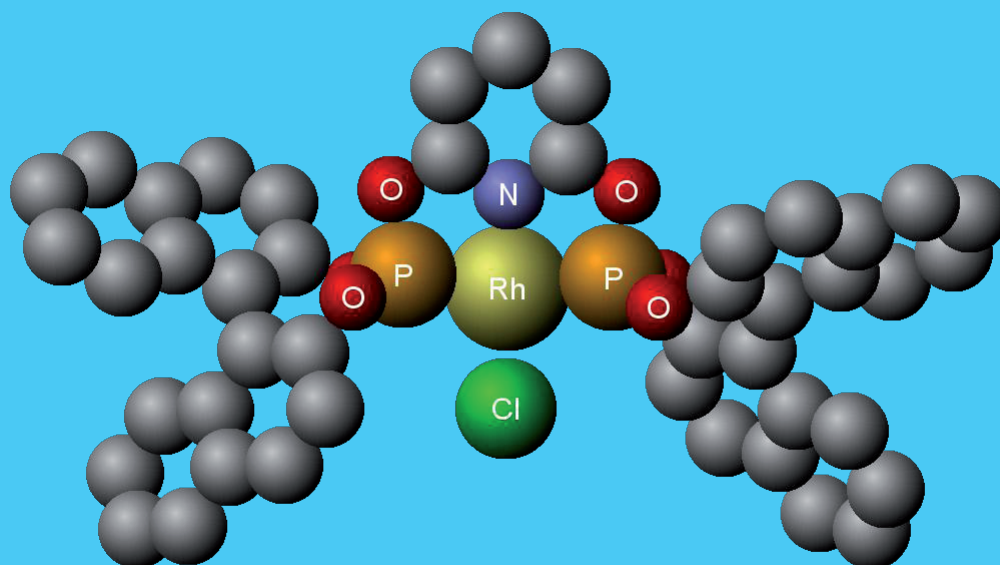


Ângela Cristina Barrôco Neves



Cálculos de Estrutura Electrónica de Fosfitos Quirais e seus Complexos Metálicos.

Avaliação na Reacção de Hidrogenação Catalítica

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

2011



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ângela Cristina Barrôco Neves

**Cálculos de Estrutura Electrónica de Fosfitos
Quirais e seus Complexos Metálicos.
Avaliação na Reacção de Hidrogenação Catalítica**

**Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química, área de
especialização em Processos Químicos Industriais**

Orientador: Maria Miguéns Pereira

Co-orientador: Paulo Eduardo Abreu

Julho de 2011

Universidade de Coimbra

Agradecimentos

A concretização do trabalho que levou à escrita desta dissertação, não teria sido possível, sem a ajuda de várias pessoas, às quais quero agradecer.

À Professora Doutora Maria Miguéns Pereira pela orientação, disponibilidade e discussões científicas ao longo da realização deste trabalho e escrita desta dissertação, e também pela oportunidade de poder fazer parte deste projecto.

Ao Professor Doutor Paulo Abreu, pela co-orientação, todos os ensinamentos e ajuda, fundamentais, na parte computacional, bem como por todas as palavras de apoio e incentivo durante todo este percurso.

À Doutora Andreia Peixoto pela colaboração, disponibilidade, conhecimentos transmitidos e instrução laboratorial.

Ao Professor Doutor Mário Túlio Rosado pela colaboração nos cálculos computacionais dos monofosfitos.

Ao serviço do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (L-RMN) do Centro de Química da Universidade de Coimbra, nomeadamente ao Pedro, pelos serviços prestados.

À Ana, por toda ajuda e ensinamentos na parte experimental, ao Rui e ao Artur, também pela instrução laboratorial e discussões científicas, à Mirtha pela colaboração e apoio na parte computacional, e a todos os colegas do laboratório, em geral, pela boa disposição e simpatia.

Aos meus amigos, pelos momentos descontraídos e por todas as palavras de incentivo principalmente nesta fase, e em especial à Carina pelas oportunidades de trabalho, que em muito contribuíram para a concretização desta etapa.

A toda a minha família e ao Zé pelo apoio, amizade e carinho que sempre me transmitiram.

Ao Túbia por estar sempre presente.

E, acima de tudo, quero agradecer à minha Mãe, a quem dedico esta tese, pelo apoio incondicional durante todas as etapas da minha vida, amizade e paciência que sempre demonstrou, e, claro, também ao meu Pai (apesar de já de não estar presente), porque, sem eles, nada disto seria possível.

Índice

Índice	i
Nomenclatura / Abreviaturas	iii
Resumo	vii
Abstract	ix
Capítulo 1: Introdução	1
1.1 Estudos computacionais	2
1.1.1 Equação de Equação de Schrödinger	2
1.1.2 Superfície de energia potencial (SEP)	3
1.1.3 Método de Hartree-Fock	5
1.1.4 Métodos semi-empíricos	7
1.1.5 Teoria da funcional da densidade	10
1.1.6 Modelo de contínuo polarizável	14
1.2 Hidrogenação catalítica	14
1.2.1 Hidrogenação catalítica assimétrica	16
Referências	23
Capítulo 2: Síntese e cálculos de estrutura electrónica de fosfitos e seus complexos metálicos	25
2.1 Síntese de monofosfito helicoidal com eixo de simetria C_3	26
2.2 Síntese e estudos de caracterização de complexos de Rh(I)	32
2.2.1 Síntese de complexos de Rh(I) de ligandos do tipo monofosfito	32
2.2.2 Síntese de complexos de Rh(I) do tipo difosfito	34
2.3 Cálculos de estrutura electrónica de ligandos e seus complexos metálicos	38
2.3.1 Ligandos do tipo monofosfito e seus complexos de Rh(I)	38

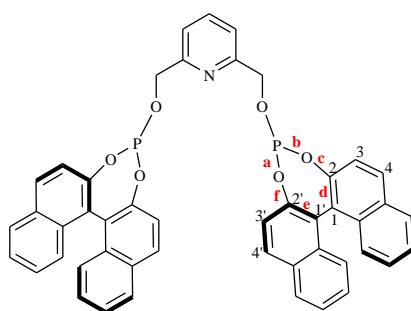
2.3.2 Ligandos do tipo difosfito e seus complexos metálicos	46
Referências	56
Capítulo 3: Reações de hidrogenação enantiosseletiva catalisada por complexos de ródio derivados do BINOL	57
3.1 Hidrogenação catalítica assimétrica do itaconato de dimetilo	58
Referências	65
Capítulo 4: Conclusões	67
Capítulo 5: Experimental	71
5.1 Métodos computacionais	71
5.2 Instrumentação e solventes	72
5.3 Síntese de ligandos de fósforo	75
5.3.1 Síntese do precursor, [(S)-2'-adamantanoato de 1,1'-binafto-2-hidroxilo]	75
5.3.2 Síntese do monofosfito <i>tris</i> [(S)-2'-adamantanoato de 1,1'-binafto-2-ilo] fosfito	76
5.4 Síntese de complexos metálicos	78
5.5 Procedimento geral para a hidrogenação catalítica assimétrica do itaconato de dimetilo	79
Referências	82

Nomenclatura e Abreviaturas

Nomenclatura

Nesta dissertação foram seguidas as recomendações da nomenclatura IUPAC de 1993 para numerar e nomear alguns dos compostos.¹

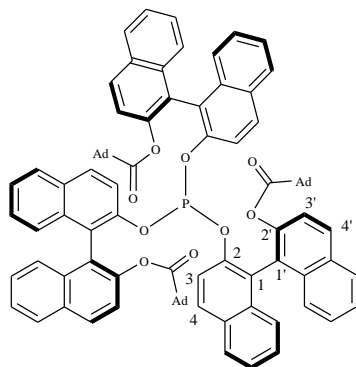
A título de exemplo, no Esquema I, apresenta-se a numeração adoptada para um dos ligandos do tipo *bis*-BINOL-fosfito estudados. Nos sistemas policíclicos a estrutura parental é sempre atribuída ao anel que contém heteroátomos. Num anel que contém os heteroátomos fósforo e oxigénio, o de menor prioridade surge como sufixo da estrutura parental (fósforo) e o de maior prioridade (oxigénio) como prefixo (dioxafosfepin-). A numeração é dada tendo em conta a aproximação ao anel parental (dar prioridade à face na ordem a→b→c, etc) ao outro anel cíclico (2,1-d:1',2'-f).



2,6-*bis*((11bR)-dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)metil)piridina

Esquema I

No Esquema II, apresenta-se como exemplo a numeração adoptada para o ligando de fósforo do tipo monofosfito, sintetizado nesta dissertação, onde a cadeia que contém o grupo carbonilo do éster surge como prefixo e a que contém o heteroátomo oxigénio como sufixo.



tris[(S)-2'-adamantanoato de 1,1'-dinafto-2-ilo] fosfito

Esquema II

¹ a) G. P. Moss, *Pure & Appl. Chem.*, **70** (1998) 143. b) L. S. Campos, M. Mourato, *Nomenclatura dos compostos Orgânicos*, Escolar Editora, Lisboa, 1999. b) A. Tomé, *Introdução à Nomenclatura dos Compostos Orgânicos*, Escolar Editora, Lisboa, 2010.

Abreviaturas

Ad – adamantilo

AM1 – *Austin Model 1*

BINAP - 2,2'-*bis*(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

BINOL – 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo

Bn – benzilo

CLOA – Combinação Linear de Orbitais Atômicas

cod – ciclo-octadieno

COSMO – *COnductor-like Screening MOdel*

d – duplete

dd – duplo duplete

DFT – *Density Functional Theory*

DIOP – (-)-2,2-dimetil-4,5-((difenilfosfino)dimetil)dioxolano

DIPAMP - Etano-1,2-di-il-*bis*[(2-metoxifenil)fenilfosfano]

DMAP – dimetilaminopiridina

DuPHOS – [1,2-*bis*-(2,5-dialquilfosfolano)benzeno]

ECP – *Effective Core Potentials*

ee – excesso enantiomérico

EM – Espectroscopia de massa

ESI – Ionização por *electrospray*

Et – Etilo

GC – Cromatografia gasosa

GGA – *Generalized Gradient Approximation*

GTO – *Gaussian Type Orbital*

HF – Hartree-Fock

IUPAC – União Internacional de Química Pura Aplicada

IV – InfraVermelho

J – Constante de acoplamento

KS – *Konh-Sham*

KS-SCF – *Konh-Sham Self Consistent Field*

LANL – *Los Alamos National Laboratory*

LDA – *Local Density Approximation*

L-DOPA - ácido (S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanóico

LSDA – *Local Spin Density Approximation*

m – multiplete

m/z – relação massa carga

M⁺ – íão molecular

Me – metilo

MNDO – *Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap*

NDDO – *Neglect of Diatomic Differential Overlap*

PCM – *Polarizable Continuum Model*

Ph – fenilo

PM3 – *Parametric Method 3*

PM6 – *Parametric Method 6*

PPh₃ – trifenilfosfina

ppm – partes por milhão

q – quarteto

Rh – ródio

RHF – *Restrict Hartree-Fock*

RMN ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de carbono

RMN ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de protão

RMN ³¹P – Ressonância Magnética Nuclear de fósforo

s – singleto

SEP – Superfície de Energia Potencial

STO – *Slater Tipe Orbitals*

t – tripleto

Tf – triflato

THF – tetrahydrofurano

TLC – *Tin Layer Chromatography*

TMS – tetrametilsilano

Tol.D – tolueno deuterado

UHF – *Unrestrict Hartree-Fock*

VDZ – *Valence Double ζ*

ZDO – *Zero Differential Overlap*

δ – desvio químico em ppm.

Resumo

O trabalho descrito nesta dissertação orientou-se no sentido de recorrer à utilização de métodos computacionais para determinar a estrutura de mais baixa energia de fosfitos, derivados do BINOL e de alguns dos seus complexos metálicos, de forma a racionalizar/interpretar dados experimentais obtidos na reacção de hidrogenação catalítica assimétrica de olefinas.

Os estudos efectuados têm um cariz pluridisciplinar, envolvendo a síntese de um monofosfito quiral, do tipo $P(OR)_3$ derivado do BINOL, cálculos de estrutura electrónica de ligandos e seus complexos metálicos pelos métodos semi-empírico PM6 e DFT e ainda, a sua avaliação como catalisadores de ródio em reacções de hidrogenação catalítica assimétrica.

Assim, numa primeira fase, procedeu-se à optimização da estrutura electrónica dos ligandos do tipo monofosfito de simetria C_3 , com quiralidade helicoidal, o *tris*[(*S*)-2'-adamantanoato de 1,1'-binafto-2-ilo] fosfito, e o *tris*[(*S*)-2'-benziloxi-1,1'-binafto-2-ilo] fosfito, a nível PM6 e DFT. Destes resultados foi possível observar uma boa correlação entre os resultados obtidos pelos dois métodos, principalmente para o ligando com menor liberdade conformacional, imposta pelo grupo substituinte na posição 2' do BINOL, o adamantanoato, bem como determinar alguns parâmetros relevantes para a análise dos resultados catalíticos, nomeadamente, o ângulo cónico.

Foram ainda efectuados cálculos de estrutura electrónica, pelos mesmos métodos, para os ligandos ditópicos do tipo *bis*-BINOL-fosfito, derivados da piridina, o 2,6-*bis*((11bR)-dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)piridina, e o 2,6-*bis*((11bR)-dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)metil)piridina, onde também se observou concordância entre os dois métodos utilizados.

Seguidamente, procedeu-se à síntese dos complexos de ródio destes ligandos e caracterização por RMN de ^{31}P , o que permitiu propor estruturas para esses complexos, as quais foram corroboradas por cálculos de estrutura electrónica, a nível PM6 e DFT.

Dos estudos experimentais de hidrogenação catalítica assimétrica do itaconato de dimetilo, com os complexos de ródio dos ligandos *tris*[(*S*)-2'-adamantanoato de 1,1'-binafto-2-ilo] fosfito, *tris*[(*S*)-2'-benziloxi-1,1'-binafto-2-ilo] fosfito, 2,6-*bis*((11bR)-dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)piridina e 2,6-*bis*((11bR)-dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)metil)piridina, observa-se uma forte dependência da estrutura dos ligandos na actividade e enantioselectividade da reacção, assim como da pressão global de hidrogénio.

O complexo de ródio do ligando do tipo *bis*-BINOL-fosfito, 2,6-*bis*((11bR)-dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)metil)piridina, revelou ser o mais activo com 96 % de conversão após 24 horas, mas apenas com 23 % excesso enantiomérico. Por outro lado, o complexo de ródio do monofosfito *tris*[(*S*)-2'-adamantanoato de 1,1'-binafto-2-ilo] fosfito originou sistemas moderadamente activos, com 36 % de conversão às 24 horas e 87 % às 48 horas, mas com enantioselectividade de 62%. Este resultado foi interpretado pelas estruturas obtidas a partir dos cálculos de estrutura electrónica e estudos de RMN de ^{31}P do complexo em solução, que apontam para a existência de uma estrutura organizada do tipo *M*, com pouca liberdade conformacional, imposta pela presença de um grupo rígido e volumoso, o adamantanoato, na posição 2' do BINOL, tendo-se atribuído como um dos principais factores para a elevada indução de quiralidade do sistema catalítico.

Abstract

The work described in this dissertation was oriented towards the use of computational methods to determine the lower energy structure of BINOL-based phosphites and some of their metal complexes, to rationalize/interpret experimental data obtained in the asymmetric hydrogenation of olefins.

The studies have multidisciplinary nature, involving the synthesis of a BINOL-based helical C_3 -symmetric monophosphite, $P(OR)_3$, the modeling of ligands by semiempirical PM6 and DFT calculations and also their assessment, as rhodium catalysts in catalytic asymmetric hydrogenation reactions.

Initially, we proceeded to optimize the electronic structure of the helical C_3 -symmetric monophosphite, *tris* [(S)-2'-carboxiadamantanoate-1, 1'-binaphtho-2-yl] phosphite, and *tris* [(S)-2'-benzyloxy-1, 1'-binaphtho-2-yl] phosphite, at DFT and PM6 levels. From these results we observed a good correlation between the results obtained by the two methods, in particular, for the ligand with lower conformational freedom, imposed by the substituent group in 2' position of BINOL, the adamantanoate. We also calculated some relevant parameters for the analysis of the catalytic results, in particular, the cone angle.

Electronic structure calculations were also performed, by the same methods, for ditopic ligands like pyridine-*bis*-BINOL-phosphite and we proceeded to the synthesis of their rhodium complexes and characterization by ^{31}P NMR, which allowed us to propose structures for these complexes, which were corroborated by PM6 and DFT calculations.

Experimental studies of catalytic asymmetric hydrogenation of dimethyl itaconate with rhodium complexes of ligands *tris* [(S)-2'-carboxiadamantanoate-1, 1'-binaphtho-2-yl] phosphite, *tris* [(S)-2'-benzyloxy-1, 1'-binaphtho-2-yl] phosphite, 2,6-*bis* ((1*bR*)-dinaphtho [2,1-d: 1', 2'-f] [1,3,2] dioxaphosphepin-4-yloxy) pyridine and 2,6-*bis* ((1*bR*)-dinaphtho [2,1-d: 1', 2'-f] [1,3,2]

dioxaphosphopin-4-yloxy) methyl) pyridine, show a strong dependence of the ligands structure on the activity and enantioselectivity of the reaction and also of the overall pressure of hydrogen.

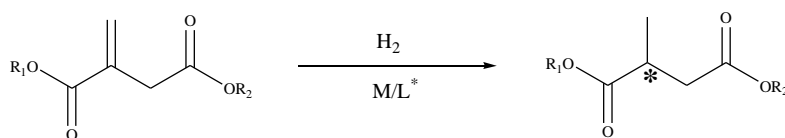
The rhodium complex with the ligand *bis*-BINOL-phosphite type, 2,6-bis ((1*bR*)-dinaphtho [2,1-d: 1', 2'-f] [1,3,2] dioxaphosphopin-4-yloxi) methyl) pyridine, proved to be the most active with 96% conversion after 24 hours, but achieving only 23% of enantiomeric excess. On the other hand, the rhodium/monophosphite systems with ligand *tris* [(*S*)-2'-carboxiadamantanoate-1, 1'-binaphtho-2-yl] phosphite originated moderately activity, with 36% conversion after 24 hours and 87% at 48 hours, with an increased enantioselectivity of 62%. This result was interpreted by the structures obtained from the electronic structure calculations and ³¹P NMR studies of the complexes in solution, pointing to the existence of an organized structure of type *M*, with restrained conformational freedom imposed by the presence of a bulky group at BINOL 2' position, which has been assigned as a major contributor to the high induction of chirality of the catalytic system.

Capítulo 1

Introdução

Os processos de síntese química que envolvem reacções de catálise, para além de serem mais selectivos, podem reduzir o número de passos necessários numa determinada síntese. Deste modo, contribuem, não só para uma diminuição da quantidade de solventes e de subprodutos, mas também reduzir consideravelmente a energia global consumida. Por todos estes motivos é compreensível que, actualmente, cerca de 90% dos produtos químicos, disponíveis comercialmente tenham, no seu processo de síntese, pelo menos uma fase catalisada.¹

Alguns metais de transição, quando coordenados com diferentes tipos de ligandos, especialmente de fósforo, originam catalisadores homogéneos eficientes, com inúmeras aplicações, tanto na indústria de química fina (*fine chemistry*) como em processos de síntese química de larga escala (“bulk chemistry”).¹ Com vista ao incremento da eficiência destes catalisadores, a síntese de novos ligandos de fósforo tem vindo a revelar-se fulcral para melhorar a actividade e a selectividade de diversas reacções catalíticas. De entre os inúmeros substratos estudados em reacções de hidrogenação catalítica assimétrica,² destacamos os ésteres derivados do ácido itacónico, dado que constituem uma das famílias de substratos onde estas reacções conduziram a melhores excessos enantioméricos, ee, Esquema 1.1, e os seus produtos, enantiomericamente enriquecidos, são de grande interesse para a preparação de precursores de fármacos, fragrâncias e mesmo no desenvolvimento de agroquímicos.³



Esquema 1.1

A modelação adequada de um catalisador, através do estudo das suas propriedades electrónicas e estereoquímicas, pode permitir um melhoramento significativo da sua actividade e selectividade para um determinado processo catalítico. Neste sentido, os estudos de modelação molecular, associados a dados experimentais como difracção de raios – X ou RMN, têm vindo a assumir-se como uma importante ferramenta para estudos de optimização da estrutura de ligandos e respectivos complexos metálicos, de forma a racionalizar e optimizar a actividade e selectividade de um determinado processo catalítico.⁴

Este tema é também o objectivo fulcral dos estudos realizados e que conduziram à escrita desta dissertação, com especial relevo para a modelação de novos ligandos para a preparação de catalisadores com aplicação em reacções catalíticas de hidrogenação e hidroformilação enantioselectivas.

1.1 Estudos Computacionais

O objectivo da química quântica é descrever as propriedades dos átomos e moléculas bem como a forma como interagem entre si e se transformam. O conhecimento pormenorizado das energias moleculares ou de parâmetros geométricos resultam de cálculos da química quântica, e são a base para a modelação de moléculas.⁵

1.1.1 Equação de Schrödinger

Em 1926, o físico austríaco Erwin Schrödinger desenvolveu a denominada equação de Schrödinger, que tem em conta a dualidade onda-partícula da matéria e a partir da qual, se pode determinar a função que descreve completamente o sistema em estudo (ψ), sendo esta a base para os cálculos das energias dos átomos e moléculas.⁶

A equação de Schrödinger independente do tempo, para uma partícula de massa m , num sistema tridimensional é dada pela expressão:

$$-\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \left(\frac{d^2\psi}{dx^2} + \frac{d^2\psi}{dy^2} + \frac{d^2\psi}{dz^2} \right) + V(x)\psi = E\psi \quad (1)$$

Onde $V(x)$ é a energia potencial e E a energia total da partícula.

Esta equação pode ser escrita sob a forma:

$$H\psi = E\psi \quad (2)$$

Onde H , é o operador Hamiltoniano do sistema.

Esta equação apenas tem resolução analítica para sistemas com um electrão, para todos os outros é necessário recorrer a aproximações, sendo esta uma das grandes dificuldades da mecânica quântica molecular.

1.1.2 Superfície de energia potencial (SEP)

No sentido de obter informações acerca de uma determinada molécula, além da sua fórmula molecular, é necessário conhecer a posição dos átomos em relação a todos os outros. Para a mesma fórmula molecular, existem várias configurações espaciais dos átomos obtidas pela rotação em torno das ligações C-C, sendo um dos objectivos da química computacional determinar a mais estável, a que apresenta energia mais baixa. Isto é possível, se em vez de se considerar apenas uma estrutura, considerarmos todas as possíveis. Uma superfície de energia potencial (SEP) é uma hiper-superfície caracterizada pela energia potencial dos vários átomos constituintes de uma determinada molécula, considerando todos os arranjos atómicos possíveis.⁷ Os cálculos destas hiper-superfícies baseiam-se na separação do movimento nuclear do movimento electrónico recorrendo à aproximação de Born – Oppenheimer. Nesta aproximação admite-se que os núcleos, como são muito mais pesados que os electrões, têm movimentos muito mais lentos e, por isso, podem ser considerados fixos em coordenadas bem definidas, enquanto os electrões se movem uns em relação aos outros,⁷ obtendo-se desta a forma a designada equação de Schrödinger electrónica.

$$H_{el}\Psi_{el} = E_{el}\Psi_{el} \quad (3)$$

Onde o hamiltoniano electrónico dado pela soma dos termos de energia cinética electrónica, energia potencial dada pela interacção electrão-electrão e núcleo-electrão.

- **Topografia**

As SEP apresentam determinados pontos, tais como mínimos ou os pontos de sela, os quais fornecem informações úteis para a compreensão de um sistema químico. Estes pontos da SEP distinguem-se dos outros devido ao facto de serem estacionários, apresentam gradiente nulo

$$\frac{dE}{dq_k} = 0, \text{ com } k = 1, \dots, n \quad (4)$$

De forma a obter mais informações acerca destes pontos podemos recorrer à matriz Hessiana das segundas derivadas, que é dada por:

$$\frac{d^2E}{dq_k dq_j} = H_{kj} \quad (5)$$

Se todos os valores próprios da Hessiana são positivos, estamos perante um mínimo, como está representado na Figura 1.1. Estes pontos correspondem a arranjos estáveis da super-molécula, sendo um mínimo de energia potencial.

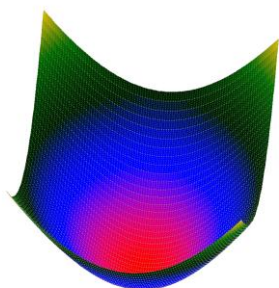


Figura 1.1 - Representação de um mínimo na SEP.

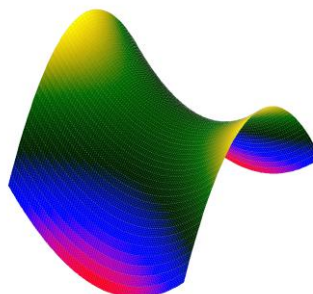


Figura 1.2 - Representação de um ponto de sela na SEP.

Os pontos de sela, Figura 1.2, representam estados de transição, são barreiras de energia mais baixa entre dois mínimos. Nestes pontos um, e apenas um, valor próprio da Hessiana é negativo.⁸

1.1.3 Método de Hartree-Fock

O cálculo da estrutura electrónica, para sistemas com muitos electrões é muito complexo, dado que só se podem obter soluções exactas para a equação de Schrödinger independente do tempo para sistemas com apenas um electrão. Neste sentido têm sido desenvolvidos vários métodos com o objectivo de se obter soluções aproximadas desta equação, para sistemas com vários electrões, entre eles, o modelo de Hartree-Fock (HF),⁸ que se baseia no conceito de partículas independentes que se movem num campo médio. Neste modelo considera-se que cada electrão é descrito por uma orbital e, a função de onda total é dada pelo produto das orbitais de todos os electrões.

De forma a preencher o requisito de anti-simetria, a função de onda para um sistema de N electrões é a combinação linear de todas as permutações possíveis dos pares de electrões. Estas podem ser obtidas a partir da construção de um determinante de Slater,⁶ o qual apresenta a forma:

$$\psi_e(x_1, x_2, \dots, x_N) = |\Psi_A(x_1)\Psi_B(x_2) \dots \Psi_M(x_N)|$$

Sendo, neste caso, a energia mínima para o estado fundamental, obtida pela aplicação do princípio variacional.

A energia electrónica pode ser escrita sob a forma da soma de operadores de um e pseudo um electrão:

$$\varepsilon_e = 2 \int \sum_{R=A}^M \psi_R(r_1) \left(\hat{h}_1(r_1) + J(r_1) - \frac{1}{2}K(r_1) \right) \psi_R(r_1) d\tau_1 \quad (6)$$

Onde o operador \hat{h}_1 é o operador de um electrão, J e K são os operadores de Coulomb e de permuta, respectivamente. O operador de permuta é precedido pelo factor $\frac{1}{2}$, devido ao facto de estar limitado a electrões com o mesmo spin, o que já não acontece no caso do operador de Coulomb, cujas interacções ocorrem para qualquer combinação de spin.

