

Universidade de Coimbra

**DESENVOLVIMENTO DE NOVOS
CATALISADORES DE METAIS DE TRANSIÇÃO**

**Catálise de reacções de carbonilação conducentes à
obtenção de produtos de valor acrescentado**



Andreia Filipa Ribeiro Oliveira Peixoto

*Dissertação apresentada a provas para a obtenção do grau de
Doutor em Química pela Universidade de Coimbra*

Coimbra 2010

Agradecimentos

As coisas não acontecem por acaso...

Se no dia em que cheguei a Coimbra pela primeira vez, sentia que a estadia seria curta, passados 14 anos, sinto que a minha vida não teria sido a mesma sem o enriquecimento que levo das pessoas com quem convivi, dos amigos que fiz e do espírito científico no qual me envolvi...

E como nada é possível sem esforço, convicção e ajuda de muita gente, não teria chegado aqui sem o companheirismo, a amizade, saber científico e boa disposição de todos os que comigo partilharam estes anos...

...por isso quero agradecer:

em especial à Doutora Mariette Pereira pela orientação científica deste trabalho e por todos estes anos de partilha diária de conhecimentos e convivência pessoal, que contribuíram muito positivamente para chegar ao fim deste longo percurso.

ao Doutor Hugh Burrows pela co-orientação deste trabalho e pela sempre atenciosa forma com que me recebeu sempre que solicitei a sua ajuda.

aos vários anos de colaboração saudável com Doutor Alberto Canelas Pais que permitiram interligar duas áreas muito distintas, mas que tem resultado em vários trabalhos interessantes e que contribuíram muito para o meu enriquecimento pessoal e do meu trabalho no geral.

à Doutora Maria José Moreno, não só pela colaboração conjunta em vários trabalhos científicos mas também pela amizade e boa disposição que transmite e à forma dinamizadora com que contribui para tornar a química ambientalmente sustentável.

ao Juan Carlos pela sempre disponível contribuição científica neste trabalho, quer pessoalmente, quer via telefone, e claro, pela simpatia e boa disposição que sempre nos recebe, sempre, no seu laboratório.

ao Doutor Paulo Abreu e ao Doutor Mário Rosado, à Ângela e à Mirtha pela execução dos cálculos teóricos que permitiram interpretar alguns resultados deste trabalho. Ao Doutor Laszlo Kollár pela experiência e contribuição científica na carbonilação de quinolinas.

ao Doutor Artur Silva pela importante contribuição na caracterização por espectroscopia de RMN de grande parte dos compostos sintetizados neste trabalho.

ao grupo de investigação da Doutora Marisela Reyes, do Departamento de química da Universidade de Los Andes, Venezuela, pela cedência dos diterpenos naturais.

Durante todos estes anos, tive oportunidade de trabalhar com muitas pessoas, algumas que nunca mais vi e outras que são agora grandes amigos. A todos, sem excepção, que comigo trabalharam ao longo destes anos quero agradecer os bons momentos passados e o contributo que deram para a concretização deste trabalho.

Mas, o trabalho sem o carinho, a força e o amor das pessoas mais próximas e mais importantes, não tem o mesmo valor e por isso, como sei que sem vocês nada disto seria possível dedico esta tese

aos meus pais que, para além de estarem sempre presentes, contribuíram para eu aqui chegar com o seu apoio incondicional e com o espírito de familiar que sempre me transmitiram.

e claro ao Duarte porque para além de meu marido é sem dúvida nenhuma o meu maior confidente e meu grande apoio. Parece que finalmente vou contribuir com a minha parte de esposa presente...

As minhas manas Adriana e Inês, uma dedicatória especial porque são também o meu apoio e porque sei que posso contar com elas sempre.

Às minhas verdadeiras amigas de sempre Ana, Guida e Guidinha porque são as pessoas que melhor entendem a minha felicidade por aqui chegar, não só pela forte e amizade que nos une mas porque fizeram parte do meu dia a dia em Coimbra durante muitos anos e são protagonistas das melhores histórias da minha vida... Pelos nossos bons momentos em Coimbra e pela nossa amizade profunda ... que a nossa amizade perdure por bons e longos anos...

Ao Carlos (e Vera) e ao Ruizinho, bons amigos, que comigo convivem diariamente à bons e longos anos...

Aos meus colegas de laboratório mais recentes, em especial ao Artur pelas discussões filosóficas e utópicas... à Ana pela colaboração recente mas muito produtiva, pelo apoio crucial nesta recta final à “mãe científica”, ao Mário pela leitura, à Ângela e à Mirtha pelo empenhamento nos cálculos teóricos, à *Cátia*, à Sara, ao Rui aos *Máritos*... a todos pela forma descontraída como diariamente convivemos e pela boa amizade que construímos.

Aos amigos do 2º andar Raquelinha à Borbina (Ana, obrigado por tudo!!!), à Telma, Pina, Fábio que também fazem parte do meu dia a dia nas conversas profundamente científicas, que contribuíram sempre para o nosso bem estar...

Índice

Capítulo 1	1
Introdução	1
1.1 Carbonilação em processos de Química Fina	1
1.2 Carbonilação catalítica de terpenos e esteróides	14
1.3 Processos catalíticos em reacções sequenciais	21
Referências	26
Capítulo 2	35
Carbonilação de produtos naturais	35
2.1 Hidroformilação de terpenos e esteróides	35
2.1.1 Hidroformilação de derivados de Cauranos	35
2.1.2 Hidroformilação do acetato de (1 <i>R</i>)-(-)-mirtenol	59
2.1.3 Hidroformilação de Esteróides da série 4-acetoxi-colesteno	71
2.2 Aminocarbonilação de iodo-quinolinas catalisadas por complexos de paládio	79
Referências	85
Capítulo 3	89
Reacções sequenciais “<i>in situ</i>” para a síntese de produtos de valor acrescentado	89
3.1 Reacção sequencial “ <i>tandem</i> ” hidroaminometilação	90
3.2 Reacção sequencial “ <i>dominó</i> ” hidroformilação-Strecker de olefinas	93

Conclusão	104
Referências	105
Capítulo 4	107
4.1 Desenvolvimento de novos catalisadores para a optimização da hidroformilação do estireno	107
4.1.1 Síntese de ligandos ditópicos do tipo piridina- <i>bis</i> -BINOL-fosfito	108
4.1.2 Optimização da regioselectividade da reacção de hidroformilação do estireno	114
Conclusão	132
Referências	134
Capítulo 5	137
Experimental	137
5.1 Instrumentação e solventes	137
5.2 Síntese dos Substratos	142
5.3 Reacções de Hidroformilação	148
5.3.1 Hidroformilação do caurenato de metilo 2.4 , grandiflorenato de metilo 2.5 e éter de trimetilsililcaurenol 2.6	150
5.3.2 Hidroformilação do acetato de (1R)-(-)-mirtenilo 2.8 , 3 β -acetoxicolest-4-eno 2.12 e 3 β -acetoxicolest-5-eno 2.13	152
5.3.3 Hidroformilação do 1-dodeceno 3.10c	154
5.4 Carbonilação de 5,7-iodo-8-hidroxiquinolinas 2.17 e 5,7-diiodo-8-benziloxiquinolina 2.19	154
5.5 Reacção sequencial “ <i>tandem</i> ” de hidroaminometilação	157
5.6 Reacção sequencial “ <i>dominô</i> ” hidroformilação-Strecker	158

5.6.1 Síntese de α -aminonitrilos	158
5.6.2 Síntese de α - aminoácidos	160
5.7 Síntese de ligandos	162
Referências	166

Resumo

A reacção de hidroformilação de olefinas catalisada por complexos de ródio permite obter, num só passo, aldeídos que podem ser convertidos, posteriormente ou *in situ*, numa grande diversidade de outros produtos de valor acrescentado com especial interesse no domínio da química fina.

Um dos objectivos fulcrais do trabalho apresentado nesta dissertação centrava-se no desenvolvimento de catalisadores activos e selectivos para promover a carbonilação de produtos naturais, nomeadamente esteróides, terpenos e quinolinas, tendo em vista a preparação de novos compostos com potencial interesse para a indústria farmacêutica e de perfumaria. Os estudos foram iniciados com optimização de sistemas catalíticos para promover a reacção de hidroformilação de diterpenos (extraídos directamente de plantas) utilizando catalisadores de ródio (Rh/CO, Rh/PPh₃ e Rh/P(O-*o*-t-BuC₆H₄)₃). Os sistemas catalíticos seleccionados revelaram ser activos e selectivos para a formação de um par de aldeídos diastereoisoméricos. A diastereosselectividade, apesar de tendencialmente controlada pelo substrato é também dependente do sistema catalítico utilizado. O sistema Rh/CO foi o que conduziu sempre a uma maior diastereosselectividade (~80/20). Os estudos cinéticos realizados, no decorrer das duas primeiras horas de reacção, permitiram estabelecer que o processo de β-eliminação do intermediário metal-σ-alquilo conduz a uma maior a diastereosselectividade e que portanto o catalisador com maior tendência para promover a β-eliminação é também o mais diastereosselectivo. O catalisador Rh/P(O-*o*-t-BuC₆H₄)₃, foi seleccionado para promover a reacção de hidroformilação do monoterpeno acetato de (1R)-(-)-mirtenilo e de 3β-acetoxi-esteróides, uma vez que é conhecida a sua capacidade para promover a hidroformilação de duplas ligações internas e estereoquimicamente mais impedidas. Este sistema catalítico mostrou ser eficaz na transformação das duplas ligações do acetato de (1R)-(-)-mirtenol, obtendo-se uma mistura de aldeídos com

um rendimento de 65% e uma relação diastereoisomérica de 71/28. A reacção de hidroformilação do 3 β -acetoxicolest-4-eno com o mesmo sistema catalítico, permitiu obter conversões e quimiosselectividades >98 % e uma relação diastereoisomérica de 60/40. A caracterização dos aldeídos formados, recorrendo a técnicas de RMN bidimensional completada com estudos de deutérioformilação dos dois substratos permitiu propor o mecanismo das reacções que justifica a formação dos produtos obtidos. Para além da aplicação da reacção de hidroformilação aos produtos naturais referidos anteriormente, era também nosso objectivo promover a funcionalização de quinolinas recorrendo à reacção de carbonilação, tendo em conta as potencialidades destes compostos. A aminocarbonilação da 5,7-diiodo-8-benziloxiquinolina conduziu à formação de carboxamidas e ceto-carboxamidas cuja selectividade depende da pressão de CO usada. Por outro lado, quando se aplicou as condições de aminocarbonilação à 5,7-diiodo-8-hidroxiquinolina verificou-se que a presença do grupo hidroxilo da posição 8 é responsável pela hidrodesiodação do substrato.

Tendo em conta a diversidade de produtos que é possível sintetizar a partir da função aldeído, um outro objectivo deste trabalho consistia em combinar a reacção de hidroformilação com outras reacções, no mesmo vaso de reacção, no sentido de sintetizar novos produtos de valor acrescentado, evitando os isolamentos dos intermediários formados e tornando os processos ambientalmente mais sustentáveis. Neste sentido, efectuou-se uma reacção sequencial “*tandem*” de hidroaminometilação para sintetizar directamente aminas terciárias a partir do caurenato de metilo, tendo-se obtido conversões de 79 % e uma relação diastereoisomérica de 61/39 resultante do processo de hidroformilação. Além disso, recorreu-se à reacção sequencial tipo “*dominó*” para promover “*in situ*” a síntese de α -aminonitrilos derivados do éter de trimetilsililcaurenol e do colest-4-eno e a mistura dos aminonitrilos foi obtida com rendimentos de 65% e 95 %, respectivamente. A reacção sequencial “*dominó*” foi

ainda aplicada à síntese de α -aminoácidos lipídicos partindo de olefinas alquílicas de cadeias variáveis. Em primeiro lugar foi efectuado um estudo sistemático do efeito da estrutura do ligando na regioselectividade do processo para aldeído terminal, tendo-se obtido os melhores resultados com o catalisador Rh/Xantphos, conversões de 98% e regioselectividades para os aldeídos lineares (>95 %) elevadas. Por fim, os α -aminoácidos de cadeias carbonadas variáveis (n= 8-16) foram obtidos por hidrólise ácida dos correspondentes α -aminonitrilos com bons rendimentos (63-92 %). Os foram isolados e caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C e por EM.

Tendo em conta a crescente aplicação da reacção de hidroformilação na preparação de aldeídos enantiomericamente puros, com especial interesse para o desenvolvimento da química fina, continua a ser relevante a procura de novos ligandos, que combinados com as condições de reacção ideais formem sistemas catalíticos mais activos e selectivos. Com base neste importante propósito, um outro objectivo deste trabalho, centrava-se no desenvolvimento de uma estratégia para se sintetizar novos ligandos ditópicos do tipo piridina-*bis*-BINOL-fosfito. O efeito da estrutura do ligando nos complexos de ródio foi avaliado na reacção de hidroformilação do estireno. Foi ainda estudado o efeito da adição de sais de lítio ao catalisador observando-se um aumento de 25% da regioselectividade em alguns casos. Com base nos resultados experimentais obtidos para a reacção de hidroformilação do estireno foi desenvolvido, com um dos sistemas Rh/piridina-*bis*-BINOL-fosfito, um planeamento factorial 2^3 no sentido de racionalizar os efeitos dos factores pressão, temperatura e relação Li/Rh na regioselectividade global do processo e prever as condições óptimas de reacção para obter uma resposta de 100% (regioselectividade para aldeído ramificado). Foram também efectuados estudos de RMN em solução dos complexos e cálculos teóricos de estrutura dos complexos no sentido de interpretar os resultados catalíticos da reacção de hidroformilação obtidos com estes sistemas catalíticos.

Abstract

Olefin hydroformylation is a one-step reaction catalysed by transition metals which permits to obtain aldehydes that can be further converted, subsequently and “*in situ*”, into a diversity of other added value products, with special interest in Fine Chemistry domain.

The key objective of the work presented in this dissertation is centred on the development of active and selective catalysts, in order to promote hydroformylation of natural products, namely, steroids, terpenes and quinolines in sighting the preparation of new potentially interesting compounds for pharmaceutical and cosmetic industry.

