ descreveu o uso dos auxiliares quirais do tipo oxazolidinonas (Figura 5) na reação aldólica com enolatos de boro, embora outros metais, como titânio e estanho, por exemplo, tenham sido empregados tanto por Evans como por outros pesquisadores. Nestes sistemas, empregam-se enolatos quirais onde a quelação com o metal fixa uma orientação entre o centro estereogênio e o sistema enolato (transferência de quiralidade intramolecular forçada por quelação).^{16,42}

Os auxiliares de Evans foram obtidos, por exemplo, a partir de *S*-valina ou de (*S*)- ou (*R*)-fenilalanina ou (*1S,2R*)-norefedrina. O emprego das oxazolidinonas de Evans permitiu a obtenção de aldóis com altas diastereo e enantiosseletividades com possibilidade de acessar os diferentes aldóis pela escolha apropriada do indutor.⁴² Tais auxiliares foram e são ainda hoje, utilizados na obtenção de diversos

produtos naturais,⁴³ sendo muito eficientes, principalmente, na obtenção de aldóis *sin*.

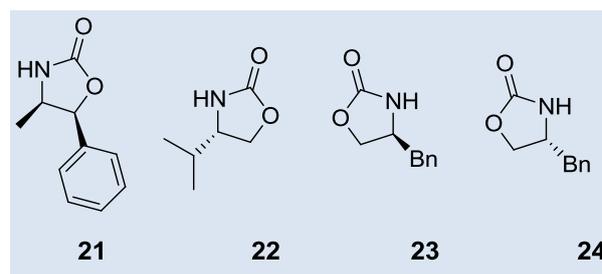
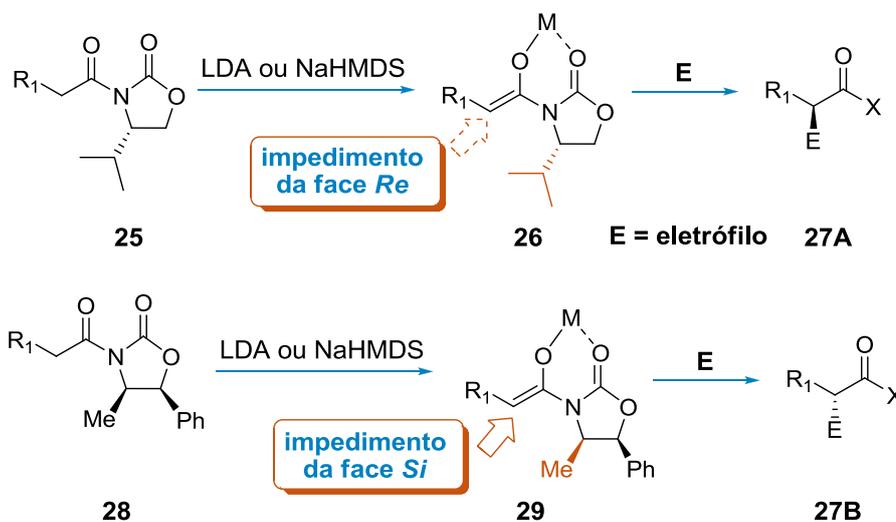


Figura 5. Oxazolidinonas de Evans

Enolatos de imidas derivados do (*S*)-valinol (**25**) e da (*1S,2R*)-norefedrina (**28**) podem fornecer os respectivos enolatos *Z* tanto com LDA como com NaHMDS. A reação destas imidas com um eletrófilo fornece produtos complementares **27A** e **27B** (Esquema 19).⁴¹ Em todos estes casos a indução assimétrica pode ser prevista pela racionalização de enolatos *Z* quelados (**26** e **29**) onde o substituinte C₄ no anel da oxazolidinona impõe o resultado da diastereosseleção facial (Esquema 19).⁴²



Esquema 19. Auxiliares de Evans em reações com eletrófilos e dependência com a quelação para enolatos de imidas quirais

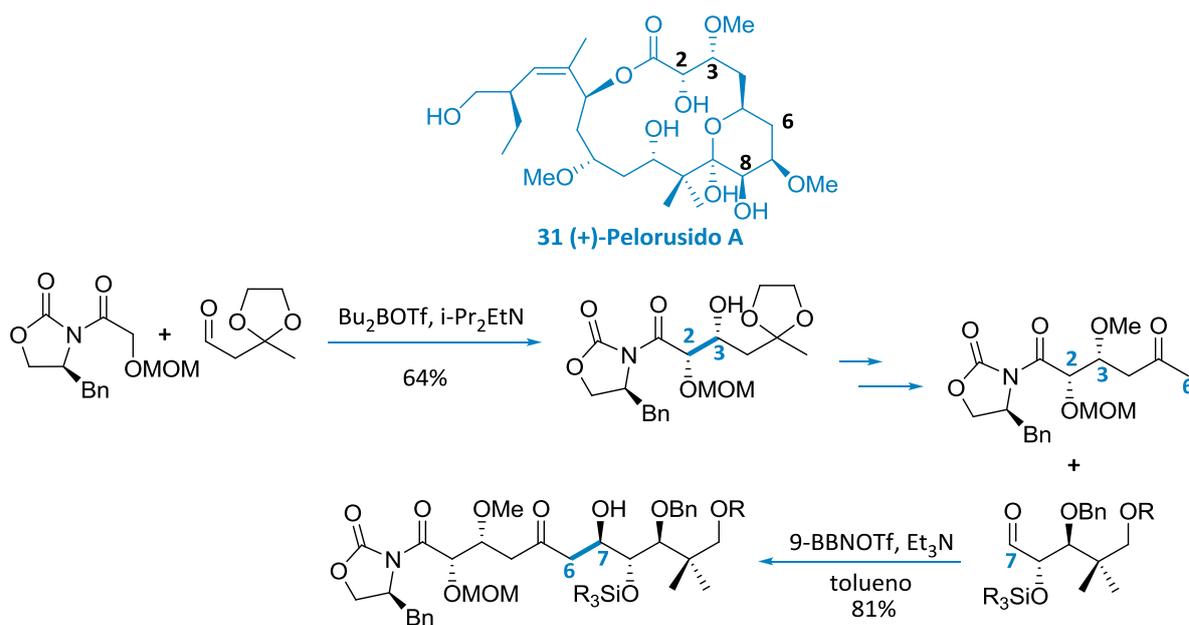
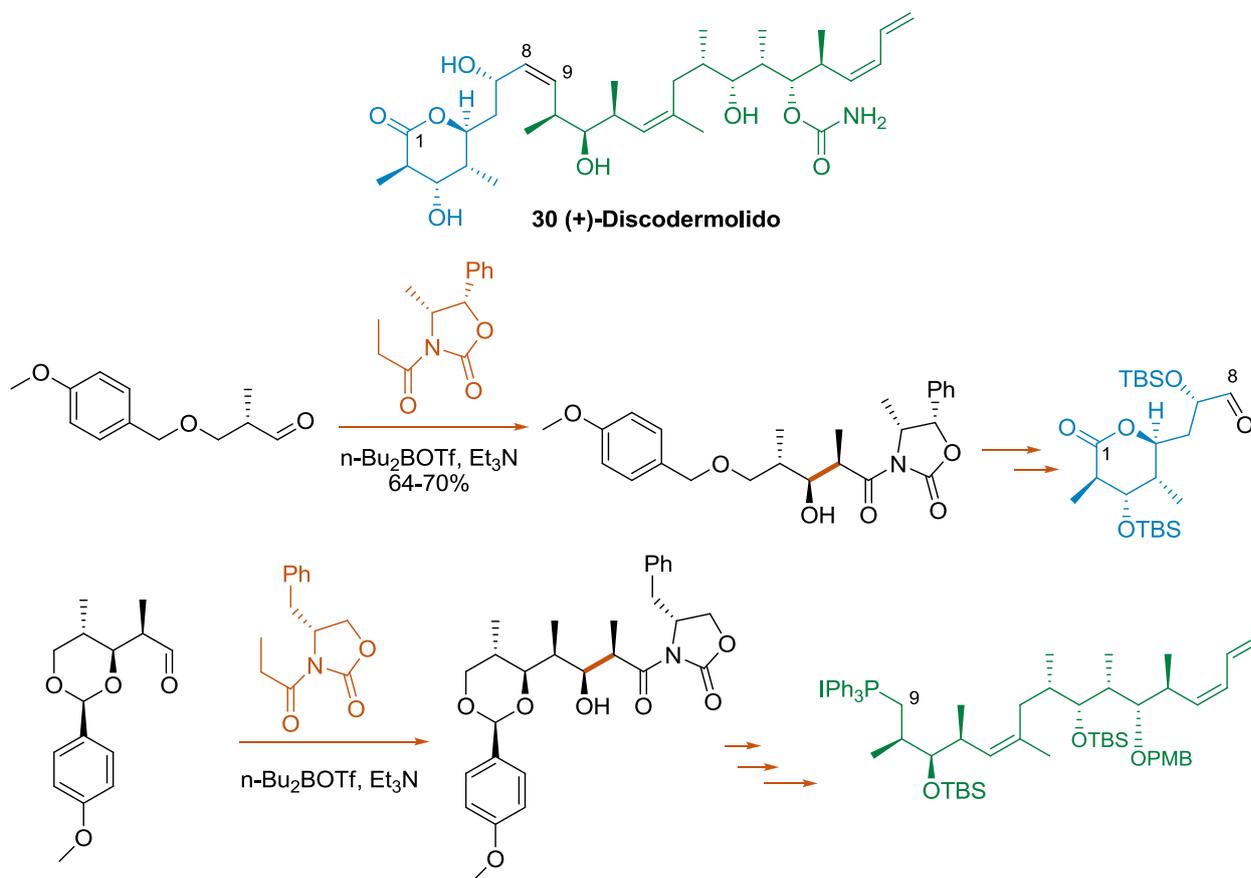
Recentemente, as oxazolidinonas de Evans foram empregadas na síntese industrial do (+)-discodermolido (**30**) (Esquema 20) pela *Novartis Pharmaceuticals*,⁴⁴ a qual se utilizou, principalmente, das propostas sintéticas de Smith⁴⁵ e Paterson⁴⁶ ao desenvolver uma rota híbrida. Trata-se de um policetídeo natural obtido da esponja marinha *Discodermia dissoluta* e considerado um agente anticâncer muito potente, o qual tem atividade frente a vários tipos de tumores, incluindo linhagens