Estes operadores podem ser definidos por:

$$\int \psi_R(r_1) J(r_1) \psi_R(r_1) d\tau_1 = \sum_{S=A}^M \iint \psi_R^2(r_1) \hat{g}(r_1, r_2) \psi_S^2(r_2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (7)$$

E,

$$\int \psi_R(r_1) K(r_1) \psi_R(r_1) d\tau_1 = \sum_{S=A}^M \iint \psi_R(r_1) \psi_S(r_1) \hat{g}(r_1, r_2) \psi_R(r_2) \psi_S(r_2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (8)$$

Onde \hat{g} , representa a interacção entre os electrões e o operador de Fock, f , que é dado por:

$$f = \hat{h}_1 + \sum_{R=A}^M J(r_1) - K(r_1) \quad (9)$$

No integral de Coulomb, o termo $\int \psi_R(r_1)J(r_1)\psi_R(r_1)d\tau_1$, representa a probabilidade de encontrar o electrão 1 no elemento de volume $d\tau_1$, logo este integral representa a repulsão de Coulomb sentida pelo electrão 2 devido à presença do electrão 1. K é o integral de permuta e relaciona as orbitais – spin ψ_R e ψ_S quando estas apresentam spins paralelos, não tendo análogo clássico.⁵

A equação de Hartree-Fock é dada por uma pseudo-equação de valores próprios

$$f\psi_R = \varepsilon_e\psi_R \quad (10)$$

Onde o operador de Fock, f , depende dos integrais de Coulomb e de permuta dos vectores próprios.

- **RHF e UHF**

Todas as considerações feitas até agora assentam no facto de que todas as orbitais estão duplamente ocupadas, estando o átomo ou molécula num estado singuleto. Neste caso usa-se o método de Hartree-Fock restrito (RHF), no qual se aplica o que foi descrito anteriormente, a parte espacial da função de onda é igual para as duas orbitais-spin α e β .

Para certos sistemas, como radicais, estados excitados, ou outros, podemos ter electrões desemparelhados nos átomos ou moléculas em questão. Quando isto ocorre é necessário usar o método de Hartree-Fock não restrito (UHF), no qual a energia é calculada considerando todas as orbitais-spin ocupadas com um único electrão, permitindo que estas apresentem partes espaciais (ϕ) diferentes.

$$\psi(x) = \psi(r, \omega) = \begin{cases} \psi^\alpha(r, \omega) = \phi^\alpha(r)\alpha(\omega) \\ \psi^\beta(r, \omega) = \phi^\beta(r)\beta(\omega) \end{cases} \quad (11)$$

Os coeficientes da CLOA (combinação linear das orbitais atómicas) são determinados separadamente para as orbitais α e β e obtém-se uma matriz densidade para cada uma, sendo a densidade electrónica dada pela soma dessas matrizes e a densidade de spin pela diferença.

Uma desvantagem deste método é que a função de onda obtida pode não ser uma função própria do operador de spin \hat{S}^2 devido à contaminação desta por funções de onda obtidas pela troca de um ou mais spins.

1.1.4 Métodos semi-empíricos

Como foi descrito na secção anterior, e apesar da aplicação de algumas aproximações, os cálculos inerentes à teoria de Hartree - Fock continuam a exigir metodologia computacional muito complicada. Uma das dificuldades deste método é o cálculo dos integrais de Coulomb e de permuta. Mesmo com o aumento do poder computacional e com o baixo custo dos computadores, o número de confórmeros e o número de átomos na molécula em estudo, estabelecem um limite prático. No sentido de simplificar esses cálculos desenvolveram-se vários métodos, de entre os quais os semi-empíricos. Estes têm esta designação porque, às equações de Hartree-Fock podem ser aplicadas aproximações adicionais, aproximações essas que são depois ser compensadas pela utilização de parâmetros obtidos experimentalmente.⁹

Nestes métodos apenas são considerados explicitamente os electrões de valência dado que, a contribuição dos electrões do cerne, para as propriedades da molécula não é muito significativa. Estes electrões, conjuntamente com o núcleo, são descritos por uma função apropriada, que no caso dos métodos semi-empíricos são funções base do tipo Slater (STO – *Slater type orbitals*). Estas funções são centradas num átomo e apresentam a forma:

$$\phi^{STO} = \frac{(2\zeta)^{n+1/2}}{[(2n)!]^{1/2}} r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (12)$$

Onde ζ é o expoente orbital zeta, que depende do número atómico, n é o numero quântico principal para a orbital de valência e $Y_{lm}(\theta, \phi)$ são as funções harmónicas esféricas que dependem dos números quânticos de momento angular m e l . Quando se usa uma função de base, para cada uma das orbitais atómicas de cada camada ocupada, diz-se que o conjunto de base é uma base mínima. Nestes métodos usam-se funções do tipo STO numa base mínima constituída por funções do tipo s e p .

A chamada aproximação ZDO – *zero differential overlap* – é a principal ferramenta dos métodos semi-empíricos, e baseia-se no modelo de Pariser-Parr-Pople (PPP). Nesta aproximação, todos os integrais com as mesmas coordenadas electrónicas, mas que estejam centrados em átomos diferentes são desprezados. Por exemplo se tivermos uma orbital atómica centrada no átomo A, μ_A , e outra centrada no átomo B, ν_B , então:

$$\int \mu_A \nu_B = 0 \quad (13)$$

Esta aproximação leva a que a matriz de sobreposição S se transforme numa matriz unidade, os integrais mono-electrónicos que envolvem três centros sejam nulos e todos os integrais di-electrónicos

que envolvam três ou quatro centros sejam desprezados. Os vários métodos semi-empíricos são caracterizados pela forma como os restantes integrais são calculados.

O método NDDO¹⁰ (*neglect of diatomic differential overlap*) assenta na aproximação ZDO descrita anteriormente. Os métodos MNDO¹¹ (*modified intermediate neglect of differential overlap*), AM1¹² (*Austin model 1*), PM3¹³ (*Parametric method 3*) e PM6¹⁴ (*Parametric method 6*), são baseados no NDDO e resultam de alterações que visam o seu aperfeiçoamento.

- **MNDO**

De forma a tentar calcular os integrais di-electrónicos, Dewar¹¹ e colaboradores introduziram a aproximação de tratar as nuvens electrónicas contínuas como multi-pólos clássicos reproduzindo assim preferencialmente propriedades moleculares relativamente às atómicas. Quando um átomo é descrito por um conjunto de orbitais s e p, existem apenas cinco integrais possíveis: $(ss|ss) = G_{ss}$, $(ss|pp) = H_{sp}$, $(pp|pp) = G_{pp}$, $(pp'|pp') = G_{p2}$, $(sp|sp) = G_{sp}$, onde os parâmetros do tipo G são os integrais de Coulomb e H são os integrais de permuta, que podem ser estimados por dados espectroscópicos.

Neste método há também inclusão do termo de energia potencial de repulsão nuclear à energia do campo auto-consistente, que é dada por:

$$V_N(A, B) = Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle (1 + e^{-\alpha_A R_{AB}} + e^{-\alpha_B R_{AB}}) \quad (14)$$

Onde Z é o número atómico de valência, α é um parâmetro com um valor específico para cada tipo de átomo e R é a distância internuclear.

- **AM1**

Devido a erros encontrados no modelo MNDO, principalmente os que envolviam os comprimentos de ligação e ausência de ligações de hidrogénio, levou Dewar¹² e colaboradores realizarem alterações no termo de energia de repulsão nuclear. Tendo o modelo AM1 sido descrito em 1985, para os elementos C, H, O e N e o termo de repulsão nuclear é dado por:

$$V_N(A, B) = V_{AB}^{MNDO} + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \sum_{i=l}^4 [a_{A,i} e^{-b_{A,i}(R_{AB}-c_{A,i})^2} + a_{B,i} e^{-b_{B,i}(R_{AB}-c_{B,i})^2}] \quad (15)$$

Diferindo esta, da Equação 14, nos parâmetros a , b , c , que descrevem funções Gaussianas e representam a interacção cerne-cerne, centradas a várias distâncias c , modificando desta forma o potencial entre dois átomos.

- **PM3**

Este método foi desenvolvido por Stewart,¹³ em 1989, e foi apenas uma re-parametrização do método AM1, também desenvolvido por ele em conjunto com outros autores.

Foram também realizadas algumas alterações às aproximações efectuadas nos métodos descritos anteriormente, por Thiel e Voityuk¹⁵ em 1996 no sentido de incluir orbitais d, de modo a poder expandir os cálculos a mais elementos da tabela periódica.

A energia electrónica calculada pelos métodos referidos anteriormente é a energia relativa a uma situação em que o núcleo e os electrões do cerne estão infinitamente separados dos electrões de valência. A energia electrónica é convertida em calor de formação segundo a expressão:

$$\Delta H_f(\text{molécula}) = E_{el}(\text{molécula}) - \sum_{M_{\text{átomos}}} E_{el}(\text{átomos}) - \sum_{M_{\text{átomos}}} \Delta H_f(\text{átomos}) \quad (16)$$

Os erros médios associados aos calores de formação, para o método PM3 variam entre 30.0 kJ mol⁻¹ e 75.0 kJ mol⁻¹, menores do que para AM1 e MNDO. Estes valores dependem de quais e de quantos compostos são usados na comparação. Nos ângulos, os erros médios para o método PM3 são de cerca de 3.9 °, também estes menores do que nos métodos anteriores.

- **PM6**

Este método foi desenvolvido por James J. P. Stewart,¹⁴ em 2007, com o qual foram introduzidas algumas alterações no termo de repulsão nuclear, que é dado por:

$$V_N(A, B) = Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle (1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB}(R_{AB} + 0.0003R^6)}) \quad (17)$$

A partir deste método obtiveram-se parâmetros para mais de 70 elementos bem como erros médios nos calores de formação menores dos que apresentados nos métodos anteriores. Por exemplo em compostos orgânicos simples (com os elementos C, N, O, H) o erro médio nos calores de formação no AM1 é cerca de 50.2 kJ mol⁻¹ enquanto no PM6 é cerca de 20.5 kJ mol⁻¹.

Devido à complexidade dos metais de transição e ao facto de serem muito lábeis em fase gasosa o seu isolamento é difícil, o que dificulta a parametrização destes elementos. O elemento ródio foi parametrizado pela primeira vez no método PM6 obtendo-se erros médios, calculado para 32 compostos, no cálculo do calor de formação de 87.4 kJ mol^{-1} , 0.162 \AA no comprimento de ligação, calculado para 68 compostos e 10.66° nos ângulos de ligação calculado para 22 compostos.¹⁴

Apesar dos erros inerentes a estes métodos, o seu baixo custo computacional é muito vantajoso, o que permite fazer estudos conformacionais prévios de forma a diminuir o tempo necessário em cálculos de nível superior, como por exemplo, em DFT (*Density Functional Theory*).

1.1.5 Teoria da funcional da densidade (DFT)

De forma a determinar a energia de um dado sistema molecular, nos cálculos DFT, em vez da determinação das funções de onda correspondentes às orbitais moleculares, usam-se funcionais da densidade electrónica onde são incluídos os efeitos de correlação electrónica ou seja, existe uma correlação directa entre a densidade electrónica de um sistema e a energia.⁹

Em meados dos anos 20, Thomas, Dirac e Fermi,¹⁶ desenvolveram um modelo, a partir do qual era possível resolver a equação de Schrödinger usando a funcional da densidade, em alternativa à sua resolução a partir da função de onda, tendo sido estes os primeiros passos no desenvolvimento do método DFT, no entanto, este não estabelecia uma relação directa entre a densidade electrónica e o operador hamiltoniano. Em 1964, Hohenberg e Kohn¹⁷ formularam dois teoremas, que são a base deste método e da sua aplicação a sistemas moleculares de interesse químico, o teorema da existência e o teorema variacional.

- ***Teorema da existência e teorema variacional DFT***

Segundo o teorema da existência, a energia do sistema, no estado fundamental, é uma funcional da densidade electrónica, permitindo a determinação do potencial externo e, portanto, do operador Hamiltoniano, para um sistema de coordenadas nucleares fixas, dado que a integração da densidade electrónica determina o número total de electrões do sistema. A demonstração deste teorema é baseada no facto que dois hamiltonianos diferentes não podem corresponder à mesma função de densidade electrónica, estabelecendo, desta forma, que a energia é uma funcional da densidade electrónica.⁷ No

entanto, este teorema não nos dá informação de como é que a funcional da energia depende da densidade electrónica.

No sentido de resolver esta questão, o teorem variacional da DFT, analogamente ao método de HF, estabelece que a funcional da densidade electrónica obedece a um princípio variacional. Na presença de várias funções de densidade electrónica, é possível determinar o Hamiltoniano que lhes corresponde (pelo teorema da existência) bem como a respectiva energia, a qual, pelo princípio variacional vai ser maior ou igual à energia do estado fundamental.⁷

Este processo exige o cálculo da energia pela equação de Schrödinger, não apresentando vantagens relativamente ao método de HF. No sentido de resolver esta questão, em 1965, Kohn e Sham¹⁸ desenvolveram o designado método do campo autoconistente de *Kohn-Sham* (KS – SCF, *Kohn-Sham self consistent field*).

- ***Método de Kohn-Sham***

A maior dificuldade na resolução da equação de Schrödinger prende-se com o termo de repulsão interelectrónica. De forma a simplificar esta questão, Kohn e Sham, assumiram como ponto de partida um Hamiltoniano que descrevesse um sistema hipotético, sem interacção electrónica. Se existir um sistema real com interacção electrónica com a mesma função de densidade electrónica que o sistema sem interacção, então esse sistema também terá o mesmo potencial externo e o mesmo operador Hamiltoniano.⁷

A funcional da energia pode ser dado por:

$$E[\rho(r)] = T_{si}[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (18)$$

Onde T_{si} é a energia cinética do sistema hipotético sem interacção electrónica, V_{ne} é o potencial externo, V_{ee} é o potencial de repulsão interelectrónica clássico e E_{XC} é o termo de troca-correlação, para o qual este teorema não permite resolução analítica, sendo aproximado. Este pode ainda ser dividido num termo que inclui todas as correcções necessárias à repulsão interelectrónica clássica (ΔT) e noutro (ΔV_{ee}) que compreende as correcções impostas à energia cinética devida à correlação electrónica.

Pelo teorema variacional da DFT, podemos determinar as orbitais moleculares ϕ_i que minimizam a energia ε_i , obtendo-se a equação de valores próprios

$$h_i^{KS} \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (19)$$

O operador monoeléctrico KS é dado por:

$$h_i^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_k^{\text{núcleos}} \frac{Z_k}{|r_i - r_k|} + \int \frac{\rho(r')}{|r_i - r'|} dr' + V_{XC} \quad (20)$$

Onde V_{XC} é o potencial de troca-correlação.

Como já foi dito anteriormente, para resolver analiticamente o termo de troca-correlação é necessário recorrer a aproximações, tendo sido desenvolvidas várias, no sentido de uma melhor adaptação aos sistemas em estudo.

- **Aproximações LDA e LSDA**

Na aproximação da densidade local (LDA – *Local Density Approximation*) assume-se que a densidade pode ser tratada como um gás electrónico uniforme, ou analogamente, considera-se que a densidade é uma função que varia muito lentamente, sendo o funcional de troca-correlação da LDA dado por: ⁹

$$E_{XC}^{LDA}[\rho(r)] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho(r)] dr \quad (21)$$

Onde $\varepsilon_{XC}[\rho(r)]$ é a energia de troca-correlação de um gás electrónico uniforme com densidade $\rho(r)$. A energia de troca-correlação pode ser dividida em energia de troca e energia de correlação.

A aproximação LDA apenas pode ser considerada para sistemas em que todos os electrões estão emparelhados, quando isto não acontece, em sistemas em que há polarização de spin, recorre-se à aproximação da densidade local de spin (LSDA – *Local Spin Density Approximation*) que é dada pela soma das contribuições das densidades de spin α e β .⁹

Estas aproximações apresentam uma grande limitação, devido ao facto de se considerar a densidade como um gás electrónico uniforme, dado que nem todos os sistemas moleculares apresentam esta característica. Neste sentido, foram desenvolvidos funcionais tenham isto em conta. ⁷

- **Aproximação GGA**

A aproximação generalizada do gradiente (GGA – *Generalized Gradient Approximation*), depende, além da densidade electrónica, do seu gradiente, permitindo assim ultrapassar a limitação das aproximações anteriores, sendo a aproximação GGA dada por: ⁹

$$E_{XC}^{GGA}[\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r)] = \int f[\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r), \Delta\rho^\alpha(r), \Delta\rho^\beta(r)] dr \quad (22)$$

Onde f é uma função das densidades de spin e dos respectivos gradientes. Tal como nas aproximações descritas anteriormente, também neste caso a energia de troca-correlação pode ser dividida nas suas duas componentes, troca e correlação.⁷

- **Funcional híbrido B3LYP**

Um funcional híbrido permite a combinação de diferentes tipos de funcionais de troca-correlação, sendo, o B3LYP,¹⁹ um dos mais utilizados. Neste funcional híbrido há combinação entre da funcional de troca desenvolvido por Becke (B88) e da funcional de correlação desenvolvido por Lee, Yang, e Parr (LYP).²⁰ A funcional de troca-correlação B3LYP é dado por:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a)E_X^{LSDA} + aE_X^{HF} + b\Delta E_X^{B88} + (1 - c)E_C^{LSDA} + cE_C^{LYP} \quad (23)$$

Onde os parâmetros a , b e c são parâmetros empíricos determinados a partir de dados experimentais como energias de atomização, ionização, afinidades electrónicas e protónicas, e E_X^{HF} , é a funcional de troca de HF.

Relativamente aos métodos semi-empíricos os erros relativos do método DFT, são normalmente menores e, bastante menores no que respeita a moléculas com metais de transição na sua constituição.⁷

- **Bases de Funções**

Como foi dito na secção anterior, nos métodos semi-empíricos usam-se bases do tipo Slater, porque apenas se consideram os electrões de valência. Neste caso, a função de base usada é do tipo Gaussiana, GTO (*Gaussian Type Orbital*), e apresenta a forma, em coordenadas cartesianas centrada no átomo:

$$\phi(x, y, z; \alpha, i, j, k) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} \left[\frac{(8\alpha)^{i+j+k} i! j! k!}{(2i)!(2j)!(2k)!}\right]^{1/2} x^i y^j z^k e^{-\alpha(x^2+y^2+z^2)} \quad (24)$$

Onde α é o expoente que determina a largura da GTO e i, j e k são inteiros não negativos que indicam a natureza da orbital (s, p ou d).²¹

A base de funções utilizada nos cálculos efectuados nesta dissertação foi a VDZ (*Valence Double* ζ).²² Neste tipo de funções, cada função de base de valência é duplicada. Por exemplo, no caso do

oxigénio esta base usa quatro funções do tipo s ($1s, 1s', 2s$ e $2s'$) e dois do tipo p ($2p$ e $2p'$), o que permite descrever a diferença na distribuição electrónica. No entanto, neste tipo de funções, VDZ, apenas são duplicados o número de orbitais de valência.

Para elementos metálicos, com muitos electrões, o número de funções na bases necessárias para os descrever é muito elevado. Os ECP's (*Effective Core Potentials*), são funções analíticas que descrevem os electrões do cerne como atómicos, o que permite, desta forma, reduzir o número de funções na bases a utilizar. Nesta dissertação usou-se o conjunto de base LANL (*Los Alamos National Laboratory*) desenvolvido por Hay e Wadt²³ em conjunto com a base de funções VDZ.

1.1.6 Modelo de contínuo polarizável

De forma a simular computacionalmente o efeito do solvente na geometria das moléculas, utilizam-se os modelos de meio contínuo polarizável (PCM – *Polarizable Continuum Model*).²⁴

O modelo COSMO (*COnductor-like Screening MOdel*)²⁵ é um dos mais utilizados. Neste modelo considera-se o solvente como um meio dieléctrico contínuo com permitividade, ϵ , onde é gerada uma cavidade, através de esferas centradas nos átomos cujo raio é ligeiramente superior ao raio de Van der Waals, determinando assim a interacção electrostática do meio com a molécula em estudo.

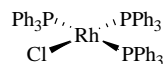
1.2 Hidrogenação catalítica

A hidrogenação é um tipo de reacção que pode ser catalisada por diversos complexos de metais de transição solúveis (ródio, ruténio, irídio, molibdénio), coordenados com ligandos apropriados. Estes complexos metálicos devem promover a activação da molécula de hidrogénio de forma a dissociar-se nos seus dois átomos, que serão, posteriormente, adicionados a um substrato insaturado. Na ausência de um catalisador, esta reacção é dificultada pelo facto de o hidrogénio molecular ser muito pouco reactivo, devido à forte ligação covalente, cuja energia de dissociação é cerca de 450 kJ mol^{-1} .²⁶

Na avaliação do desempenho dos catalisadores, para além da actividade, há também que ter em conta vários tipos de selectividade, tais como a estereoselectividade.

Em 1965, Wilkinson, reportou a utilização do primeiro catalisador homogéneo em reacções de hidrogenação, sob condições brandas de pressão e temperatura, o $[\text{Rh}(\text{Cl}(\text{PPh}_3)_3)]$, **1.1**. Trata-se de um

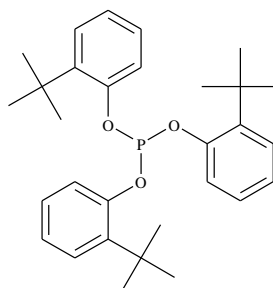
complexo de ródio constituído por três ligandos de trifenilfosfina e um átomo de cloro com estrutura planar quadrada.



1.1

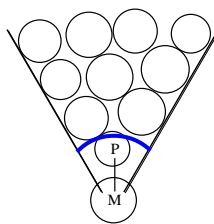
Este complexo revelou ser activo e selectivo para a hidrogenação de ligações duplas com pouco impedimento estereoquímico, mesmo na presença de outros grupos funcionais, como ésteres, éteres, aldeídos e cetonas, tendo sido intensamente estudado nos anos seguintes por diversos autores.²⁷

Posteriormente desenvolveram-se também ligandos do tipo fosfito, dos quais destacamos o sintetizado por van Leewen *et al*,²⁷ o *tris(o-terbutil-fenil)fosfito*, **1.2**, por revelar elevada actividade, não só em hidrogenações, mas também em reacções de hidroformilação de olefinas substituídas.



1.2

Na década de setenta Tolman,^{28, 29} racionalizou a selectividade dos catalisadores com base em dois parâmetros centrados na estrutura dos ligandos P-dadores monodentados. Esses parâmetros eram de natureza estereoquímica (ângulo cónico) e electrónica (χ). O autor designou por ângulo cónico, o ângulo interno do cone formado pelo metal, situado a uma distância de 2.28 Å do átomo de fósforo e pelas duas linhas que passam pelo exterior de todos os átomos substituintes do ligando, Esquema 1.2.



Esquema 1.2

Por exemplo, a utilização de ligandos muito volumosos, do tipo **1.2**, na hidroformilação de olefinas substituídas, melhorou significativamente a actividade e selectividade dos sistemas catalíticos porque apenas pode ocorrer a coordenação de um ligando ao metal, devido ao impedimento estereoquímico, favorecendo assim, a formação de apenas uma espécie catalítica activa.

O parâmetro electrónico (χ) é medido através da frequência de vibração do grupo do carbonilo ligado ao metal, segundo a qual se pode determinar se um ligando é mais dador ou aceitador de electrões relativamente a outro.

Um parâmetro importante, na optimização do *design* estrutural de ligandos, é o *bite angle* ou ângulo de complexação. Este conceito foi introduzido por Casey and Whiteker,³⁰ em 1990, de forma a estudar os efeitos dos ligandos quelatos bidentados, e é definido como o ângulo formado por P-M-P, obtido por cálculos de mecânica molecular. A diferença nos ângulos formados pelo quelato, no complexo metálico, pode ter uma grande influência tanto na actividade como na enantioselectividade das reacções catalíticas.

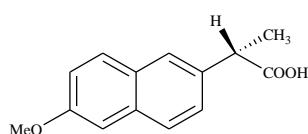
A optimização por cálculos computacionais dos parâmetros estereoquímicos referidos será objecto do estudo apresentado nesta dissertação, cujos resultados são apresentados no Capítulo 2.

1.2.1 Hidrogenação catalítica assimétrica

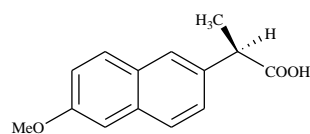
Um contributo extremamente importante para a química orgânica foi dado, independentemente, por van't Hoff e Le Bel,³¹ ao designarem por arranjo tetraédrico um carbono com quatro átomos ligados. A partir daqui percebeu-se a importância da estrutura tridimensional das moléculas para a descrição completa das suas propriedades. Em 1848, Pasteur³² referiu pela primeira vez o termo *dissimetria*, quando obteve o (*D*)-estereoisómero do tartarato de amónio, por via enzimática, enquanto que, por síntese convencional, se obtinha uma mistura racémica do mesmo composto.

A obtenção de compostos quirais é um dos principais objectivos de diversos tipos de indústria, como a farmacêutica, de fragâncias ou agroquímica, dado que as actividades biológicas dos dois enantiómeros, podem ser consideravelmente diferente.

Há alguns anos atrás, apenas cerca de metade dos fármacos mais vendidos eram comercializados sob a forma enantiomericamente pura, enquanto a outra metade eram misturas racémicas. Em alguns casos esta situação poderá ser prejudicial para o ser humano.



(*S*) – Naproxeno, **1.3**



(*R*) – Naproxeno, **1.4**

Por exemplo, no caso do Naproxeno, o isómero *S*, **1.3**, é um anti-inflamatório não-esteróide eficiente, enquanto o isómero *R*, **1.4**, é tóxico.

De entre os vários processos de catálise assimétrica destaca-se a hidrogenação catalítica por ser uma poderosa ferramenta para a obtenção de compostos enantiomericamente puros.²⁶ Este tipo de produtos pode ser obtido a partir da resolução de misturas racémicas, síntese assimétrica ou catálise enzimática.³³ A vantagem da catálise assimétrica relativamente à síntese é que permite a obtenção de um determinado produto utilizando apenas pequenas quantidades de um catalisador quiral e relativamente à catálise enzimática é a acessibilidade aos dois enantiómeros, já que, por este método, apenas se pode obter um deles.

As duas faces do plano de uma molécula pró-quiral dizem-se enantiotópicas, quando este é um plano de simetria, mas não contém nenhum eixo coplanar. Quando o catalisador não é quiral, este reage indistintamente pelas duas faces originando uma mistura racémica, Figura 1.3 **a**. Quando é quiral este é capaz de distinguir as faces enantiotópicas, reagindo preferencialmente com uma delas, originando um excesso de um dos enantiómeros ou, idealmente, apenas um deles.