For that reason, selection studies on rhodium catalysts (Rh/CO, Rh/PPh₃ and Rh/P(O-*o*-^tBuC₆H₄)₃) were firstly carried out, as well as activity and selectivity optimization of the catalytic systems, on hydroformylation reactions of plant extracted diterpenes. The three systems allowed converting the substrates into two diastereoisomeric aldehydes, with very dependent selectivity upon the used system. Independently of the substrate, the greatest diastereoselectivities (80/20) were obtained with Rh/CO system. From the performed kinetic studies, in the course of the two first reaction hours, was possible to conclude that diastereoselectivity is not only controlled by the substrate structure, but also the β -elimination process that may occurs from the metal- σ -alkyl intermediate.

The Rh/P(O-*o*-^tBuC₆H₄)₃ catalyst was the selected one to promote the hydroformylation reaction of substrates with endocyclic double bonds and sterically crowded, belonging to a monoterpene 3 β -acetoxy type steroids. This catalytic system showed high activity and chemoselectivity for aldehyde formation starting from (1*R*)-(-)-myrtenyl acetate and 3 β -acetoxycolest-4-ene with diastereoisomeric ratio of 71/28 and 60/40, respectively.

The deuteriohydroformylation studies of these two substrates, complemented with full characterisation of the aldehyde mixture obtained in each

case, supported by 2D NMR techniques, allowed the characterization of the products and a reaction mechanism proposed to justify the obtained products. Taking into account the high interest in developing alternative methods for alkoxyquinoline derivatives synthesis, due to its increasing demand (potential biological activity as PDE4 inhibitors and as LED electroluminescent materials), the aminocarbonylation reaction in the presence of a Pd catalyst was applied, as synthetic method for the preparation of carboxamide and keto-carboxamide from 5,7-iodo-8-benzyloxyquinoline. The unprotected 5,7-diiodo-8-hydroxyquinoline underwent dehydroiodination resulting in 8-hydroxyquinoline as the major product. Taking into account the product assortment that is possible to synthesise from the aldehyde organic function, another objective of this dissertation is the report of the combination of hydroformylation reaction with other type reactions in an in situ fashion, with the synthetic purpose of obtaining other added value products, avoiding complicated intermediary product isolations, turning the processes into more environmentally friendly ones. Therefore, “*tandem*” type sequential hydroaminomethylation reactions were performed, to allow the direct synthesis of tertiary amines based on methyl kaurenate with conversions of 79 % to the diastereisomeric aldehydes (61/39), resulting from the hydroformylation process. Besides that, “*domino*” type sequential reactions were also carried out, in order to promote the synthesis of α -aminonitriles derived from trimethylsilylkaurenol ether and colest-4-ene, with 65 and 95 % yield, respectively.

The “*domino*” sequential reaction was still applies to the synthesis of α -aminoacids, starting from several sized alkyl chain olefins. Firstly, a systematic study on the phosphine structure on the terminal aldehyde regioselectivity was carried out, where the best results were obtained with the catalytic system Rh/Xantphos, obtaining conversions of 98% and regioselectivity for the linear aldehyde >95 %. The resulting α -aminonitriles from the “*domino*” sequential hydroformylation-Strecker reactions were isolated and characterised by ^1H and ^{13}C

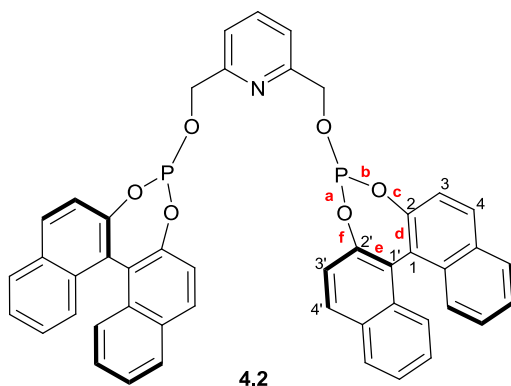
NMR and mass spectrometry techniques. The ending α -aminoacids were finally obtained by acidic hydrolysis of the previous α -aminonitriles in 63-92 % yields.

With the growing interest in the application of the hydroformylation reaction in the preparation of enantiomerically pure aldehydes, with special importance for Fine Chemistry, we consider pertinent the continuous search for new ligands, that when combined with ideal reaction conditions, can form more active and selective catalytic systems. Sighting this purpose, we also developed a strategy to synthesise new ditopic ligands like piridina-*bis*-BINOL-phosphite. The ligand structural effect on the Rh/*bis*-BINOL-phosphite complexes was evaluated in styrene hydroformylation reaction. Lithium salt addition to the catalytic system was also tested, and a 25% increase on regioselectivity was attained in some cases. Based on these experimental results a 2³ factorial design was developed, in a way of rationalizing the effect of factors like pressure, temperature and Li/Rh ratio on the global process regioselectivity in order to predict the optimal reaction conditions, with a lower number of experiments, to obtain an 100% response (regioselectivity for the branched aldehyde). For the interpretation of the catalytic results obtained in the hydroformylation reaction with the Rh/*bis*-BINOL-phosphite complexes, both NMR studies, in solution, and structural theoretical calculations were performed.

Nomenclatura e Abreviaturas

Nomenclatura

Nesta dissertação foram seguidas as recomendações da nomenclatura IUPAC de 1993 para numerar e nomear alguns dos compostos, incluindo as regras dos sistemas policíclicos e anéis fundidos.^a A título de exemplo apresenta-se a numeração adoptada para um dos compostos sintetizados nesta dissertação. Nestes sistemas considera-se que a estrutura parental é sempre atribuída ao anel que contém heteroátomos. Num anel de sete membros como o da figura I com os heteroátomos fósforo e oxigénio, o heteroátomo de menor prioridade surge como sufixo da estrutura parental e o de maior prioridade como prefixo (dioxafosfepin-). A numeração é dada tendo em conta a aproximação do parental (dar prioridade à face na ordem a→b→c, etc) ao outro anel cíclico (2,1-d:1',2'-f).



2,6-bis((1,1'R)-dinaftil[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)metilpiridina

Figura I

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

Abreviaturas

acac	acetilacetona
AcOEt	acetato de etilo
bisbi	2, 2'-bis[(difenilfosfina)metil]-1, 1'-bifenil
Bn	benzilo
cod	ciclo-octadieno
COSY	Correlação espectroscópica homonuclear bidimensional, em RMN
δ	desvio químico em ppm
d	duplete
dd	duplo duplete
bdpp	(S, S)-2,4- <i>bis</i> (difenilfosfina)pentano
chiraphos	(R, R)-2,3- <i>bis</i> (difenilfosfina)butano
cod	ciclooctadieno
DABCO	1,4-diazobicyclo[2,2,2]octano
DEPT	“Distortioless enhancement of NMR by polarization transfer”
DMF	N, N'-dimetilformamida
dppe	1,2- <i>bis</i> (difenilfosfina)etano
dppp	1,3- <i>bis</i> (difenilfosfina)propano
ee	excesso enantiomérico
EM	Espectrometria de massa
EM-EI	Ionização por impacto electrónico
FAB	Ionização por bombardeamento de átomos rápidos
ESI	Ionização por <i>electrospray</i>
GC	Cromatografia gasosa
GC-MS	Cromatografia acoplada a espectrometria de massa

HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, em RMN bidimensional (detecção inversa)
HSQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, em RMN bidimensional (detecção inversa).
IUPAC	União Internacional de Química Pura Aplicada
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	multiplete
m/z	relação massa:carga
M ⁺ e (M+H)	Ião molecular; ião molecular protonado
NOESY	Efeito nuclear de Overhauser, bidimensional
nbd-	norbonadieno
PDE4	phosphodiesterase type 4
Ph	fenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
P(O- <i>o</i> - ^t BuC ₆ H ₄) ₃	tris (<i>o</i> - <i>tert</i> -butilfenil)fosfito
Ppm	partes por milhão
Rh	ródio
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de próton
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN ³¹ P	Ressonância magnética nuclear de fósforo
THF	tetra-hidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UC-P2*	Ligando bidentado da Union Carbide
xantphos	9,9-dimetil-4,6-bis(difenilfosfino)xantheno

Capítulo 1

Introdução

1.1 Carbonilação em processos de Química Fina

O objecto da Química Fina centra-se na síntese, em pequena escala, de moléculas poli-funcionalizadas com estereoquímica complexa e com utilização específica, que no final do processo adquirem um elevado valor acrescentado (<1000 toneladas por ano). São exemplos deste tipo de compostos, intermediários para a síntese total de fármacos, pesticidas, fragrâncias, corantes e diversos aditivos alimentares, Figura 1.1.¹⁻⁵

A produção industrial de produtos de Química Fina envolve múltiplos passos que, até à última década, se centravam em processos estequiométricos com elevada produção de resíduos, nomeadamente subprodutos, solventes e reagentes. Actualmente, o principal desafio da investigação no âmbito da química fina, centra-se na procura de processos mais selectivos e ambientalmente sustentáveis mas que ao mesmo tempo sejam também economicamente viáveis.

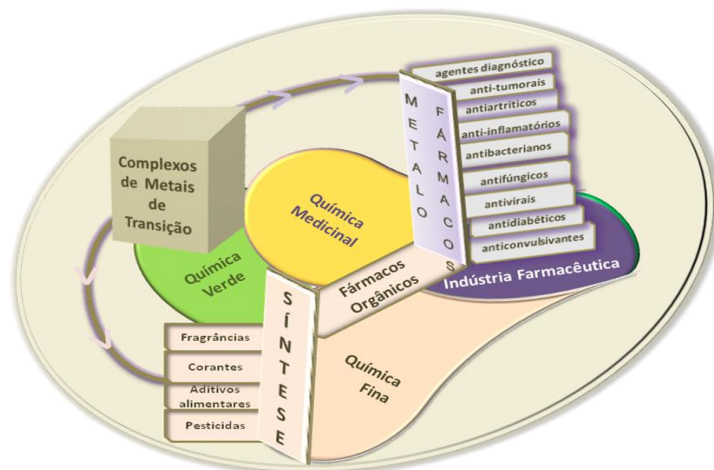


Figura 1.1 - Contextualização dos complexos de metais de transição como catalisadores, no âmbito da Química Fina e Química Verde evidenciando as inter-relações destes domínios.⁴

A implementação destas novas estratégias sintéticas baseia-se no conceito de economia atômica e nos princípios de química verde introduzidos por Trost, em 1991,^{6,7} que considerou que no *design* de qualquer reacção química a maioria dos átomos dos reagentes deve ser incorporada nos produtos finais. Efectuando uma análise destes princípios em termos de factor E ($E = \text{massa de produtos secundários} / \text{massa do produto desejado}$, em kg) observa-se claramente que este factor aumenta consideravelmente com a especificação da indústria química envolvida, Tabela 1.1.

O recurso à utilização de complexos de metais de transição como catalisadores (homogéneos ou heterogéneos) assim como a selecção de matérias-primas renováveis e solventes alternativos/reacções sem solvente têm contribuído muito para que os processos de química fina também melhorem significativamente as suas performances em termos de *factor E*, Figura 1.1.⁸

Salienta-se que na literatura recente existem já exemplos de utilização de catalisadores metálicos^{5,8-12} na síntese total de moléculas com estruturas

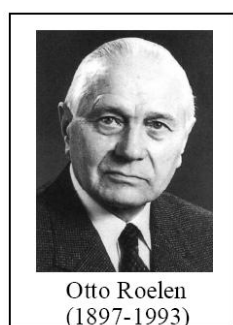
complexas, obtidas num número mais reduzido de passos, com elevada selectividade e produzindo uma menor quantidade de resíduos.

Tabela 1.1 Factor-*E* em diferentes tipos de indústria¹³

Tipo de Indústria	Produção (ton/ano)	Factor- <i>E</i> ^a
Refinarias de Petróleo	Dezenas de milhões	0,1
Química Pesada	Centenas de milhares	1 a 5
Química Fina	Milhares	5 a 50
Química Farmacêutica	Centenas	25 a 100

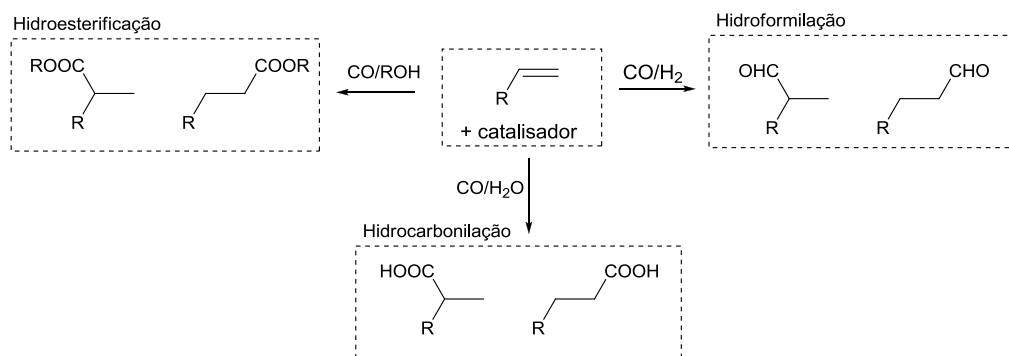
^a *E* = massa de produtos secundários / massa do produto desejado, em kg

Neste contexto, as reacções catalíticas de carbonilação de olefinas,¹⁴ utilizando CO como reagente, são um bom exemplo de síntese ambientalmente sustentável de aldeídos, se a reacção for efectuada na presença de hidrogénio (hidroformilação); ácidos, se a reacção for efectuada na presença de água (hidrocarbonilação); ésteres, se a reacção for efectuada na presença de álcoois (hidroesterificação), Esquema 1.1.¹⁴