resistentes ao paclitaxel. Para o desenvolvimento do fármaco, que inclui, entre outras atividades, ensaios pré-clínicos e clínicos, não foi possível obter o discodermolido nas quantidades requeridas a partir da esponja e esta substância tem sido suprida através de sua síntese total.^{44e}

Na metodologia de Paterson, foram empregadas reações aldólicas com enolatos de boro sem utilizar de auxiliares quirais, enquanto que na metodologia de Smith, as oxazolidinonas de Evans foram empregadas

em etapas-chave, as quais foram mantidas na síntese industrial da Novartis. Duas etapas da síntese realizada por Smith e colaboradores onde se

empregaram oxazolidinonas na construção de fragmentos do (+)-discodermolido (**30**) são representadas no esquema 20.



Em trabalho publicado em 2009, Evans descreve a utilização de “seus auxiliares” via enolatos de boro na síntese do (+)-pelorusido A (**31**)⁴⁷ na união do carbono 2 ao carbono 3, bem como na união de C₆ com C₇ (Esquema 21).

O emprego de auxiliares quirais ligados covalentemente a enolatos têm o inconveniente de acrescentar etapas de introdução e remoção do auxiliar. As oxazolidinonas de Evans podem ser recicladas e vários pesquisadores desenvolveram metodologias para a sua remoção.⁴⁸

Crimmins, por exemplo, desenvolveu outras versões para os auxiliares de Evans.⁴⁹ Primeiramente, foram introduzidas oxazolidinonas **32** e, posteriormente as tiazolidinonas **33** (Figura 6), ambas em reações via enolatos de titânio (IV). Através desta metodologia, adutos aldólicos *sin* dos tipos “Evans” e “Não-Evans” foram obtidos com alta diastereosseletividade, simplesmente mudando a estequiometria dos ácidos de Lewis empregados ou a natureza da amina. Crimmins relatou que excelentes resultados foram obtidos quando a (-)-esparteína foi utilizada como base, embora a quiralidade da amina não influencie o resultado estereoquímico da reação. Cabe ressaltar que as tiazolidinonas são clivadas com maior facilidade do que as oxazolidinonas ou as oxazolidinonas.^{49c}

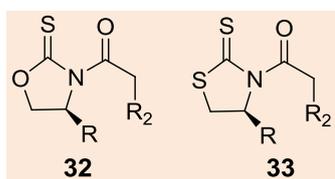
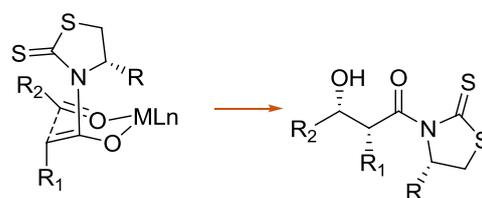


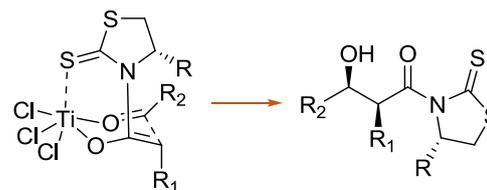
Figura 6. Auxiliares de Crimmins⁴⁹

Pela metodologia de Crimmins, podem ser obtidos ambos os adutos aldólicos *sin* em dependência da quantidade de base. Foi proposto que, com um equivalente de base, o titânio está coordenado ao enxofre do grupamento C=S (Esquema 22) em um estado de transição quelado altamente organizado que fornece o aldol *sin* tipo “não-Evans”, enquanto que a amina coordena-se preferencialmente ao metal quando se usam dois equivalentes da mesma. A coordenação da amina com o titânio impede sua coordenação com o enxofre tionílico. Sendo assim, forma-se um sistema não-quelado que resulta no aduto “Evans” (Esquema 22).^{49b,c}



Modelo não-quelado

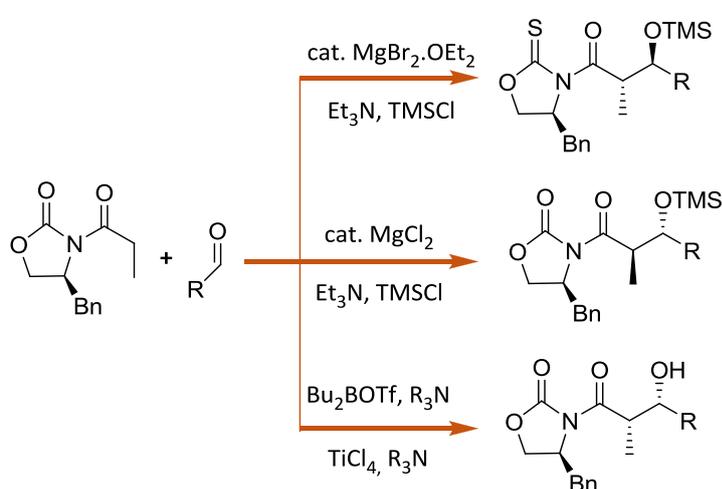
aduto *sin* “Evans”



Modelo quelado

aduto *sin* “não-Evans”