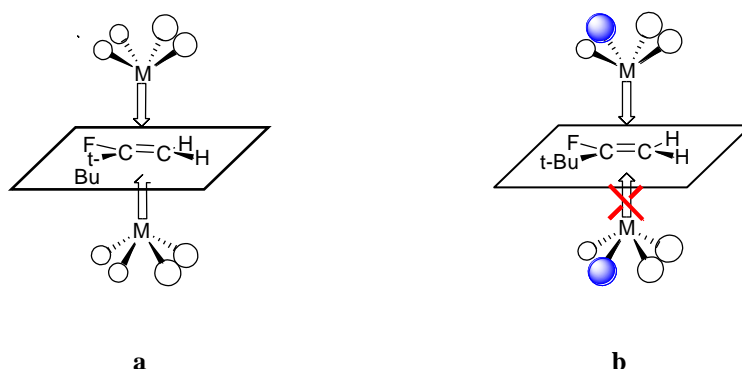


Figura 1.3 - Representação das faces enantiotópicas de uma olefina pró-quiral.²⁶

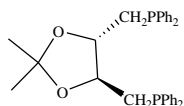
Na Figura 1.3 **b** está representada a interacção de um catalisador quiral, com a olefina pró-quiral 1,1-*t*-butilfluoroetileno e, como se pode observar, a aproximação do catalisador pela face superior está favorecida, dado que permite que a esfera (azul) que representa um ligando mais volumoso se aproxime do átomo de flúor, que é o mais pequeno, bem como a aproximação do grupo *t*-butilo à esfera mais pequena. Logo, o produto maioritário da reacção, será o que resulta da aproximação do catalisador pela face superior da olefina.²⁶

Poucos anos depois da descoberta do catalisador de Wilkinson, em 1968, Horner³⁴ e Knowles³⁵ efectuaram, independentemente, reacções de hidrogenação catalítica homogénea utilizando monofosfinas quirais. Apesar dos excessos enantioméricos obtidos inicialmente serem baixos, foi um passo muito importante no sentido em que se observou a possibilidade de efectuar hidrogenações catalíticas assimétricas.³⁶

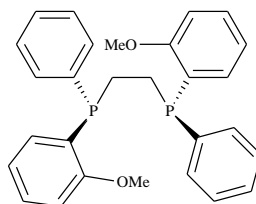
As primeiras contribuições para o desenvolvimento de catalisadores para este tipo de reacções, foram dadas por Kagan e Dang³⁷, que utilizaram o ligando bidentado DIOP [(-)-2,2-dimetil-4,5-((difenilfosfino)dimetil)dioxolano], **1.5**, uma difosfina quiral, em hidrogenações de vários precursores de aminoácidos.

William S. Knowles (Prémio Nobel da Química em 2001) e o grupo Monsanto,³⁸ no início dos anos 70 marcaram o início da síntese assimétrica industrial, usando catalisadores de ródio modificados com uma difosfina, com a quiralidade centrada no átomo de fósforo, DIPAMP [Étano-1,2-di-il-*bis*[(2-metoxifenil)fenilfosfano], **1.6**, na síntese de aminoácidos. O produto mais importante foi a síntese de *L*-DOPA, (ee 96%),³⁹ um aminoácido não natural usado no tratamento da doença de Parkinson,⁴⁰ tendo ficado conhecido como o primeiro processo de catálise enantioselectiva na indústria. A etapa crucial

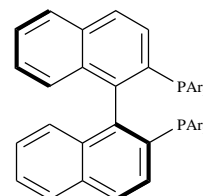
deste processo é a formação do carbono quiral do aminoácido, a partir da hidrogenação enantioselectiva do ácido amidoacrílico. Esta reacção revelou ser bastante sensível ao tipo de substrato, concluindo-se ser necessário que a olefina possuía, pelo menos, dois substituintes polares de forma a poder coordenar com o catalisador por dois pontos, originando produtos com elevados excessos enantioméricos (ee).



(*R,R*) – DIOP, **1.5**



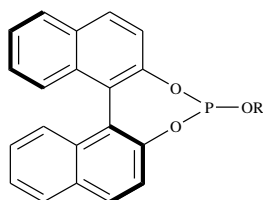
DIPAMP, **1.6**



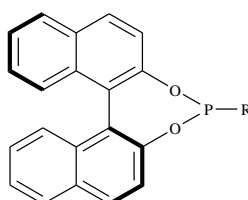
(*S*)– BINAP, **1.7**

Salienta-se também o trabalho de Ryoji Noyori (Prémio Nobel da Química em 2001),⁴¹ que descreveu a síntese de um dos ligandos bidentados mais conhecido em hidrogenação assimétrica, a BINAP [2,2'-*bis*(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo], **1.7**. Esta molécula foi usada como ligando na formação de complexos de ródio e de ruténio, que revelaram elevada actividade e enantioselectividade em reacções de hidrogenação catalítica de duplas ligações carbono-carbono e carbono-oxigénio.

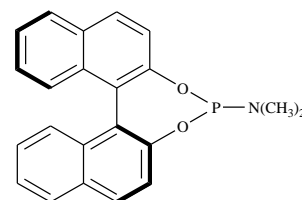
Com estas descobertas centenas de difosfinas quirais foram sintetizadas devido não só, aos bons resultados obtidos com ligandos deste tipo mas também, ao facto de a quelatação ser considerada essencial para induzir rigidez ao catalisador, reduzindo assim o número de conformações possíveis e, consequentemente, aumentar a enantioselectividade.⁴² Os trabalhos desenvolvidos na década de 80, centraram-se na síntese de novos ligandos deste tipo, como a DuPHOS [1,2-*bis*-(2,5-dialquilfosfolano)benzeno]⁴³ entre muitas outras, bem como no estudo da sua eficiência em reacções de hidrogenação de ácidos α -acilamino acrilatos, enamidas, acetatos enólicos, β -ceto ésteres, ácidos carboxílicos insaturados e derivados do ácido itacónico.²⁷



Fosfito, **1.8**



Fosfinito, **1.9**



Fosforamidite, **1.10**

Surpreendentemente, no ano 2000, três grupos independentes, evidenciaram que compostos de fósforo monodentados derivados do *bis*-naftol, do tipo fosfito, **1.8**,⁴⁴ fosfinito, **1.9**,⁴⁵ e fosforamidite, **1.10**⁴⁶ formam complexos de ródio (I), estáveis e capazes de promover a hidrogenação assimétrica de olefinas derivadas de di-hidroaminoácidos e do ácido itacónico, tendo conduzido a sistemas catalíticos activos e com elevados excessos enantioméricos. Os resultados sumariados destes estudos apresentam-se na Tabela 1.1.

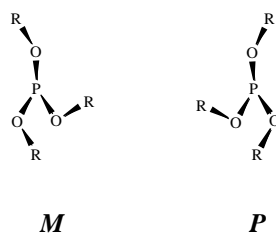
Tabela 1.1: Resultados da literatura para reacções de hidrogenação catalítica assimétrica com ligandos do tipo fosfito, fosfinito e fosforamidite.

Entrada	Substrato	Tipo ligando	Excesso enantiomérico (%)
1	Itaconato de dimetilo	Fosfito, 1.8 ⁴⁴	99.6
2	Metil-2-acetamido acrilato	Fosfito, 1.8 ⁴⁴	95.5
3	Itaconato de dimetilo	Difosfinito, 1.9 ⁴⁵	90
4	Metil-2-acetamido acrilato	Difosfinito, 1.9 ⁴⁵	94
5	Itaconato de dimetilo	Fosforamidite, 1.10 ⁴⁶	96.6

Estas observações permitiram abrir horizontes para o desenvolvimento de outros tipos de ligandos, uma vez que se quebrou o mito de serem necessários ligandos bidentados para a obtenção de processos catalíticos altamente enantioselectivos.

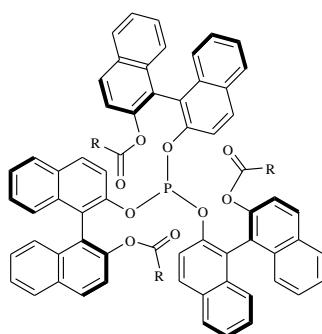
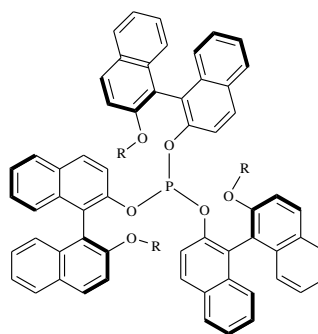
O interesse dos cientistas pelo desenvolvimento e *design* de novos ligandos monodentados, derivados do BINOL, não só a nível académico como também industrial, foi renovado, devido à facilidade de síntese e ao facto de este precursor estar disponível comercialmente em ambas as formas enantioméricas e a preços relativamente acessíveis.²

Mais recentemente, foram descritos métodos de síntese de ligandos de fósforo, onde, para além da quiralidade axial, contém também quiralidade helicoidal, resultante da estrutura tridimensional, à semelhança do que acontece nas proteínas dos sistemas vivos. Foram publicados estudos, nos últimos anos, que descrevem a síntese e aplicação de ligandos em forma de hélice, nomeadamente aqueles que possuem um eixo de simetria C_3 .⁴⁷ No entanto, na maioria dos casos existe interconversão rápida entre os enantiómeros, *P* e *M*, Esquema 1.3, e, conseqüentemente, a enantioselectividade nas reacções de catálise assimétrica era baixa.⁴⁸



Esquema 1.3

Recentemente, Reetz *et al.*⁴⁹ e Pereira *et al.*⁵⁰ sintetizaram monofosfitos de estrutura helicoidal que possuem um eixo de simetria C_3 , considerados conformacionalmente estáveis, **1.11** e **1.12**, respectivamente.

**1.11****1.12**

Os monofosfitos do tipo **1.11** foram sintetizados e caracterizados através de estudos de RMN, cristalografia de raios-X e dicroísmo circular observando-se que apenas com moléculas contendo substituintes, *R*, volumosos e com menor liberdade conformacional, não ocorre interconversão rápida entre os dois enantiómeros, o que permitiu obter excessos enantioméricos de cerca de 98% na reacção de hidrogenação de álcoois monoalíficos catalisada por complexos de ródio. No caso dos grupos *R* apresentarem maior liberdade conformacional, os mesmos estudos, indicam que pode ocorrer interconversão rápida entre os dois enantiómeros, originando, consequentemente, baixos excessos enantioméricos.

Salienta-se ainda, os ligandos monofosfito do tipo **1.12**, cuja principal diferença dos anteriores reside na presença do grupo funcional éter, em vez do acetilo descrito por Reetz, o que lhes permite formar complexos metálicos com uma coordenação hemilábel com os átomos de oxigénio dos grupos

1 Introdução

éter, ou seja aquando da formação do complexo, a coordenação ao metal pode ocorrer, não só pelo átomo de fósforo, mas também pelo oxigénio do grupo éter. Complexos metálicos de ródio modificados com este tipo de ligandos, revelaram elevada actividade e quimiosselectividade para aldeídos nas reacções de hidroformilação de olefinas dissustituídas, nomeadamente *trans*-1-fenil-1-propeno ou Δ^4 -esteróides.^{50,51}

Atendendo ao elevado interesse do grupo na caracterização e optimização estrutural de ligandos do tipo monofosfito helicoidais de simetria C_3 e ligandos ditópicos do tipo *bis*-BINOL-fosfito, para aplicação em diversas reacções de catálise assimétrica, no trabalho conducente à escrita desta dissertação efectuaram-se estudos de síntese e caracterização estrutural de ligandos e respectivos complexos metálicos, recorrendo a cálculos computacionais e estudos de RMN *in situ*, cujos resultados são apresentados no Capítulo 2.

Paralelamente, foram efectuados estudos de aplicação de complexos de ródio (I) modificados com estes ligandos em reacções de hidrogenação catalítica assimétrica do itaconato de dimetilo.

Referências

- ¹ J.L. Figueiredo, M.M. Pereira, J. Faria, *Catalysis From Theory to Application, An Integrated Course*, Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra (2008).
- ² W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.*, **103** (2003) 3029.
- ³ M.J. Burk, F. Bienewald, M. Harris, A. Zanotti-Gerosa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37** (1998) 13.
- ⁴ a) Z. Freixa, M.M. Pereira, A.C.C. Pais, J.C. Bayón, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1999) 3245. b) M.T. Reetz, A. Meiswinkel, G. Mehler, K. Angermund, M. Graf, W. Thiel, R. Mynott, D.G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (2005) 10305. c) S. Mori, T. Vreven, K. Morokuma, *Chem. Asian J.*, **1** (2006) 391. d) M. Rubio, A. Suárez, D. Rio, A. Galindo, E. Álvarez, A. Pizzano, *Dalton Trans.*, (2007) 407. e) K. Ruhland, P. Gigler, E. Herdtweck, *J. Organ. Chem.*, **693** (2008) 874. f) M. Rubio, A. Suárez, D. Río, A. Galindo, E. Álvarez, A. Pizzano, *Organometallics*, **28** (2009) 547. g) A. C. Carrasco, E.A. Pidko, A. M. Masdeu-Bultó, M. Lutz, A.L. Spek, D. Vogt, C. Müller, *New J. Chem.*, **34** (2010) 1547. h) Y. Nakajima, Y. Nakao, S. Sakaki, Y. Tamada, T. Ono, F. Ozawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (2010) 9934.
- ⁵ L. Alcácer, *Introdução à Química Quântica Computacional*, IST Press, Instituto Superior Técnico (2007).
- ⁶ P. Atkins, J. Paula, *Atkins Físico-Química*, Vol.2, 7ª ed. LTC (2004).
- ⁷ C.J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models*, 2ª ed. Wiley, USA (2004).
- ⁸ A. Hinchliffe, *Modelling Molecular Structures*, 2ª ed. Wiley, UK (2000).
- ⁹ F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 2ª ed. Wiley, Denmark (2007).
- ¹⁰ J.A. Pople, D.L. Beveridge, P.A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, **47** (1967) 2026.
- ¹¹ M.J.S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **99** (1977) 4907.
- ¹² M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107** (1985) 3902.
- ¹³ J.J.P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, **10** (1989) 209.
- ¹⁴ J.J.P. Stewart, *J. Mol. Model.*, **13** (2007) 1173.
- ¹⁵ W. Thiel, A.A. Voityuk, *J. Phys. Chem.* **100** (1996) 616.
- ¹⁶ a) L.H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **23** (1927) 542. b) P.A.M. Dirac, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **26** (1930) 376. c) E. Fermi, *Rend. Accad. Naz. Lincei*, **6** (1927) 602.
- ¹⁷ P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.*, **136** (1964) B864.
- ¹⁸ W. Kohn, L.J. Sham., *Phys. Rev. A.*, **140** (1965) 1133.
- ¹⁹ A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98** (1993) 5648.
- ²⁰ C.Y. Lee, *Phys. Rev. B.*, **37** (1998) 785.
- ²¹ P.E. Abreu, *Estudos Sobre Superfícies de Energia Potencial e Dinâmica Directa de Reacções Químicas Elementares*, Dissertação de Doutoramento, Departamento de Química da Universidade de Coimbra, Portugal (2004).
- ²² A. Schaefer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, **97** (1992) 2571.

-
- ²³ a) P.J. Hay, W.R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, **82** (1985) 284. b) P.J. Hay, W.R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, **82** (1985) 299.
- ²⁴ J. Tomasi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Cappeli, S. Corni, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **4** (2002) 5697.
- ²⁵ A. Klamt, G. Schuurman, *J. Am. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2** (1993) 799.
- ²⁶ J.C. Bayón, J. Dupont, P.T. Gomes, S.A. Moya, L.A. Oro, M. Rosales, R.S. Delgado, E.N. Santos, E. Sola, H. Torrens, *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*, 2ª Ed. Universidade de Zaragoza (2000).
- ²⁷ J. A. Moulijn, P. W. N. M. van Leuween, R. A. van Saten, *Studies in Surface Science and catalysis (Catalysis, An Integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis)*, Elsevier, Amsterdam, **79** (1993).
- ²⁸ C.A. Tolman, *Chem. Rev.*, **77** (1977) 313.
- ²⁹ C.A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **92** (1970) 2953.
- ³⁰ C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Isr. J. Chem.*, **30** (1990) 229.
- ³¹ R.B. Grossman, *J. Chem. Edc.*, **66** (1989) 30.
- ³² L. Pasteur, *CR Acad. Sci. Paris.*, **26** (1848) 535.
- ³³ H.-U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder, *Current Science.*, **78** (2000) 1336.
- ³⁴ L. Horner, H. Buthe, H. Siegel, *Tetrahedron Lett.*, **9** (1968) 4023.
- ³⁵ W.S. Knowles, M.J. Sabacky, *Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1968) 1445.
- ³⁶ E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg (1999).
- ³⁷ T.P. Dang, H.B. Kagan, *J. Am. Soc.*, **94** (1972) 6429.
- ³⁸ W.S. Knowles, M.J. Sabacky, B.D. Vineyard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1972) 10.
- ³⁹ B.D. Vineyard, W.S. Knowles, M.J. Sabacky, G.L. Bachman, D.J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **99** (1977) 5946.
- ⁴⁰ W.S. Knowles, *Acc. Chem. Res.*, **16** (1983) 106.
- ⁴¹ R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.*, **23** (1990) 345.
- ⁴² Y. Fu, X. Guo, S.F. Zhu, A.G. Hu, J.H. Xie, Q.L. Zhou, *J. Org. Chem.*, **69** (2004) 4648.
- ⁴³ M.J. Burk, J.E. Feaster, W.A. Nugent, R.L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.*, **115** (1993) 10125.
- ⁴⁴ M.T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39** (2000) 3889.
- ⁴⁵ M.T. Reetz, T. Sell, *Tetrahedron Lett.*, **41** (2000) 6333.
- ⁴⁶ M. Van den Berg, A.J. Minnaard, E.P. Schudde, J. van Esch, A.H.M. de Vries, J.G. de Vries, B.L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **122** (2000) 11539.
- ⁴⁷ L.H. Gade, S. Bellemin-Laponnaz, *Chem. Eur. J.*, **14** (2008) 4142.
- ⁴⁸ C. Bolm, K.B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **29** (1988) 5101.
- ⁴⁹ M.T. Reetz, H. Guo, J. Ma, R. Goddard, R.J. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (2009) 4136.
- ⁵⁰ R.M.B. Carrilho, A.R. Abreu, G. Petöcz, J. Carles Bayón, M.J.S.M. Moreno, L. Kollár, M.M. Pereira, *Chemistry Letters.*, **38** (2009) 844.
- ⁵¹ R. Carrilho, *Tese Doutorado*, Universidade de Coimbra, Coimbra, em execução.

Capítulo 2

Síntese e cálculos de estrutura electrónica de fosfitos e seus complexos metálicos

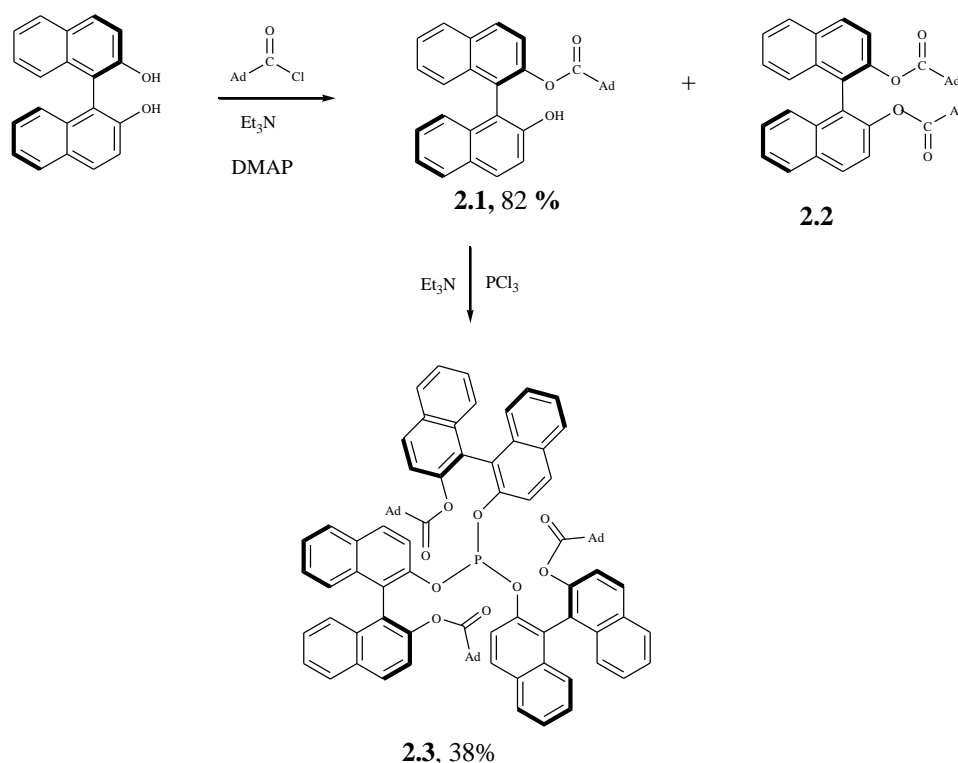
Os complexos de metais de transição modificados com diferentes tipos de ligandos apresentam diversas aplicações na indústria química, nomeadamente em catálise homogénea e química fina. No sentido de melhorar e controlar a sua eficiência, têm sido desenvolvidos vários estudos de complexos modificados com ligandos de fósforo com os quais se tem observado a importância da estrutura dos ligandos, bem como a influência desta na selectividade das reacções catalíticas.¹ Nos últimos anos, os cálculos de estrutura molecular, têm sido uma importante ferramenta, no sentido de prever quais os conformeros dos ligandos mais estáveis, complementando esta informação com dados obtidos por técnicas experimentais, como RMN ou raios-X.^{2,3,4}

Os ligandos de fósforo quirais derivados do BINOL têm merecido um interesse particular, essencialmente devido ao facto deste precursor ser de fácil acesso, tanto por processos de síntese como pelo facto de existir comercialmente, em ambas as formas enantiómericas, *R* ou *S*, a preços relativamente acessíveis.⁵

No grupo de Catálise & Química Fina, existem em curso diversos projectos de síntese e modelação computacional de ligandos de fósforo do tipo mono- e difosfito, e sua aplicação em reacções de catálise assimétrica, sendo por isso, de elevado interesse a caracterização estrutural e computacional desses ligandos e respectivos complexos metálicos, sendo também este o objectivo central desta dissertação.

2.1 Síntese de monofosfito helicoidal de simetria C_3

Procedeu-se à síntese do monofosfito do tipo $P(OR)_3$, derivado do (*S*)-BINOL, descrito por Reetz,⁶ a qual se compreende, essencialmente, em duas etapas. Numa primeira fase, fez-se reagir o (*S*)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo ((*S*)-BINOL), com cloreto de adamantanoílo, em THF, a 0°C, na presença das bases, trietilamina (Et_3N) e dimetilaminopiridina (DMAP), Esquema 2.1. O controlo da reacção foi efectuado por cromatografia em camada fina (TLC).



Esquema 2.1

Além do derivado monoprottegido, **2.1**, obtiveram-se também, como produtos secundários, o álcool diprottegido, **2.2** e, conseqüentemente, algum (*S*)-BINOL de partida que ficou por reagir, procedendo-se à purificação do produto de reacção por cromatografia em coluna, usando-se como eluente, uma mistura de diclorometano/éter de petróleo (3:1). O produto (*S*)-2'-adamantanoato de 1,1'-binafto-2-hidroxilo, **2.1**, foi obtido sob a forma de um sólido branco, após evaporação dos solventes a pressão reduzida, com um rendimento de 82 %. O composto foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^{13}C e 1H e massa ESI, cuja caracterização detalhada é apresentada na secção experimental do

Capítulo 5. A título de exemplo, na Figura 2.1 é apresentado o espectro de massa de ionização por *electrospray* (ESI) de alta resolução obtido para o precursor **2.1**, que está em completa concordância com a distribuição isotópica calculada teoricamente.

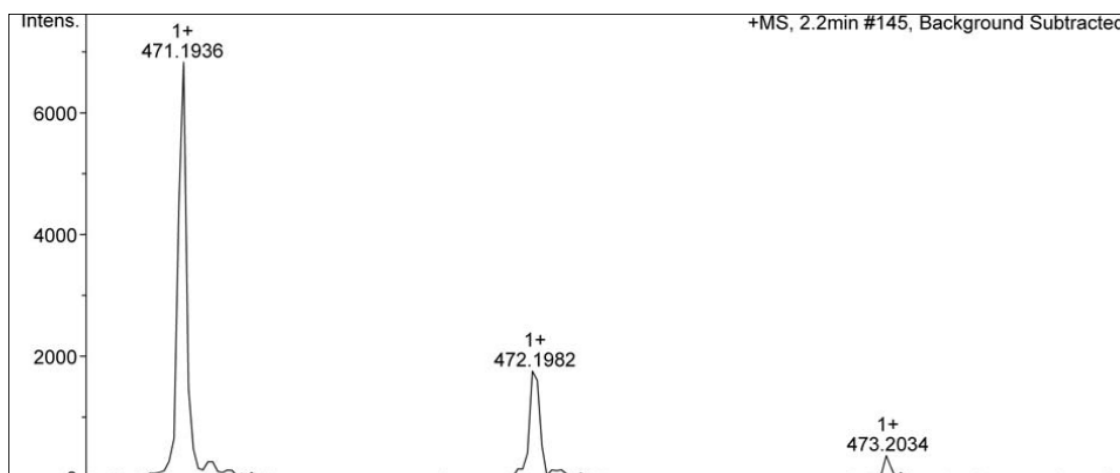
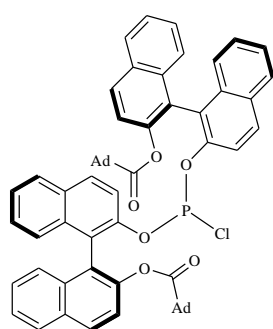


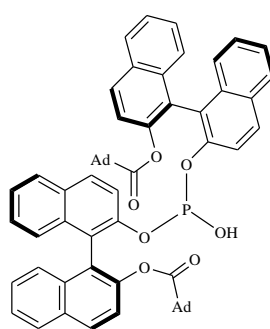
Figura 2.1: Espectro de alta resolução de massa ESI do precursor **2.1**.

Numa segunda fase, procedeu-se à reacção do precursor **2.1** com tricloreto de fósforo (PCl_3), a 0°C e em atmosfera de azoto, na presença de trietilamina, usando como solvente THF. O álcool monoprottegido, foi seco azeotropicamente e todos os solventes e reagentes líquidos foram devidamente secos e destilados de acordo com procedimentos descritos na literatura.⁷ O controlo da reacção foi efectuado por RMN de ^{31}P .

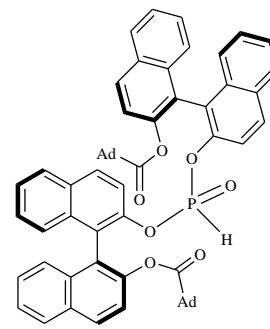
Ao fim de 17 horas de reacção, registou-se o espectro de RMN de ^{31}P e observou-se um sinal a $\delta = 134.5$ ppm e outro a $\delta = 159.3$ ppm, Figura 2.2 i, atribuídos ao monofosfito tri- e di-substituído, **2.3** e **2.3a**, respectivamente.