A reacção de hidroformilação, que foi o primeiro exemplo deste tipo de reacções, foi descoberta acidentalmente por Otto Roelen^{15,16} em 1938, e é actualmente um dos processos de catálise homogénea com maior aplicação a nível industrial.¹⁷⁻²¹ Este processo catalítico consiste na adição formal de um grupo formilo (CHO) e um átomo de hidrogénio ao sistema π da dupla ligação (C=C), recorrendo à mistura de gases de síntese CO e H₂, para produzir aldeídos lineares ou ramificados, com mais um átomo de carbono do que o composto original, Esquema 1.1.^{22,23} Como uma reacção de adição pura, em que toda a matéria-prima é incorporada nos produtos,

a reacção de hidroformilação cumpre todos os requisitos de um processo com 100 % de economia atómica.^{6,7}



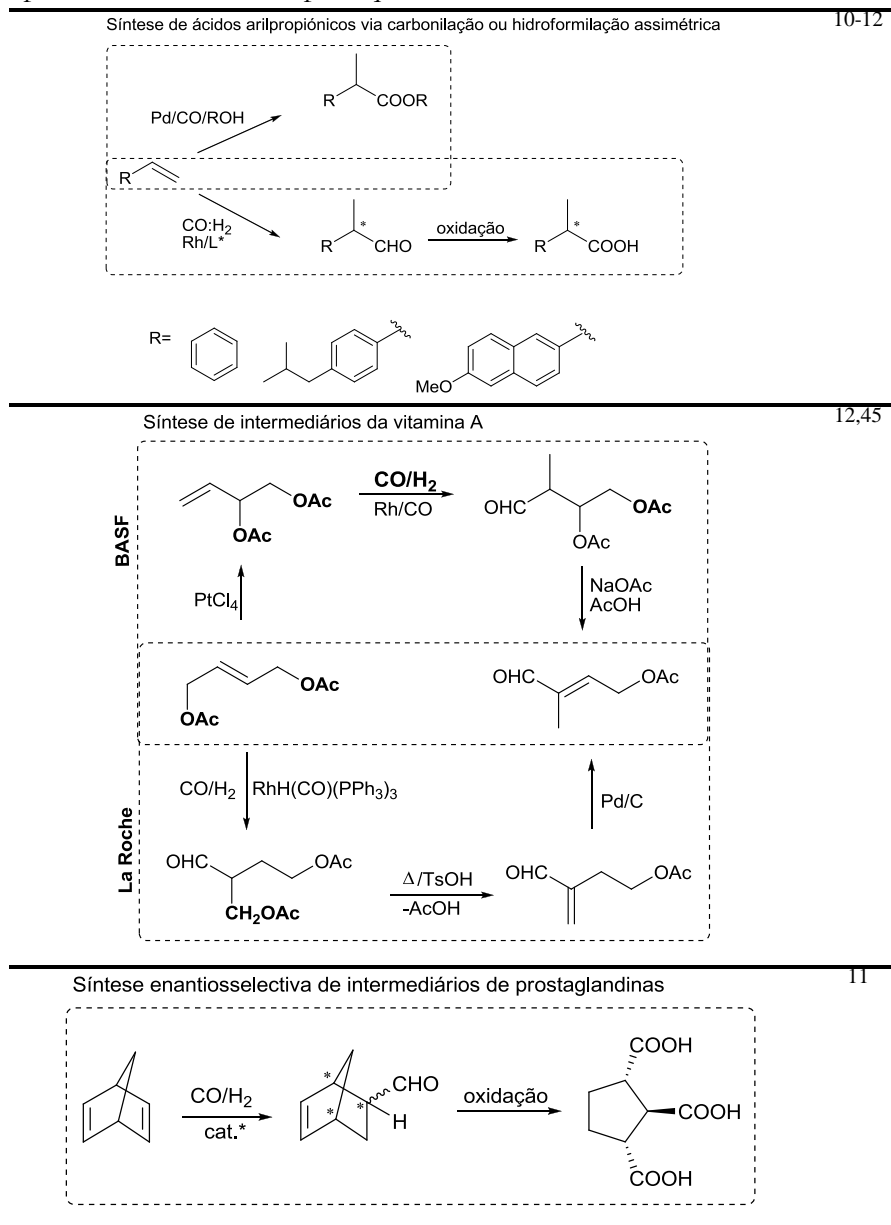
Esquema 1.1

Está bem estabelecido que actualmente, são produzidos mais de 9 milhões de toneladas por ano, dos chamados produtos-oxo, número esse que continua com tendência para aumentar. A maioria dos aldeídos produzidos são posteriormente hidrogenados a álcoois, oxidados a ácidos carboxílicos ou convertidos através de adição aldólica em produtos de condensação.²⁴ Estes produtos podem ser posteriormente usados para produzir plásticos, detergentes, surfactantes, solventes, lubrificantes ou mesmo outros produtos químicos intermediários.^{25,26} Uma grande parte destes produtos-oxo baseia-se na hidroformilação do propeno que é facilmente obtido como fracção do processo de “*steam-cracking*” (ou pirólise da mistura de hidrocarbonetos). Os produtos da hidroformilação, os isómeros *n*-butanal e o 2-metilpropanal, são intermediários importantes para a produção de ésteres acrílicos.²⁰ Os exemplos acabados de referir evidenciam bem que, no passado, esta reacção era essencialmente aplicada ao desenvolvimento de produtos do foro da química de grande escala.²⁵ Contudo, é importante salientar que a substituição do cobalto pelo ródio, assim como a utilização de complexos de ligandos quirais bidentados contribuiu muito para que a hidroformilação

também seja hoje uma potencial ferramenta sintética para preparar, num só passo, aldeídos enantiomericamente puros a partir de olefinas.^{11,27-31} A hidroformilação assimétrica de compostos vinil-aromáticos é um bom exemplo disso uma vez que pode constituir uma via alternativa para a síntese de ácidos 2-arilpropanóicos (por oxidação dos correspondentes aldeídos), enantiomericamente puros,³² que são uma família de agentes anti-inflamatórios não esteroideais com elevado interesse para a indústria farmacêutica. Neste âmbito, apresentam-se na tabela 1.2 alguns exemplos do recurso à reacção de hidroformilação na preparação de fármacos/precursosos já utilizados ou com potencialidades de aplicação na indústria de química fina.

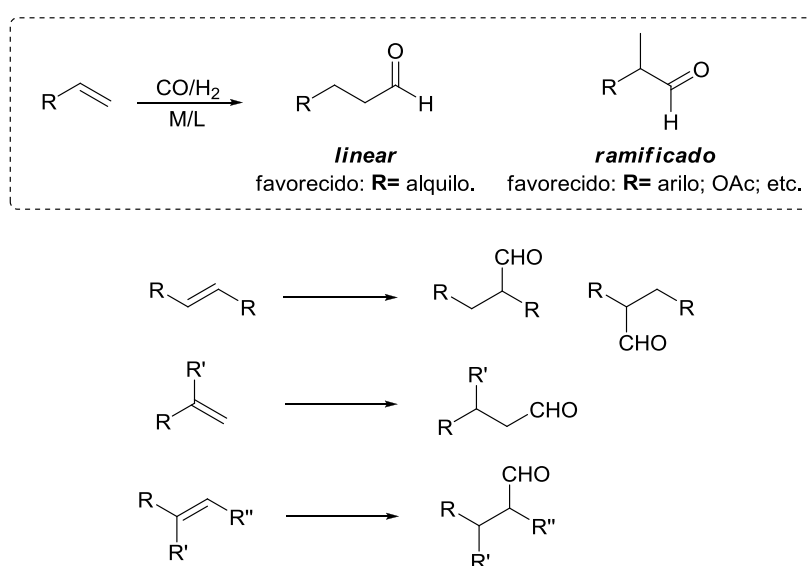
Contudo, para que a reacção de hidroformilação assimétrica seja mesmo uma alternativa para a preparação de compostos do foro da química fina continua a ser muito relevante modular a actividade, quimio-, regio- e estereosselectividade dos sistemas catalíticos.^{17,18,21-23,25,27,33-36} No que respeita à quimiosselectividade para aldeídos podemos considerar que o problema está resolvido, uma vez que com a substituição dos catalisadores de cobalto, $\text{CoH}(\text{CO})_n$, pelos de ródio modificados com fosfinas tipo $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, descrita pela primeira vez por Wilkinson,³⁷ originou processos com quimiosselectividades próximas dos 100%.^{22,38-42} Esta descoberta, com a qual Wilkinson foi galardoado com o prémio Nobel em 1973, foi um verdadeiro marco histórico no domínio da catálise homogénea, suscitando um interesse crescente da comunidade científica para uma nova área da química centrada na síntese de ligandos de fósforo e respectivos complexos metálicos.^{37,43,44} Já no que concerne à regiosselectividade e especialmente à enantiosselectividade um longo caminho foi percorrido, mas ainda continua a ser um grande desafio para os químicos da actualidade contribuir para o desenvolvimento de novos catalisadores mais selectivos, sendo também este um dos objectivos centrais dos estudos apresentados nesta dissertação.

Tabela 1.2: Contribuição da carbonilação na síntese de precursores/fármacos para química fina industrial



Deste modo, o interesse pelo desenvolvimento de métodos de síntese de novos ligandos bidentados de fósforo com “bite angles” e parâmetro θ diversificados, capazes de modular a actividade e selectividade destes catalisadores, tem

aumentado significativamente.²⁵ O *design* e síntese de novos ligandos de fósforo tem-se centrado em duas estratégias distintas: i) desenvolver ligandos para processos catalíticos com regioselectividade elevada para a formação preferencial de aldeídos lineares; ii) desenvolver ligandos quirais que conduzam à formação preferencial do aldeído ramificado com concomitante criação de um novo centro quiral na molécula, Esquema 1.2.



Esquema 1.2

Importa salientar que a regioselectividade e a actividade da reacção de hidroformilação de alkenos não é só dependente do efeito electrónico e estereoquímico do ligando mas pode também ser afectada por efeitos estereoquímicos e electrónicos inerentes à própria estrutura do substrato, Esquema 1.2.²⁵

Há estudos que evidenciam que olefinas com substituintes -R- electronegativos ou arilo favorecem a formação do aldeído ramificado, obtendo-se mesmo em alguns casos valores próximos de 100 %, devido à estabilização do intermediário σ -

alquilo por efeito indutivo e/ou de ressonância.^{25,46,47} Há também evidências de que com alcenos 1,1-disubstituídos e trisubstituídos se forma apenas o regioisómero terminal, evitando a formação de um carbono quaternário, tal como postulado por Keuleman,⁴⁸ Esquema 1.2.

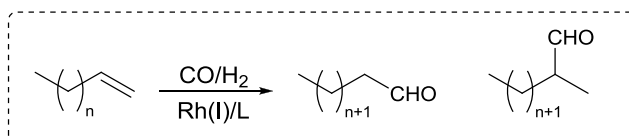
Por outro lado, na reacção de hidroformilação catalítica de olefinas alquílicas terminais há maior tendência para a formação do aldeído linear, mas a percentagem de regioisómeros pode não só ser otimizada pela estrutura dos ligandos coordenados ao metal mas também pelas condições de reacção, nomeadamente, pressão de gás de síntese e temperatura. Na Tabela 1.3 encontram-se sumariados alguns dos ligandos, descritos na literatura, do tipo fosfina e fosfito bidentados, que quando complexados com Rh(I) originaram catalisadores com regiosselectividade preferencial para a formação de aldeído linear, na reacção de hidroformilação de olefinas alquílicas.⁴⁹⁻⁵⁵

Destes exemplos seleccionados da literatura pode concluir-se que a utilização de fosfinas bidentadas com “*bite angles*” próximos de 110°, descritas por Devon (BISBI **1.3**), por Herrmann (**1.7**) e por van Leeuwen (difosfinas derivadas do Xanteno **1.4** e **1.5**), permitiu um aumento muito significativo na regiosselectividade para o aldeído linear.

Na tentativa de explicar os resultados, van Leeuwen^{49,55,56} atribuiu esta elevada regiosselectividade a uma coordenação preferencial do ligando bidentado ao metal numa posição equatorial-equatorial, resultante do aumento do impedimento estereoquímico em torno do centro metálico que desfavorece a formação do complexo σ -alquilo ramificado.

Por outro lado, ligandos com “*bite angles*” próximos de 90° e que formam preferencialmente complexos de ródio com coordenação axial-equatorial, apresentam menor impedimento estereoquímico em torno do centro metálico permitindo a formação dos dois intermediários σ -alquilo-ramificado e σ -alquilo-linear. Por este motivo estes sistemas catalíticos, apresentam em geral, regiosselectividades para o aldeído linear mais baixas, Esquema 1.3.⁵⁷

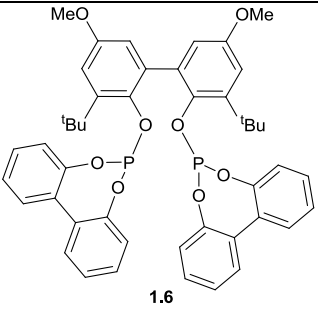
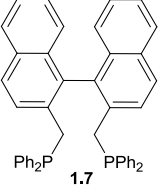
Table 1.3: Hidroformilação de alcenos lineares terminais catalisada por complexos de Rh(I) com ligandos bidentados fosfina ou fosfito



Ligando	Olefinas alquílicas	"bite angle"	l/r	Ref
 1.1	1-hexeno	78	2,6	58
 1.2	1-hexeno	~90	4	59
 1.3	1-hexeno	112	66	50,53
 1.4	1-octeno	111,4	53	49,57
 1.5	1-octeno	114,2	69	49,57

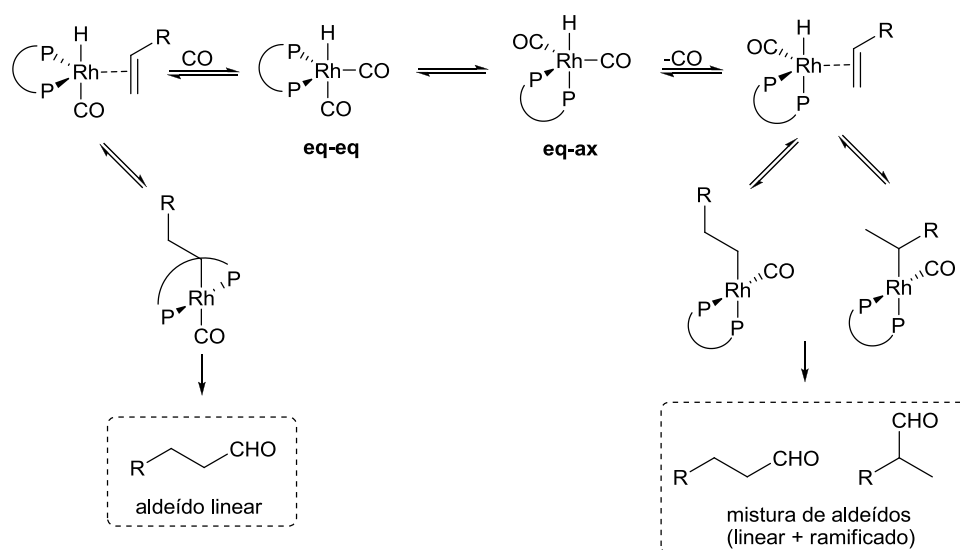
(continua)

(continuação)

Ligando	Olefinas alquílicas	“bite angle”	l/r	Ref
 1.6	1-alceno	--	40	60
 1.7	1-penteno	112	49	61-63

Há também na literatura exemplos de ligandos do tipo *bis*-fosfito, BIPHEPHOS (**1.6**) desenvolvidos, em primeiro lugar, por Billig⁵² que também apresentam “bite angles” próximos de 110° e que originaram sistemas catalíticos com elevada actividade e regiosselectividade para o aldeído linear.