Esquema 22. Dependência da quelação para reações com auxiliares de Crimmins



Esquema 23. Reação de Evans com haletos de magnésio

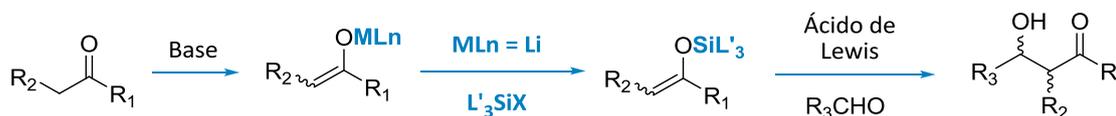
Evans desenvolveu uma metodologia onde quantidades subestequiométricas de haletos de magnésio em presença de uma amina como base e de TMSCl na catálise da reação aldólica possibilitam a obtenção de adutos aldólicos *anti* com alta diastereosseletividade.⁵⁰ Nestes sistemas catalíticos, quando se emprega a oxazolidinona como auxiliar quiral, obtém-se um dos adutos *anti*, enquanto que o aduto *anti* de configuração oposta pode ser acessado com o auxiliar de Crimmins (Esquema 23).⁵¹ A adição dos haletos de magnésio torna-se complementar aos sistemas tradicionais de Evans ou Crimmins. Esse sistema reduz o custo da enolização: não há pré-formação de enolatos, ao mesmo tempo que fornece um novo processo de obtenção de aldóis *anti* por meio de auxiliares quirais.

Evans e colaboradores excluíram a hipótese das reações com haletos de magnésio ocorrerem pelo

processo de Mukaiyama, pois não foram isolados sililcetenos-acetais da mistura reacional na qual o aldeído estava ausente.

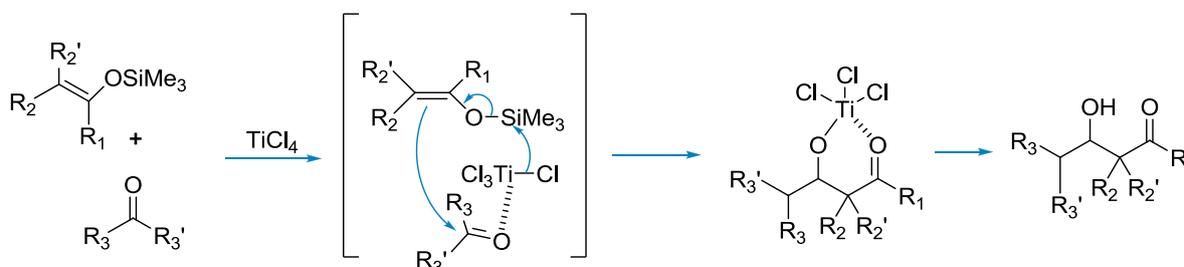
5. Reação de Mukaiyama

Outras formas de reação aldólica foram desenvolvidas desde a sua descoberta, dentre as quais destaca-se a reação aldólica de Mukaiyama.⁵² Nesta metodologia, são utilizados éteres enólicos de silício como equivalentes sintéticos de enolatos (Esquema 24).⁵³ Entretanto, éteres enólicos de silício não possuem nucleofilicidade suficiente para reagir com aldeídos e cetonas na ausência de um catalisador. Neste caso, são empregados ácidos de Lewis como catalisadores a fim de ativar o aldeído, tornando-o mais eletrofílico (Esquema 24).



Esquema 24. Reação de Mukaiyama

A dissociação do intermediário é impedida pela formação de um quelato de titânio estável, cuja hidrólise fornece o aldol correspondente (Esquema 25).



Esquema 25. Proposta mecanística para a reação de Mukaiyama

Devido à variedade das condições reacionais empregadas, diferentes mecanismos podem ocorrer em cada caso e os modelos clássicos de Zimmerman-Traxler não podem ser adotados para os estados de transição envolvidos.⁵⁴ Considera-se que os estados de transição abertos proveem boa concordância com os resultados estereoquímicos observados.⁵⁵

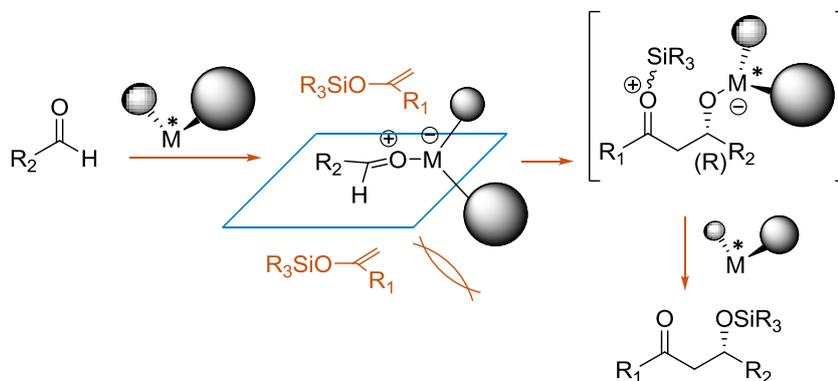
A reação de Mukaiyama é bastante utilizada atualmente na sua versão assimétrica onde são usados catalisadores de Lewis quirais em quantidades subestequiométricas (Esquema 25), podendo ocorrer diferenciação entre as faces enantiotópicas com

ataque do nucleófilo pela face menos impedida (Esquema 26). Um fator importante a ser considerado a fim de que a transferência de quiralidade ocorra é a coordenação do metal com o oxigênio do aldeído de tal maneira que o estado de transição resultante seja compacto sem, porém, uma coordenação tão forte que o ciclo catalítico seja interrompido.⁵⁶ Quando o *turnover* do sistema catalítico é baixo, há necessidade de maiores quantidades do catalisador e a enantioseletividade pode ser comprometida devido à operação de processos aquirais catalisados por silício. A introdução de ligantes que interagem com o silício pode melhorar o *turnover* e a acidez do sistema

catalítico. Para este propósito, bases de Schiff como ligantes são particularmente interessantes.

A enantiosseletividade das reações aldólicas assimétricas com ácidos de Lewis quirais depende de

vários fatores como a geração do catalisador, a estrutura das espécies cataliticamente ativas em solução e outras variantes nas condições reacionais.^{56,57}



Esquema 26. Adição aldólica assimétrica com ácidos de Lewis quirais^{56,57}

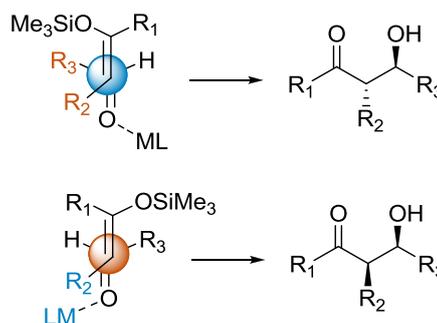
Vários catalisadores quirais foram desenvolvidos para reação com éteres enólicos de silício⁵⁷: catalisadores de Sn (II), de B, Ti (IV), de Cu (II) e terras raras, por exemplo. Como ligantes para os metais, podem ser empregadas diaminas quirais, aminoácidos, tartaratos e sulfonatos, binaftóis e heterociclos quirais de boro. Cocatalisadores podem ser necessários nas reações e, algumas delas podem ser sensíveis ao solvente empregado.

Dos vários sistemas catalíticos desenvolvidos, a minoria conduz aos adutos *anti*. Considerando um estado de transição aberto, pode-se inferir que o emprego de ácidos de Lewis volumosos pode favorecer a formação de adutos *anti* (Esquema 27).⁵⁸ A possibilidade de acessar aldóis *anti* constitui-se numa excelente contribuição das adições aldólicas de Mukaiyama.