2.3a



2.3b



2.3c

Adicionou-se mais Et_3N , obtendo-se, ao fim de 21 horas, o espectro apresentado na Figura 2.2 **ii**, onde apenas se observou o sinal correspondente ao fosfito tri-substituído, **2.3**, $\delta = 134$ ppm e alguns na zona de $\delta = 0$ ppm, o que indica a presença de alguma percentagem de fosfito oxidado. Finalizada a reacção, os solventes foram evaporados a pressão reduzida e adicionou-se uma pequena quantidade de tolueno, seco e recentemente destilado, de forma a dissolver o fosfito e precipitar os sais de amina formados, os quais foram posteriormente separados por filtração em celite, com um funil de filtração em atmosfera inerte. A concentração do filtrado foi efectuada por evaporação a pressão reduzida, obtendo-se o espectro de RMN de ^{31}P apresentado na Figura 2.2 **iii**, onde, além do sinal do produto esperado, continuam a aparecer os correspondentes ao fosfito oxidado.

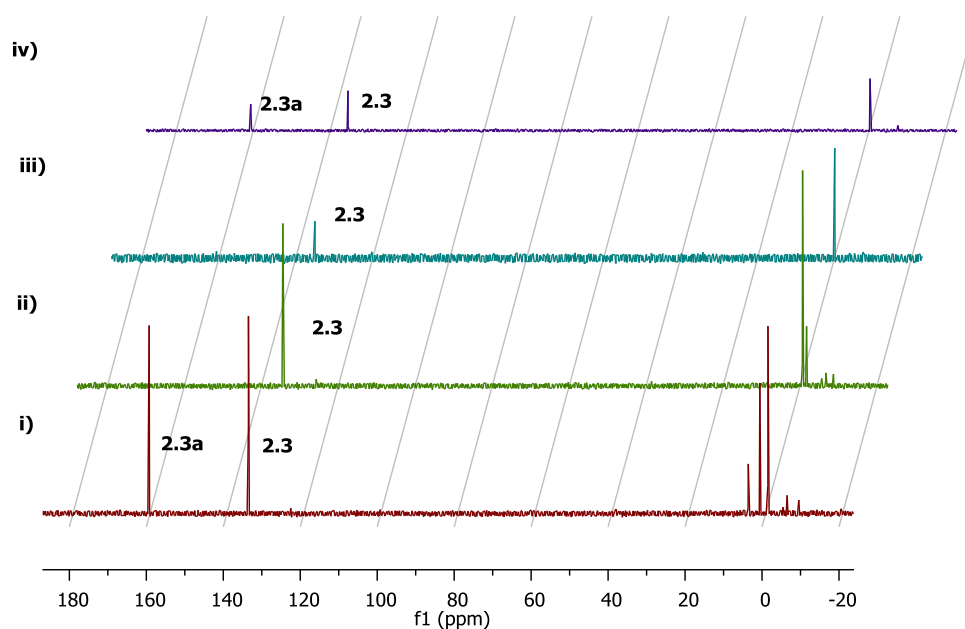


Figura 2.2: Espectros de RMN de ^{31}P de controlo do evoluir da reacção de síntese do monofosfito **2.3**, através de aliquotas retiradas do meio reaccional: **i)** mistura reaccional ao fim de 17 h, em CDCl_3 ; **ii)** mistura reaccional ao fim de 21 h, em CDCl_3 ; **iii)** produto depois de concentrado, em CDCl_3 ; **iv)** produto depois de concentrado, em tol.D.

Todos os espectros realizados até esta fase foram efectuados em clorofórmio deuterado (CDCl_3). Numa tentativa de confirmar o resultado obtido, o mesmo foi registado em tolueno deuterado (tol.D), observando-se neste espectro, Figura 2.2 **iv**, novamente a presença de dois sinais, $\delta = 134.5$ ppm e outro a $\delta = 159.3$ ppm, atribuídos aos produtos **2.3** e **2.3a**, respectivamente.

De forma a separar o produto pretendido, **2.3** com $\delta = 134.4$ ppm, dos restantes, este foi dissolvido numa mistura diclorometano/*n*-hexano (1:1), e procedeu-se a uma purificação por cromatografia em coluna, sob atmosfera de azoto, usando como eluente a mesma mistura de solventes.

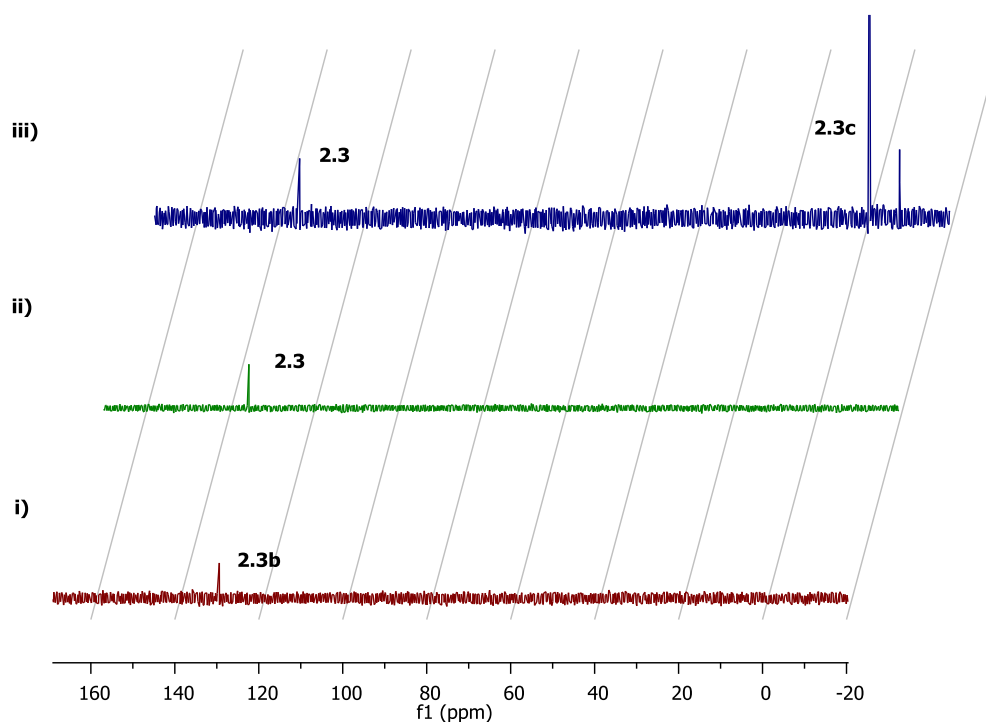


Figura 2.3: Espectro de RMN de ^{31}P em tol.D, dos produtos da purificação do monofosfito **2.3**. i) Fracção 1: **2.3b**; ii) Fracção 2: **2.3**; iii) Fracção 3: maioritariamente produto **2.3c**.

Desta cromatografia obtiveram-se três fracções de produtos diferentes, os quais foram concentrados por evaporação a pressão reduzida, obtendo-se o produto isolado, *tris*[(*S*)-2'-adamantanoato de 1,1'-binafto-2-ilo] fosfito, **2.3**, como um sólido branco, com um rendimento de 38.3%. A caracterização foi efectuada por ^1H RMN, ^{31}P RMN e espectroscopia de massa ESI, cujos principais resultados serão referidos de seguida, no entanto, esta encontra-se descrita, mais detalhadamente, na secção experimental do Capítulo 5.

O produto da primeira fracção foi caracterizado a partir de RMN de ^{31}P , obtendo-se apenas um sinal a $\delta = 129.4$ ppm, Figura 2.3 i, e também através de espectroscopia de massa ESI, obtendo-se um pico maioritário com $m/z = 965.3533$ (valor calculado ($\text{C}_{62}\text{H}_{55}\text{O}_7\text{PNa}^+$) = 965.3578), Figura 2.4 i. Da análise comparativa destes dois resultados, conclui-se que este produto corresponde ao monofosfito di-substituído hidrolisado, **2.3b**.

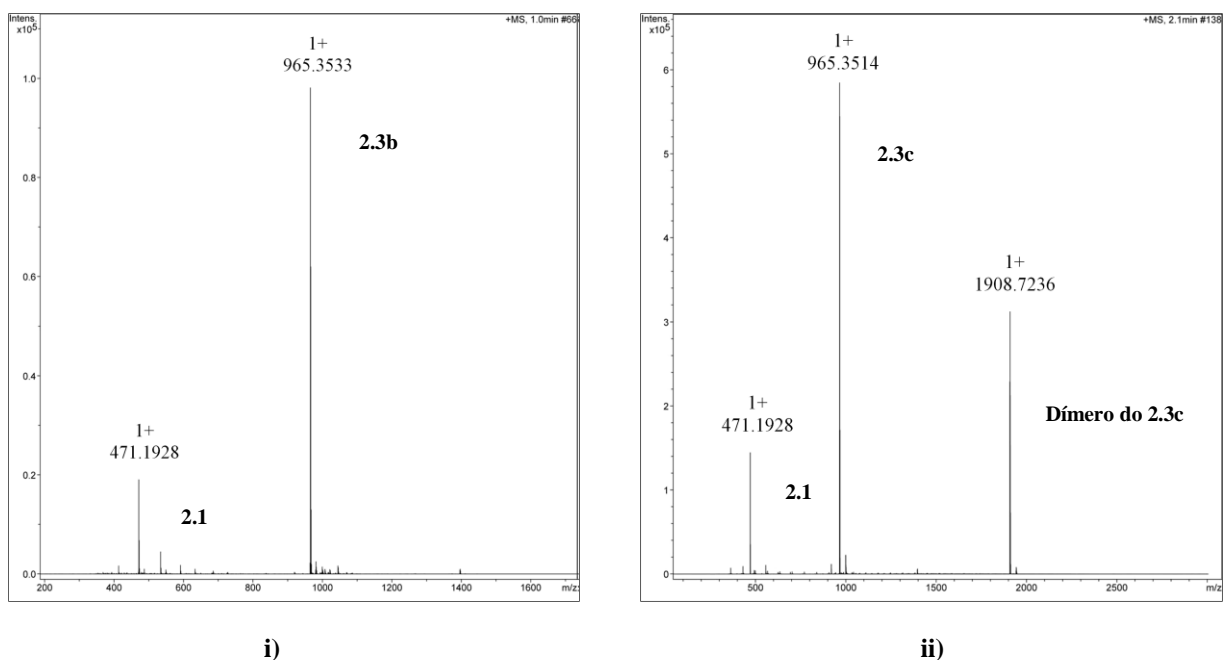


Figura 2.4: Espectro de massa ESI dos produtos de purificação do fosfito **2.3**: i) Fracção 1; ii) Fracção 3.

O segundo produto da purificação foi caracterizado como sendo o monofosfito **2.3**, com um sinal no RMN de ^{31}P a $\delta = 134.5$ ppm, Figura 2.3 ii, cujo espectro de massa ESI de alta resolução, apresentado na Figura 2.5, está em completa concordância com a distribuição isotópica calculada teoricamente.

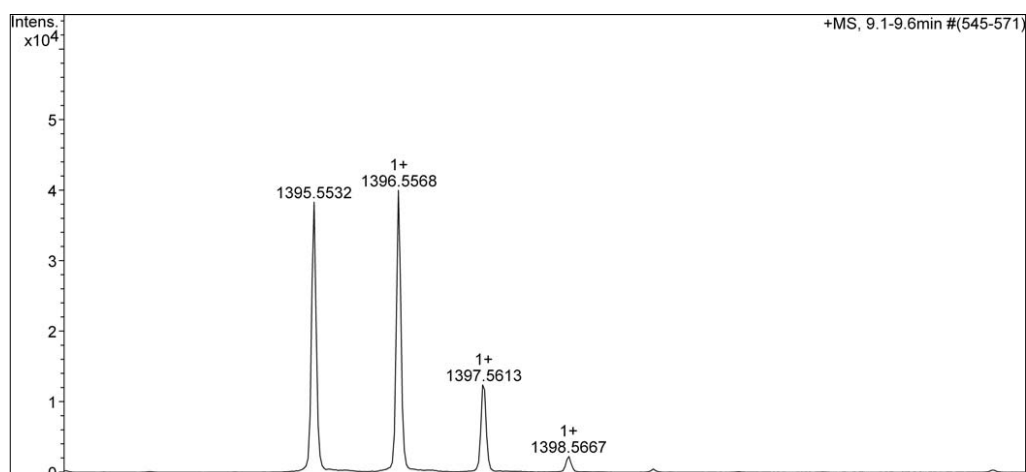
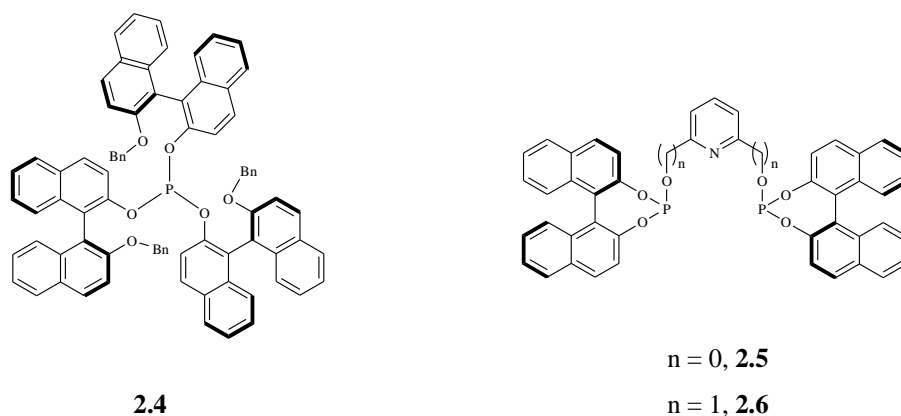


Figura 2.5: Espectro de massa ESI do ligando **2.3** (fracção 2)

A terceira fracção resultante da purificação, além de alguma quantidade do produto anterior, contém, na sua maioria, fosfito oxidado, **2.3c**, cujos sinais do RMN de ^{31}P se encontram na zona do zero, Figura 2.3 **iii**, e foi confirmado por espectroscopia de massa ESI, Figura 2.4 **ii**.

Outros ligandos do tipo fosfito derivados do BINOL foram sintetizados no grupo de Catálise & Química Fina da FCTUC e gentilmente cedidos, o *tris*[(*S*)-2'-benziloxi-1,1'-binafto-2-ilo] fosfito, **2.4**, por Rui Carrilho,⁸ o 2,6-*bis*((11bR)-dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)piridina, **2.5**, e o 2,6-*bis*((11bR)-dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)metilpiridina, **2.6**, sintetizados e gentilmente cedidos por Andreia Peixoto⁹ de forma a proceder, tanto estudos de complexação e cálculos de estrutura electrónica como a estudos de aplicação na reacção de hidrogenação catalítica assimétrica do itaconato de dimetilo.



Um dos principais objectivos do trabalho apresentado nesta dissertação é avaliar a influência da variação da estrutura dos ligandos, tanto nas reacções de complexação como de hidrogenação catalítica assimétrica. A diferença estrutural nos ligandos do tipo monofosfito está no grupo R, situado na posição 2' do (*S*)-BINOL, no **2.3**, R = adamantanoato e no **2.4**, R = benziloxi.

Nos difosfitos, que são formados por duas unidades de BINOL unidas por uma ponte de piridina, pretende-se avaliar a influência da alteração da estrutura dos *braços* da ponte. O ligando **2.5**, difere do **2.6**, num grupo metilo situado na posição 2,6 da ponte de piridina.

2.2 Síntese e estudos de caracterização de complexos de Rh(I)

De forma a avaliar e interpretar a influência da estrutura dos ligandos tipo mono- e difosfito derivados do BINOL, nos estudos de hidrogenação catalítica assimétrica, procedeu-se à síntese dos complexos e respectiva caracterização recorrendo a estudos de RMN de ^{31}P , espectroscopia de massa e de infravermelho (IV).

2.2.1 Síntese de complexos de Rh(I) de ligandos do tipo monofosfito

De forma a obter os complexos de Rh(I) dos ligandos **2.3** e **2.4**, numa experiência tipo, colocou-se num Schlenk, o precursor de ródio catiónico, $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$, 1 equivalente dos ligandos, em atmosfera de azoto, e adicionou-se clorofórmio deuterado (CDCl_3). Deixou-se em agitação durante cerca de 30 minutos, à temperatura ambiente, e registou-se directamente o espectro de RMN de ^{31}P . Seguidamente, foi adicionado mais 1 equivalente de ligando de forma a registar o espectro do complexo com uma razão de metal:ligando = 1:2.

Na Figura 2.6 apresentam-se os espectros de RMN de ^{31}P do ligando **2.3** livre, **i**, complexo **2.7** com uma razão de metal:ligando **2.3** = 1:1, **ii**, e **2.7** com uma razão de metal:ligando **2.3** = 1:2, **iii**.

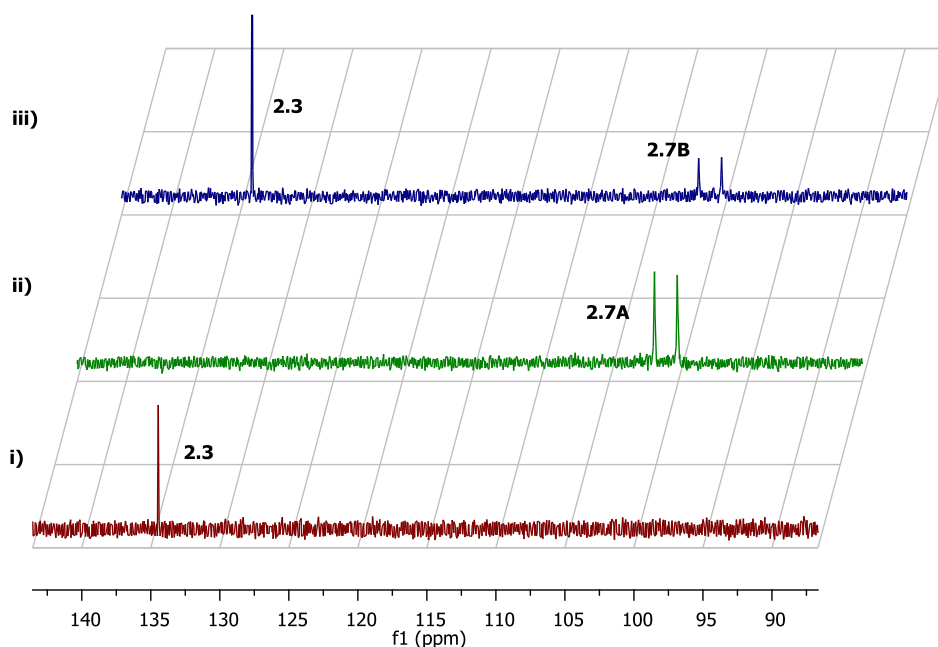
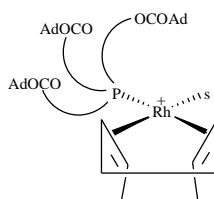


Figura 2.6: Espectro de RMN de ^{31}P , em solução de CDCl_3 , do complexo **2.7**: **i**) fosfito **2.3**; **ii**) complexo **2.7**, (razão de metal:ligando = 1:1); **iii**) complexo **2.7** (razão de metal:ligando = 1:2).

Pela análise dos espectros apresentados pode observar-se o desaparecimento do sinal correspondente ao ligando livre a $\delta = 134.4$ ppm, Figura 2.6 **i**, e o aparecimento de um duplete a $\delta = 100.9$ ppm com uma constante de acoplamento $^1J_{\text{Rh-P}} = 267.3$ Hz, Figura 2.6 **ii**. Salienta-se que após a adição de mais um equivalente de ligando, observa-se o aparecimento do sinal correspondente ao ligando livre, $\delta = 134.4$ ppm, e o duplete a $\delta = 100.9$ ppm, não sofre alteração significativa. Com base nestes resultados, propõe-se que a estrutura do complexo **2.7** apenas permita a coordenação de um ligando, do ciclo-octadieno e de uma molécula de solvente.



2.7A

Os mesmos estudos foram estendidos ao complexo **2.8**, cujos espectros de RMN de ^{31}P , do ligando livre, **2.4**, do complexo **2.8** com uma razão de metal:ligando **2.4** = 1:1 e do complexo **2.8** com uma razão de metal:ligando **2.4** = 1:2, são apresentados na Figura 2.7 **i**, **ii** e **iii**, respectivamente.

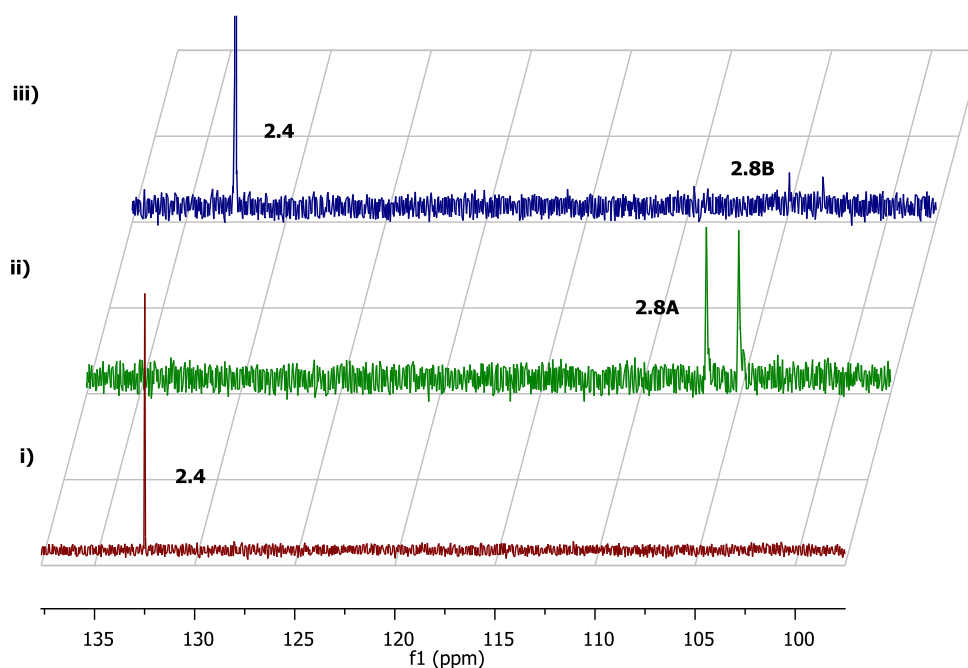
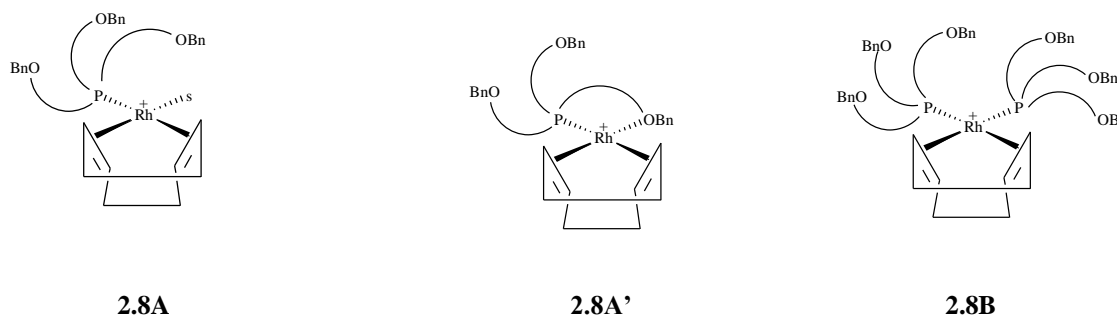


Figura 2.7: Espectro de RMN de ^{31}P do complexo **2.8** em solução de CDCl_3 : **i**) fosfito **2.4** livre; **ii**) complexo **2.8**, (razão metal:ligando = 1:1); **iii**) complexo **2.8** (razão metal:ligando = 1:2).

Tal como no caso anterior, observa-se o desaparecimento do sinal correspondente ao ligando livre a $\delta = 132.5$ ppm, Figura 2.7 **i** e o aparecimento de um duplete a $\delta = 105.9$ ppm com $^1J_{\text{Rh-P}} = 259.21$ Hz, característico do acoplamento entre os átomos de fósforo e ródio, Figura 2.7 **ii**. Quando se adicionou mais um equivalente de ligando, há desaparecimento do duplete situado a $\delta = 105.9$ ppm, dando lugar a outro situado a $\delta = 104.0$ ppm, com constante de acoplamento $^1J_{\text{Rh-P}} = 270.5$ Hz, bem como o correspondente sinal do ligando livre, Figura 2.7 **iii**.

Neste caso, como se observa um desvio do duplete característico do complexo, admite-se que, é possível ocorrer coordenação de dois ligandos, observando-se apenas um duplete devido ao facto dos átomos de fósforo serem equivalentes.



De acordo com estes resultados propuseram-se as estruturas para o complexo com apenas um ligando coordenado, **2.8A** e **2.8A'** devido à possibilidade do ligando poder formar uma coordenação hemilábil pelo átomo de oxigénio do grupo éter, e a estrutura **2.8B** para o complexo de ródio (I) com dois ligandos coordenados, as quais foram submetidas a cálculos de estrutura electrónica, cujos resultados serão apresentados na secção seguinte deste Capítulo.

2.2.2 Síntese de complexos de Rh(I) de ligandos do tipo difosfito

O complexo de Rh(I) do ligando **2.5**, foi sintetizado no Grupo de Catálise e Química Fina da UC, a partir do precursor $[\text{Rh}-\mu\text{-Cl}(\text{cod})]_2$ com um equivalente de ligando **2.5**. Na Figura 2.8 **i** e **ii**, são apresentados os espectros de RMN de ^{31}P do ligando **2.5** livre, e do complexo $[\text{Rh}(\text{Cl})\mathbf{2.5}]$, **2.9**, respectivamente.

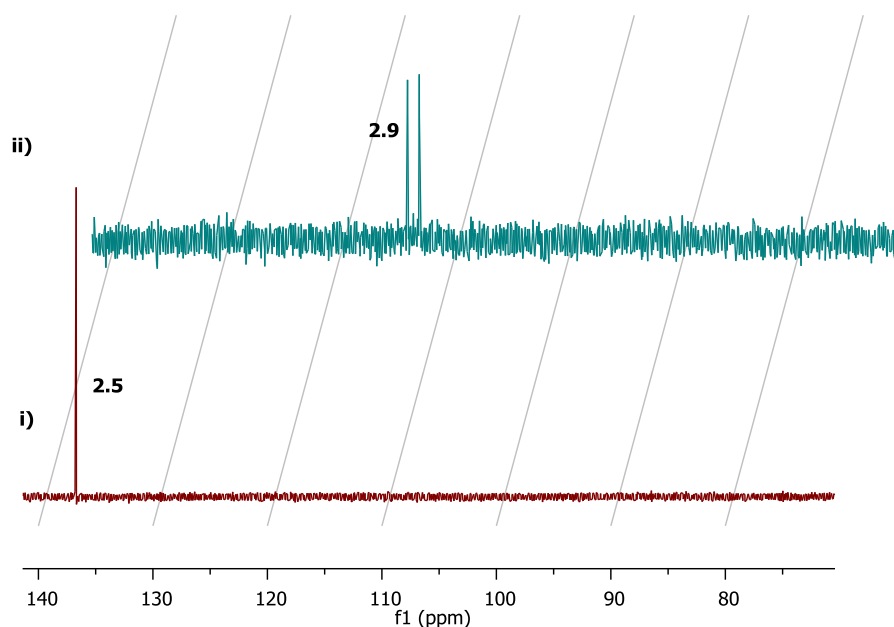
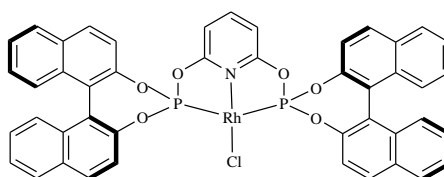


Figura 2.8: Espectro de RMN de ^{31}P em solução de THF, com tol.D: **i)** ligando **2.5** livre; **ii)** complexo **2.9**.