O recurso à reacção de hidroformilação na síntese regiosselectiva de aldeídos ramificados e enantiomericamente puros continua a ser objecto de interesse quer a nível académico quer industrial como é bem patente pelo elevado número publicações neste domínio.^{17,21,22,27,31,58,64,65}

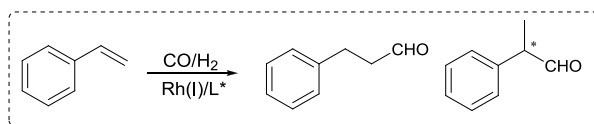


Esquema 1.3

Pode mesmo considerar-se que a versão assimétrica da reacção de hidroformilação de olefinas constituiu uma das estratégias sintéticas mais simples para a síntese de aldeídos opticamente puros,^{2,11,12,21,27,66} que são também intermediários versáteis para a síntese de compostos biologicamente activos ou para a preparação de “*chiral building blocks*”^{2,5,11,12,17,21,22,26,27,31,58,64,65,67} com interesse para a preparação de fármacos ou seus intermediários, Tabela 1.2. De entre os vários substratos salienta-se a hidroformilação assimétrica do estireno, seleccionado como exemplo, por ser um dos temas do estudo apresentado nesta dissertação.⁶⁸⁻⁷¹

Na Tabela 1.4 apresenta-se uma resenha histórica retirada da literatura dos ligandos quirais que consideramos mais relevantes para formar complexos de Rh(I) capazes de catalisar a reacção de hidroformilação do estireno com elevada actividade e com regio- e enantioselectividades aceitáveis mas claramente dependentes das condições de reacção e da estrutura dos ligandos quirais.

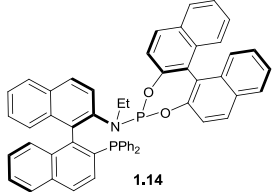
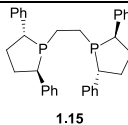
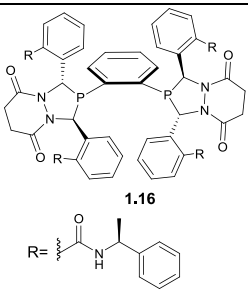
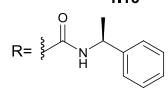
Tabela 1.4: Hidroformilação do estireno catalisada por complexos de Rh(I) com ligandos de fósforo bidentados quirais



Entr.	Ligando	Regio. % (ald. ramif.)	ee (%)	Ref.
1	 1.8	94	58	72
2	 1.9	95	60-76	83
3	 1.10	98	90	73
4	 1.11	92	86	74,75
5	 1.12	98	93	27,76,77
6	 1.13	91	95	69,70,78

(continua)

(continuação)

Entr.	Ligando	Regio. % (ald. ramif.)	ee (%)	Ref.
7	 1.14	89	99	79
8	 1.15	98	94	31,65
9	 1.16 R= 	97	89	31,80,81

Nos primeiros estudos da reacção de hidroformilação assimétrica do estireno foram utilizados complexos de ródio de difosfinas alquílicas quirais, com estruturas diversificadas, mas os excessos enantioméricos obtidos foram sempre inferiores a 50 %, (diop, chiraphos)^{58,72,82}, tendo-se obtido os melhores resultados com o sistema otimizado Rh/bdpp **1.8**, (58 % de ee, Tabela 1.4, entrada 1).⁷² Posteriormente com o desenvolvimento de sistemas catalíticos de ródio coordenado com ligandos derivados de ferroceniletildifosfinas **1.9** mostraram ser mais enantioselectivos (60-76 % ee) do que os anteriores complexos de ródio/difosfinas, mas salienta-se que as actividades eram baixas (Tabela 1.4, entrada 2).⁸³ Nas últimas décadas, surgiram novos tipos de ligandos quirais, tipo difosfito^{28,73,74,76,77,84,85} (Tabela 1.4, entrada 3-5), fosfina-fosfito^{70,78,86,87} (Tabela 1.4, entrada 6 e 7) e diazo-fosfolanos^{31,65,80,81,88,89} (Tabela 1.4, entrada 8 e 9) que devido

às boas actividades e selectividades (ee > 90%) observadas abriram de novo as perspectivas de aplicação desta reacção na síntese industrial de ácidos arilpropanóicos enantiomericamente puros. Contudo, salienta-se que a elevada actividade associada a regio-/enantioselectividade com valores superiores a 95 %, nos três aspectos, ainda não foi atingida e continua a ser um tema de interesse de vários grupos de investigação e foi por isso também, um dos temas seleccionado para os nossos estudos.

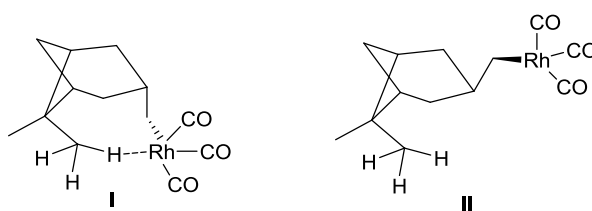
1.2 Carbonilação catalítica de terpenos e esteróides

A hidroformilação diastereosselectiva¹⁷ de produtos naturais, nomeadamente de terpenos^{67,90-113} e esteróides,¹¹³⁻¹¹⁹ tem contribuído significativamente para a preparação de aldeídos quirais, ou de seus derivados, que podem ser importantes “*building blocks*” para a síntese de produtos do foro da Química Fina.^{67,98,120,121} Este processo permite aumentar o número de centros estereogénicos na molécula,¹²² tendo como vantagem, não requerer o uso de catalisadores quirais, já que a natureza diastereoisomérica dos estados de transição pode ser controlada pela quiralidade do substrato.^{22,23}

A funcionalização de terpenos, de origem natural, *via* reacção de hidroformilação representa uma forma de valorização destes produtos, com especial relevância para indústria farmacêutica, de perfumaria e cosmética devido às suas propriedades organolépticas e à actividade farmacológica já revelada por muitos deles.¹²³⁻¹³³

Na Tabela 1.5 apresentam-se alguns exemplos, seleccionados da literatura, de aplicação da reacção de carbonilação diastereosselectiva a terpenos naturais de estruturas diversificadas.^{112,134,135} São múltiplos os trabalhos que descrevem estudos de aplicação da reacção de hidroformilação a monoterpenos bicíclicos do tipo α -

e β -pineno recorrendo a catalisadores e/ou condições de reacção muito diversificadas. Nos estudos onde foi utilizado o β -pineno como substrato os autores observaram que a diastereosselectividade dos processos catalíticos dependia muito do tipo de catalisador utilizado, uma vez que a percentagem de aldeído maioritário pode resultar de um controlo termodinâmico ou cinético (Tabela 1.5 entradas 1 e 2). Os autores interpretaram a formação do aldeído *cis* em relação à ponte dimetilpropilideno (menos estável termodinamicamente) com base numa possível interacção entre um dos hidrogénios do grupo metilo da ponte e os centros metálicos mais electrofílicos, Esquema 1.4.^{97,99,113}



Esquema 1.4

Mais recentemente foram desenvolvidos estudos de DFT¹⁰⁴ que corroboraram esta hipótese, uma vez que a energia de activação da espécie intermediária diastereoisomérica I é mais baixa do que a energia de activação da espécie II quando se utiliza apenas o sistema Rh/CO (mais electrofílico) e portanto o produto maioritário obtido resulta nestes casos essencialmente do controlo cinético do processo, Esquema 1.4.

Por outro lado, em todos os estudos de hidroformilação do canfeno^{96,97,99,109} observou-se uma baixa diastereosselectividade, independentemente do sistemas catalítico e/ou das condições de reacção, que resulta de uma menor diferenciação das duas faces diastereotópicas da dupla ligação C-C (Tabela 1.5, entrada 3).

Tabela 1.5: Hidroformilação de terpenos catalisada por complexos de metais de transição

1	<p>β-pineno</p> <p>98 %</p> <p>L= dppe, dppp, dppb</p>	97,99,136
2	<p>L= fosfinas</p> <p>60-85 %</p>	97,99,136
3	<p>canfeno</p> <p>50-60 %</p>	96,97
4	<p>40 % 1.17</p> <p>1.18</p> <p>1.19</p>	111
5	<p>limoneno</p> <p>100 % 1.20</p>	97,109,137
6	<p>74 % 1.21</p> <p>mirreno</p> <p>1.22a</p> <p>1.22b</p> <p>17 % 1.21</p> <p>77 %</p>	95

Os primeiros estudos em reacções de hidroformilação do (1R)-(-)-mirtenol foram realizados por Kalck¹¹¹ que utilizou o sistema catalítico Rh/P(OPh)₃ a uma temperatura de 80 °C e de 100 bar de pressão de uma mistura CO/H₂ (1:1). Após reacção obteve 40 % do aldeído **1.17** com estereoquímica *trans* à ponte isopropilideno, e 9 % do aldeído **1.18**, resultante exclusivamente do enol formado após isomerização da dupla ligação carbono-carbono (Tabela 1.5, entrada 4). Salienta-se que após purificação da mistura de reacção em coluna de gel de sílica o autor isolou o composto **1.19**, resultante da hemiacetilização do hidroxialdeído. Uma descrição mais detalhada será apresentada aquando da interpretação dos resultados na secção 2.1.2 desta dissertação.

Surpreendentemente, na reacção de hidroformilação do limoneno^{97,109,137} com sistemas catalíticos de Pt/Sn e na presença de fosfinas, os autores observaram a formação do álcool bicíclico **1.20**, resultante do envolvimento de uma reacção sequencial auto-tandem ciclocarbonilação-hidrogenação do grupo carbonilo (Tabela 1.5, entrada 5).

Um outro exemplo paradigmático resultou do estudo de hidroformilação do mirceno descrito por Bayón,⁹⁵ onde se isolaram e caracterizaram diferentes misturas de produtos consoante o sistema catalítico utilizado. Na Tabela 1.5 (entrada 6) seleccionaram-se apenas dois exemplos a título ilustrativo. Quando a reacção foi efectuada com o sistema catalítico Rh/BISBI, os autores observaram a formação da mistura de aldeídos *cis/trans* **1.22a/1.22b** com rendimento de 77 %, enquanto que com o sistema Pt/Sn/PPh₃ os autores isolaram o aldeído **1.21** com 74 %. No primeiro caso os autores interpretaram o resultado da obtenção maioritária da mistura dos isómeros com base na estabilização do intermediário ródio- σ -alquilo ramificado *via* formação de um intermediário π -alilo. Por outro lado, quando o mirceno foi submetido à reacção de hidroformilação com o catalisador Pt/Sn/PPh₃ com maior impedimento estereoquímico, do que o anterior, formou-se exclusivamente o aldeído **1.21** resultante da formação do complexo ródio- σ -alquilo no carbono terminal.

Salienta-se que o desenvolvimento de sistemas catalíticos activos e selectivos para promover a hidroformilação de mono e diterpenos foi também um dos objectivos deste trabalho, inserido num projecto, CYTED-V9, mais global de carbonilação diastereosselectiva de produtos naturais que envolvia grupos de investigação de vários países Ibero-Americanos.

Um outro exemplo relevante para aplicação de reacções de carbonilação catalisada por complexos de metais de transição, como verdadeiro método sintético, para obter produtos com especial interesse para a indústria farmacêutica, centra-se na utilização de moléculas de esteróide como substratos.^{118,138} Alguns exemplos de reacções diastereosselectivas aplicadas a várias famílias de esteróides encontram-se na Tabela 1.6.

Os primeiros autores a estudar a reacção de hidroformilação de esteróides do tipo Δ^5 -androsteno, utilizando sistemas catalíticos de cobalto, foram Pike e Popper.^{119,147} No entanto, devido às condições de reacção drásticas que estes catalisadores envolvem, todas as tentativas resultaram na formação do produto de redução do aldeído ao correspondente álcool. Em todos os casos, observou-se formação de 50 a 60 % dos produtos 6α -hidroximetilpregnanos (Tabela 1.6, entrada 1). Mais tarde Töros¹³⁹ desenvolveu um sistema catalítico activo para promover a reacção de hidroformilação de derivados de esteróide com a dupla ligação na posição Δ^{16} , tais como o (20R)- $3\beta,20\beta$ -hidroxi-pregna-5,16-dieno, com menor impedimento esteroquímico que a anterior. Este sistema catalítico de Rh/PBu₃ originou a formação de **1.23** com exclusiva regio- para a posição 16 e com 80 % de diastereosselectividade para o isómero resultante da aproximação do catalisador pela face- α menos impedida (Tabela 1.6, entrada 2).