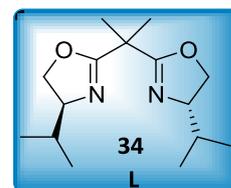
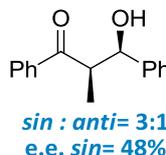
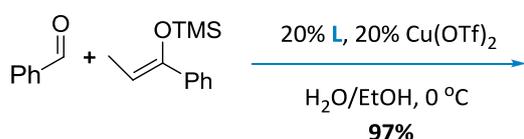
Ainda há muitos desafios para desenvolvimento de sistemas catalíticos com respeito a utilizar cetonas como eletrófilos e aldeídos como nucleófilos dentro da metodologia de Mukaiyama.

A extensão da metodologia de Mukaiyama ao meio aquoso tinha como limitação a labilidade dos éteres enólicos de silício em solventes próticos.⁵⁹

Entretanto, Lubineau demonstrou a viabilidade destas reações em meio aquoso sem catalisador, embora com baixos rendimentos.⁶⁰ Quanto à versão catalítica assimétrica, o desafio consiste no desenvolvimento de catalisadores de Lewis quirais compatíveis com este meio, uma vez que ocorre a troca de ligantes devido à competição com as moléculas de água pelos sites de coordenação do metal. O ácido de Lewis reage preferencialmente com a água, uma base de Lewis, e não com o substrato.



Esquema 27. Adutos *sin* e *anti* a partir de ET abertos na reação de Mukaiyama⁵⁷

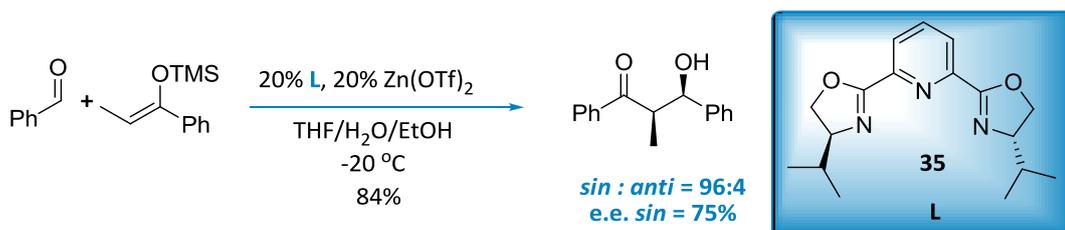


Esquema 28. Reação de Mukaiyama assimétrica em meio aquoso com catalisador de Cu (II)⁶²

Kobayashi⁶¹ estudou o emprego de triflatos de lantanídeos e outros sais metálicos na promoção

dessas reações aldólicas em água. O primeiro sistema catalítico para reação assimétrica em água empregava

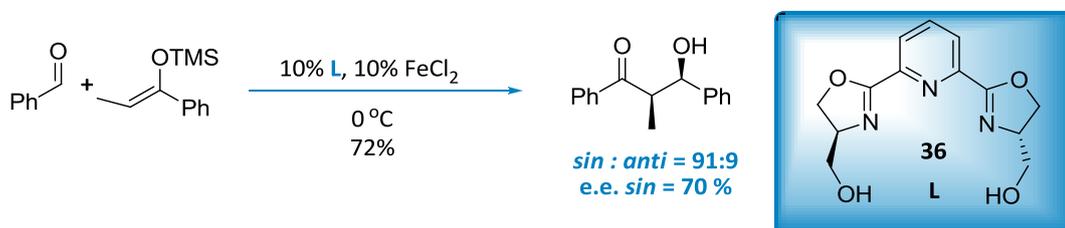
triflatos de Cu(II) com ligantes do tipo bisoxazolidinas **(34)** (box)⁶² (Esquema 28).



Esquema 29. Reação de Mukaiyama assimétrica em meio aquoso com triflato de Zn^{63a}

Mlynarski e colaboradores desenvolveram sistemas catalíticos de zinco^{63a} e de ferro^{63b} com ligantes do tipo pybox **35** e **36** para a reação aldólica assimétrica (Esquemas 29 e 30). Tal abordagem é

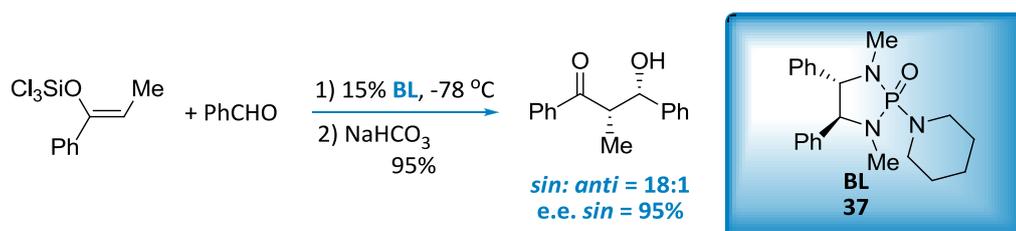
particularmente útil devido à abundância e ao custo destes metais com relação aos demais metais de transição e aos terras raras que podem ser empregados neste tipo de metodologia.⁶⁴



Esquema 30. Reação de Mukaiyama assimétrica em meio aquoso com cloreto de Fe (II)^{63b}

As reações de Mukaiyama também podem ser catalisadas por bases de Lewis como as fosforamidas⁶⁵. Neste caso, de maneira oposta aos

ácidos de Lewis, o nucleófilo, um triclorosililenolato é ativado pela base de Lewis (Esquema 31).



Esquema 31. Reação de Mukaiyama assimétrica sob catálise básica

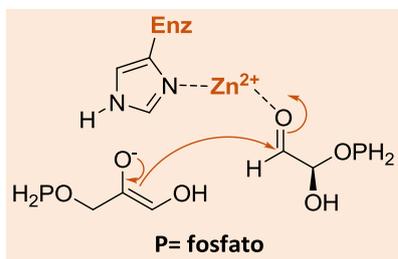
6. Reação aldólica direta

Para aquelas substâncias polifuncionais com grupos polares ou não solúveis em solventes orgânicos, as reações aldólicas através de enolatos pré-formados implicam em adotar protocolos de proteção e desproteção que diminuem a eficiência do processo. Na natureza, entretanto, onde os processos de glicólise e glicogênese são essenciais a qualquer ser vivo, as aldolases catalisam as reações em solução aquosa e pH neutro. Aldolases são enzimas que catalisam a interconversão entre hexoses e

subunidades de três carbonos. Tais enzimas não estão restritas às hexoses, podendo adicionar fragmentos de um, dois ou três carbonos a carbonilas de aldeídos e cetonas com estereoespecificidade elevada.

Aldolases do tipo DHAP (fosfato de di-hidróxi-acetona), aldolases do tipo II, catalisam reações aldólicas onde o Zn²⁺ atua como cocatalisador e predominam em bactérias e fungos. Nestas reações, um grupo funcional básico presente na enzima abstrai o próton da substância carbonílica, enquanto o cátion zinco ativa o aldeído ao agir como um ácido de Lewis (Esquema 32). Essas aldolases funcionam como um

catalisador multifuncional que apresenta acidez de Lewis e basicidade de Brönsted, o que possibilita a síntese de adutos aldólicos de forma assimétrica sob condições brandas nos sistemas vivos. Além disso, a partir da escolha apropriada da enzima, podem ser produzidos dióis *sin* e *anti*.⁶⁶



Esquema 32. Mecanismo das aldolases do tipo II⁶⁶

Wong e colaboradores utilizaram aldolases com sucesso em síntese orgânica na obtenção de ciclitóis, β-hidróxi-α-aminoácidos, entre outros.⁶⁷

Atualmente, têm sido desenvolvidos catalisadores bimetálicos de lantânio e lítio capazes de promover a reação aldólica sem a necessidade de transformar uma das substâncias carboniladas em um enolato ou em um sililenoléter. Essas reações são denominadas reações aldólicas diretas e os primeiros catalisadores empregados foram desenvolvidos por Shibasaki⁶⁸ (Figura 7). Esses catalisadores mimetizam as aldolases do tipo II, de maneira que os fenóxidos de La (III) apresentam basicidade de Brönsted e desprotonam as

substâncias carbonílicas, enquanto o lítio funciona como um contra-íon para o enolato, que permanece ligado ao catalisador. Dentro deste ambiente quiral, a adição aldólica ocorre de forma assimétrica uma vez que os estados de transição produzidos são diastereoisoméricos. Com esses sistemas catalíticos baseados em La e Li, Shibasaki obteve 1,2-dióis *anti* a partir da adição de aldeídos à 2-hidróxi-acetofenona ao utilizar o catalisador da figura 7 em THF. Este pesquisador e seus colaboradores obtiveram bons rendimentos e bons excessos diastereoisoméricos e enantioméricos (Esquema 33).