Pela análise comparativa dos espectros, observa-se o desaparecimento do sinal a $\delta = 138,2$ ppm, atribuído ao ligando **2.5** não coordenado, e o aparecimento de um duplete a $\delta = 113,5$ ppm com $^1J = 164,0$ Hz, característico de um acoplamento entre dois átomos de fósforo equivalentes coordenados ao ródio em posição *trans*, indicativo que todo o ligando livre complexou com o metal Rh(I), originando uma única espécie em solução do tipo Rh(Cl)(PNP).¹⁰



2.9

Com o objectivo de avaliar a influência da estrutura da ponte de piridina na coordenação dos ligandos ao metal, procedeu-se à síntese do complexo de Rh(I) com ligando **2.6**, **2.10**.

Numa experiência tipo, colocou-se num Schlenk o precursor de ródio dímero, $[\text{Rh}-\mu\text{-Cl}(\text{CO})_2]_2$ e o ligando **2.6**. Efectuam-se três ciclos de vácuo-azoto e adicionou-se, *via* seringa, THF seco, obtendo-se

uma solução amarela, a qual foi mantida em agitação durante 1 hora. De forma a precipitar o complexo, adicionou-se à solução *n*-hexano, seco, até ficar turva e colocou-se no congelador durante 2 dias. De seguida filtrou-se e secou-se, sob vácuo, obtendo-se um sólido amarelo, com um rendimento de 68%. A caracterização do complexo foi efectuada recorrendo a espectroscopia de RMN de ^{31}P , IV e de massa ESI. O espectro de RMN de ^{31}P do ligando e respectivo complexo são apresentados na Figura 2.9, **i** e **ii**, respectivamente.

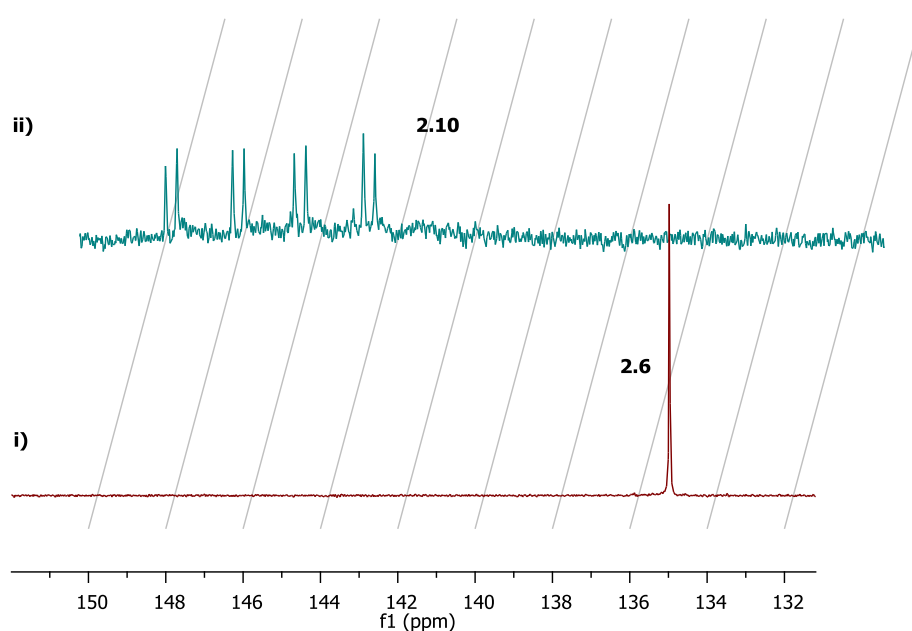
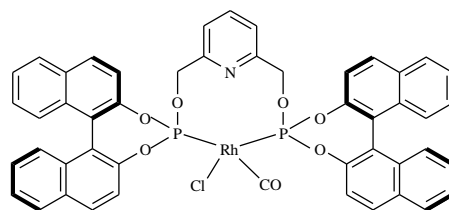


Figura 2.9: Espectro de RMN de ^{31}P em solução de THF com tol.D: **i)** ligando **2.6** livre; **ii)** complexo **2.10**.

Pela análise do espectro, observa-se o desaparecimento do sinal a $\delta = 135,2$ ppm e o aparecimento de dois duplos dupletos, um com desvio químico de $\delta = 148,6$ ppm e constantes de acoplamento $^1J_{\text{Rh-P}} = 289,9$ e $^2J_{\text{P-P}} = 48,6$ Hz, e o outro a $\delta = 152,0$ ppm com $^1J_{\text{Rh-P}} = 281,0$ e $^2J_{\text{P-P}} = 46,9$ Hz. Com base em estudos descritos na literatura observa-se que os valores das constantes de acoplamento P-P são características de fósforos não equivalentes em posição *cis*.¹¹ O que se encontra a desvio químico mais baixo $\delta = 148,6$ ppm, com constante de acoplamento $^1J_{\text{Rh-P}} = 289,9$ maior, é característico do átomo de fósforo que se encontra na posição *trans* ao cloro, enquanto o que apresenta maior desvio químico e menor constante de acoplamento, $^1J_{\text{Rh-P}} = 281,0$ Hz é atribuído ao átomo de fósforo *trans* relativamente ao grupo carbonilo.¹² Com base nestes resultados propõe-se a formação de uma espécie de Rh(I)(Cl)(CO)(P-P), **2.10**.



2.10

No espectro de IV do complexo, Figura 2.10, observa-se uma banda de absorção a 2008.7 cm^{-1} , característica da coordenação do ligando carbonilo em posição *trans* relativamente ao átomo de fósforo que está mais próximo do cloro,¹² o que está de acordo com a estrutura proposta.

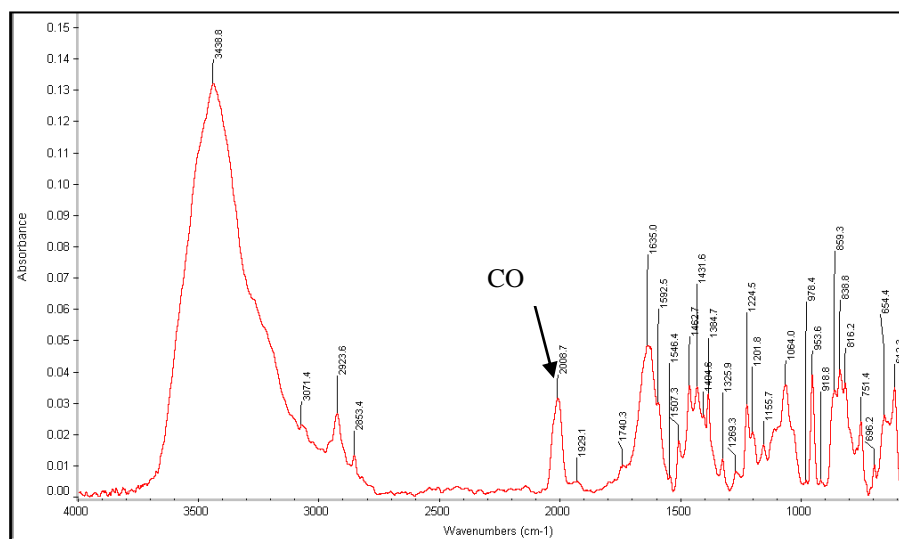


Figura 2.10: Espectro de infravermelho do complexo **2.10**.

Pela análise por espectroscopia de massa ESI, cujo espectro é apresentado na Figura 2.11, obteve-se a massa correspondente ao ião $[M^+ - (Cl)]$, cuja distribuição isotópica está de acordo com a calculada teoricamente.

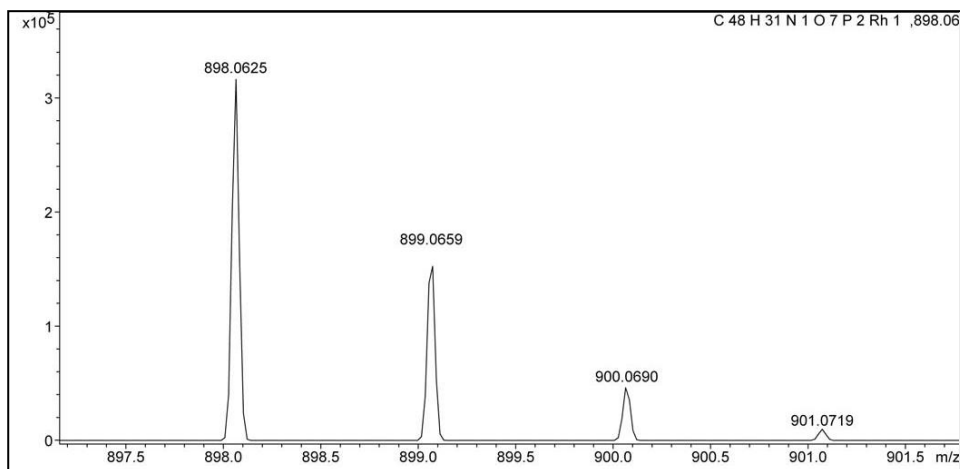


Figura 2.11: Espectro de massa ESI do complexo **2.10**.

Salienta-se que o método de síntese utilizado para isolar o complexo **2.10**, foi testado nos complexos de Rh(I) dos monofosfitos, **2.7** e **2.8**, mas sem sucesso.

Para corroborar as hipóteses das estruturas propostas com base nos estudos de caracterização, foram efectuados cálculos computacionais, os quais se apresentam na secção seguinte.

2.3 Cálculos de estrutura electrónica de ligandos e seus complexos metálicos

De forma a complementar a informação obtida experimentalmente, bem como calcular parâmetros geométricos importantes para a interpretação de resultados catalíticos, efectuaram-se cálculos de estrutura electrónica através dos métodos, semi-empírico PM6¹³ e DFT.

2.3.1 Ligandos do tipo monofosfito e seus complexos de Rh(I)

Nos estudos de optimização computacional, inicialmente geraram-se 50 conformémeros para cada um dos ligandos, os quais foram optimizados através do método semi-empírico PM6,¹³ no programa Mopac,¹⁴ seleccionando-se os de mais baixa energia para os estudos seguintes. De forma a simular o efeito do solvente, as estruturas foram optimizadas com base no modelo COSMO,¹⁵ usando a constante dielétrica do CH₂Cl₂, $\epsilon = 8.93$, dado que foi este o solvente utilizado nas reacções de hidrogenação

catalítica com este tipo de ligandos, cujos resultados são apresentados no Capítulo 3. Essas mesmas estruturas, foram seleccionadas para cálculos a nível de DFT, usando o funcional híbrido B3LYP¹⁶ e a base de funções vdz,¹⁷ no programa Orca.¹⁸

Na Tabela 2.1 são apresentados os calores de formação padrão, para as estruturas obtidas em PM6, bem como alguns parâmetros geométricos importantes para a análise das diferentes estruturas avaliadas, em PM6 e DFT.

Tabela 2.1: Estruturas e parâmetros geométricos para o ligando **2.3** e **2.4** nas conformações *syn* e *anti*, pelos métodos semi-empírico PM6 e DFT.

Entradas		$\Delta H_f^\circ / \text{kJ.mol}^{-1}$	Ângulo P-O-C / °	Ângulo cónico / °
1	2.3 syn , PM6, vácuo	-987.2	114.1	-
2	2.3 syn , PM6, CH ₂ Cl ₂	-1044.5	114.0	-
3	2.3anti , PM6, vácuo	-983.5	120.0	233.5
4	2.3anti , PM6, CH ₂ Cl ₂	-1058.9	120.0	233.5
5	2.3 syn , DFT, vácuo	-	126.0	-
6	2.4 syn , PM6, vácuo	215.8	114.0	-
7	2.4 syn , PM6, CH ₂ Cl ₂	156.5	114.0	-
8	2.4 anti , PM6, vácuo	250.7	126	253.0
9	2.4 anti , PM6, CH ₂ Cl ₂	191.8	125	253.0
10	2.4 syn , DFT, vácuo	-	128.3/123.5/127.6	-

Pela comparação dos valores do calor de formação da mesma estrutura otimizada no vácuo e em diclorometano, observa-se que ocorre uma estabilização electrostática da molécula pelo solvente, Tabela 2.1, entradas 1 a 4 e 6 a 9. No entanto, pela comparação dos parâmetros geométricos apresentados, observa-se que a estrutura não sofre alterações significativas.

Uma das principais características deste tipo de ligandos é a origem da quiralidade. Como se pode observar pelas estruturas apresentadas, na Figura 2.12, estes ligandos, para além da quiralidade do BINOL apresentam quiralidade helicoidal, ou seja a quiralidade, não provém apenas da orientação do BINOL, mas também da forma como a molécula está orientada no espaço. Como ambos os ligandos **2.3**

e **2.4** foram sintetizados a partir do (*S*)-BINOL, obtém-se uma hélice orientada no sentido anti-horário, designada por *M*.

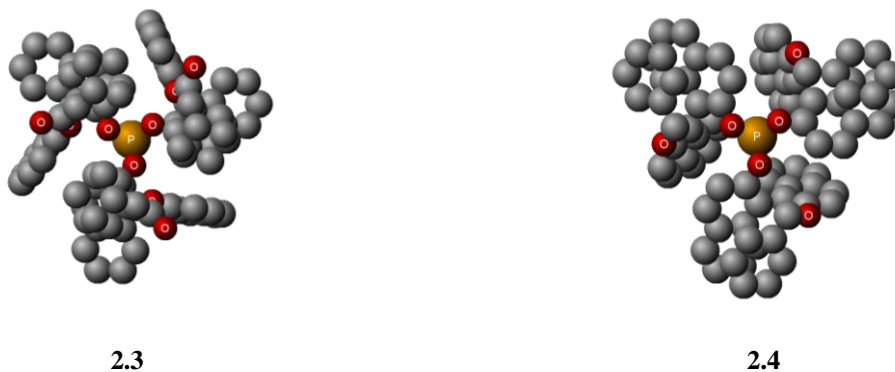
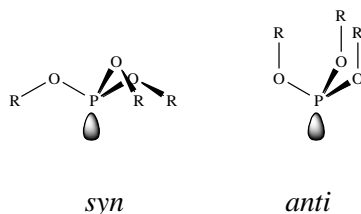


Figura 2.12: Vista de topo, em *spacefill*, das hélices *M* dos ligandos **2.3** e **2.4**, estruturas optimizadas em PM6, no vácuo (os átomos de hidrogénio são omitidos por motivos de clareza).

Os ligandos do tipo $\text{P}(\text{OR})_3$ podem-se encontrar, essencialmente em duas conformações diferentes, *syn*, em que os grupos R se encontram do mesmo lado do par de electrões não ligante do átomo de fósforo e *anti*, em que estes se encontram do lado oposto, Esquema 2.2. Dentro destas duas conformações existem muitas outras possíveis, associadas à liberdade conformacional dos grupos R.⁶



Esquema 2.2

Na Figura 2.13 estão representadas as estruturas de mais baixa energia obtidas para o ligandos **2.3** nas conformações *syn* e *anti*, respectivamente.

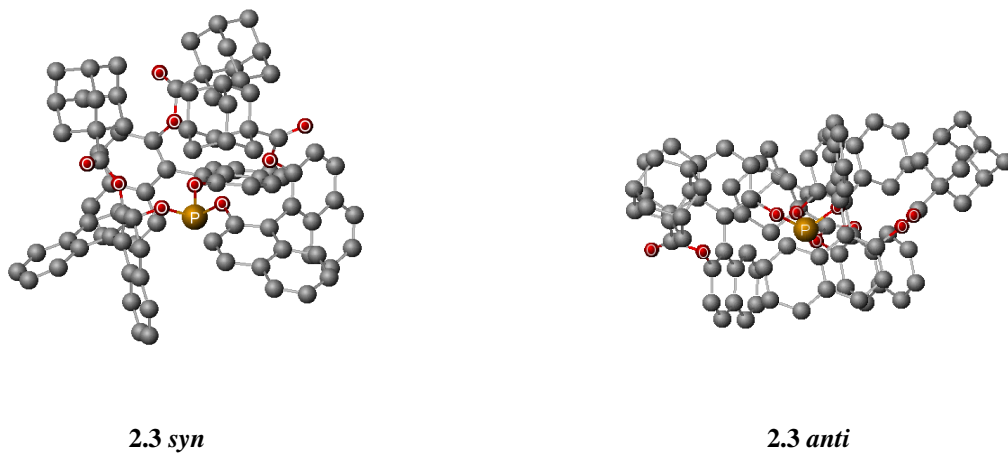


Figura 2.13: Vista lateral, em *ball and stick*, da estrutura dos conforméros **2.3 syn** e **2.3 anti**, optimizadas em PM6, no vácuo.

Pelos resultados obtidos, pelo método semi-empírico PM6, Tabela 2.1, entradas 1, 3, 6 e 8, as estruturas na conformação *syn* apresentam sempre menor energia, para ambos os ligandos, o que indica que é esta a conformação mais estável do ligando livre cujas estruturas são apresentadas nas Figuras 2.13, **2.3 syn**, e 2.14, **2.4 syn**.

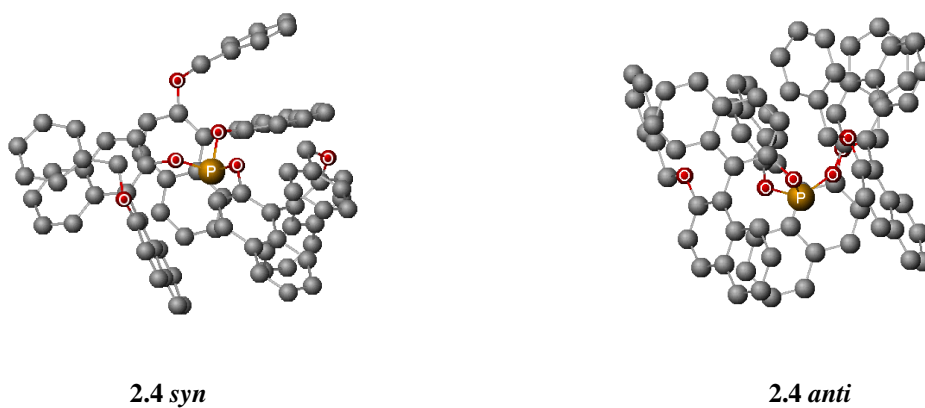


Figura 2.14: Vista lateral da estrutura dos conforméros **2.4 syn** e **2.4 anti**, no vácuo, optimizadas em PM6.

De forma a validar os resultados obtidos, as estruturas de mais baixa energia, obtidas em PM6, de cada um dos ligandos, **2.3 syn** e **2.4 syn**, foram submetidas a cálculos DFT.

Pela análise comparativa dos resultados apresentados na Tabela 2.1, observa-se que, no caso do ligando **2.3**, que os ângulos POC, são diferentes, em PM6 é de 114.1°, Tabela 2.1 entrada 1, e em DFT de 126°, Tabela 2.1, entrada 5, uma diferença de 12°, no entanto a estrutura mantém a simetria.

No caso do ligando **2.4**, apesar de a diferença no valor dos ângulos não ser tão acentuada, Tabela 2.1, entradas 7 e 10, a estrutura perde a simetria C_3 inicial, e os ângulos POC, são diferentes para os três substituintes do átomo de fósforo, 128.3, 123.5 e 127.6°, Tabela 2.1, entrada 10.

Apesar da estrutura dos ligandos apenas diferir no grupo substituinte na posição 2' do (*S*)-BINOL, o ligando **2.4** apresenta uma maior liberdade conformacional, podendo o conformero de mais energia não se encontrar nos 50 graus inicialmente, daí que a diferença entre as estruturas obtidas pelos dois métodos seja maior para este ligando, Figura 2.15.

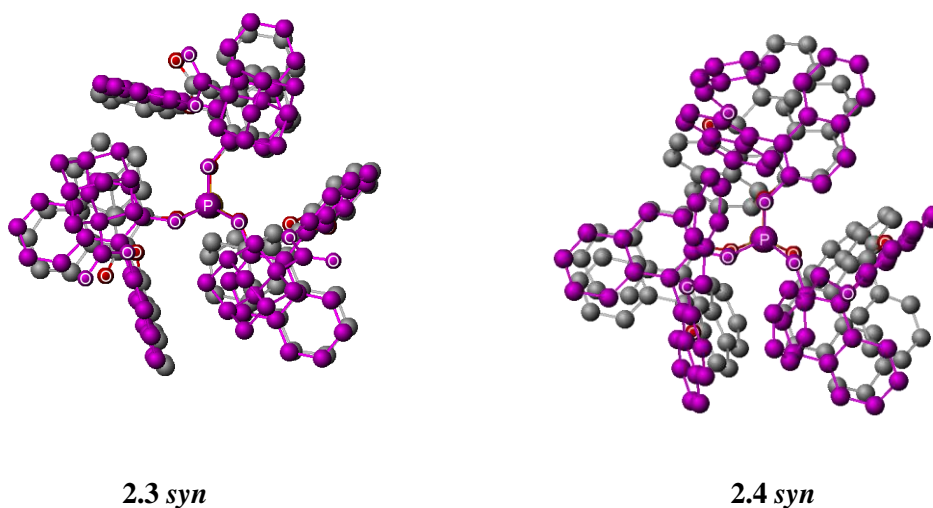


Figura 2.15: Vista de topo da sobreposição das estruturas **2.3 syn** e **2.4 syn**, optimizadas em PM6 (cinzento) e DFT (roxo), no vácuo.

Pode também observar-se, pela sobreposição das estruturas obtidas em PM6 (cinzento) e em DFT (roxo) maiores diferenças entre as estruturas optimizadas pelos dois métodos para o ligando **2.4**, no entanto, para o ligando **2.3** são bastante semelhantes.

Os efeitos dos ligandos de fósforo nas reacções de catálise homogénea são, habitualmente, racionalizados através de parâmetros electrónicos e estereoquímicos, nomeadamente o ângulo cónico.

Este parâmetro, introduzido por Tolman,^{19,20} na década de setenta era determinado recorrendo a modelos moleculares de plástico, com os quais eram construídas as moléculas, sempre na conformação *anti*, que é a que se espera que ligandos deste tipo adquiram quando coordenados ao metal. Por este

motivo, a determinação do ângulo cónico para os ligandos **2.3** e **2.4**, foi efectuada a partir da estrutura *anti* de cada fosfito, depois de optimizada, Figuras 2.13 e 2.14, **2.3 anti** e **2.4 anti**.

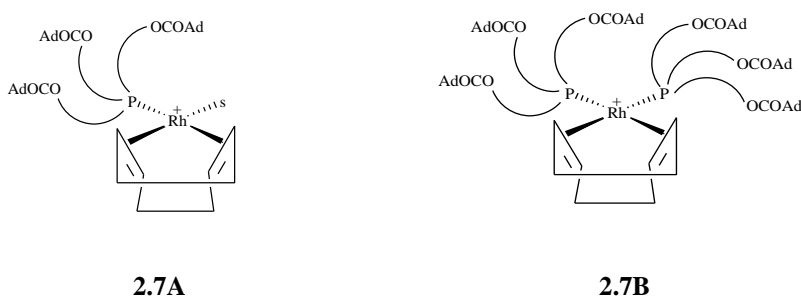
De forma a proceder ao cálculo deste parâmetro, no programa Molden,²¹ define-se um ponto X, situado no eixo de simetria C₃ da estrutura, a uma distância de 2.28 Å do átomo de fósforo e mede-se o ângulo P-X-H, onde H é o átomo de hidrogénio mais afastado. Este ângulo é definido pelos centros dos átomos e, e de forma a obter o ângulo cónico, recorreu-se à seguinte equação, a qual tem em conta as superfícies de van der Walls dos átomos.

$$\frac{\theta}{2} = \alpha + \frac{180}{\pi} \times \sin^{-1}(r_H/d)$$

Onde r_H é o raio de van der Walls do átomo de hidrogénio e d a distância X-H.

De forma a comparar os valores obtidos por este método com os obtidos pelo método de Tolman, efectuou-se a optimização, em PM6 de alguns fosfitos, cujo ângulo cónico se encontra descrito na literatura, como o trimetil fosfito P(OMe)₃, ou o trifenil fosfito, P(OPh)₃, obtendo-se os valores de 96 e 123°, respectivamente, que são próximos dos valores da literatura, 107 e 126°.²²

Os resultados obtidos para os ângulos cónicos dos ligandos **2.3** e **2.4**, apresentados na Tabela 2.1, mostram que, apesar de ambos apresentarem valores elevados, o **2.4** é maior do que o **2.3**, Tabela 2.1, entradas 4 e 9. Com base nestes resultados seria de esperar que, em condições de reacção, este ocupe um maior espaço na esfera de coordenação do metal. No entanto, este não é o único factor a ter em conta na coordenação do ligando ao metal, a liberdade conformacional tem também um papel muito importante neste processo.



Com o objectivo de interpretar os resultados obtidos nos espectros de RMN de ³¹P do complexo **2.7**, geraram-se as espécies possíveis, numa razão de ródio:ligando de 1:1, [Rh(cod)**2.3**]⁺, **2.7A** e 1:2, [Rh(cod)(**2.3**)₂]⁺, **2.7B**, as quais foram optimizadas em PM6, cujas estruturas de mais baixa energia são apresentadas na Figura 2.16.

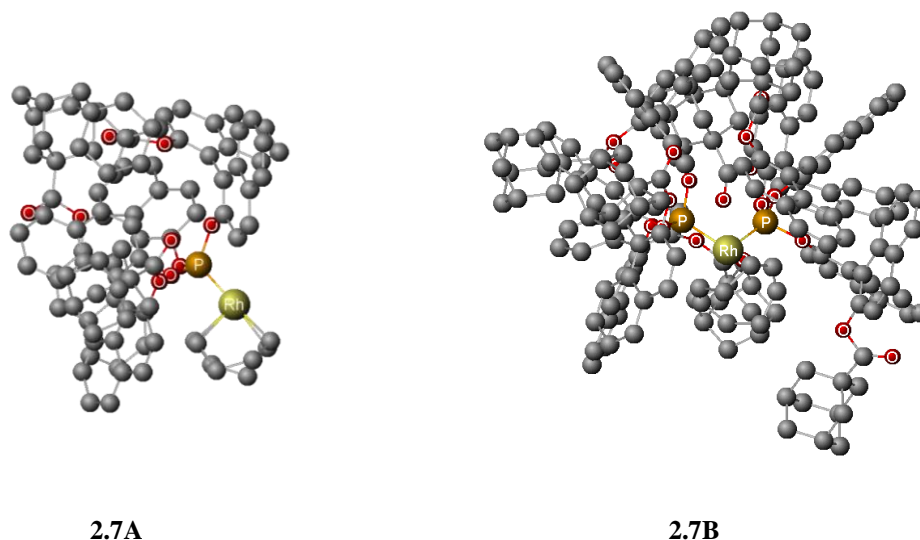


Figura 2.16: Vista lateral das estruturas das espécies **2.7A** e **2.7B**, optimizadas em PM6, no vácuo.