Kóllar^{140,141} estendeu os estudos à reacção de hidroformilação de esteróides com a dupla ligação fora do anel esteroideal, nomeadamente a 3-vinil-estrona que foi regioselectivamente hidroformilada ao aldeído ramificado **1.24** com

regiosselectividades superiores a 90 % e diastereoselectividades elevadas (88 %). O autor obteve resultados semelhantes com o sistema catalítico Rh/PPh₃ ou com catalisadores quirais, Rh/CHIRAPHOS, o que indica que o controlo da diastereoselectividade é essencialmente realizado pelo substrato (Tabela 1.6, entrada 3).

Em 2001, Pereira¹¹⁴ *et al.* descreveu pela primeira vez um sistema catalítico eficaz para promover a reacção de hidroformilação da dupla ligação interna na posição Δ^4 da série androsteno, utilizando o catalisador Rh/P(*o*-(^tBuPh)₃). Os autores obtiveram conversões superiores a 85 % e diastereoselectividade para o aldeído resultante do ataque do catalisador pela face- β de 68 % (Tabela 1.6, entrada 4). Estes resultados corroboram as observações feitas anteriormente por van Leeuwen relativamente à elevada actividade de complexos de ródio com ligandos muito volumosos, nomeadamente tris-*o-tert*-butilfenilfosfite, para promover a hidroformilação de olefinas internas.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Ainda no âmbito da carbonilação de esteróides destaca-se o trabalho desenvolvido por Nagy^{116,145,146} e por Kóllar,^{14,118} nomeadamente na alcoxicarbonilação, hidroaminometilação e amidocarbonilação de várias moléculas de esteróides (Tabela 1.6, entradas 5 e 6).

Assim, através dos exemplos seleccionados, podemos constatar que existem já inúmeras aplicações de reacções de carbonilação de produtos naturais que permitem não só a sua funcionalização mas também, em alguns casos, promover a sua actividade biológica.

Tabela 1.6: Hidroformilação e carbonilação de esteróides catalisada por complexos de metais de transição

1	<p> $\xrightarrow[\text{Co}_2(\text{CO})_8]{\text{CO}/\text{H}_2}$ </p> <p>53 %</p>	119,147
2	<p> $\xrightarrow[\text{Rh}/\text{PBu}_3]{\text{CO}/\text{H}_2}$ </p> <p>80 % 1.23</p>	139
3	<p> $\xrightarrow[\text{Rh}/\text{fosfina}]{\text{CO}/\text{H}_2}$ </p> <p>88 % 1.24</p>	140,141
4	<p> $\xrightarrow[\text{Rh}/\text{P}(\text{o}-\text{OBuPh})_3]{\text{CO}/\text{H}_2}$ </p> <p>68 %</p>	114
5	<p> $\xrightarrow[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]{\text{CO}/\text{ROH}}$ </p> <p>R= Me, Et, ⁱPr, ^tBu</p> <p>69-94 %</p>	116,148
6	<p> $\xrightarrow[\text{Rh}/\text{Co}]{\text{CO}/\text{H}_2/\text{RCONH}_2}$ </p> <p>R= Me, Ph, CH₂Ph</p> <p>62-71 %</p>	145,146
7	<p> $\xrightarrow[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3]{\text{CO}/\text{RR}'\text{NH}}$ </p> <p>R'= ^tBu, AlaOMe</p> <p>82 %</p>	149-151

1.3 Processos catalíticos em reacções sequenciais

A função aldeído faz dos produtos da reacção de hidroformilação precursores ideais para promover subsequentes reacções que envolvam a formação de novas ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo. Estas inúmeras transformações podem ser obtidas com recurso a processos sequenciais, *in situ*, que são também mais económicos e ambientalmente sustentáveis.^{152,153}

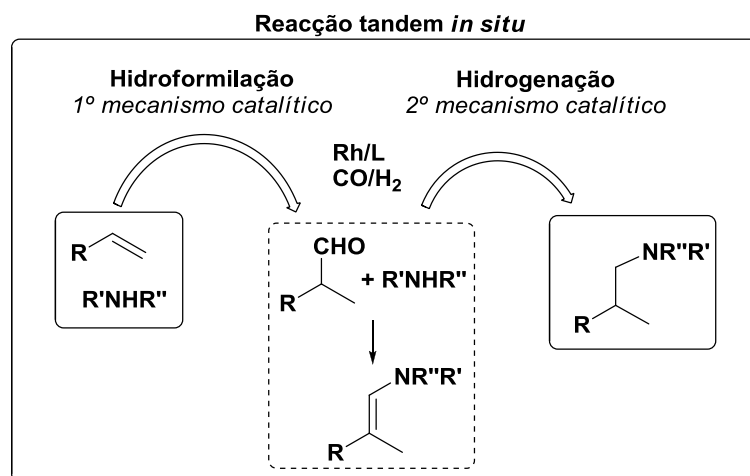
A realização de múltiplas transformações no mesmo vaso de reacção pode pois constituir uma nova aproximação para promover processos com elevada eficiência e economia de atómica.¹⁵⁴ Estas reacções designadas por *tandem*, *dominó*, ou *cascata*,¹⁵⁵ consoante a utilização de um ou mais catalisadores, envolvendo um ou mais mecanismos são actualmente uma das áreas de investigação tanto laboratórios de Universidades como na indústria. De entre as várias reacções sequenciais que são realizadas no mesmo vaso de reacção, as catalisadas por metais de transição, atingiram um papel crucial na química sintética, principalmente devido à diversidade de transformações que permitem efectuar.¹⁵⁴⁻

¹⁶⁰ De entre elas dar-se-á especial ênfase às reacções *tandem* e *dominó* que envolvem um processo catalítico de hidroformilação como método para gerar aldeídos, aldeídos estes que podem ser facilmente convertidos a álcoois (hidrogenação), ácidos carboxílicos (oxidação), (aminas) aminometilação, ou aminoácidos N-acetilados (amidocarbonilação) recorrendo a um outro processo sequencial catalítico ou estequiométrico.

Reacção “*tandem*” de hidroaminometilação

Existe na literatura recente, uma revisão recente onde é apresentada de forma abrangente reacções “*tandem*” em que todas as etapas são realizadas em condições de hidroformilação.^{152,161}

A formação catalítica de ligações carbono-nitrogénio é de particular interesse em química orgânica, uma vez que existe um grande número de moléculas contendo átomos de azoto na sua constituição que são de elevada importância tanto para indústria de química pesada como para a de química fina. Para além disso, este tipo de reacções pode oferecer vantagens sobre os métodos convencionais de síntese de aminas, porque evita a produção de quantidades estequiométricas de sais, o uso de matérias-primas mais caras, e/ou a necessidade de recurso a várias etapas sintéticas.¹⁶² Neste aspecto a hidroaminometilação está perfeitamente adequada para responder às necessidades actuais da “química verde”.¹⁶³ Esta combinação de reacção catalítica de hidroformilação com a aminação redutiva tem vindo a ser usada na síntese de vários compostos com interesse farmacológico.^{5,145,164-168} A hidroaminometilação^{162,166,169} é uma reacção *tandem* que consiste numa hidroformilação de alcenos na presença de aminas primárias e secundárias, seguida de uma redução onde o mesmo catalisador é responsável pela hidroformilação da dupla ligação e pela hidrogenação final do intermediário imina ou enamina formado pela condensação do aldeído com a amina primária ou secundária, Esquema 1.5.



Esquema 1.5

Reacção sequencial “dominó” hidroformilação-Strecker

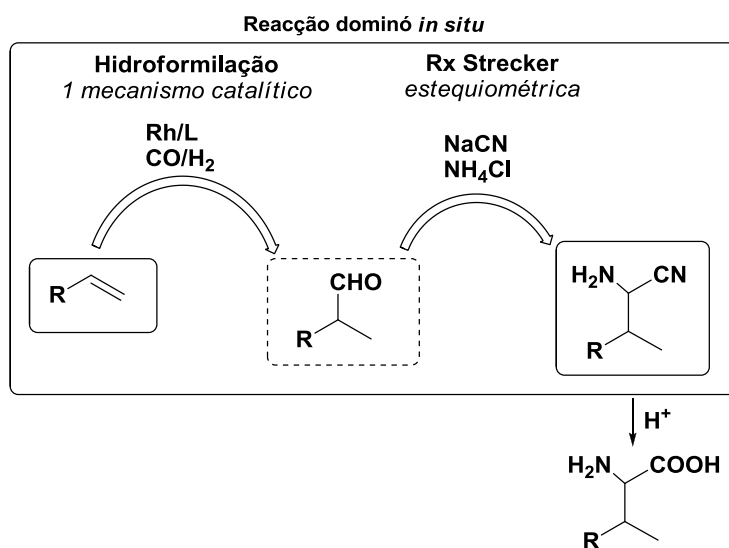
Sendo a reacção de hidroformilação uma excelente ferramenta sintética para obter aldeídos, a associação sequencial da hidroformilação seguida da reacção de Strecker é outro exemplo atractivo para promover reacções “one-pot” e sintetizar α -aminoácidos directamente a partir de olefinas naturais ou de fácil obtenção a partir de recursos naturais.

O desenvolvimento de métodos alternativos para a síntese de α -aminoácidos com cadeias alquílicas longas, usualmente designados por aminoácidos lipídicos, tem tido um interesse crescente devido às suas múltiplas aplicações nomeadamente, como surfactantes,¹⁷⁰ produtos farmacêuticos,¹⁷¹ vacinas¹⁷² e também como veículo transportador de fármacos.^{173,174}

De entre os múltiplos métodos descritos na literatura para promover a síntese de aminoácidos,¹⁷⁵ salienta-se a clássica reacção de Strecker multicomponente,¹⁷⁶ por ser uma abordagem versátil e de baixo custo que permite transformar aldeídos em α -aminoácidos. Esta reacção foi um dos primeiros exemplos de reacções

multicomponente, que pelo seu interesse tem sido sujeita a diversas modificações¹⁷⁷⁻¹⁸² no sentido de permitir a síntese de aminonitrilos com estruturas variadas que, por simples hidrólise, podem ser facilmente convertidos nos respectivos aminoácidos e por redução do grupo ciano podem ser convertidos nas correspondentes 1,2-diaminas.¹⁸³

O recurso a reacções sequenciais “dominó”, que envolvam um processo catalítico de hidroformilação de olefinas seguido de uma reacção sequencial estequiométrica com NaCN, NH₄Cl representa pois uma excelente estratégia para sintetizar aminonitrilos de uma forma ambientalmente mais sustentável uma vez que não requiere o isolamento do aldeído. No Esquema 1.6 apresenta-se sumariamente o conjunto de reacções sequenciais que permitem transformar olefinas directamente em aminonitrilos que por hidrólise ácida podem ser facilmente convertidos em aminoácidos.



Esquema 1.6

O nosso interesse pelo desenvolvimento de produtos de valor acrescentado centrado em processos catalíticos de reacções de hidroformilação de olefinas levou-nos a recorrer também a esta estratégia para preparar não só aminoácidos

lípídicos de cadeias variadas, mas também aminonitrilos derivados de produtos naturais, nomeadamente de esteróides e terpenos, cujos resultados se apresentam no capítulo 3 desta dissertação.

Referências

- (1) *Fine Chemicals: The Industry and the Business*; Pollak, P. , Ed.; Wiley: New Jersey, 2007.
- (2) *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*; Beller, M.; Bolm, C. , Ed.; Wiley VHC, 2004; Vol. 2.
- (3) Gallezot, P. *Catal. Today* **2007**, *121*, 76-91.
- (4) Pereira, M. M.; Moreno, M. J. S. M. In *Química-119*; SPQ: Lisboa, 2010, p 35-41.
- (5) Botteghi, C.; Cazzolato, L.; Marchetti, M.; Paganelli, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6612-6615.
- (6) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- (7) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281.
- (8) *Future Trends for Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*; Dunn, Peter J.; Wells, Andrew S.; Williams, Michael T., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2010.
- (9) *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Tsuji, J., Ed.; Wiley: Chichester, 2003.
- (10) Barrault, J.; Pouilloux, Y.; Clacens, J. M.; Vanhove, C.; Bancquart, S. *Catal. Today* **2002**, *75*, 177-181.
- (11) Botteghi, C.; Marchetti, M.; del Ponte, G. *Quim. Nova* **1997**, *20*, 30-48.
- (12) Chaudhari, R. V.; Mills, P. L. *Chem. Eng. Sci.* **2004**, *59*, 5337-5344.
- (13) Pereira, M. M. In *Química-100*; SPQ: Lisboa, 2006; Vol. 100, p 27-30.
- (14) *Modern Carbonylation Methods*; Kollár, L., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- (15) Roelen, O., Patent nr DE 849548, 1938.
- (16) Roelen, O., Patent nr US 2327066, 1943.
- (17) Breit, B. *Topics in Current Chemistry* Krische, M. J., Ed.; Springer: Heidelberg, 2007; Vol. 279.
- (18) Wiese, K. D.; Obst, D. *Topics in Organometallic Chemistry*; Beller, M., Ed.; Springer: Heidelberg, 2006; Vol. 18.
- (19) Tudor, R.; Ashley, M. *Platinum Metals Review* **2007**, *51*, 164-171.
- (20) *Industrial Organic Chemistry 5th Edition*; Arpe, H.-J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2010.
- (21) Breit, B. *Topics in Organometallic Chemistry*; Chatani, N., Ed.; Springer: Heidelberg, 2007; Vol. 24.
- (22) Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* **2001**, 1-36.
- (23) Breit, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 264-275.
- (24) Maitlis, P. *Rendiconti Lincei* **2007**, *18*, 235-250.
- (25) *Rhodium Catalysed Hydroformylation*; van Leeuwen, P. W. N. M.; Claver, C., Ed.; Kluwer Academic Publisher: Dordrecht, 2000.
- (26) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; Cornils, B.; Herrmann, W. A., Ed.; Wiley-VCH 2008.