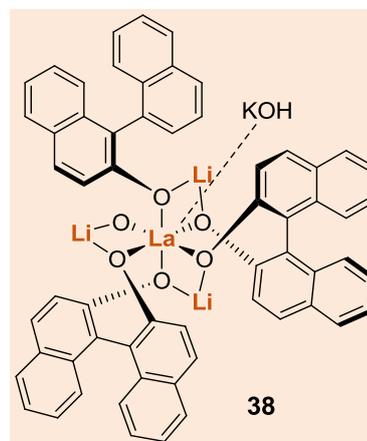
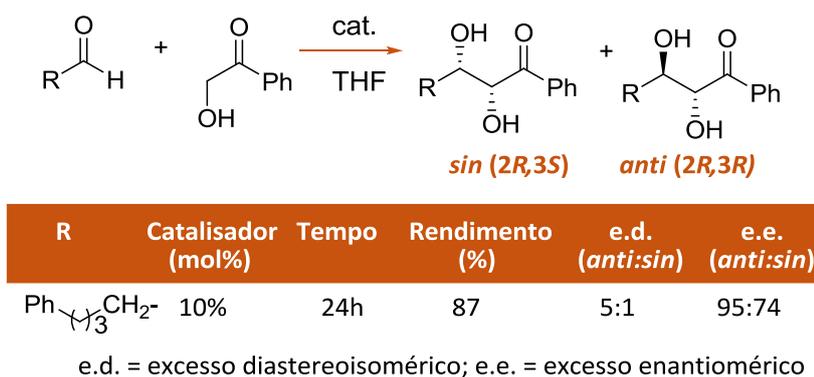


Figura 7. Catalisador bimetálico de Shibasaki⁶⁸



Esquema 33. Emprego do catalisador de Shibasaki na reação aldólica direta⁶⁸

Trost⁶⁹ empregou catalisadores bimetálicos de zinco na reação aldólica direta e obteve bons excessos enantioméricos (Tabela 2, Esquema 34). Esse pesquisador utilizou o catalisador bimetálico de zinco na síntese da fosfotriecina, um éster de fosfato com propriedades citotóxicas.

Na seção 4, foi relatada a metodologia de Evans de adição de haletos de magnésio em presença de TMSCl

e de amina como base dentro da química de auxiliares quirais. Sob estas condições, não há geração prévia de um enolato ou de um sililenoléter. Neste sentido, houve um esforço de gerar enolatos quirais de metais para um processo de reação aldólica enantiosseletiva em que os custos com a enolização são reduzidos, tornando a metodologia mais vantajosa do ponto de vista econômico. Como exemplo desta abordagem, destaca-se o trabalho de Evans⁷⁰ no desenvolvimento

de catalisadores de níquel quirais do tipo $NiL(OTf)_2$, onde L é uma bisoxazolina (Figura 8). O catalisador de Ni (II) foi utilizado em presença de 2,6-lutidina e TMSOTf, tendo-se revelado um bom sistema catalítico inclusive com aldeídos enolizáveis num processo de reação cruzada sem que a auto-adição tenha sido observada (Tabela 3). A enantiosseletividade das reações foi consistente com um sistema quelado onde o enolato tem geometria Z através de um estado de transição do tipo cadeira.³¹

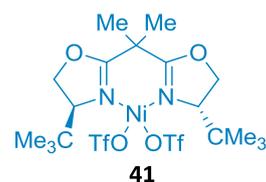
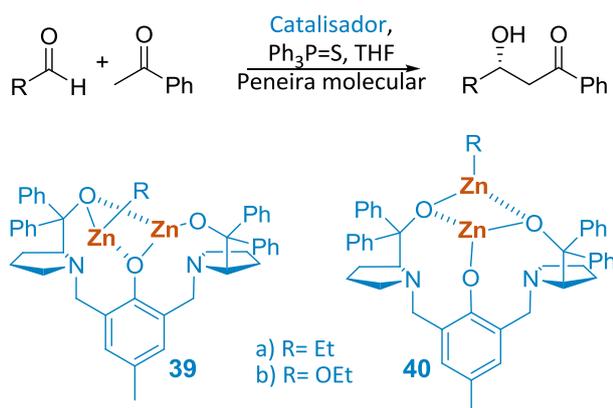


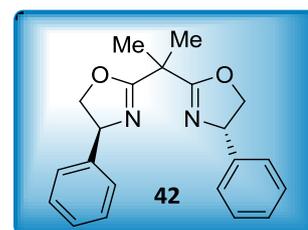
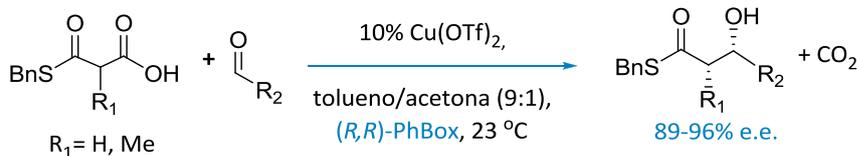
Figura 8. Catalisador $[Ni((S,S)\text{-}t\text{-BuBox})](OTf)_2$ empregado por Evans e colaboradores⁷⁰



Esquema 34. Sistema catalítico empregado por Trost⁶⁹

Tabela 2. Reação aldólica direta com acetofenona utilizando catalisadores bimetalicos de Zn⁶⁹

RCHO	Produto	R (%)	e.e. (%)
		33	56
		49	68
		60	98



(R,R)-PhBox

Esquema 35. Catálise enantiosseletiva compatível com grupos funcionais polares⁷¹

Tabela 3. Adição aldólica enantiosseletiva a aldeídos sob catálise com $[Ni((S,S)\text{-}t\text{-BuBox})](OTf)_2$

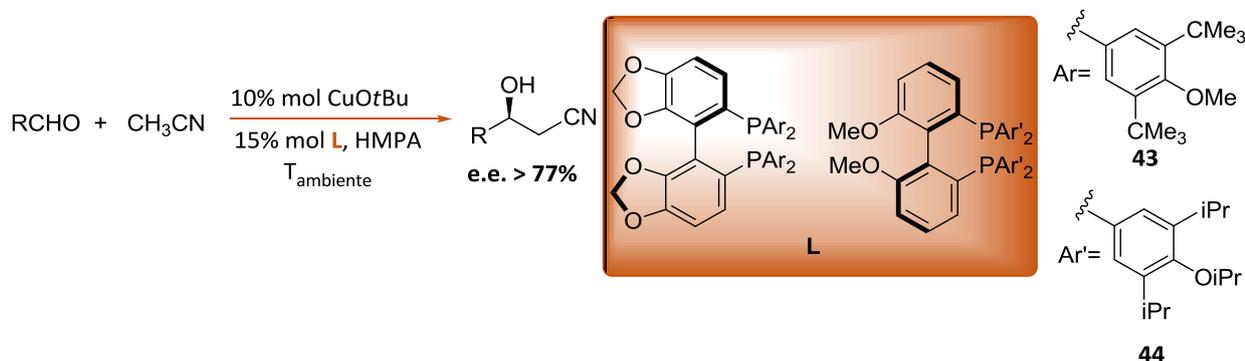
a) 10% mol $[Ni((S,S)\text{-}t\text{-BuBox})](OTf)_2$;
b) 6-lutidina, TMSOTf, tolueno:CH₂Cl₂ 4:1

Entrada	RCHO	<i>sin:anti</i>	e.e. <i>sin</i> (%)	Rendimento (%)
1	acetaldeído	97:3	93	86
2	propanal	97:3	90	84
3		88:12	93	63
4		93:7	97	46
5	benzaldeído	94:6	97	81

Shair e colaboradores⁷¹ empregaram os ligantes bisoxazolidinas (*e.g.* **42**) em reações aldólicas descarboxilativas em presença de grupos polares sob catálise de Cu(II) para obtenção de aldóis *sin* (Esquema 35). Nesta metodologia, para que a reação seja bem sucedida, há necessidade do doador ser mais ácido que o aldeído receptor. Além disso, a emissão de dióxido de carbono deve ser irreversível. Tais sistemas podem ser estendidos à reação com aldeídos enolizáveis.