Com estes cálculos, pretende-se comparar a estabilidade energética relativa dos complexos, recorrendo às reacções isodésmicas,²³ nas quais o número e o carácter das ligações nos reagentes e nos produtos são conservados, de modo a minimizar os erros no cálculo da energia de reacção, desprezando os efeitos cinéticos. O cálculo da energia é efectuado segundo a fórmula,

$$\Delta H_f^\circ = \Delta H_f^\circ (\text{produtos}) - \Delta H_f^\circ (\text{reagentes})$$

Obteve-se para a espécie **2.7A**, um $\Delta H_f^\circ = -100.3 \text{ kJ.mol}^{-1}$, e para a **2.7B**, $\Delta H_f^\circ = 516540.2 \text{ kJ.mol}^{-1}$, o que indica, claramente, que a segunda espécie é bastante desfavorável. Estes resultados estão de acordo com os estudos de RMN de ^{31}P efectuados, com os quais se observou que, a adição de mais 1 equivalente de ligando à solução, não ocorre alteração do sinal do complexo a $\delta = 100.9 \text{ ppm}$ com uma constante de acoplamento $^1J_{\text{Rh-P}} = 267.3 \text{ Hz}$, logo, apenas coordena um ligando.

Na espécie **2.7A**, o metal fica com um sítio livre de coordenação, o qual pode ser ocupado pela coordenação de uma molécula de solvente, ou, no caso do ligando ser hemilábil, por um dos átomos de oxigénio do grupo acetilo (C=O) do ligando. Na tentativa de obter a espécie hemilábil, pelo método semi-empírico PM6, para este complexo, ocorreu sempre a descoordenação do átomo de oxigénio, obtendo-se, no mínimo de energia a estrutura **2.7A**.

Os mesmos estudos foram estendidos ao complexo **2.8**, cujas estruturas de mais baixa energia para as duas espécies possíveis, com razão de metal:ligando de 1:1, $[\text{Rh}(\text{cod})\mathbf{2.4}]^+$, **2.8A** e com razão de metal:ligando de 1:2, $[\text{Rh}(\text{cod})(\mathbf{2.4})_2]^+$, **2.8B**, são apresentadas na Figura 2.17.

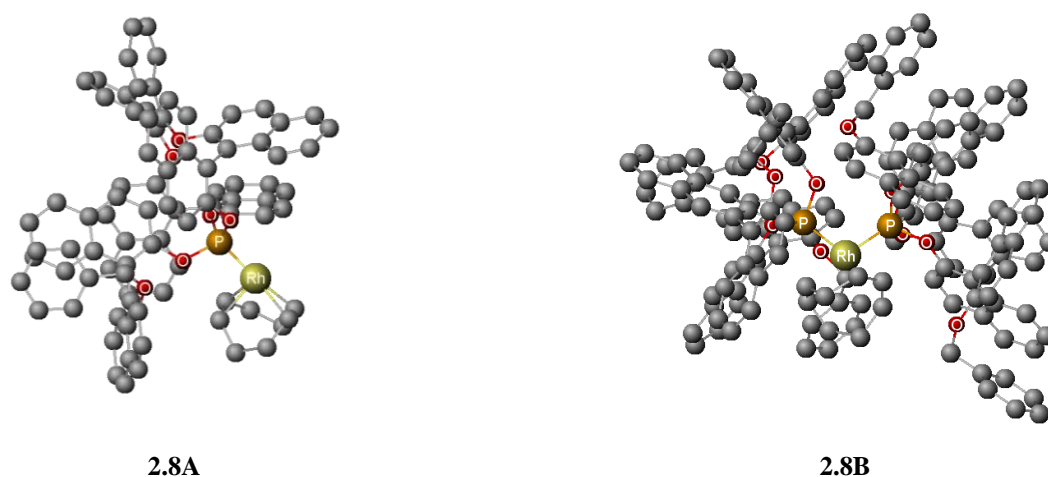
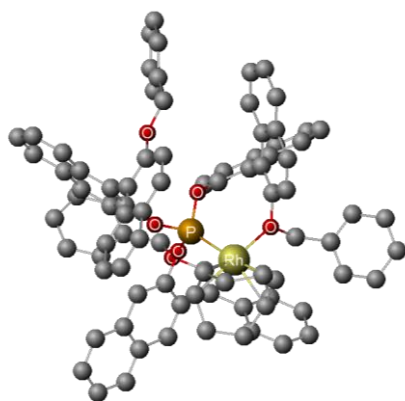


Figura 2.17: Vista lateral das estruturas das espécies **2.8A** e **2.8B**, optimizadas em PM6, no vácuo.

Tal como para o complexo **2.7**, a espécie mais favorável, pelas reacções isodésmicas, é a **2.8A**, com apenas um ligando coordenado, com um $\Delta H_f^\circ = -1213879.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Para a espécie **2.8B** o valor de energia é extremamente elevado, $\Delta H_f^\circ = 1221858,1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

A espécie de mais baixa energia, **2.8A**, obtida pelo método semi-empírico PM6, para o complexo **2.8A**, foi também submetida a cálculos DFT, cuja estrutura de mais baixa energia é apresentada na Figura 2.18.

Neste caso observa-se a formação do complexo metálico hemilábil, **2.8A'**, em que ocorre coordenação do átomo de oxigénio do grupo éter ao metal, formando um complexo planar quadrado com o ligando quelato P-Rh-O, com um ângulo de complexação de 87.3° . Esta interacção não é possível observar nas estruturas optimizadas em PM6 devido à parametrização do método, mesmo quando a estrutura obtida pelos cálculos DFT, é optimizada em PM6, ocorre sempre a descoordenação do átomo de oxigénio.



2.8A'

Figura 2.18: Vista lateral da estrutura da espécie **2.8A'** otimizada em DFT.

Pela análise comparativa dos resultados obtidos computacionalmente com os estudos de RMN *in situ* efectuados para o complexo **2.8**, nos quais ocorre uma alteração do sinal do complexo quando se adiciona mais 1 equivalente de ligando à solução, pode observar-se que as diferentes liberdades conformacionais dos grupo R, (ligando **2.3**, R = adamantanoato e no **2.4** R = benziloxi), podem impedir ou não a coordenação de mais do que um ligando ao metal. Apesar do ângulo cónico do ligando **2.4** ser maior do que o do **2.3**, este tem um grupo R com maior flexibilidade permitindo a adaptação da molécula ao espaço disponível e, conseqüentemente, a coordenação de dois ligandos ao metal, o que não se observa no complexo **2.7**, devido à maior rigidez do grupo adamantanoato.

Estes estudos foram estendidos a ligandos do tipo difosfito com pontes de piridina, cujos resultados são apresentados na secção seguinte.

2.3.2 Ligandos do tipo difosfito e seus complexos metálicos

Inicialmente foi efectuado um estudo conformacional dos ligandos do tipo *bis*-BINOL-fosfito com pontes de piridina, **2.5** (ponte: 2,6-*bis*(hidroxipiridina) e **2.6** (ponte: 2,6-*bis*(hidroximetil)piridina), através do método semi-empírico PM6,¹³ no programa Mopac,¹⁴ cujas estruturas de mais baixa energia foram seleccionadas para os estudos seguintes. A constante dielétrica do meio, usada na optimização deste tipo de ligandos foi a do THF, $\epsilon = 7.52$, dado que foi este o solvente utilizado tanto nas reacções de hidrogenação catalítica como de complexação. As estruturas de mais baixa energia de ligandos e

complexos, obtidas em PM6, foram optimizadas recorrendo a cálculos DFT, usando o funcional híbrido B3LYP¹⁶ e a base de funções vdz,¹⁷ no programa Orca.¹⁸

Na Figura 2.19 são apresentadas as estruturas minimizadas através do método semi-empírico PM6, para os ligandos **2.5** e **2.6**.

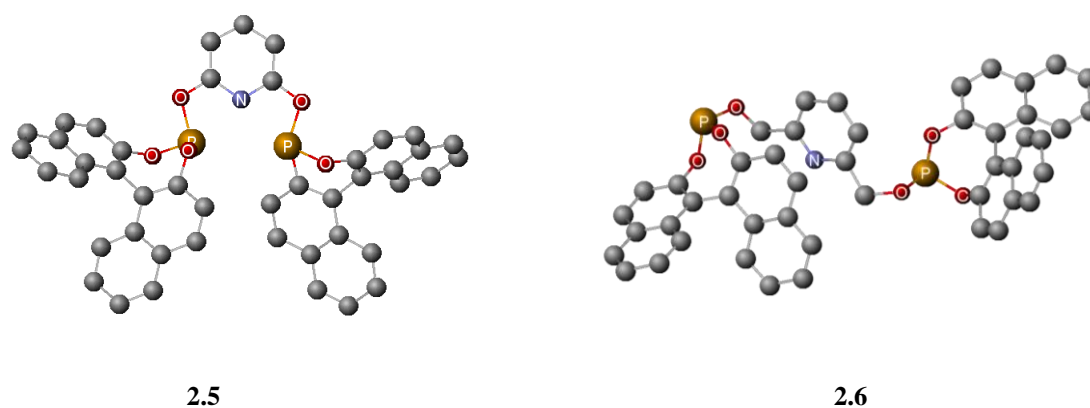


Figura 2.19: Estrutura dos conforméros de mais baixa energia optimizadas em PM6 dos ligandos **2.5** e **2.6**, no vácuo.

Pela análise das estruturas apresentadas, observa-se que, apesar da estrutura dos ligandos **2.5** e **2.6** apenas diferirem num grupo metilo situado nas posições 2,6 da ponte de piridina, as suas geometrias, na conformação mais estável, apresentam geometrias bastante diferentes.

Nas Tabelas 2.2 e 2.3 são apresentados os valores de alguns parâmetros geométricos para os ligandos **2.5** e **2.6**, como o ângulo diedro formado pelos átomos POCN e POCC, respectivamente, da ponte de piridina e a distância entre os átomos de fósforo, em PM6 e em DFT.

Tabela 2.2: Energias e parâmetros geométricos obtidos para o ligando **2.5** na optimização efectuada pelos métodos semi-empírico PM6 e em DFT.

Entradas		$\Delta H_f^\circ / \text{kJmol}^{-1}$	Diedro POCN / °	Diedro NCOP / °	Distância P-P / Å
1	PM6, vácuo	-496.8	-3.3	-3.3	3.7
2	PM6, THF	-552.4	-5.3	-5.3	3.7
3	DFT, vácuo	-	-2.4	-3.6	4.5

Pelos resultados obtidos, observa-se que há estabilização da molécula pelo solvente, em qualquer um dos ligandos, Tabela 2.2, entradas 1 e 2, e Tabela 2.3, entradas 1 e 2, a energia obtida é sempre mais baixa, quando se tem em conta a constante dielétrica do meio, THF, no entanto, pelos valores dos ângulos e distâncias apresentados, a estrutura não sofre alterações significativas.

Tabela 2.3: Energias e parâmetros geométricos obtidos para os ligandos **2.6** na optimização efectuada pelos métodos, semi-empírico PM6 e em DFT.

Entradas		$\Delta H_f^\circ / \text{kJmol}^{-1}$	Diedro POCC / °	Diedro CCOP / °	Distância P-P / Å
1	PM6, vácuo	-470.0	-103.4	-74.6	8.8
2	PM6, THF	-530.2	-103.4	-74.7	8.8
3	DFT, vácuo	-	-121.6	-104.7	9.8

Comparando as estruturas do ligando **2.5**, obtidas pelos dois métodos, PM6 e DFT, Figura 2.20, observa-se que, apesar de apresentarem algumas diferenças, nomeadamente nos parâmetros geométricos apresentados na Tabela 2.2, entradas 1 e 3, as mesmas não são muito acentuadas. No entanto, para o ligando **2.6**, esta diferença é maior, como se pode observar pelos valores dos ângulos diedros e das distâncias entre os átomos de fósforo, Tabela 2.3, entradas 1 e 3, o que também é evidenciado na Figura 2.20, onde se observa que há maiores diferenças entre as estruturas optimizadas pelos dois métodos para este ligando.

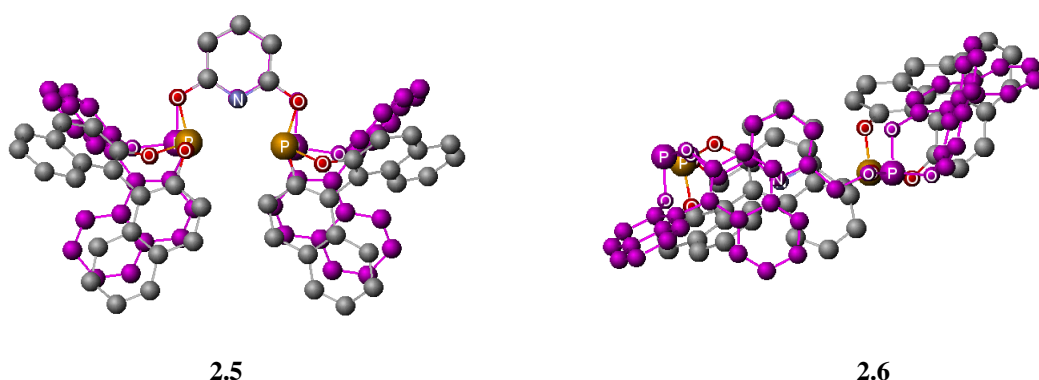


Figura 2.20: Estruturas dos ligandos **2.5** e **2.6**, optimizadas em PM6 (cinzento) e DFT (roxo), no vácuo.

Tal como foi observado para os monofosfitos, como ligando **2.6** tem o grupo metil nas posições 2,6 da ponte de piridina, vai conferir ao ligando **2.6** uma maior liberdade conformacional, observando-se por isso, neste tipo de estruturas maiores diferenças entre os métodos PM6 e DFT.

A espécie prevista pelo espectro de RMN de ^{31}P , para o complexo **2.9** foi submetida a cálculos computacionais pelos métodos semi-empírico PM6 e DFT. Na Figura 2.21 é apresentada a estrutura obtida para o complexo **2.9**, no vácuo, a qual está de acordo com os resultados obtidos experimentalmente.

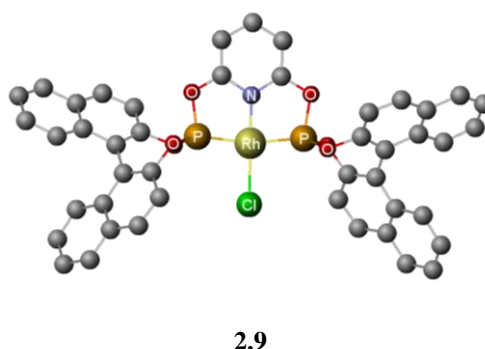


Figura 2.21: Estrutura do complexo **2.9**, otimizada em PM6, no vácuo.

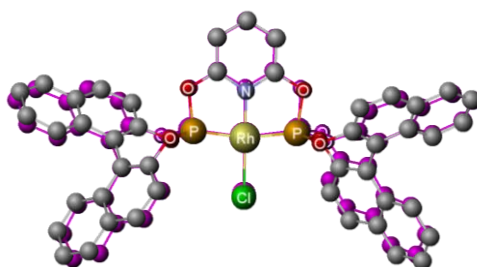
Os valores dos calores de formação, para as estruturas obtidas em PM6, para o complexo **2.9**, bem como os parâmetros geométricos considerados relevantes são apresentados na Tabela 2.4.

Tabela 2.4: Energias e parâmetros geométricos obtidos para o complexo de Rh(I) do ligando **2.5** na optimização efectuada pelos métodos semi-empírico PM6, no vácuo e em THF e em DFT, no vácuo.

Entradas	Complexo	$\Delta H_f^\circ / \text{kJ.mol}^{-1}$	P-Rh-P / °	P ₁ -Rh / Å	P ₂ -Rh / Å
1	2.9 , PM6, vácuo	-613.7	167.0	2.1	2.1
2	2.9 , PM6, THF	-712.7	166.1	2.1	2.1
3	2.9 , DFT, vácuo	-	165.1	2.3	2.3
4	2.9 Li ⁺ , PM6, vácuo	-148.3	166.7	2.0	2.1

Pela análise dos resultados, observa-se, também neste caso, uma estabilização electrostática da molécula pelo solvente, Tabela 2.4, entradas 1 e 2, obtendo-se valores de energia mais baixos quando a estrutura é otimizada em THF, não sofrendo alterações significativas na sua geometria.

Pelos parâmetros geométricos calculados para as estruturas optimizadas em PM6 e DFT, Tabela 2.4, entradas 1 e 3, observa-se que não são muito diferentes, estando a estrutura obtida em PM6 muito próxima da optimizada em DFT, Figura 2.22.

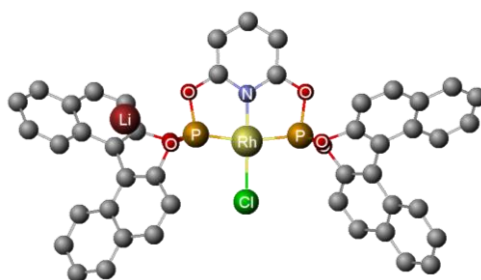


2.9

Figura 2.22: Sobreposição das estruturas do complexo **2.9** optimizadas em PM6 (cinzento) e DFT (roxo), no vácuo.

Estes ligandos, do tipo *bis*-BINOL-fosfito com pontes de piridina, são designados ditópicos²⁴ devido ao facto de possuírem na sua estrutura diferentes heteroátomos (N, O), o que lhes confere a possibilidade de coordenar por dois pontos. Existem na literatura estudos, como os efectuados por Owens *et. al.*²⁵, que indicam que a adição de sais de lítio às reacções de hidroformilação do estireno catalisadas por complexos de ródio com este tipo de ligandos, aumentam a regioselectividade, não se observando alterações significativas na actividade. Resultados semelhantes foram obtidos no Grupo de Catálise & Química Fina,⁹ nas mesmas reacções catalisadas por complexos de Rh(I) com os ligandos **2.5** e **2.6**.

Para racionalizar o efeito da adição de sais de lítio na regioselectividade da reacção de hidroformilação de olefinas envolvendo complexos metálicos de Rh(I) com ligandos ditópicos, foram também efectuados cálculos semi-empíricos das estruturas destes complexos na presença do ião Li^+ . A estrutura de mais baixa energia obtida para o ligando **2.9** na presença destes sais é apresentada na Figura 2.23.

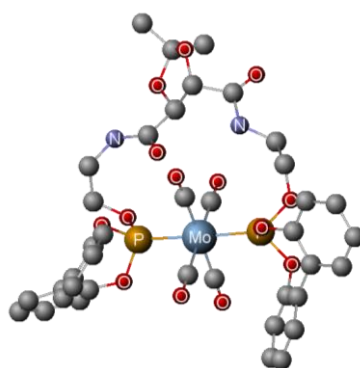


[2.9]Li⁺

Figura 2.23: Estrutura do complexo **2.9** na presença de sal de lítio, otimizada em PM6, no vácuo.

Pela análise comparativa dos parâmetros geométricos indicados na Tabela 2.4, entradas 1 e 4, não se verificam grandes alterações na geometria do complexo, situando-se o íon lítio à distância de 2.2 Å do(s) átomo(s) de oxigénio mais próximo e 2.5 Å do sistema π . No entanto, apesar dos estudos existentes na literatura apontarem para que esta interacção só se observa com ligandos ditópicos, neste caso em particular, só se observa interacção do íon Li⁺ com átomo de O e nunca com o de N, mesmo partindo de estruturas com o íon mais próximo deste átomo.

Com o objectivo de clarificar estas questões, procedeu-se à optimização da estrutura do complexo de molibdénio, reportado por Gray,²⁵ **2.11**, cuja estrutura de mais baixa energia é apresentada na Figura 2.24.



2.10

Figura 2.24: Estrutura de mais baixa energia do complexo **2.11**, em PM6, no vácuo.

Foram efectuados vários cálculos do complexo **2.11** com o ião Li^+ posicionado em diferentes locais no complexo, de forma a observar as interacções do ião com os heteroátomos, O e N e também com o sistema π . Na Figura 2.25 apresentam-se duas das espécies de mais baixa energia, obtidas pela optimização em PM6 do complexo **2.11**, **a** e **b** na presença de Li^+ .

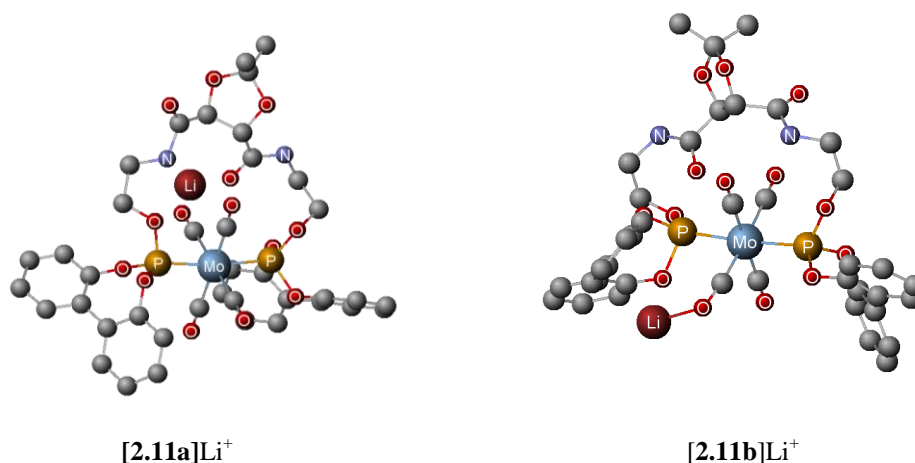
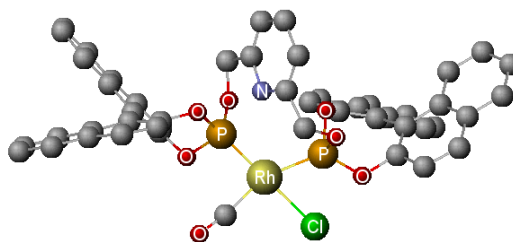


Figura 2.25: Estruturas das espécies do complexo **2.11** com Li^+ , em PM6, no vácuo.

Na espécie **[2.11a]** Li^+ , com $\Delta H_f^\circ = -2237,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, o ião encontra-se a 2.0 \AA do átomo de O e a 2.2 \AA do de N. Na **[2.11b]** Li^+ , a de mais baixa energia, $\Delta H_f^\circ = -2271,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, observa-se interacção do ião Li^+ com o átomo de oxigénio do grupo carbonilo (distância de 2.0 \AA) e com o sistema π (distância de 2.6 \AA), do grupo difenilo, tal como se observou no complexo **[2.9]** Li^+ , onde ocorreu interacção do ião lítio com o átomo de oxigénio do fosfito e com o sistema π , do BINOL.

Pelos estudos de caracterização do complexo **2.10**, por RMN de ^{31}P , espectroscopia de massa ESI e IV, observou-se que complexo seria um quelato do tipo $\text{Rh(I)(Cl)(CO)(P-P)}$ com os átomos de fósforo em posição *cis* um relativamente ao outro, e efectuaram-se cálculos computacionais de forma a corroborar a estrutura proposta para o complexo, a qual é apresentada na Figura 2.26.



2.10

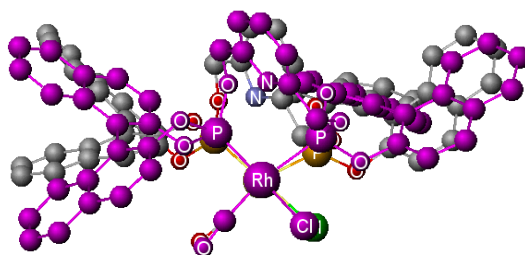
Figura 2.26: Estrutura do complexo **2.10**, otimizada em PM6, no vácuo.

Esta espécie foi também otimizada tendo em conta a interação electrostática com o solvente, THF, e tal como anteriormente, observa-se uma diminuição no valor do calor de formação, Tabela 2.5, entradas 1 e 2, não se observando alterações significativas na geometria do complexo metálico.

Tabela 2.5: Energias e parâmetros geométricos obtidos para o complexo **2.10** na optimização efectuada pelos métodos semi-empírico PM6, no vácuo e em THF e em DFT, no vácuo.

Entradas	Complexo	$\Delta H_f^\circ / \text{kJ.mol}^{-1}$	P-Rh-P / °	P ₁ -Rh / Å	P ₂ -Rh / Å
1	2.10 , PM6, vácuo	-794.1	112.3	2.1	2.2
2	2.10 , PM6, THF	-916.7	112.3	2.1	2.2
3	2.10 , DFT, vácuo	-	97.5	2.3	2.4
4	[2.10] ^{Li} ⁺ , PM6, vácuo	-205.9	112.8	2.2	2.2

Quando a estrutura obtida em PM6 é otimizada em DFT, Tabela 2.5, entradas 1 e 3, as estruturas de mais baixa energia obtidas apresentam algumas diferenças nos parâmetros geométricos calculados. O ângulo de complexação e as distâncias P-Rh para a estrutura minimizada em PM6 são de 112.3°, 2.1, e 2.2 Å, respectivamente, enquanto em DFT são de 97.5°, 2.3 e 2.4 Å, Tabela 2.5, entradas 1 e 3. Na Figura 2.27 apresenta-se a sobreposição das estruturas obtidas pelos dois métodos.

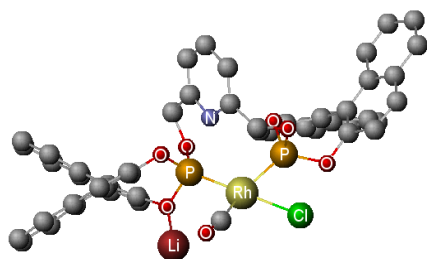


2.10

Figura 2.27: Estruturas do complexo **2.10**, optimizadas em PM6 (cinzento) e DFT (roxo), no vácuo.

Pela comparação das estruturas de mais baixa energia, obtidas pelos dois métodos, observam-se maiores diferenças, tanto no ligando livre **2.6** (ponte: 2,6-*bis*(hidroximetil)piridina), como no complexo **2.10**, do que para o ligando **2.5** (ponte: 2,6-*bis*-hidroxipiridina), e complexo **2.9**. Tal como já foi referido anteriormente, para moléculas com maior liberdade conformacional, o método semi-empírico PM6 revela-se um pouco mais limitado.

A estrutura do complexo **2.10** foi também optimizada na presença do ião Li^+ , cuja estrutura de mais baixa energia é apresentada na Figura 2.28.



[2.10]Li⁺

Figura 2.28: Estrutura do complexo **2.10** na presença de sal de lítio, optimizada em PM6, no vácuo.

Observa-se, nesta estrutura, Figura 2.26, tal como para os estudos anteriores, que ocorre interacção do ião com o átomo de oxigénio do fosfito (1.7 Å) em posição *cis* relativamente ao CO e com o sistema π do BINOL (3.5 Å). Salienta-se no entanto que nunca se obteve nenhuma estrutura com o ião lítio posicionado nas proximidades do átomo de oxigénio *cis* ao átomo de cloro. Pela análise

comparativa dos parâmetros geométricos apresentados na Tabela 2.5, entradas 1 e 4, a estrutura do complexo não se sofreu alterações significativas.