- (27) Claver, C.; Diéguez, M.; Pàmies, O.; Castellón, S. *Topics in Organometallic Chemistry*; Beller, M., Ed.; Springer: Heidelberg, 2006; Vol. 18.
- (28) Dieguez, M.; Pamies, O.; Claver, C. *Tetrahedron-Asymmetry* **2004**, *15*, 2113-2122.
- (29) Cobley, C. J.; Froese, R. D. J.; Klosin, J.; Qin, C.; Whiteker, G. T.; Abboud, K. A. *Organometallics* **2007**, *26*, 2986-2999.
- (30) Goudriaan, P. E.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Birkholz, M. N.; Reek, J. N. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2939-2958.
- (31) Klosin, J.; Landis, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1251-1259.
- (32) Sonawane, H. R.; Bellur, N. S.; Ahuja, J. R.; Kulkarni, D. G. *Tetrahedron-Asymmetry* **1992**, *3*, 163-192.
- (33) Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368-3398.
- (34) Bohnen, H. W.; Cornils, B. *Adv. Catal.* **2002**, *47*, 1-64.
- (35) van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741-2769.
- (36) Agbossou, F.; Carpentier, J. F.; Mortreaux, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485-2506.
- (37) Evans, D.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. J. *Chem. Soc. A* **1968**, 3133-3142.
- (38) Uh, Y. S.; Boyd, A.; Little, V. R.; Jessop, P. G.; Hesp, K. D.; Cipot-Wechsler, J.; Stradiotto, M.; McDonald, R. J. *Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1869-1872.
- (39) da Silva, A. C.; de Oliveira, K. C. B.; Gusevskaya, E. V.; dos Santos, E. N. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *179*, 133-141.
- (40) Lazzaroni, R.; Pertici, P.; Bertozzi, S.; Fabrizi, G. J. *Mol. Catal.* **1990**, *58*, 75-85.
- (41) Chen, W. Z.; Liao, S. J.; Xu, Y. *Heteroat. Chem.* **1992**, *3*, 539-545.
- (42) Genet, J. P. *Actualite Chimique* **1996**, 36-41.
- (43) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. J. *Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732.
- (44) Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 77-79.
- (45) Chansarkar, R.; Mukhopadhyay, K.; Kelkar, A. A.; Chaudhari, R. V. *Catal. Today* **2003**, *79*, 51-58.
- (46) Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Pais, A. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *267*, 234-240.
- (47) Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5593-5595.
- (48) Keulemans, A. I. M.; Kwantes, A.; Vanbavel, T. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1948**, *67*, 298-308.
- (49) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081-3089.
- (50) Devon, T. J.; Phillips, G. W.; Puckette, T. A.; Stavinoha, J. L.; Vanderbilt, J. J., Patent nr 4 694 109, 1987.
- (51) van Rooy, A.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Veldman, N.; Spek, A. L. *Organometallics* **1996**, *15*, 835-847.

- (52) Billig, E.; Abatjoglou, A. G.; Bryant, D. R.; Murray, R. E.; Maher, J. M., Patent nr 4 599 206, 1986.
- (53) Casey, C. P.; Whiteker, G. T.; Melville, M. G.; Petrovich, L. M.; Gavney, J. A.; Powell, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5535-5543.
- (54) van der Veen, L. A.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 336-338.
- (55) van der Veen, L. A.; Keeven, P. H.; Schoemaker, G. C.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Lutz, M.; Spek, A. L. *Organometallics* **2000**, *19*, 872-883.
- (56) Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N.; Reek, J. N. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 895-904.
- (57) Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Dalton Trans.* **2003**, 1890-1901.
- (58) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Claver, C. *Rhodium Catalysed Hydroformylation*; Kluwer Academic Publisher: Dordrecht, 2000.
- (59) Pittman, C. U.; Hirao, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 640-646.
- (60) Billig, E.; Abatjoglou, A. G.; Bryant, D. R., Patent nr 4 694 109, 1988.
- (61) Eckl, R. W.; Priermeier, T.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 243-249.
- (62) Ahmed, M.; Seayad, A. M.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5615-5619.
- (63) Herrmann, W. A.; Schmid, R.; Kohlpaintner, C. W.; Priermeier, T. *Organometallics* **1995**, *14*, 1961-1968.
- (64) Gual, A.; Godard, C.; Claver, C.; Castellón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1191-1201.
- (65) Axtell, A. T.; Cogley, C. J.; Klosin, J.; Whiteker, G. T.; Zanotti-Gerosa, A.; Abboud, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5834-5838.
- (66) Chapuis, C.; Jacoby, D. *Appl. Catal. A-Gen.* **2001**, *221*, 93-117.
- (67) Monteiro, J. L. F.; Veloso, C. O. *Top. Catal.* **2004**, *27*, 169-180.
- (68) Clarke, M. L. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 701-718.
- (69) Horiuchi, T.; Ohta, T.; Shirakawa, E.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4285-4292.
- (70) Nozaki, K.; Takaya, H.; Hiyama, T. *Top. Catal.* **1997**, *4*, 175-185.
- (71) *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000.
- (72) Masdeu-Bulto, A. M.; Orejon, A.; Castellanos, A.; Castellón, S.; Claver, C. *Tetrahedron-Asymmetry* **1996**, *7*, 1829-1834.
- (73) Babin, J. E.; Whiteker, G. T., Patent nr WO 93/03839, 1993.
- (74) Buisman, G. J. H.; Vos, E. J.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 409-417.
- (75) Buisman, G. J. H.; van der Veen, L. A.; Klootwijk, A.; de Lange, W. G. J.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D. *Organometallics* **1997**, *16*, 2929-2939.
- (76) Dieguez, M.; Pamies, O.; Ruiz, A.; Castellón, S.; Claver, C. *Chem.-Eur. J.* **2001**, *7*, 3086-3094.

- (77) Dieguez, M.; Pamies, O. P.; Claver, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189-3215.
- (78) Nozaki, K.; Sakai, N.; Nanno, T.; Higashijima, T.; Mano, S.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4413-4423.
- (79) Yan, Y. J.; Zhang, X. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7198-7202.
- (80) Axtell, A. T.; Klosin, J.; Whiteker, G. T.; Cogley, C. J.; Fox, M. E.; Jackson, M.; Abboud, K. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 2993-2999.
- (81) Clark, T. P.; Landis, C. R.; Freed, S. L.; Klosin, J.; Abboud, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5040-5042.
- (82) Dieguez, M.; Pereira, M. M.; Masdeu-Bulto, A. M.; Claver, C.; Bayon, J. C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *143*, 111-122.
- (83) Rampf, F. A.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *601*, 138-141.
- (84) Dieguez, M.; Pamies, O.; Ruiz, A.; Claver, C. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 827-833.
- (85) Dieguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C. *Dalton Trans.* **2003**, 2957-2963.
- (86) Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033-7034.
- (87) Nozaki, K.; Matsuo, T.; Shibahara, F.; Hiyama, T. *Organometallics* **2003**, *22*, 594-600.
- (88) Watkins, A. L.; Hashiguchi, B. G.; Landis, C. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4553-4556.
- (89) Kwok, T. J.; Wink, D. J. *Organometallics* **1993**, *12*, 1954-1959.
- (90) Himmele, W.; Siegel, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 907-910.
- (91) Himmele, W.; Siegel, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 911-914.
- (92) Siegel, H.; Himmele, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 178-183.
- (93) dos Santos, E. N.; Pittman, C. U.; Toghiani, H. *J. Mol. Catal.* **1993**, *83*, 51-65.
- (94) Ciprés, I.; Kalck, P.; Park, D. C.; Sereinspirau, F. *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, 399-407.
- (95) Foca, C. M.; Barros, H. J. V.; dos Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V.; Bayon, J. C. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 533-539.
- (96) Foca, C. M.; dos Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *185*, 17-23.
- (97) Gusevskaya, E. V.; dos Santos, E. N.; Augusti, R.; Dias, A. D.; Foca, C. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *152*, 15-24.
- (98) Gusevskaya, E. V. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 242-248.
- (99) Barros, H. J. V.; Ospina, M. L.; Arguello, E.; Rocha, W. R.; Gusevskaya, E. V.; dos Santos, E. N. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *671*, 150-157.
- (100) Barros, H. J. V.; Guimaraes, C. C.; dos Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V. *Organometallics* **2007**, *26*, 2211-2218.
- (101) da Silva, J. G.; Vieira, C. G.; dos Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V. *Appl. Catal. A-Gen.* **2009**, *365*, 231-236.
- (102) da Silva, J. G.; Barros, H. J. V.; Balanta, A.; Bolanos, A.; Novoa, M. L.; Reyes, M.; Contreras, R.; Bayon, J. C.; Gusevskaya, E. V.; dos Santos, E. N. *Appl. Catal. A-Gen.* **2007**, *326*, 219-226.

- (103) Vieira, C. G.; da Silva, J. G.; Penna, C. A. A.; dos Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V. *Appl. Catal. A-Gen.*, **380**, 125-132.
- (104) Silva, V. D.; dos Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V.; Rocha, W. R. *J. Mol. Struct. Theochem* **2007**, *816*, 109-117.
- (105) Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Silva, A. M. S.; Foca, C. M.; Bayon, J. C.; Moreno, M.; Beja, A. M.; Paixao, J. A.; Silva, M. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *275*, 121-129.
- (106) Peixoto, A. F.; de Melo, D. S.; Fernandes, T. F.; Fonseca, Y.; Gusevskaya, E. V.; Silva, A. M. S.; Contreras, R. R.; Reyes, M.; Usubillaga, A.; dos Santos, E. N.; Pereira, M. M.; Bayon, J. C. *Appl. Catal. A-Gen.* **2008**, *340*, 212-219.
- (107) Clement, W. H.; Orchin, M. *Ind. Eng. Chem. Res. Dev.* **1965**, *4*, 283-286.
- (108) Kollar, L.; Bakos, J.; Heil, B.; Sandor, P.; Szalontai, G. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *385*, 147-152.
- (109) Kollar, L.; Bodi, G. *Chirality* **1995**, *7*, 121-127.
- (110) Nguyen, D. H.; Hebrard, F.; Duran, J.; Polo, A.; Urrutigoity, M.; Kalck, P. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, *19*, 30-34.
- (111) Sirol, S.; Gorrichon, J. P.; Kalck, P.; Nieto, P. M.; Commenges, G. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 127-132.
- (112) Sirol, S.; Kalck, P. *New J. Chem.* **1997**, *21*, 1129-1137.
- (113) Kalck, P.; Urrutigoity, M. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2193-2200.
- (114) Freixa, Z.; Pereira, M. M.; Bayon, J. C.; Silva, A. M. S.; Salvador, J. A. R.; Beja, A. M.; Paixao, J. A.; Ramos, M. *Tetrahedron-Asymmetry* **2001**, *12*, 1083-1087.
- (115) Peixoto, A. F. *Tese de Mestrado*, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2005.
- (116) Nagy, E.; Heil, B.; Toros, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *143*, 229-232.
- (117) Petz, A.; Horvath, J.; Tuba, Z.; Pinter, Z.; Kollar, L. *Steroids* **2002**, *67*, 777-781.
- (118) Skoda-Foldes, R.; Kollar, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4095-4129.
- (119) Beal, P. F.; Rebenstorf, M. A.; Pike, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1231-1234.
- (120) Asplund, O. *Phytochem.* **1968**, *7*, 1995.
- (121) Teisseire, P. *L'actualité Clinique* **1977**, *7/9*.
- (122) Bayón, J. C. *Catálisis Asimétrica- Fundamentos y Aplicaciones de la Catálise Homogénea Oro*, L. A.; Sola, E. , Ed. Zaragoza, 2000.
- (123) Sacchetti, G.; Muzzoli, M.; Statti, G. A.; Conforti, F.; Bianchi, A.; Agrimonti, C.; Ballero, M.; Poli, F. *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 167-179.
- (124) Wyatt, R. M.; Hodges, L. D.; Kalafatis, N.; Wright, P. F. A.; Wynne, P. M.; Macrides, T. A. *Phytother. Res.* **2005**, *19*, 963-970.
- (125) Wannes, W. A.; Mhamdi, B.; Sriti, J.; Ben Jemia, M.; Ouchikh, O.; Hamdaoui, G.; Kchouk, M. E.; Marzouk, B. *Food Chem. Toxicol.* **2010**, *48*, 1362-1370.
- (126) Rosato, A.; Vitali, C.; De Laurentis, N.; Armenise, D.; Milillo, M. A. *Phytomedicine* **2007**, *14*, 727-732.
- (127) Ghisalberti, E. L. *Fitoterapia LXVIII* **1997**, *4*, 303-325.

- (128) Ryu, S. Y.; Ahn, J. W.; Han, Y. N.; Kim, S. H. *Arch. Pharmacol. Res.* **1996**, *19*, 77-83.
- (129) Suebsasana, S.; Pongnaratorn, P.; Sattayasai, J.; Arkaravichien, T.; Tiamkao, S.; Aromdee, C. *Arch. Pharmacol. Res.* **2009**, *32*, 1191-1200.
- (130) Vit, P.; Melendez, P.; Schwartzberg, J. *Rev. Fac. Farm.* **2003**, *45*, 180-182.
- (131) Cavalcanti, B. C.; Costa-lotufo, L. V.; Moraes, M. O.; Burbano, R. R.; Silveira, E. R.; Cunha, K. M. A.; Rao, V. S. N.; Moura, D. J.; Rosa, R. M.; Henriques, J. A. P.; Pessoa, C. *Food Chem. Toxicol.* **2006**, *44*, 388-392.
- (132) Dalo, N. L.; Sosa-Sequera, M. C.; Usabillaga, A. *Invest. Clín.* **2007**, *48*, 349-358.
- (133) Sosa-Sequera, M. C.; Suarez, O.; Dalo, N. L. *Indian J. Pharmacol.* **2010**, *42*, 293-296.
- (134) Brunner, M.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7565-7568.
- (135) El Ali, B.; Alper, H. *Synlett* **2000**, 161-171.
- (136) Azzaroni, F.; Biscarini, P.; Bordoni, S.; Longoni, G.; Venturini, E. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *508*, 59-67.
- (137) Dias, A. D.; Augusti, R.; dos Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 41-44.
- (138) Skoda-Foldes, R.; Banffy, L.; Horvath, J.; Tuba, Z.; Kollar, L. *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1363-1369.
- (139) Toros, S.; Gemespecsi, I.; Heil, B.; Maho, S.; Tuba, Z. *J. Chem. Soc.-Chem. Comm.* **1992**, 858-859.
- (140) Skoda-Foldes, R.; Kollar, L.; Heil, B.; Galik, G.; Tuba, Z.; Arcadi, A. *Tetrahedron-Asymmetry* **1991**, *2*, 633-634.
- (141) Kollár, L.; Skoda-Földes, R.; Maho, S.; Tuba, Z. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *453*, 159-162.
- (142) Fernandez, E.; Ruiz, A.; Claver, C.; Castellón, S.; Polo, A.; Piniella, J. F.; Alvarez-Larena, A. *Organometallics* **1998**, *17*, 2857-2864.
- (143) Polo, A.; Claver, C.; Castellón, S.; Ruiz, A.; Bayón, J. C.; Real, J.; Mealli, C.; Masi, D. *Organometallics* **1992**, *11*, 3525-3533.
- (144) Muilwijk, K. F.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1997**, *74*, 223-228.
- (145) Nagy, E.; Heil, B.; Toros, S. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 101-105.
- (146) Nagy, E.; Benedek, C.; Heil, M.; Toros, S. *Appl. Organomet. Chem.* **2002**, *16*, 628-634.
- (147) Nussbaum, A. L.; Popper, T. L.; Oliveto, E. P.; Friedman, S.; Wender, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1228-1231.
- (148) Toros, S.; Heil, B.; Galik, G.; Tuba, Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3667-3668.
- (149) Takacs, A.; Acs, P.; Berente, Z.; Wolfling, J.; Schneider, G.; Kollar, L. *Steroids* **2010**, *75*, 1075-81.
- (150) Acs, P.; Takacs, A.; Szilagy, A.; Woelfling, J.; Schneider, G.; Kollar, L. *Steroids* **2009**, *74*, 419-423.