Shibasaki e colaboradores desenvolveram um sistema catalítico para reação aldólica direta de análogos de acetatos simples aplicável também a aldeídos enolizáveis (Esquema 36).⁷² Cabe ressaltar que não havia precedentes para tal na literatura. Este pesquisador empregou um alcóxido metálico quiral como base e alquilnitrlas como doadoras. Como as

nitrlas possuem excelente habilidade de coordenação a metais moles, são desprotonadas seletivamente pelos alcóxidos desses metais. A catálise baseia-se na formação de um complexo de cobre entre o ligante quiral e o metal (**43** e **44**). Entretanto, solventes fortemente doadores como HMPA são chaves para o sucesso da reação.⁷²



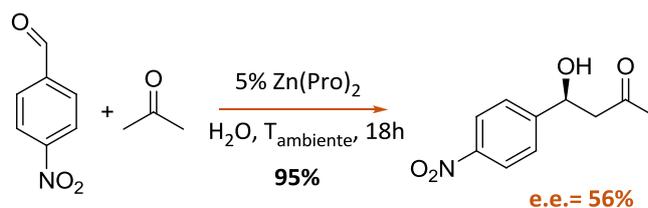
Esquema 36. Reação direta com acetonitrila catalisada por Cu(I)⁷²

Poucos metais catalisam a reação aldólica direta em quantidades subestequiométricas. Normalmente, emprega-se de 1 a 20% de catalisador. Além disso, lança-se mão de aditivos para melhorar o *turnover* do sistema catalítico e o excesso enantiomérico, além de minimizar reações laterais como a desidratação, por exemplo. O escopo de substratos relatados para este tipo de reação é relativamente pequeno com a seguinte ordem geral de reatividade do aldeído: aromático \approx alquila linear $>$ aldeído com ramificação em α .⁵⁸

No que tange à mimetização das aldolases da classe II através de complexos homo- e heterobimetálicos, o desenvolvimento de metodologias para realização da reação em água é um grande desafio a ser superado, uma vez que tais sistemas catalíticos são sensíveis ao meio aquoso.⁵⁸ Como algumas aldolases têm metais como cofatores, complexos metálicos têm sido investigados para atuarem como catalisadores em meio aquoso. Neste sentido o zinco é considerado um metal promissor, uma vez que é abundante na natureza, pode coordenar-se formando espécies de geometrias variadas, além de agir como ácido de Lewis mesmo em água. Uma vez que, na natureza, três resíduos de histidina das aldolases coordenam-se com o zinco, o desenvolvimento de complexos de zinco coordenado com três nitrogênios parece ser uma boa estratégia.

Darbre e colaboradores⁷³ empregaram um complexo de zinco com prolina [Zn(Pro)₂] em água e à temperatura ambiente para catalisar a reação da acetona com diferentes aldeídos. Neste sistema, o

catalisador foi empregado em pequena quantidade (5% mol) em relação ao aldeído, entretanto a acetona funciona não só como nucleófilo mas também com solvente. Este sistema foi enantiosseletivo apenas para aldeídos aromáticos ativados como o 4-nitrobenzaldeído, com e.e. de 56 % (Esquema 37).

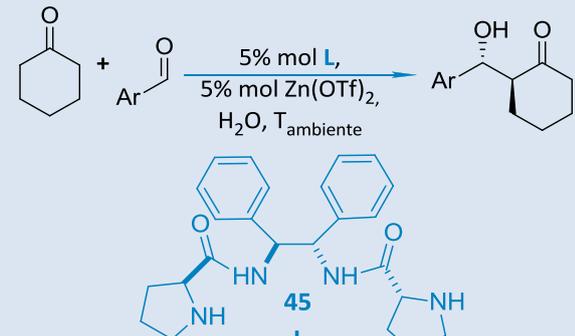


Esquema 37. Adição aldólica direta em água com complexo Zn(Pro)₂

O catalisador Zn(Pro)₂ foi empregado na obtenção de hexoses ou pentoses a partir do gliceraldeído. Neste caso, foi obtida uma mistura não racêmica de produtos (e.e. de até 10%).⁷⁴

O complexo de zinco (II) gerado *in situ* a partir da combinação entre triflato de zinco e a prolina quiral **45** com eixo C₂ mostrou-se um excelente catalisador para a reação aldólica. Tal sistema resultou em elevados rendimentos e altos excessos diastereo e enantioméricos, inclusive com ciclohexanona (Tabela 4). Através desta metodologia, foram obtidos adutos *anti*.

Tabela 4. Reação aldólica com complexo de zinco em água utilizando prolinamidas como ligantes⁷⁵

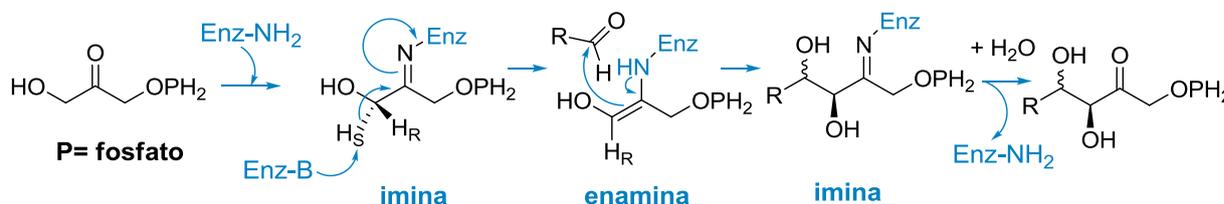


Entrada	ArCHO	e.d. (%)	e.e. (%)	Rendimento (%)
1	4-NO ₂ -Ph	90	94	98
2	4-Cl-Ph	96	94	56
3	4-Br-Ph	92	96	56
4	4-CN-Ph	92	93	94

Aldolases do tipo I predominam em plantas superiores e animais. Essas enzimas não requerem

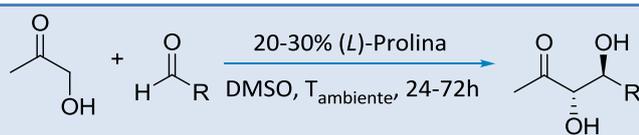
cofatores metálicos, mas catalisam a adição aldólica através de um intermediário do tipo base de Schiff⁷⁶ (Esquema 38).

A organocatálise⁷⁷ também pode ser empregada nas adições aldólicas⁷⁸, onde a prolina foi o organocatalisador inicialmente utilizado. Segundo List⁷⁹, a prolina talvez funcione como uma micro-aldolase com o mecanismo semelhante ao das aldolases da classe I, provendo o grupo amino nucleofílico e um cocatalisador ácido/base na forma do carboxilato. List e colaboradores estudaram a reação de vários aldeídos com acetona em DMSO e obtiveram rendimentos entre 54 e 97% com excessos enantioméricos de 60 a 96%.⁸⁰ List e Notz também obtiveram 1,2-dióis *anti* sob catálise de (*L*)-prolina (Tabela 5) com rendimentos moderados e excessos enantioméricos elevados. Macmillan e Northrup⁸¹ utilizaram reação aldólica cruzada entre aldeídos sob catálise da (*L*)-prolina em diferentes solventes e obtiveram altos excessos enantioméricos. O procedimento desenvolvido por esses pesquisadores é muito interessante uma vez que aldeídos são ótimos eletrófilos e a reação aldólica entre aldeídos normalmente leva aos produtos de auto-condensação.