Referências

- ¹ J.L. Figueiredo, M.M. Pereira, J. Faria, *Catalysis From Theory to Application, An Integrated Course*, Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra (2008).
- ² Z. Freixa, M.M. Pereira, A.C.C. Pais, J.C. Bayón, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1999) 3245.
- ³ M. Feller, E. Ben-Ari, T. Gupta, L.J.W. Shimon, G. Leitun, Y. Diskin-Posner, L. Weiner, D. Milstein, *Inorg. Chem.*, **46** (2007) 10479.
- ⁴ M. Rubio, A. Suárez, D. Rio, A. Galindo, E. Álvarez, A. Pizzano, *Dalton Trans.*, (2007) 407.
- ⁵ H.U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder, *Current Science*, **78** (2000) 1336.
- ⁶ M.T. Reetz, H. Guo, J. Ma, R. Goddard, R.J. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (2009) 4136.
- ⁷ Burrows, Hugh D., Pereira, Mariette M., *Química, Síntese e Estrutura*, Escolar Editora, **2006**.
- ⁸ R.M.B. Carrilho, A.R. Abreu, G. Petöcz, J. Carles Bayón, M.J.S.M. Moreno, L. Kollár, M.M. Pereira, *Chemistry Letters*. **38** (2009) 844.
- ⁹ A. Peixoto, *Desenvolvimento de Novos Catalisadores de Metais de Transição. Catálise de Reações de Carbonilação Conducentes à Obtenção de Produtos de Valor Acrescentado*, Dissertação de Doutoramento, Departamento de Química da Universidade de Coimbra, Portugal (2010).
- ¹⁰ J.I. van der Vlugt, R. Sablong, A.M. Mills, H. Kooijman, A.L. Spek, A. Meetsma, D. Vogt, *Dalton Trans.* (2003) 4690.
- ¹¹ A. Marson, Z. Freixa, P.C. Kramer, P. van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2007) 4587.
- ¹² B. Punji, M.S. Balakrishna, *J. Organomet. Chem.*, **692** (2007) 1683.
- ¹³ J.J.P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, **10** (1989) 209.
- ¹⁴ Mopac 2009, <http://www.openmopac.net>.
- ¹⁵ A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **2** (1993) 799.
- ¹⁶ A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 1372.
- ¹⁷ A. Schaefer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, **97** (1992) 2571.
- ¹⁸ <http://thch.oni-bonn.de/tc/orca/>
- ¹⁹ C.A. Tolman, *Chem. Rev.*, **77** (1977) 313.
- ²⁰ C.A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **92** (1970) 2956.
- ²¹ MOLDEN 4.7 (1996-2007), <http://www.cmbi.ru.nl/molden/molden.html>.
- ²² R.M.B. Carrilho, M.A.O. Lourenço, A.C.B. Neves, A.R. Abreu, M.T.S. Rosado, P.E. Abreu, M.E.S. Eusébio, L. Kollár, J.C. Bayón, M.M. Pereira, *Catal. Sci. Technol.*, (2011), submetido para publicação.
- ²³ R. Vessicchi, S.E. Galembeck, N.P. Lopes, P.G.B.D. Nascimento, A.E.M. Crotti, *Quim. Nova*, (2008) 840.
- ²⁴ B.I. Kharisov, P.E. Martinez, V.M. Jimenez-Perez, O.V. Kharisova, B.N. Martinez, N.J. Perez, *J. Coord. Chem.*, **63** (2010) 1.
- ²⁵ S.B. Owens, G.M. Gray, *Organometallics*, **27** (2008) 4282.

Capítulo 3

Reacções de hidrogenação enantiosselectiva catalisada por complexos de ródio com fosfitos derivados do BINOL

A reacção de hidrogenação catalítica assimétrica é uma ferramenta fulcral para a síntese de novos produtos enantiomericamente enriquecidos. Neste domínio, os ligandos de fósforo derivados do BINOL desempenharam um importante papel. Por este motivo, nos últimos anos tem-se observado uma procura crescente de novos ligandos capazes de formar sistemas catalíticos mais activos e selectivos em hidrogenação de olefinas funcionalizadas, nomeadamente em reduções de α -dihidroaminoácidos, enamidas ou derivados do ácido itacónico, catalisadas por complexos de metálicos.¹

Durante vários anos, tal como foi referido no Capítulo 1, considerou-se que apenas ligandos bidentados poderiam dar origem a sistemas activos e enantiosselectivos em reacções de hidrogenação catalítica assimétrica.² No entanto, no ano 2000, foram publicados na literatura, exemplos de complexos de ródio com ligandos de fósforo monodentados, que eram activos e também muito selectivos neste tipo

Tabela 3.1: Resultados catalíticos da reacção de hidrogenação do itaconato de dimetilo com complexos de ródio dos ligandos **2.3**, **2.4**, **2.5** e **2.6**.

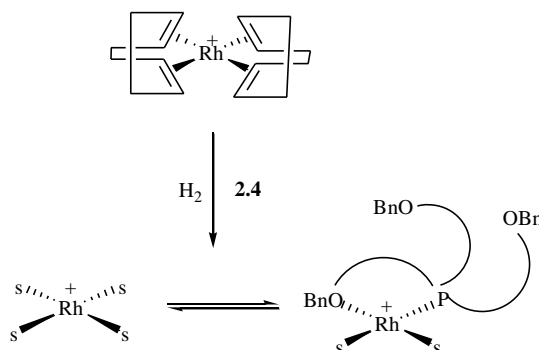
Entrada	Metal	Ligando	P /bar	conv./(%)	t /h	ee/(%)
1	[Rh(cod) ₂]BF ₄	-	10	33	24	0
2	[Rh(cod) ₂]OTf	-	10	17	24	0
3	[Rh(cod) ₂]BF ₄	2.4	10	53	24	21 (S)
				100	48	
4	[Rh(cod) ₂]OTf	2.4	10	46	24	40 (S)
5^a	[Rh(cod) ₂]OTf	2.4	2	20	24	36 (S)
				41	48	
6^a	[Rh(cod) ₂]OTf	2.3	2	36	24	62 (R)
				87	48	
7^b	[Rh(cod) ₂]BF ₄	2.5	10	3	75	-
8^b	[Rh(cod) ₂]OTf	2.6	10	96	24	23 (R)
9^b	[Rh(cod) ₂]OTf	2.6	2	78	24	25 (R)

Condições gerais de reacção: precursor de ródio (15.8×10^{-3} mmol); substrato:P:Rh = 100:2:1; T=30°C; solvente: diclorometano (4mL); ^asubstrato:P:Rh = 50:2:1; ^bP:Rh = 1:1; solvente: THF (4mL).

Estes estudos foram iniciados com a avaliação de diferentes precursores no efeito na actividade da reacção de hidrogenação catalítica do itaconato de dimetilo, nomeadamente os complexos catiónicos, [Rh(cod)₂]BF₄ e o [Rh(cod)₂]OTf, a uma pressão de 10 bar de H₂, cujos resultados se encontra na Tabela 3.1, entradas 1 e 2, respectivamente. Pode observar-se que ambos os sistemas originaram baixas conversões, em 24 horas (33 e 17% respectivamente), sendo o sistema catalítico que utilizou o precursor [Rh(cod)₂]BF₄ ligeiramente mais activo. Em seguida a reacção de hidrogenação foi efectuada com os mesmos precursores catalíticos, à mesma pressão de 10 bar de H₂ mas na presença de 2 equivalentes do monofosfito **2.4**, e os resultados obtidos encontram-se Tabela 3.1, entradas 3 e 4.

Da análise comparativa destes resultados, pode observar-se que os sistemas catalíticos que envolveram a utilização de [Rh(cod)₂]BF₄ como precursor são mais activos do que os de [Rh(cod)₂]OTf.

Este resultado pode ser atribuído à existência de um equilíbrio entre uma espécie activa com ligando e outra sem ligando, Esquema 3.2,



Esquema 3.2

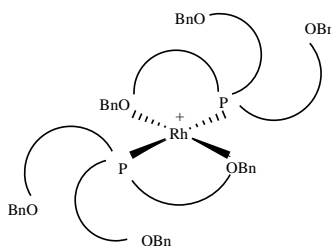
Contudo é de salientar que o excesso enantiomérico com o precursor $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ é consideravelmente menor (21%) do que com $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ (40%), Tabela 3.1, entradas 3 e 4, respectivamente. Estes resultados estão de acordo com as observações reportadas por Hua,⁵ onde o autor avaliou a influência do contra-íão do precursor, nas mesmas reacções catalisadas por complexos de ródio catiónicos na presença de monofosfitos volumosos.

Baseado neste resultado, os estudos do efeito da pressão e da estrutura do ligando foram efectuados com o precursor $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$, e também por ser o menos activo na ausência de ligando de fósforo. Assim, ainda na presença do ligando **2.4** a reacção de hidrogenação foi efectuada descendo a pressão de H_2 de 10 para 2 bar. Nesta experiência obteve-se uma conversão de apenas 20% após 24 horas e de 41% após 48 horas, Tabela 3.1, entrada 5, mesmo com razão de Rh:substrato de 1:50, o que indica que o passo lento da velocidade de reacção é o da adição oxidativa de hidrogénio, Esquema 3.4.

Para observar o efeito da estrutura do ligando na actividade e selectividade da reacção de hidrogenação utilizámos como precursor de ródio o $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$, à pressão de 2 bar, mas na presença de 2 equivalentes do ligando **2.3** tendo-se obtido 36% de conversão, após 24 horas e 62% de excesso enantiomérico, Tabela 3.1, entrada 6. É de salientar que os ligandos do tipo monofosfito helicoidais, **2.3** e **2.4**, apesar das semelhanças estruturais, apresentaram actividades e enantioselectividades, bastante diferentes. Para além disso, é ainda de salientar que apesar de ambos os fosfitos serem sintetizados a partir do (*S*)-BINOL, a estereoquímica do produto final é oposta, (*R*) para o ligando **2.3** e (*S*) para o ligando **2.4**, Tabela 3.1, entradas 3 a 6, o que indica que a selectividade resulta essencialmente da quiralidade helicoidal do ligando.

Pelos estudos computacionais e de complexação, apresentados no Capítulo 2 desta dissertação, para os ligandos do tipo $P(OR)_3$, **2.3** e **2.4**, observa-se que apesar de ambos apresentarem estrutura helicoidal de simetria C_3 , os diferentes grupos substituintes têm obviamente influência em alguns dos parâmetros geométricos calculados, nomeadamente no ângulo cónico.^{6,7} Os valores de ângulo cónico obtidos foram de 233° e 235° para os fosfitos **2.3** e **2.4**, respectivamente. Estes valores, elevados, mas da mesma ordem de grandeza, para ambos os ligandos não justificam as diferenças de actividade e de selectividade observadas na reacção de hidrogenação. A nossa interpretação para os resultados centra-se na diferente liberdade conformacional resultante dos diferentes grupos substituintes dos ligandos. A maior enantioselectividade obtida com o catalisador de ródio do ligando **2.3**, que contém um grupo adamantanoato na posição 2' do BINOL, muito mais rígido do que o grupo benziloxi do ligando **2.4**, pode ser justificada pela maior dificuldade de ocorrência de interconversão rápida entre os enantiómeros *P* e *M* da hélice, tal como referido no Capítulo 1.

Por outro lado, a maior actividade dos catalisadores contendo o ligando **2.3** do que os do ligando **2.4**, Tabela 3.1, entradas 5 e 6, a pressões de 2 bar, pode ser atribuída ao facto de apenas o ligando **2.4**, com maior liberdade conformacional, poder formar complexos bidentados com coordenação hemilábil pelo átomo de oxigénio do éter, envolvendo 2 ligandos, **2.8B'**, Esquema 3.3, o que pode dificultar o passo da coordenação do substrato.



2.8B'

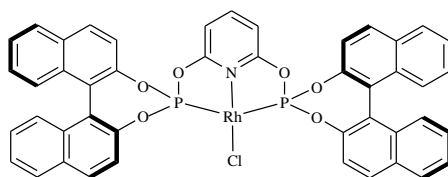
Esquema 3.3

A hipótese de formação da espécie **2.8B'** do complexo foi corroborada pelos estudos computacionais de DFT e estudos de complexação, em solução por RMN de ^{31}P , tal como apresentado no Capítulo 2, os quais estão de acordo com os estudos de aplicação de ligandos deste tipo em reacções de hidrogenação enantioselectiva, existentes na literatura,³ onde foi observado que ligandos de estrutura

helicoidal, com grupos mais rígidos, como é o caso do adamantanoato, são mais estáveis conformacionalmente, originaram também sistemas mais enantioselectivos.

Estes estudos prosseguiram com a avaliação da actividade e selectividade dos complexos de ródio de ligandos do tipo *bis*-Binol-fosfito, com pontes de piridina de cadeias variadas, **2.5** e **2.6**, na reacção de hidrogenação do itaconato de dimetilo a uma pressão de 10 bar, utilizando tetra-hidrofurano como solvente e com uma razão Rh(I):substrato 1:100, cujos resultados se encontram na Tabela 3.1, entradas 7 a 9.

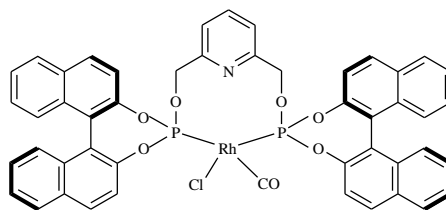
Na experiência realizada com o precursor $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ e o ligando **2.5** obteve-se apenas 3% de conversão após 75 horas, Tabela 3.1, entrada 7. Este resultado pode interpretar-se com base nos cálculos computacionais PM6 e DFT e ainda no RMN de ^{31}P onde há evidências da formação de um quelato PNP, muito estável, de estrutura planar quadrada, com átomos de fósforo em posição *trans* e ainda com o átomo de N da piridina coordenado ao metal, **2.9**. Este complexo quando coordenado com uma molécula de THF do solvente fica saturado e evita a coordenação do substrato e/ou a adição oxidativa do hidrogénio, bloqueando o ciclo catalítico.



2.9

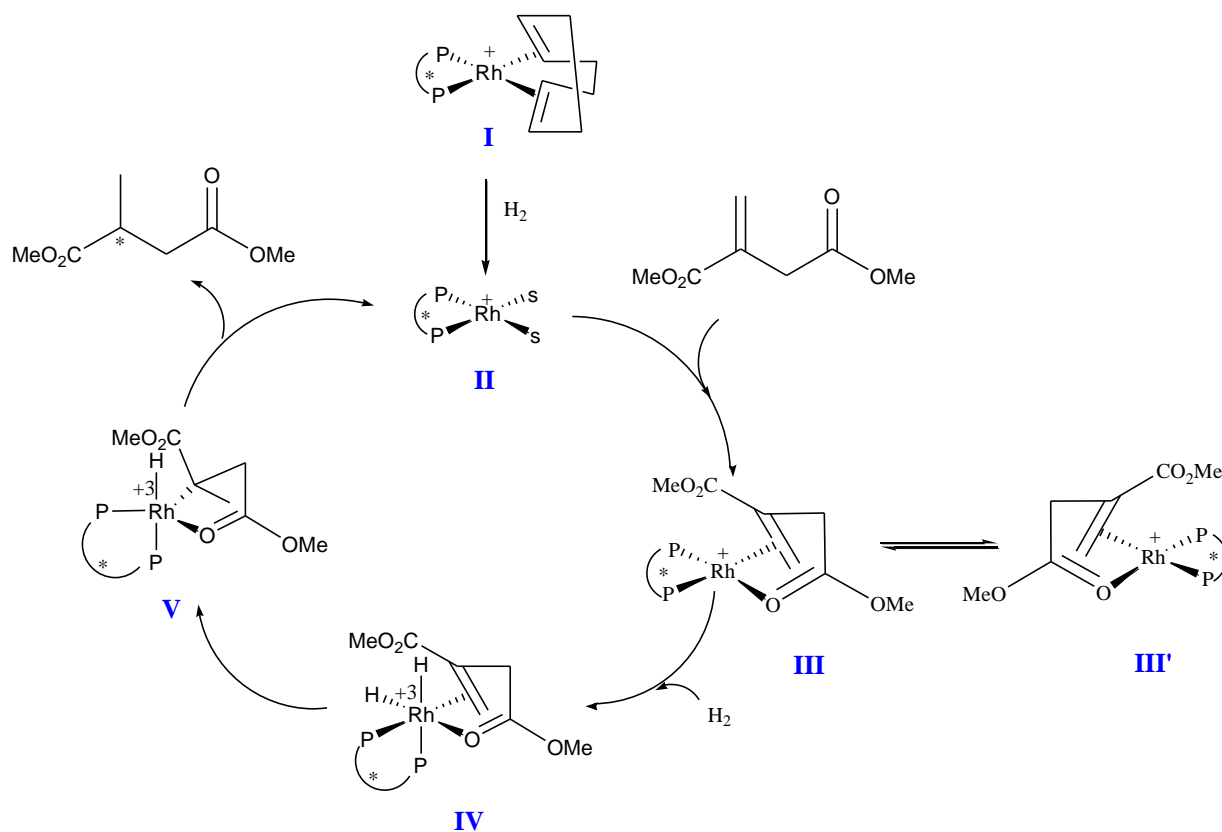
Por outro lado, na reacção de hidrogenação do mesmo substrato, nas mesmas condições de reacção, mas utilizando $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ como precursor catalítico e o *bis*-BINOL-fosfito, **2.6**, como ligando obteve-se 96% de conversão, após 24 horas, e apenas 23% de excesso enantiomérico Tabela 3.1, entrada 8.

Para tentar observar o efeito da pressão de hidrogénio na actividade e selectividade, a reacção foi repetida mas a uma pressão de H_2 de 2bar, tendo-se obtido uma diminuição na conversão, de 96 para 78%, e nenhuma alteração significativa na enantioselectividade (25%), Tabela 3.1, entrada 9. É de salientar que apesar do ligando **2.6** diferir do **2.5** apenas pelo grupo metilo nas posições 2,6 da ponte de piridina, a sua actividade catalítica é muito diferente. Tanto por cálculos computacionais como por estudos de coordenação com ródio, observa-se a formação preferencial de um quelato PP, com os átomos de fósforo em posição *cis*, **2.10**.



2.10

De acordo com Knowles,⁸ num dos trabalhos pioneiros sobre o mecanismo de hidrogenação assimétrica catalisada por complexos de Rh(I) com difosfinas, a enantioselectividade desta reacção depende essencialmente da velocidade da reacção com que ocorre o passo seguinte à coordenação do substrato. Com base nesses estudos, no Esquema 3.4 é apresentada uma proposta mecanística para a reacção de hidrogenação do itaconato de dimetilo catalisada pelo complexo de ródio (I) com ligando 2.6.



Esquema 3.4

A reacção foi efectuada com uma razão de ligando:metal de 1:1, obtendo-se o complexo I, planar quadrado com o *bis*-BINOL-fosfito, **2.6** a formar um quelato PP, e um ciclo-octadieno coordenado. Na presença de H₂, este dieno é reduzido obtendo-se o complexo planar quadrado solvatado, II, ao qual ocorre a coordenação do substrato, formando-se os diastereoisómeros de Rh(I), III e III'. A velocidade com que ocorre o passo seguinte, a adição oxidativa da molécula de H₂ está descrita como sendo o passo determinante da enantioselectividade global do processo catalítico, obtendo-se, em geral, como produto maioritário, o enantiómero resultante da reacção do diastereoisómero mais reactivo.

Da análise dos resultados apresentados na Tabela 3.1, entradas 8 e 9, o excesso enantiomérico da reacção com o ligando **2.6** é apenas da ordem de 24%, o que indica que a reactividade dos dois diastereoisómeros III e III' é semelhante. Tal facto também pode ser interpretado pelos baixos valores do ângulo de complexação (bite angle) do ligando **2.6**, no complexo **2.10**, apresentado no Capítulo 2, ser de aproximadamente 97.7° (valor calculado da estruturara de mais baixa energia obtida em DFT), que favorecem claramente a formação de um quelato com os dois átomos de fósforo em posição axial-equatorial, um complexo com menos impedimento estereoquímico do que um *bis*-equatorial, como o que é formado pelo ligando **2.5** no complexo **2.9**, com um ângulo de complexação de 165.1° (valor calculado da estruturara de mais baixa energia obtida em DFT, Capítulo 2).

A redução da actividade do ligando **2.6**, de 96 para 70 % de conversão, com o abaixamento da pressão de 10 para 2 bar, indica que o passo que determina a velocidade da reacção é a adição oxidativa, de hidrogénio, a qual origina um complexo octaédrico de Rh(III), espécie VI, Esquema 3.4.

Referências

-
- ¹ Y. Fu, X. Guo, S. Zhu, A. Hu, J. Xie, Q. Zhou, *J. Org. Chem.*, **69** (2004) 4655.
- ² J. A. Moulijn, P. W. N. M. van Leuween, R. A. van Saten, *Studies in Surface Science and catalysis (Catalysis, An Integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis)*, Elsevier, Amsterdam, **79** (1993).
- ³ a) M.T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39** (2000) 3889. b) M.T. Reetz, T. Sell, *Tetrahedron Lett.*, **41** (2000) 6333. c) M. Van den Berg, A.J. Minnaard, E.P. Schudde, J. van Esch, A.H.M. de Vries, J.G. de Vries, B.L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **122** (2000) 11539.
- ⁴ R.M.B. Carrilho, A.R. Abreu, G. Petöcz, J. Carles Bayón, M.J.S.M. Moreno, L. Kollár, M.M. Pereira, *Chemistry Letters.*, **38** (2009) 844.
- ⁵ Z. Hua, V.C. Vassar, I. Ojima, *Org. Lett.*, **5** (2003) 3831.
- ⁶ C.A. Tolman, *Chem. Rev.*, **77** (1977) 313.
- ⁷ R.M.B. Carrilho, M.A.O. Lourenço, A.C.B. Neves, A.R. Abreu, M.T.S. Rosado, P.E. Abreu, M.E.S. Eusébio, L. Kollár, J.C. Bayón, M.M. Pereira, *Catal. Sci. Technol.* (2011) submetido para publicação.
- ⁸ W.S. Knowles, *Acc. Chem. Res.*, **16** (1983) 106.

Capítulo 4

Conclusões

Os estudos apresentados nesta dissertação são de foro interdisciplinar e envolveram quatro temas diferentes:

- i) Síntese orgânica do ligando do tipo monofosfito **2.3**;
- ii) Síntese inorgânica dos complexos de ródio **2.7**, **2.8**, **2.9** e **2.10** e respectiva caracterização recorrendo a estudos de RMN de ^{31}P , e quando possível, espectroscopia de massa e IV;
- iii) Cálculos de estrutura electrónica a nível PM6 e DFT de ligandos derivados do BINOL **2.3**, **2.4**, **2.5** e **2.6** e respectivos complexos metálicos, **2.7**, **2.8**, **2.9** e **2.10**;
- iv) Avaliação da actividade catalítica dos ligandos **2.3**, **2.4**, **2.5** e **2.6** na reacção de hidrogenação catalítica assimétrica do itaconato de dimetilo.

Inicialmente foi desenvolvida a síntese do monofosfito, *tris*[(*S*)-2'-adamantanoato de 1,1'-binafto-2-ilo] fosfito, **2.3**, numa síntese de dois passos que envolveu a monoprotecção do (*S*)-BINOL com cloreto de adamantanoílo, seguida da reacção com tricloreto de fósforo, (PCl_3) na presença de

trietilamina, obtendo-se rendimentos do produto isolado de 82% para o intermediário **2.1** e de 38% para o monofosfito **2.3**. Os baixos rendimentos da segunda etapa da reacção devem-se à elevada reactividade dos compostos de fósforo na presença de água e oxigénio, que podem hidrolisar e oxidar o fosfito durante o processo de isolamento e purificação cromatográfica.

A determinação da estrutura dos complexos metálicos recorrendo a técnicas de RMN de ^{31}P *in situ* para os complexos **2.7**, **2.8**, **2.9** e espectroscopia de massa e infra-vermelho para o ligando **2.10** permitiu-nos propor as estruturas dos complexos, as quais foram submetidas e corroboradas por cálculos computacionais a nível PM6 e DFT.

Para os complexos do tipo monofosfito, **2.7** e **2.8** cuja diferença estrutural se encontra no grupo R situado na posição 2' do BINOL, pode concluir-se que esse grupo tem uma grande influência no tipo de complexo formado com apenas um ligando coordenado, um monodentado para o complexo **2.7** e um do tipo bidentado coordenado pelo átomo de fósforo e com uma coordenação hemilábil pelo átomo de oxigénio do grupo éter, para o **2.8**, permitindo este ainda a coordenação de dois ligandos, devido às diferentes liberdades conformacionais desses grupos.

Também no caso dos ligandos do tipo *bis*-BINOL-fosfito, **2.9** e **2.10**, que diferem apenas num grupo metilo situado nas posições 2,6 da ponte de piridina, observou-se que essa pequena diferença estrutural influencia também o tipo de complexo formado, o **2.9** forma um quelato do tipo PNP, enquanto o **2.10** um do tipo PP.

Para complementar estas observações, seria interessante, no futuro, a continuação de estudos de coordenação que permitam o isolamento dos complexos com os ligandos monofosfito, **2.7**, **2.8**, de forma a possibilitar a sua completa caracterização.

Dos resultados obtidos da optimização da estrutura electrónica dos ligandos do tipo monofosfito de simetria C_3 , com quiralidade helicoidal, **2.3** e **2.4**, a nível PM6 e DFT, foi possível observar uma boa correlação entre os resultados obtidos pelos dois métodos, principalmente para o ligando com menor liberdade conformacional, **2.3**, imposta pelo grupo substituinte na posição 2' do BINOL, o adamantanoato, e determinar alguns parâmetros relevantes para a análise dos resultados catalíticos, nomeadamente, o ângulo cónico.

Pelos resultados dos cálculos computacionais efectuados, observa-se que apesar dos métodos semi-empíricos apresentarem a grande vantagem de um menor custo computacional, quando se pretende otimizar moléculas que contenham, na sua estrutura, metais de transição, nomeadamente o ródio, existem ainda algumas limitações. Da optimização da estrutura do complexo **2.8A**, em PM6 nunca se obteve o composto hemilábil, devido à parametrização do método, no entanto, a mesma estrutura optimizada em DFT resultou na espécie **2.8A'**, o complexo de ródio com o ligando coordenado pelo

átomo de fósforo e pelo oxigénio do grupo éter que pode no meio catalítico formar uma coordenação hemilábil. No entanto, a nível da estrutura dos ligandos **2.3**, **2.4**, **2.5** e **2.6** e dos complexos **2.9** e **2.10**, as geometrias obtidas pelos dois métodos são bastante semelhantes, observando-se sempre maiores diferenças nas moléculas com maior liberdade conformacional. Podemos pois concluir que na optimização da estrutura dos ligandos, constituídos pelos elementos C, O, H, N e P, que já estão bem parametrizados, o método PM6 conduziu a resultados semelhantes aos obtidos por DFT e, atendendo à morosidade dos cálculos pelo segundo método, consideramos que é recomendável a utilização do método PM6. Pelo contrário, no caso dos complexos de ródio o método PM6 apresentou algumas limitações, porque apenas foi parametrizado para cerca de 68 compostos e apenas para o Rh(I) com estrutura planar quadrada, pelo que, neste caso o DFT é um método muito mais fiável.