- (151) Acs, P.; Takacs, A.; Szilagy, A.; Wolfling, J.; Schneider, G.; Kollar, L. *Steroids* **2008**, *73*, 669-675.
- (152) Eilbracht, P.; Schmidt, A. *Topics in Organometallic Chemistry*; Springer: Heidelberg, 2006; Vol. 18.
- (153) Felpin, F. X.; Fouquet, E. *ChemSuschem* **2008**, *1*, 718-724.
- (154) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001-1020.
- (155) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379.
- (156) List, B.; Seayad, J. *Catalytic Asymmetric Multicomponent Reactions* Zhu, J.; Bienaymé, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- (157) Chapman, C. J.; Frost, C. G. *Synthesis-Stuttgart* **2007**, 1-21.
- (158) Zhou, J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422-434.
- (159) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993-3009.
- (160) Ramon, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634.
- (161) Eilbracht, P.; Barfacker, L.; Buss, C.; Hollmann, C.; Kitsos-Rzychon, B. E.; Kranemann, C. L.; Rische, T.; Roggenbuck, R.; Schmidt, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329-3365.
- (162) Ahmed, M.; Bronger, R. P. J.; Jackstell, R.; Kamer, P. C. L.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Beller, M. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 8979-8988.
- (163) *Green Chemistry: Challenging Perspectives*; Tundo, P.; Anastas, P. T., Ed.; Oxford Science: Oxford, 1999.
- (164) Barfacker, L.; Rische, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7177-7190.
- (165) Rische, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7841-7846.
- (166) Vieira, T. O.; Alper, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 485-487.
- (167) Whiteker, G. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1025-1030.
- (168) Rische, T.; Müller, K.-S.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9801-9816.
- (169) Srivastava, V. K.; Eilbracht, P. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1791-1795.
- (170) Clapes, P.; Infante, M. R. *Biocatal. Biotransform.* **2002**, *20*, 215-233.
- (171) Burstein, S. H.; Adams, J. K.; Bradshaw, H. B.; Fraioli, C.; Rossetti, R. G.; Salmons, R. A.; Shaw, J. W.; Walker, J. M.; Zipkin, R. E.; Zurier, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3345-3355.
- (172) Toth, I.; Simerska, P.; Fujita, Y. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2008**, *14*, 333-340.
- (173) Caccetta, R.; Blanchfield, J. T.; Harrison, J.; Toth, I.; Benson, H. A. E. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2006**, *12*, 327-333.
- (174) Pignatello, R.; Panto, V.; Salmaso, S.; Bersari, S.; Pistara, V.; Kepe, V.; Barrio, J. R.; Puglisi, G. *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 349-357.
- (175) *Amino Acid and Peptide Synthesis*; Jones, J., Ed.; Oxford University Press: Oxford, 2002.
- (176) Block, R. J. *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 501-571.
- (177) Enders, D.; Shilvock, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359-373.
- (178) Harusawa, S.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4663-4666.
- (179) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094.
- (180) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014.

- (181) Nakamura, S.; Sato, N.; Sugimoto, M.; Toru, T. *Tetrahedron-Asymmetry* **2004**, *15*, 1513-1516.
- (182) Prasad, B. A. B.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9565-9567.
- (183) Subhani, M. A.; Muller, K. S.; Koc, F.; Eilbracht, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4000-4008.

Capítulo 2

Carbonilação de produtos naturais

Tal como foi referido no Capítulo 1 a reacção de hidroformilação é, actualmente, uma das aplicações mais importantes da catálise homogénea na indústria química. Este processo catalítico tem vindo, ao longo dos anos, a ser aplicado maioritariamente na produção de matérias-primas em grande escala contudo, mais recentemente, revelou ter também grande potencial para a preparação de diversos precursores e produtos químicos de valor acrescentado do domínio da química fina, nomeadamente na preparação de compostos com potencial actividade farmacológica, para a indústria de perfumaria e alimentar.¹⁻⁵

2.1 Hidroformilação de terpenos e esteróides

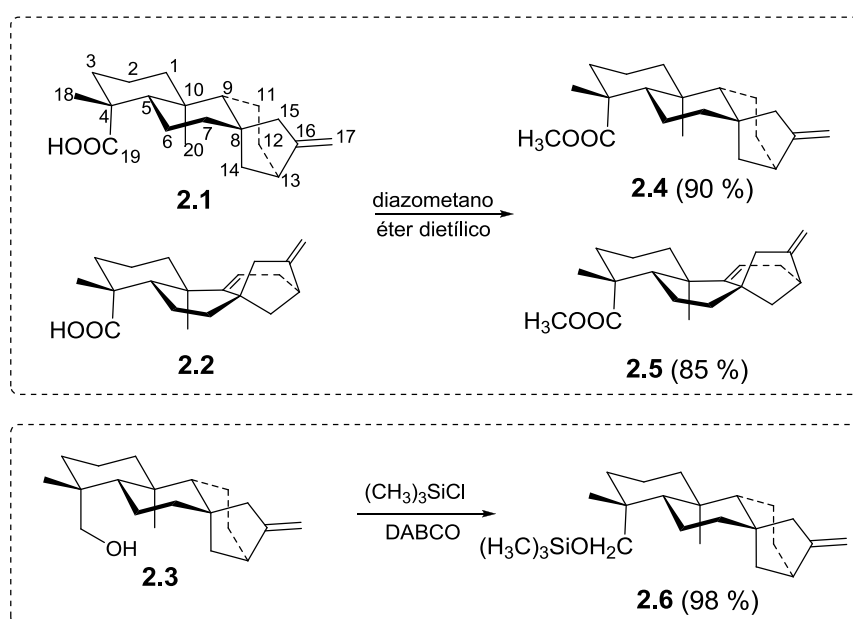
2.1.1 Hidroformilação de derivados de Cauranos

Cauranos são diterpenos com esqueleto tetracíclico rígido, conhecidos como precursores biosintéticos de giberilinas, que pertencem a uma família de hormonas

responsáveis pelo crescimento das plantas.⁶ O ácido caurénico e o grandiflorénico, **2.1** e **2.2**, ambos contendo na sua estrutura uma ligação dupla dissubstituída, Esquema 2.1, são exemplos típicos desta classe de compostos. A concentração de cauranos é baixa na maioria das espécies de plantas. No entanto, algumas plantas da família *Espeletiinae*, tais como o “*frailejón*”, uma planta resinosa nativa das terras altas (*páramos*) da Venezuela e da Colômbia, contêm uma quantidade apreciável destes ácidos.^{7,8} Algumas espécies, como *Espeletia semiglobulata* Cuatrec apresentam um elevado teor de ácido caurénico **2.1** e do derivado caurenol **2.3**⁹ enquanto outros, como *Espeletia schultzii* Wedd, contêm quantidades relativamente elevadas do ácido grandiflorénico **2.2** e menores concentrações de ácido caurénico **2.1**.¹⁰ Tal como foi referido anteriormente existem, na literatura recente, vários exemplos da actividade biológica demonstrada por estes diterpenos e pelos seus derivados e, por isso, o desenvolvimento de novos métodos de funcionalização das duplas ligações deste tipo de compostos é um assunto bastante pertinente.^{11,12} Nesta dissertação considerou-se que, a reacção de hidroformilação pode constituir uma forma directa e eficaz de modificar, num só passo, as estruturas base gerando novos cauranos com a função aldeído. Estes aldeídos podem ainda ser facilmente convertidos noutros grupos funcionais recorrendo a reacções orgânicas clássicas ou também a diferentes tipos de reacções sequenciais, que alargam as possibilidades de síntese a uma imensidade de novos derivados. Este é o objectivo principal deste trabalho, que surgiu de uma colaboração, inserida num projecto CYTED¹³, com a Universidade de Los Andes, que nos forneceu os cauranos extraídos directamente das plantas que crescem nas terras altas dos Andes, Venezuela.

Por questões de execução experimental associadas, quer à solubilidade em meios orgânicos (isolamento dos produtos), quer à estabilidade dos catalisadores nas reacções catalíticas, os grupos ácido carboxílico dos respectivos ácidos caurénico **2.1** e grandiflorénico **2.2**, assim como o grupo hidroxilo do caurenol **2.3**, foram

protegidos, na forma dos correspondentes ésteres, **2.4** e **2.5** e do éter trimetilsililo **2.6** respectivamente, Esquema 2.1. Os ésteres caurenato de metilo **2.4** e grandiflorenato de metilo **2.5** foram obtidos por reacção directa dos respectivos ácidos carboxílicos, dissolvidos em éter, com diazometano. O éter de trimetilsililo do caurenol **2.6** foi sintetizado, em atmosfera inerte, por adições sucessivas de cloreto de trimetilsilano a uma solução de caurenol **2.3**, em tolueno, na presença de base, 1,4-diazo-biciclo-[2,2,2]-octano (DABCO). A evolução das reacções foi controlado por cromatografia em camada fina. Os respectivos rendimentos dos produtos isolados, caurenato de metilo **2.4**, grandiflorenato de metilo **2.5** e éter sililado do caurenol **2.6**, foram de 90, 85 e 98 %, respectivamente, Esquema 2.1.



Esquema 2.1

Uma vez que era nossa intenção hidroformilar as duplas ligações dissubstituídas dos três derivados **2.4**, **2.5** e **2.6** fez-se uma avaliação do efeito de diferentes

ligandos na actividade e selectividade do processo. Assim, a reacção de hidroformilação foi investigada usando três sistemas catalíticos diferentes: i) o catalisador (Rh/CO) constituído por Rh(H)(CO)_n; ii) o catalisador de ródio com *tris(o-t-butilfenil)fosfito* (Rh/P(O-*o*-^tBuC₆H₄)₃) constituído por Rh(H)(P(O-*o*-^tBuC₆H₄)₃); iii) o catalisador de ródio-trifenilfosfina (Rh/PPh₃) constituído por Rh(H)(PPh₃)_n. O precursor do catalisador utilizado foi o Rh(acac)(CO)₂ em todas as reacções catalíticas efectuadas, numa razão molar substrato/Rh = 50.

Para encontrar o melhor sistema catalítico, fez-se um estudo prévio de optimização, seleccionando o caurenato de metilo **2.4** como substrato modelo. Em primeiro lugar foi analisado o efeito da pressão de CO, H₂ e da temperatura na actividade e selectividade da reacção na presença do catalisador Rh/CO, sem qualquer ligando de fósforo, e cujos resultados se encontram sumariados na Tabela 2.1 (entradas 1-4).

Tabela 2.1: Resultados da reacção de hidroformilação do caurenato de metilo **2.4**, sob diferentes condições de reacção

Entrada ^a	Pres. ^b total	Temp.	Ligando	L/Rh	Conv. (%)	Quimio. (%)
1	20	70	-	-	44	43
2	20	100	-	-	64	44
3	30 ^c	100	-	-	77	45
4	30 ^c	70	-	-	63	65
5	20	100	P(O- <i>o</i> - ^t BuC ₆ H ₄) ₃	2,5	76	37
6	20	100	P(O- <i>o</i> - ^t BuC ₆ H ₄) ₃	15	81	73
7	20	100	PPh ₃	4	82	70
8	20	100	PPh ₃	15	82	89

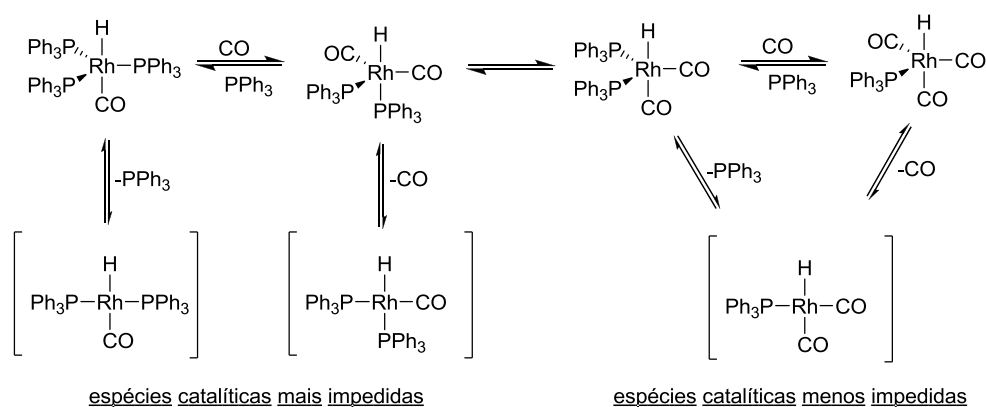
^aSubstrato: caurenato de metilo **2.4**, [S]/[Rh]= 50; ^bP_(CO)=P_(H₂); ^cP_(CO)=20:P_(H₂)=10; ^dCalculado directamente através da área dos picos dos cromatogramas das respectivas reacções, em relação ao padrão interno dodecano.