Esquema 38. Reação aldólica com aldolases do tipo I

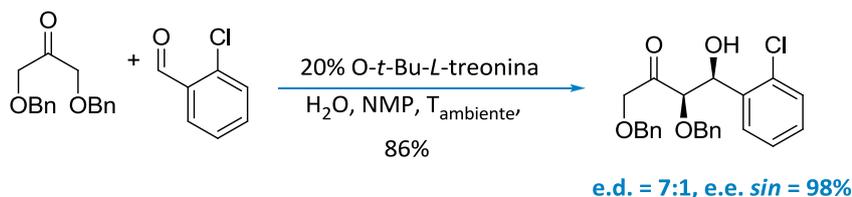
Tabela 5. Dióis obtidos por catálise com (*L*)-Prolina



Produto	Rendimento (%)	e.d. (%)	e.e. (%)
	60%	> 20:1	> 99%
	62%	> 20:1	> 99%

Desde a descoberta da prolina como catalisador em reações aldólicas, vários catalisadores foram desenvolvidos⁸² possibilitando a formação tanto de aldóis *sin* como *anti*. Barbas e colaboradores⁸³ relataram a obtenção de aldóis *sin* com *O*-*t*-Bu-*L*-Treonina na reação de di-hidroxi-acetonas protegidas com bons excessos diastereoisoméricos e enantioméricos (Esquema 39).

Recentemente, Yu e colaboradores⁸⁴ relataram que lipases podem catalisar reações aldólicas, o que pode estender o uso de biocatalisadores na síntese orgânica.



Esquema 39. Aldóis *sin* a partir de O-*t*-Bu-*L*-treonina⁸³

7. Conclusões

A adição aldólica é uma das ferramentas mais úteis na formação de ligação C-C, sendo utilizada em diversas oportunidades na síntese de moléculas importantes. O desenvolvimento de diversos protocolos permitiu o controle da regioselectividade, bem como da estereoseletividade da reação. Parte das contribuições de vários pesquisadores na evolução do conhecimento sobre as reações aldólicas foi registrada no presente trabalho.

Agradecimentos

Aos professores Dr. Octavio A. C. Antunes (*in memoriam*) e Dra. Lúcia C. S. de Aguiar pelas sugestões proveitosas bem como na orientação na dissertação de mestrado cujo tema relaciona-se ao texto do presente trabalho. A Heiddy M. Alvarez pelo incentivo, sugestões e amizade ao longo da minha formação desde a iniciação científica.

Referências bibliográficas

- ¹ A denominação centro estereogênico foi empregada ao invés de centro quiral para estar de acordo com as recomendações constantes na referência bibliográfica a seguir: Moss, G. P. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193. [CrossRef]
- ² Filgueiras, C. A. L. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 1040. [CrossRef]
- ³ Borodin, A. J. *Prakt. Chem.* **1864**, *93*, 413. [CrossRef]
- ⁴ Wurtz, A. *Comptes Rendus* **1873**, *76*, 1165.
- ⁵ McMurry, J.; *Química Orgânica*, 4. ed., LTC: Rio de Janeiro, 1997.
- ⁶ Kane, R. *Ann. Physik Chem.* **1838**, *44*, 475.
- ⁷ a) Gennari, C.; Carcano, M.; Donghi, M.; Mongelli, N.; Vanotti, E.; Vulpetti, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4746; [CrossRef] b) Travins, J. M.; Bursavich, M. G.; Veber, D. F.; Rich, D. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2001; [CrossRef] c) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambia, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210; [CrossRef] d) Caddick, S.; Parr, N. J.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6615; [CrossRef] e) Banfi, L.; Cardani, S.; Potenza, D.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2317; [CrossRef] f) Pilli, R. A., Andrade, C. K.; Souto, C. R.; Meijere, A. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811; [CrossRef] g) Kuwahara, S. Imada, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 547; [CrossRef] h) Davis, R. A.; Baron, P. S.; Neve, J. E.; Cullinane, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 880. [CrossRef]
- ⁸ Evans, D. A.; Polniaszek, R. P.; De Vries, K. M.; Guinn, D. E.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613. [CrossRef]
- ⁹ Costa P. R. R.; Pilli, R. A.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. L. A. A.; *Substâncias carbonílicas e derivados*, Ed. Bookman: Porto Alegre, 2003.
- ¹⁰ Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*, 3rd. Ed.; Plenum Press: New York, 1990.
- ¹¹ Saito, S.; Yamamoto, H. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1959. [CrossRef]
- ¹² Ohfuné, Y.; Grieco, P. A.; Wang, C. –L. J.; Majetich, G. J. *Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5946. [CrossRef]
- ¹³ Grossman, R. B.; *The art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanism*, Springer-Verlag: New York, 2002.
- ¹⁴ Meng, C. Q.; Ni, L.; Worsencroft, K. J.; Ye, Z.; Weingarten M. D.; Simpson, J. E.; Skudlarek, J. W.; Marino, E. M.; Suen, K. –L.; Kunsch, C.; Souder, A.; Howard, R. B.; Sundell, C. L.; Wasserman, M. A.; Sikorski, J. A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1304. [CrossRef]
- ¹⁵ Stork, G.; Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4464. [CrossRef]
- ¹⁶ Evans, D. A. *Stereoselective Alkylation Reactions of Chiral Metal Enolates in Asymmetric Synthesis – Stereodifferentiating Additions Reactions Part B*; Morrison, J. D., v. 3, Academic Press: Orlando, 1984.
- ¹⁷ Neste trabalho adotou-se a nomenclatura utilizada por Evans, D. A.¹⁶ na qual o grupo OM é considerado

prioritário independente da natureza do metal. Para os substituintes em C₂, mantém-se a ordem de prioridades normal.

¹⁸ Xie, L.; Isenberger, K. M.; Gary, H.; Dahl, L. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7516. [CrossRef]

¹⁹ a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Engl.* **1988**, *27*, 1624; [CrossRef] b) Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5403. [CrossRef]

²⁰ Ribeiro, L. P.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1994.

²¹ a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868; [CrossRef] b) Ireland, R. E.; Wipf, P. Armstrong III, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650. [CrossRef]

²² Ribeiro, L. P.; Antunes, O. A. C.; Bergter, L.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1873. [CrossRef]

²³ O uso de DMPU é uma alternativa não carcinogênica ao HMPA, o qual é bastante tóxico e deve ser evitado.

²⁴ Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Montgomery, S. H.; Lampe, J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4087. [CrossRef]

²⁵ Mulzer, J.; Segner, J.; Brüntrup, G.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4651. [CrossRef]

²⁶ Fataftah, Z. A.; Kopka, I. E.; Rathke, M. W. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3959. [CrossRef]

²⁷ a) Touzin, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1477; [CrossRef] b) Masamune, S.; Ellingboe, J. W.; Choy, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5526; [CrossRef] c) Banfi, L.; Bernardi, A.; Colombo, L.; Gennari, C.; Scolastico, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3784; [CrossRef] d) Hattori, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3099. [CrossRef]

²⁸ Martins, D. L.; *Tese de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2005.