Os métodos computacionais PM6 permitiram avaliar a interacção preferencial do ião lítio com os heteroátomos de oxigénio, azoto e com o sistema π dos complexos de ródio dos ligando ditópicos, **2.9** e **2.10** e **2.11**. Estão presentemente a decorrer estudos complementares para correlacionar estes dados com resultados experimentais, onde se observou um aumento na regioselectividade da hiroformilação do estireno na presença destes sais, assim como estudos de RMN *in situ*.

A avaliação da actividade e selectividade dos diferentes catalisadores, preparados *in situ* a partir dos precursores de ródio $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ e $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ dos ligandos **2.3**, **2.4**, **2.5** e **2.6** revelou elevada dependência, tanto da estrutura do pré-catalisador como do ligando.

As melhores actividades foram obtidas com o precursor $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ na presença do ligando **2.6**, com 96% de conversão após 24 horas a uma pressão de 10 bar de H_2 , mas com apenas 2% de excesso enantiomérico. Este resultado foi interpretado pelo valor do ângulo cónico, determinado através da estrutura obtida em DFT, que é de 97.5° , favorecendo a formação de um quelato axial-equatorial, o qual é desfavorável em termos da enantioselectividade global da reacção. Em contraste, o sistema formado pelo precursor $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ com o ligando **2.5**, apresentou apenas 3% de conversão após 75 horas.

O sistema catalítico mais selectivo foi o que envolveu o precursor $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ e o ligando **2.3** a uma pressão de 2 bar, com 36 e 87 % de conversão após 24 e 48 horas, respectivamente, e 62% de excesso enantiomérico. Este resultado foi interpretado pelas estruturas obtidas a partir dos cálculos de estrutura electrónica do complexo **2.7** e estudos de RMN de ^{31}P *in situ*, que apontam para a existência de uma estrutura organizada do tipo *M*, com pouca liberdade conformacional, imposta pela presença de um grupo rígido e volumoso na posição 2' do BINOL, o adamantanoato, tendo-se atribuído como um dos principais factores para a elevada indução de quiralidade do sistema catalítico.

A avaliação do efeito da pressão de H_2 com os sistemas catalíticos formados pelo precursor $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ com os ligandos **2.4** e **2.6** revelaram também que a actividade depende da pressão global

4 Conclusões

de H₂, tendo-se observado uma diminuição a actividade com o abaixamento da pressão de 10 para 2 bar, em ambos os sistemas catalíticos, tendo sido mais acentuada para o sistema que envolveu o ligando **2.4**, de 46 para 20% de conversão. Este facto foi interpretado pelas estruturas obtidas pelos cálculos DFT, e pelos estudos de RMN de ³¹P, que apontam para a formação de um complexo hemilábil, com dois ligandos coordenados.

Para complementar estes estudos propomos a utilização, no futuro, de outros substratos, bem como de outros materiais, no sentido de racionalizar o envolvimento ou não da espécie hemilábil durante o processo catalítico.

Capítulo 5

Experimental

Neste capítulo serão descritas as principais metodologias e técnicas computacionais e experimentais utilizadas no decorrer desta dissertação, as condições de reacção de síntese de ligandos e complexos metálicos, respectivas caracterizações, bem como as condições de reacção dos processos catalíticos.

5.1. Métodos computacionais

De forma a otimizar as estruturas dos ligandos pelo método semi-empírico PM6¹ foram gerados 50 conformeros para cada um deles, utilizando o programa MarvinView,² os quais foram depois otimizados com o programa Mopac 2009.³ Seguidamente seleccionaram-se os de mais baixa energia para calcular os parâmetros geométricos relevantes e gerar os respectivos complexos metálicos.

De forma a simular o efeito do solvente nas estruturas, os cálculos foram efectuados com base no modelo COSMO,⁴ que simula um meio contínuo polarizável, usando as respectivas constantes dieléctricas, ϵ , dos solventes que se pretendem simular (THF = 7.52 e CH₂Cl₂ = 8.93).

Os confórmeros de mais baixa energia de cada um dos ligandos, bem como os respectivos complexos metálicos foram otimizados a um nível de cálculo superior, DFT, usando um funcional híbrido B3LYP,⁵ uma base de funções vdz⁶ e, como ECP, o conjunto de base LANL,⁷ no programa ORCA 2.8.⁸

A construção e a visualização das moléculas foram efectuadas através dos programas Avogadro⁹ (versão 0.9.2), Molden¹⁰ (versão 4.6) e MarvinView.²

5.2. Instrumentação e solventes

5.2.1 Procedimentos gerais

Todos os produtos sensíveis ao ar foram manipulados sob atmosfera de azoto e em linha de vácuo, através de técnicas de Scenck.

Todos os solventes utilizados foram secos e purificados segundo métodos descritos na literatura,¹¹ por destilação simples, para os solventes usados na purificação do produto **2.1** e por secagem para todos os que foram utilizados nas reacções que incluíram compostos de fósforo.

Devido à elevada reactividade dos fosfitos, que hidrolisam na presença de água, todo o material utilizado nas reacções que envolveram estes compostos foi devidamente lavado e seco na estufa (a uma temperatura de aproximadamente 170 °C) durante pelo menos 24h.

Os solventes e reagentes líquidos utilizados neste processo foram secos através de um sistema de destilação apresentado na Figura 5.1 colocando-se no topo uma torre de cloreto de cálcio anidro, para evitar a entrada de água.

Os solventes e reagentes, THF, trietilamina, *n*-hexano e tolueno, foram secos a partir de sódio metálico e benzofenona como indicador. A recolha só foi efectuada depois de se observar a cor azul, típica do anião radical cetilo (só se forma na ausência de água). O diclorometano foi destilado na presença de hidreto de cálcio e recolhido para um balão com peneiros moleculares activados de 4 Å.



Figura 5.1: Esquema da montagem da destilação para secagem de solventes.

Os reagentes são comerciais e foram utilizados sem purificação prévia.

A evolução das reacções foi controlada por cromatografia em camada fina, placas de TLC (*Merck*), com 0,20 mm de espessura, com indicador de fluorescência UV₂₅₄ e UV₃₆₆.

As separações cromatográficas em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (*Merck*), cuja granulometria está compreendida entre 0,063 nm e 0,500 nm.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizados num espectrómetro *BrukerAvance III 400* do Departamento de Química da Universidade de Coimbra. Os desvios químicos (δ) apresentados são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). O padrão interno para o RMN ^1H e RMN ^{13}C é o tetrametilsilano (TMS), e para o RMN de ^{31}P é o ácido fosfórico (H_3PO_4). Os dados obtidos encontram-se indicados pela ordem seguinte: Núcleo (aparelho, solvente): desvio químico (δ , ppm) [multiplicidade do sinal (s – singuleto, d – duplete, t – tripleto, q – quarteto, dd – duplo duplete, m – multiplete), constante de acoplamento (J , em Hertz), intensidade relativa (nH, como número de prótons), atribuição na estrutura.

Os espectros de massa de alta resolução foram efectuados num aparelho *Bruker microTOFQ*, na unidade de espectroscopia de massas e proteómica da Universidade de Santiago de Compostela.

O ponto de fusão do composto sintetizado foi medido num microscópio de capilar *Electrothermal-Melting Point Apparatus*.

As conversões foram determinadas por cromatografia gasosa, num cromatógrafo *HP – Agilent 6890* do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, equipado com um detector de ionização em chama (FID) e uma coluna HP-5 da *Hewlett Packard* de 30 m de comprimento e 0.32 mm de diâmetro interno. O equipamento está ligado a um computador e a aquisição e tratamento dos dados foi efectuada através da utilização do programa *Agilent ChemStation e 35900E A/D converter*.¹²

Método de determinação da conversão do dimetil metilsuccinato: temperatura inicial de 100 °C durante 10 minutos; rampa de 20 °C/min até aos 280 °C durante 5 minutos; rampa de 5 °C/min até aos 300 °C durante 5 minutos; fluxo de azoto na coluna: 1.6 mL/min; temperatura do injector: 200 °C e do detector 250 °C.

A determinação do excesso enantiomérico foi efectuada por cromatografia gasosa num cromatógrafo *Agilent 6890* equipado com uma coluna capilar cromatográfica β -ciclodextrin (*Supelco β -Dex120*, 30 m x 0.25 mm). A aquisição e tratamento de dados foram efectuados através do programa *Agilent ChemStation*.

Método de determinação do excesso enantiomérico do dimetil metilsuccinato: isotérmica 55°C durante 160 minutos, 5°C/min até aos 140 °C; fluxo de hélio na coluna: 1.0 mL/minuto; temperatura do injector: 220 °C; temperatura do detector 240 °C.

A determinação da conversão e excessos enantioméricos das reacções de hidrogenação foram efectuadas directamente através das relações das áreas dos picos observados nos cromatogramas e foram calculados pelas fórmulas seguintes:

$$\text{conversão (\%)} = \left[\frac{(\text{área total dos picos observados} - \text{área do substrato})}{\text{área do substrato}} \right] \times 100$$

$$\text{excesso enantiomérico (\%)} = \frac{|\text{área [R]} - \text{área [S]}|}{\text{área [R]} + \text{área [S]}} \times 100$$

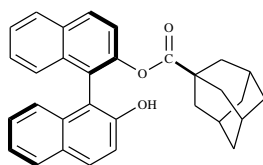
5.3 Síntese de ligandos de fósforo

O ligando *tris*[(*S*)-2'-benziloxi-1,1'-binafto-2-ilo] fosfito, **2.4** foi sintetizado e gentilmente cedido por Rui Carrilho¹³ e os difosfitos com pontes de piridina, 2,6-*bis*((11bR)-dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)piridina, **2.5** e 2,6-*bis*((11bR)-dinafto[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)metilpiridina **2.6**, por Andreia Peixoto,¹⁴ no Grupo de Catálise & Química Fina da UC.

5.3.1 Síntese do precursor [(*S*)-2'-adamantanoato de 1,1'-binafto-2-hidroxi],

2.1

Colocou-se, num Schlenk seco e em atmosfera de azoto o (*S*)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo ((*S*)-BINOL) (17 mmol), previamente seco azeotropicamente com tolueno, 4-dimetilaminopiridina (0,17 mmol), trietilamina (22,1mmol, 3.1 mL) e THF seco (75 mL). Arrefeceu-se a mistura a 0°C e adicionou-se, gota-a-gota, o cloreto de adamantanoilo (17 mmol) dissolvido em 10 mL de THF. No fim da adição deixou-se a mistura à temperatura ambiente até completo desaparecimento do material de partida (o controlo da reacção foi efectuado por cromatografia em camada fina). Após desaparecimento de todo o substrato (30 horas), adicionou-se água destilada e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etilo (3 x 40 mL). As várias fases orgânicas resultantes da extracção foram reunidas e lavadas com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, outra de cloreto de sódio (BRINE) e depois secas com sulfato de sódio anidro. Os solventes voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado numa coluna cromatográfica em sílica gel usando-se como eluente uma mistura de diclorometano / *n*-hexano (3:1). Recolheram-se as fracções pretendidas e os solventes voláteis foram evaporados sob pressão reduzida.



(**2.1**): Rendimento: 82 % (6.21 g, 0.01 mol);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ, ppm: δ 1.38 – 1.45 (m, 8H, CH), 1.53-1.60 (m, 4H, CH), 1.77 (s, 3H, CH), 7.05 (d, *J* = 8 Hz, 1H, OH), 7.30-7.40 (m, 6H, Ar), 7.43-7.52 (m, 1H, Ar), 7.83 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.83 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar), 7.88 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, Ar), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: δ 27.63, 36.20, 38.02, 40.68, 114.29, 118.27, 121.93, 123.00, 123.48, 124.65, 125.65, 126.16, 126.63, 127.41, 127.87, 128.32, 129.05, 130.23, 130.68, 132.16, 133.48, 133.65, 148.36, 151.78, 176.96;

EM (ESI-TOF): 471.1936 (M+Na) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}^+$ 471.1936 (Figura 2.1, Capítulo 2).

5.3.2 Síntese do monofosfite tris[(S)-2'-adamantanoato de 1,1'-binafto-2-ilo] fosfite, 2.3

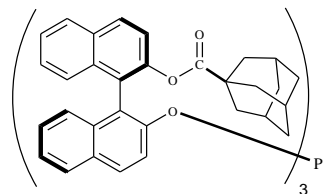
Colocou-se num Schlenk seco e sob atmosfera de azoto, (S) -2'-adamantanoato de 1,1'-binafto-2-hidroxilo, **2.1**, preparado anteriormente (3.41 mmol, 1.53 g), previamente seco azeotropicamente com tolueno, 50 mL de THF, Et_3N (4.09 mmol, 0.6 mL), secos e recentemente destilados, e arrefeceu-se a mistura até aos 0°C. Seguidamente adicionou-se PCl_3 (1.13 mmol, 0.1 mL), gota-a-gota, destilado sob vácuo imediatamente antes de ser utilizado. No fim da adição, colocou-se a reacção à temperatura ambiente até completo desaparecimento do material de partida. O controlo do evoluir da reacção foi efectuado por RMN de ^{31}P através de aliquotas retiradas do meio reaccional, cujo espectro foi apresentado no Capítulo 2, Figura 2.1.

A primeira análise foi efectuada ao fim de 17 horas, em CDCl_3 , obteve-se um sinal a $\delta = 134.5$ ppm e outro a $\delta = 159.3$ ppm, típicos do monofosfite tri-substituído, **2.3** e di-substituído, **2.3a**, respectivamente. Ao fim de 21 horas, o espectro de RMN de ^{31}P , em CDCl_3 , apresentava o sinal a $\delta = 134.5$ ppm e os picos na zona do zero que correspondem a fosfite oxidado. Finalizada a reacção, os solventes foram evaporados a pressão reduzida e adicionada uma pequena quantidade de tolueno de forma a dissolver o fosfite e precipitar os sais de amina formados os quais foram posteriormente retirados por filtração em celite, com um funil de filtração em atmosfera inerte. A concentração do filtrado foi efectuada por evaporação a pressão reduzida, directamente do Schlenk de reacção.

No RMN de ^{31}P deste filtrado, em CDCl_3 , Figura 2.2, Capítulo 2, além do sinal do fosfite a $\delta = 134.5$ ppm, continuava a aparecer uma grande percentagem de fosfite hidrolisado. De forma a confirmar este resultado, efectuou-se o espectro em tolueno deuterado, observando-se agora, além do hidrolisado, novamente, dois sinais um a $\delta = 134.5$ e outro $\delta = 159.3$ ppm. Procedeu-se, de seguida à purificação do produto. Este foi dissolvido numa mistura diclorometano/*n*-hexano (1:1) secos e recentemente destilados, e purificado numa coluna cromatográfica em sílica gel, efectuada em atmosfera de azoto, usando-se como eluente, a mesma mistura, e as diferentes fracções com os produtos **2.3**, **2.3b**,

2.3c e foram recolhidas em Sclenks separados, concentradas sob vácuo e analisadas por RMN de ^{31}P (ver Figura 2.3, capítulo 2) e espectroscopia de massa ESI, obtendo-se o produto **2.3** puro.

(2.3) Rendimento: 38% (594.5 mg, 0.43 mmol)



RMN ^1H (400 MHz, tol.D), δ , ppm: δ 1.28 – 1.39 (m, 36H, CH), 1.59 (s, 9H, CH), 6.75 – 6.78 (m, 6H, Ar), 6.82 – 6.86 (m, 3H, Ar), 6.9 -7.18 (m, 12H, Ar), 7.29 (d, $J = 12$ Hz, 3H, Ar), 7.36 – 7.42 (m, 6H, Ar), 7.57 (t, $J = 8$ Hz, 6H, OArH);

RMN ^{31}P (161 MHz, tol.D), δ , ppm: δ 134.45 (s), (Figura 2.3 ii, Capítulo 2).

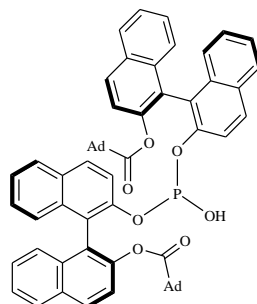
EM (ESI-TOF): 1396.5568 (M+Na) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}^+$ 1396.5549 (Figura 2.5, capítulo 2).

Ponto de fusão: 258 – 263 °C.

Os dados espectroscópicos de RMN e massa estão de acordo com a literatura.¹⁵

Os produtos secundários, resultantes da purificação foram os fosfitos di-substituidos, hidrolisado, **2.3b** e oxidado, **2.3c**.

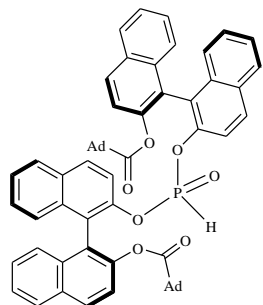
(2.3b)



RMN de ^{31}P (161 MHz), tol.D), δ , ppm = δ = 129.4 8 (s). Ver Figura 2.3 i, capítulo 2.

EM (ESI-TOF): 965.3533 (M+Na) calculado para $\text{C}_{62}\text{H}_{55}\text{O}_7\text{PNa}^+$ 965.3578 (Figura 2.4 i, Capítulo 2).

(2.3c)



RMN de ^{31}P (161 MHz), tol.D), δ , ppm = δ = -1.20 (s), -8.5 (s) (Figura 2.3 iii, Capítulo 2).

EM (ESI-TOF): 965.3514 (M+Na) calculado para $\text{C}_{62}\text{H}_{55}\text{O}_7\text{PNa}^+$ 965.3578 (Figura 2.4 i, Capítulo 2).

5.4 Síntese de complexos metálicos

5.4.1 Procedimento geral para a síntese de complexos de Rh (I) com monofosfitos, 2.7 e 2.8

Pesou-se para um Schlenk, seco, o precursor de ródio $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ e o ligando, e adicionou-se, *via* seringa, CDCl_3 (2mL), em atmosfera de azoto, obtendo-se uma solução amarela. Deixou-se em agitação durante aproximadamente 30 minutos e registou-se o espectro de RMN de ^{31}P . Seguidamente adicionou-se mais 1 equivalente de ligando à solução e voltou-se a registar o espectro de RMN de ^{31}P .

Complexo 2.7A: $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ (7×10^{-3} mmol, 3.3 mg) e ligando **2.3** (7×10^{-3} mmol, 10 mg)

^{31}P RMN (161 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 100.9 (d, $J_{\text{Rh-P}} = 267.3$ Hz) (Figura 2.6 ii, Capítulo 2).

Complexo 2.7B: $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ (7×10^{-3} mmol, 3.3 mg) e ligando **2.3** (14×10^{-3} mmol, 20 mg)

^{31}P RMN (161 MHz, CDCl_3) δ , ppm: δ 100.9 (d, $J_{\text{Rh-P}} = 267.3$ Hz), 132.5 (s) (Figura 2.6 iii, Capítulo 2).

Complexo 2.8A: $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ (6.5×10^{-3} mmol, 3.04 mg) e ligando **2.4** (6.5×10^{-3} mmol, 7.5 mg)

^{31}P RMN (161 MHz, CDCl_3), δ , ppm: δ 105.9 (d, $J_{\text{P-Rh}} = 259.2$ Hz) (Figura 2.7 ii, Capítulo 2).

Complexo 2.8B: $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ (6.5×10^{-3} mmol, 3.04 mg) e ligando **2.4** (13×10^{-3} mmol, 15 mg)

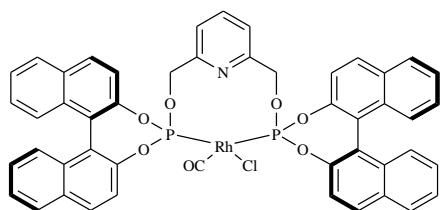
^{31}P RMN (161 MHz, CDCl_3), δ , ppm: δ 104.0 (d, $J_{\text{P-Rh}} = 270.5$ Hz), 132.5 (s) (Figura 2.7 iii, Capítulo 2).

5.4.2. Procedimento geral para a síntese de complexos de Rh (I) modificados com difosfitos, 2.9 e 2.10

O complexo **2.9** foi sintetizado no Grupo de Catálise & Química Fina da UC e gentilmente cedido por Andreia Peixoto.¹⁴

Complexo 2.10

Pesou-se para um Schlenk, seco, o precursor de ródio dímero, $[\text{Rh}-\mu\text{-Cl}(\text{CO})_2]_2$ (19.5×10^{-3} mmol, 7.5 mg) e o ligando **2.6** (39×10^{-3} mmol, 30 mg) e efectuam-se três ciclos de vácuo-azoto. De seguida adicionam-se, *via* seringa, THF (2mL) seco, obtendo-se uma solução amarela, a qual foi mantida em agitação durante 1 hora. Adicionou-se *n*-hexano seco à solução até ficar turva e colocou-se no congelador durante 2 dias. De seguida filtrou-se e secou-se, sob vácuo, o produto amarelo.



(2.10) Rendimento: 68% (24.3 mg, 26×10^{-3} mmol).

RMN ^{31}P (161 MHz, tol.D), δ , ppm: δ 148.62 (dd, $^1J_{\text{Rh-P}} = 289.94$ Hz, $^2J_{\text{P-P}} = 48.59$ Hz), 151.95 (dd, $^1J_{\text{Rh-P}} = 281.03$ Hz, $^2J_{\text{P-P}} = 48.59$ Hz, $^2J_{\text{P-P}} = 46.97$ Hz) (Figura 2.9ii, Capítulo 2).

EM (ESI-TOF): 898.0616 $[(\text{M}^+ - \text{Cl})]$ calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{P}_2\text{Rh}$ 898.0600 (Figura 2.11, Capítulo 2).

IR [KBr, cm^{-1}]: 2008.7 (CO) (Figura 2.10, Capítulo 2).

5.5 Procedimento geral para a hidrogenação catalítica assimétrica do dimetil itaconato (DMI)

Na Figura 5.2 está representado o esquema do reactor e o sistema de gases utilizado nas reacções de hidrogenação.

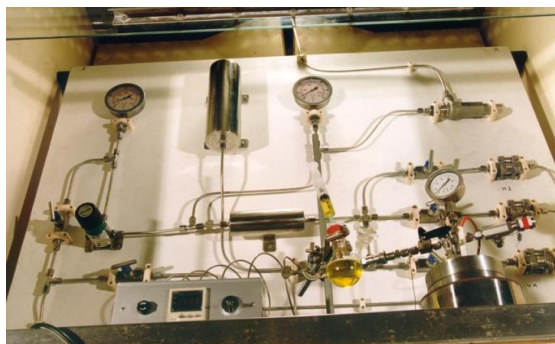


Figura 5.2: Esquema da linha de gases das reacções de hidrogenação.

5 Experimental

No interior do autoclave, dentro de um copo de vidro, colocou-se o precursor de ródio, $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ ou $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ (15.8×10^{-3} mmol) uma barra magnética, e, quando utilizado, o ligando no estado sólido, (**2.3** e **2.4**, 31.6×10^{-3} mmol e **2.5** e **2.6**, 15.8×10^{-3} mmol) desde que seja possível efectuar pesagem para as quantidades estequiométricas necessárias e no final fechou-se o autoclave. Ligou-se o sistema de gases ao reactor mantendo a válvula de ligação fechada e fizeram-se ciclos de evacuação do ar, pelo menos três vezes. Introduziu-se 1mL do solvente da reacção, pela ligação do reactor ao exterior (cânula) com o auxílio de uma seringa, mantendo-se a válvula que liga o reactor ao sistema de gases, fechada e deixou-se em agitação cerca de 30 minutos à temperatura reaccional de 30°C. Preparou-se uma solução de itaconato de dimetilo (1.58 mmol) no solvente da reacção (2 mL), usando técnicas de Schlenk, a qual é adicionada ao reactor *via* cânula. Seguidamente, adicionou-se 1 mL de solvente para lavar a mesma. Posteriormente, iniciou-se um ciclo de evacuação do ar, alternando vácuo com entrada de H_2 , pelo menos três vezes, ficando no final o reactor em vácuo. Abriu-se a válvula de entrada de H_2 e, com ajuda de um manómetro, pressurizou-se o autoclave com a pressão pretendida de H_2 , Figura 5.3.

Ligou-se o sistema de aquecimento ao autoclave e regulou-se a temperatura para 30 °C, usando uma manta de aquecimento e um termopar em contacto com a solução. Finalmente ligou-se a agitação e deu-se início à reacção de hidrogenação.

Os resultados e alterações ao procedimento geral encontram-se resumidos na Tabela 3.1 do Capítulo 3.

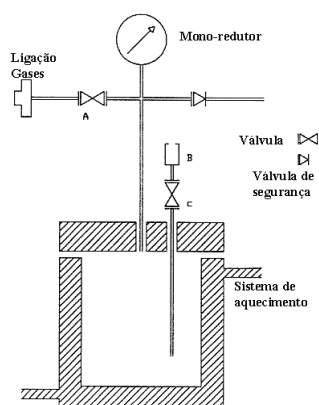


Figura 5.3: Esquema do reactor.

Terminada a reacção, retirou-se a pressão cuidadosamente, iniciando um ciclo de vácuo.

O produto reaccional é analisado por cromatografia gasosa com objectivo de determinar a conversão, sendo, de seguida, concentrado em vácuo. O produto é dissolvido em *n*-hexano, ficando o complexo precipitado, e, de seguida, passado por uma coluna de sílica gel. Sendo a amostra analisada por cromatografia gasosa de forma a determinar o excesso enantiomérico.

Determinação da conversão do dimetil metilsuccinato:

t_r (dimetil metilsuccinato) = 3.4 minutos; t_r (itaconato de dimetilo) = 3.9 minutos

Determinação do excesso enantiomérico do dimetil metilsuccinato:

t_r ((*R*) dimetil metilsuccinato) = 150.9 minutos; t_r ((*S*) dimetil metilsuccinato) = 152.1 minutos;
 t_r (itaconato de dimetilo) = 170.0 minutos.

Referências

-
- ¹ J.J.P. Stewart, *J. Mol. Model.*, **13** (2007) 1173.
- ² <http://www.chemaxon.com/marvin/>
- ³ Mopac 2009, <http://www.openmopac.net>.
- ⁴ A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1993) 799.
- ⁵ A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 1372.
- ⁶ A. Schaefer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **97** (1992) 2571.
- ⁷ a) P.J. Hay, W.R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **82** (1985) 284. b) P.J. Hay, W.R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **82** (1985) 299.
- ⁸ <http://thch.oni-bonn.de/tc/orca/>
- ⁹ <http://avogrado.en.softonic.com/>
- ¹⁰ <http://www.cmbi.ru.nl/molden/>
- ¹¹ Burrows, Hugh D., Pereira, Mariette M., *Química, Síntese e Estrutura*, Escolar Editora, **2006**.
- ¹² <http://www.chem.agilent.com/en-US/Products/Instruments/gc/systems/6890ngc/pages/6890N.aspx>
- ¹³ R.M.B. Carrilho, A.R. Abreu, G. Petöcz, J. Carles Bayón, M.J.S.M. Moreno, L. Kollár, M.M. Pereira, *Chemistry Letters.*, **38** (2009) 844.
- ¹⁴ A. Peixoto, *Desenvolvimento de Novos Catalisadores de Metais de Transição. Catálise de Reações de Carbonilação Conducentes à Obtenção de Produtos de Valor Acrescentado*, Dissertação de Doutoramento, Departamento de Química da Universidade de Coimbra, Portugal (2010).
- ¹⁵ M.T. Reetz, H. Guo, J. Ma, R. Goddard, R.J. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 4136.