²⁹ Masamune, S.; Ali, Sk. A.; Snitman, D. L.; Garvey, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 557. [CrossRef]

³⁰ a) Heathcock, C. A.; *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Academic Press: New York, 1984; b) Majeswski, M.; Gleave, D. M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5681. [CrossRef]

³¹ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1920. [CrossRef]

³² Hoffman, R. W.; Ditrich, K.; Froech, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5517. [CrossRef]

³³ Evans, D. A., McGee, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3975. [CrossRef]

³⁴ Para preparo de enolborinatos: a) Hooz, J.; Linke, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5936; [CrossRef] b) Hooz, J.; Gunn, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6195; [CrossRef] c) Kabalka, G. W.; Brown, H. C.; Suzuki, A.; Honma, S.; Arase, A.; Itoh, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 712. [CrossRef]

³⁵ Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Cote J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 788. [CrossRef]

³⁶ Paterson, I.; Wallace, D. J.; Velásquez, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083. [CrossRef]

³⁷ Paterson, I. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1821. [CrossRef]

³⁸ a) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441; [CrossRef] b) Joshi, N. N.; Pyun, C.; Mahidroo, V. K.; Singaram, B.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 504; [CrossRef] c) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2716; [CrossRef] d) Brown, H. C.; Ganesan, K.; Dhar, R. K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3757; [CrossRef] e) Ganesan, K.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7346; [CrossRef] f) Ganesan, K.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2336. [CrossRef]

³⁹ Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151. [CrossRef]

⁴⁰ a) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 2007; [CrossRef] b) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 451. [CrossRef]

⁴¹ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. [CrossRef]

⁴² Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737. [CrossRef]

⁴³ Mohapatra, D. K.; Chatterjee, B.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 755. [CrossRef]

⁴⁴ a) Mikel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D.; Daefler, R.; Osmani, A.; Schreiner, K.; Seeger-Weibel, M.; Bérod, B.; Schaer, K.; Gamboni, R. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 92; [CrossRef] b) Mikel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D.; Schuerch, F.; Grimled, D.; Koch, G.; Osmani, A.; Hirni, A.; Schaer, K.; Gamboni, R. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 101; [CrossRef] c) Loiseleur, O.; Koch, G.; Wagner, J. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 597; [CrossRef] d) Mikel, S. J.; Daefler, R.; Prixosovovich, W. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 113; [CrossRef] e) Costa-Lotufu, L. V.; Wilke, D. V.; Jimenez, P. C.; Epifanio, R. de A. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 703. [CrossRef]

⁴⁵ a) Smith III, A. B.; Qiu, Y. P.; Jones, D. R.; Kobayashi, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011; [CrossRef] b) Smith III, A. B.; Kaufman, M. D.; Beauchamp, T. J.;

- LaMarche, M. J.; Arimoto, H.; Jones, D. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1823; [CrossRef] c) Smith III, A. B.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y. P.; Arimoto, H.; Kobayashi, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654; [CrossRef] d) Smith III, A. B.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4405. [CrossRef]
- ⁴⁶ a) Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 377; [CrossRef] b) Paterson, I.; Florence, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935. [CrossRef]; c) Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P.; Sereinig, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535; [CrossRef] d) Paterson, I.; Delgado, O.; Florence, G. J.; Lyothier, I.; Scott, J. P.; Sereinig, N. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 35; [CrossRef] e) Paterson, I.; Delgado, O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8877. [CrossRef]
- ⁴⁷ Evans, D. A.; Welch, D. S.; Speed, A. W. H.; Moniz, G. A.; Reichelt, A.; Ho, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3840. [CrossRef]
- ⁴⁸ Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506. [CrossRef]
- ⁴⁹ a) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883; [CrossRef] b) Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775; [CrossRef] c) Zhang, W.; Carter, R. G.; Yokochi, A. F. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2569. [CrossRef]
- ⁵⁰ Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392. [CrossRef]
- ⁵¹ Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127. [CrossRef]
- ⁵² a) Mukaiyama, T. Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011; [CrossRef] b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. [CrossRef]
- ⁵³ House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324. [CrossRef]
- ⁵⁴ Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095. [CrossRef]
- ⁵⁵ Yamamoto, Y.; Yatagati, S.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107. [CrossRef]
- ⁵⁶ Pilli, R. A.; Corrêa, I. R. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 531. [CrossRef]
- ⁵⁷ Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357. [CrossRef]
- ⁵⁸ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65. [CrossRef]
- ⁵⁹ Mlynarski, J.; Paradowska, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1502. [CrossRef]
- ⁶⁰ Lubineau, A. J. *Org. Chem.* **1986**, *51*, 2142. [CrossRef]
- ⁶¹ a) Kobayashi, S.; Manebe, K. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1373; [CrossRef] b) Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590; [CrossRef] c) Kobayashi, S.; Hamada, T.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 165. [CrossRef]
- ⁶² Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8739. [CrossRef]
- ⁶³ a) Jankowska, J.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1317; [CrossRef] b) Jankowska, J.; Paradowska, J.; Mlynarski, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5281. [CrossRef]
- ⁶⁴ Jankowska, J. Mlynarski, J.; Paradowska, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5281. [CrossRef]
- ⁶⁵ a) Denmark, S. E.; Staevenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432; [CrossRef] b) Denmark, S. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7026; [CrossRef] c) Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12990; [CrossRef] d) Denmark, S. E.; Xiping, S.; Nishigaichi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4982. [CrossRef]
- ⁶⁶ a) Faber, K.; *Biotransformations in Organic Chemistry*, 2nd ed., Springer: Berlin, 1995; b) Gijzen, H. J. M.; Qiao, L.; Fitz, W.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 443. [CrossRef]
- ⁶⁷ a) Shibata, K.; Chingu, K.; Passilev, V. P.; Nishide, K.; Fujita, T.; Node, M.; Kajimoto, T.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2791; [CrossRef] b) Liu, J.; Hsu, C.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2439; [CrossRef] c) Wada, M.; Hsu, C.-C.; Franke, D.; Mitchell, M.; Heine, A.; Wilson, I.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *1*, 2091; [CrossRef] d) Lin, C.-C.; Moris-Varas, F.; Weitz-Schimidt, G.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 425; [CrossRef] e) Kim, W.-J.; Lin, I. T.; Kin, H.-I. *J. Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1507. [CrossRef]
- ⁶⁸ a) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871; [CrossRef] b) Yoshikawa, N. I.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H. Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168; [CrossRef] c) Yoshikawa, N. I.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, D.; Takashi, O.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466; [CrossRef] d) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003. [CrossRef]
- ⁶⁹ Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Papillon, J. P. N.; Harrington P. E.; Shin, S.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666. [CrossRef]

- ⁷⁰ Evans, D. A.; Downey, C. W.; Hubbs, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8706. [[CrossRef](#)]
- ⁷¹ Magdziak, D.; Lalic, G.; Lee, H. M.; Fortner, K. C.; Aloise, A. D.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7284. [[CrossRef](#)]
- ⁷² Suto, Y.; Tsuji, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3757. [[CrossRef](#)]
- ⁷³ Fernandez-Lopes, R.; Kofoed, J.; Machuqueiro, M.; Darbre, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *24*, 5268. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁴ Kofoed, J.; Darbre, T.; Reymond, J.-L. *Chem. Commun.* **2004**, 1540. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁵ Paradowska, J.; Stodulski, M.; Mlynarski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1041. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁶ Morris, A.; J.; Tolan, D. R. *Biochemistry* **1994**, *33*, 12291. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁷ a) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 8; [[CrossRef](#)] b) Ikunaka, M. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 495; [[CrossRef](#)] c) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580; [[CrossRef](#)] d) Utsumi, N.; Imai, M.; Tanaka, F.; Ramasastry, S. S. V.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3445. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁸ Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁹ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁰ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386. [[CrossRef](#)]
- ⁸¹ Northrup, A. B.; MacMillan, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798. [[CrossRef](#)]
- ⁸² a) Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570; [[CrossRef](#)] b) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. [[CrossRef](#)]
- ⁸³ Utsumi, N.; Imai, M.; Tanaka, F.; Ramasastry, S. S. V.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3445. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁴ Li, C.; Feng, X.; Zhou, Y.; Yu, X. *Green Chem.* **2008**, *10*, 616. [[CrossRef](#)]