Iniciou-se o estudo efectuando as experiências de hidroformilação do caurenato de metilo **2.4**, com o catalisador Rh/CO mantendo constante a pressão (20 bar) e

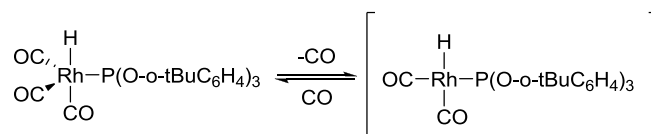
fazendo variar a temperatura de 70 a 100 °C. Observou-se um aumento da conversão de 44 para 64 % contudo, não se observou qualquer efeito, da variação da temperatura, na quimiosselectividade para aldeídos (44 %), após 2 horas de reacção (Tabela 2.1, entradas 1-2). Na tentativa de melhorar a quimiosselectividade, favorecendo a reacção de hidroformilação em relação à reacção secundária de isomerização, efectuaram-se outras experiências fazendo variar a relação de CO e H₂ de 2:1, numa pressão total de 30 bar. Nestas novas condições de pressão, e mantendo os 100 °C de temperatura, observou-se uma melhoria na conversão (77 %) mas, mais uma vez, não se observou qualquer efeito na quimiosselectividade para aldeídos (Tabela 2.1, entrada 3). No entanto, quando se diminui a temperatura para 70 °C, apesar de se observar uma diminuição na conversão (63 %), verificou-se uma melhoria significativa na quimiosselectividade para aldeídos (65 %). Estes resultados estão de acordo com a literatura, onde está bem documentado que uma diminuição da temperatura diminui a velocidade de ocorrência da reacção secundária de isomerização e um aumento da concentração de CO favorece a reacção de hidroformilação, favorecendo assim a formação de aldeídos na reacção (Tabela 2.1, entrada 4), Esquema 2.3.^{9,14,15}

Apesar destes resultados, e por questões de ordem experimental, as reacções passaram a efectuar-se a 20 bar de pressão total e com P(CO)=P(H₂). Assim mantendo a pressão a 20 bar e a temperatura a 100 °C efectuou-se um estudo sistemático do efeito do ligando de fósforo (P(O-*o*-tBuC₆H₄)₃ e PPh₃) e da sua quantidade na actividade e selectividade da reacção. Quando com o sistema catalítico Rh/P(O-*o*-tBuC₆H₄)₃ se usou uma relação L/Rh= 2,5 obteve-se uma conversão de 76 % e uma quimiosselectividade para aldeídos de 37 % (Tabela 2.1, entrada 5). Nas mesmas condições de P e T mas utilizando uma relação L/Rh= 15 observou-se um ligeiro aumento da conversão e um aumento muito significativo da quimiosselectividade para aldeídos, 73 % (Tabela 2.1, entrada 6).

Por outro lado, quando se substituiu o $P(O\text{-}o\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4)_3$ (muito volumoso) por PPh_3 observou-se que a alteração da relação PPh_3/Rh de 4 para 15 não afectou a conversão mas melhorou significativamente a quimiosselectividade para aldeídos (Tabela 2.1, entradas 7-8). Estes resultados podem interpretar-se com base nos possíveis equilíbrios existentes entre as várias espécies catalíticas activas, como está representado no Esquema 2.2A.



A



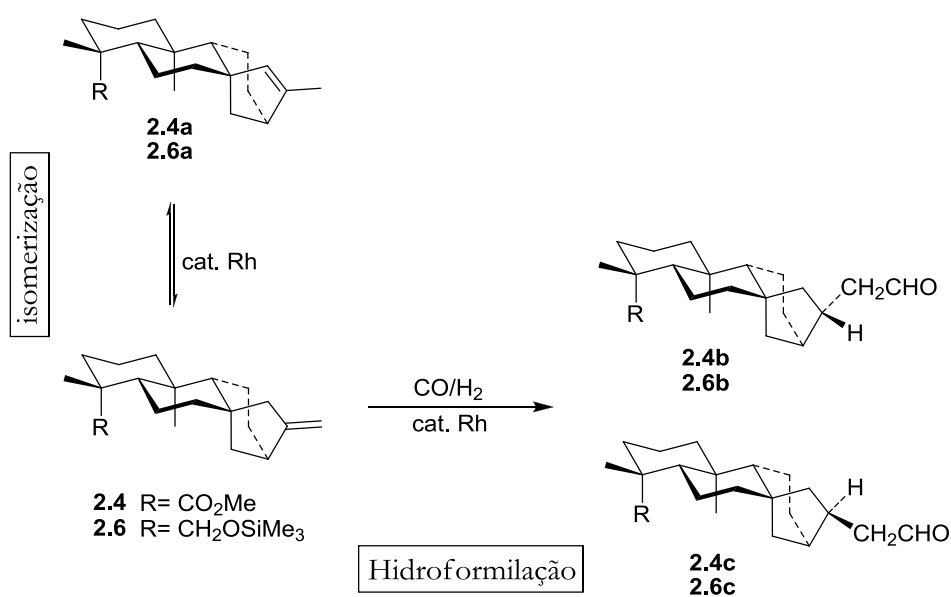
B

Esquema 2.2

É ainda de salientar que, tal como observado por van Leuween¹⁶⁻¹⁸, quando se utiliza o $P(O\text{-}o\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4)_3$ é importante utilizar um grande excesso de L/Rh para deslocar o equilíbrio no sentido da formação da espécie $Rh(H)(CO)_2P(O\text{-}o\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4)_3$, uma vez que o elevado impedimento estereoquímico deste ligando só permite a coordenação de uma molécula de fosfito por cada espécie activa.

Para além disso, o excesso de ligando presente na reacção, garante que não existe nenhuma espécie do tipo $\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})_3$ em solução o que conduziria a uma diminuição da quimiosselectividade, Esquema 2.2B.

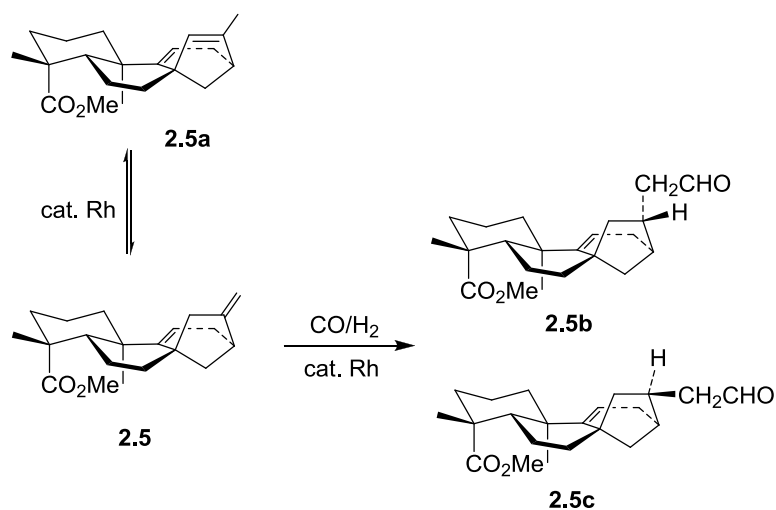
Ao contrário do que se verificou com o sistema catalítico $\text{Rh}/\text{P}(\text{O}-i\text{-BuC}_6\text{H}_4)_3$, quando se utilizou o sistema catalítico Rh/PPh_3 a selectividade é claramente dependente da quantidade de fosfina uma vez que, neste caso, pode ocorrer um equilíbrio entre diferentes espécies catalíticas activas contendo diferente número de fosfinas na sua constituição e mostrando cada uma, uma selectividade diferente, Esquema 2.2A.^{14,17,19}



Esquema 2.3

Após optimização das condições de reacção com o substrato **2.4**, estenderam-se os estudos à reacção de hidroformilação dos substratos **2.5** e **2.6** utilizando uma pressão de 20 bar (CO:H₂), 100 °C de temperatura e os três sistemas catalíticos atrás referidos. No que diz respeito à reacção de hidroformilação do caurenato de

metilo **2.4**, os três sistemas catalíticos conduziram à formação da mistura de aldeídos diastereoisoméricos **2.4b** e **2.4c** e à formação de **2.4a** como produto de isomerização. Analogamente, a reacção de hidroformilação do éter de trimetilsililcaurenol **2.6** deu origem aos aldeídos **2.6b** e **2.6c**, bem como a um produto resultante da isomerização da dupla ligação inicial **2.6a**, Esquema 2.3. Foram detectadas, apenas, quantidades vestigiais (<2%) de produtos resultantes da hidrogenação de alcenos, em ambos os substratos estudados. Não obstante, quantidades muito pequenas, ou praticamente inexistentes, de outros aldeídos foram também observadas por GC, indicando que os aldeídos obtidos resultam apenas da hidroformilação da olefina inicial e não da hidroformilação da olefina resultante da isomerização do substrato. Além disso, nas condições utilizadas, a reacção é altamente regiosselectiva para a formação de aldeídos lineares. Da mesma forma, no caso do grandiflorenato de metilo **2.5**, independentemente do catalisador utilizado, os três principais produtos da reacção foram os aldeídos diastereoisoméricos **2.5b** e **2.5c** e, em menor quantidade, o produto de isomerização **2.5a**, Esquema 2.4.



Esquema 2.4

O produto de hidrogenação do grandiflorato de metilo foi detectado apenas em pequenas quantidades (<2%) em algumas reacções. Portanto, a hidroformilação de **2.5** é regioespecífica para a dupla ligação exocíclica e, além disso, apenas se observou a formação de aldeídos lineares, tal como no caso dos substratos anteriores **2.4** e **2.6**.

Nos sistemas catalíticos com ligandos de fósforo foi sempre utilizada uma razão molar P/Rh = 15 de forma a assegurar a formação de uma única espécie cataliticamente activa do tipo $(\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P}(\text{O}-o\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4)_3))$ e $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, respectivamente (Esquema 2.2). Os resultados da reacção de hidroformilação dos três substratos **2.4**, **2.5** e **2.6**, com os diferentes catalisadores, encontram-se sumariados Tabela 2.2. Para uma melhor interpretação dos resultados obtidos com os diferentes sistemas foram retiradas e analisadas amostras às 2 e às 20 horas. Os resultados às 2 horas encontram-se na Tabela 2.2 entre parênteses.

Na reacção de hidroformilação do substrato **2.4**, após duas horas de reacção, o sistema catalítico Rh/CO converteu 64 % enquanto que os sistemas catalíticos Rh/P(O-*o*-^tBuC₆H₄)₃ e Rh/PPh₃ originaram conversões de 81 e 82% (Tabela 2.2, entrada 1, 2 e 3) respectivamente, o que evidencia a relevância da utilização de ligandos de fósforo na reacção de hidroformilação catalisada por ródio.¹⁹ No entanto, salienta-se que nas reacções efectuados na presença de ligandos de fósforo não há alteração na conversão com o tempo, enquanto que, no sistema Rh/CO a conversão evoluiu de 64 (2 horas) para 76 % (20 horas) (Tabela 2.2, entrada 1).

No que diz respeito à quimiosselectividade para a formação de aldeídos observou-se, em todos os sistemas catalíticos, uma melhoria das 2 para as 20 horas, que tal como referido anteriormente, pode ser atribuída à existência de uma reacção de isomerização competitiva nas primeiras horas de reacção, Esquema 2.3. No que diz respeito à diastereoselectividade observou-se uma forte influência do sistema

catalítico para a formação preferencial do aldeído **2.4b**, variando de 81, 73 e 66 % com os sistemas Rh/CO, Rh/P(O-*o*-^tBuC₆H₄)₃ e Rh/PPh₃, respectivamente (Tabela 2.2, entradas 1-3).

Tabela 2.2: Efeito da estrutura do ligando na reacção de hidroformilação dos substratos **2.4**, **2.5** e **2.6** catalisada por complexos de ródio^a

Entrada	Substrato ^a	P-dador ^b	Conv. (%) ^c	Quimio. (%) ^d	b/c ^e
1	2.4	--	76 (64)	71 (44)	81/19
2	2.4	P(O- <i>o</i> - ^t BuC ₆ H ₄) ₃	83 (81)	93 (73)	73/27
3	2.4	PPh ₃	84 (82)	90 (89)	66/34
4	2.5	--	89 (69)	98 (68)	77/23
5	2.5	P(O- <i>o</i> - ^t BuC ₆ H ₄) ₃	96 (91)	99 (92)	68/32
6	2.5	PPh ₃	99 (82)	98 (95)	71/29
7	2.6	--	91 (77)	85 (57)	74/26
8	2.6	P(O- <i>o</i> - ^t BuC ₆ H ₄) ₃	92 (90)	96 (88)	70/30
9	2.6	PPh ₃	96 (66)	97 (92)	57/43

^aCondições de reacção: 2,8x10⁻³ mmol de Rh como [Rh(acac)(CO)₂] e 0,14 mmol de substrato em 8 mL de tolueno; P= 20 bar, P(CO)=P(H₂); T= 100°C. ^b P(O-*o*-^tBuC₆H₄)₃ é tris-(*o*-*t*-butilfenil)fosfito; 4,2x10⁻² mmol de P(O-*o*-^tBuC₆H₄)₃, [P(O-*o*-^tBuC₆H₄)₃]/[Rh]= 15; 4,2x10⁻² mmol de PPh₃, [PPh₃]/[Rh]= 15. ^cQuantidade total de substrato convertido após 20 hrs de reacção. Entre parênteses estão os resultados da quantidade total de substrato convertido às 2 horas. ^dQuimiosselectividade (%) para aldeídos (**c+d**) (ver Esquemas 2.3 e 2.4), com respeito ao total de substrato convertido, após 20 hrs de reacção, os resultados às 2 horas estão entre parênteses, obtido por GC; isómeros **2.4a**, **2.5a** ou **2.6a**, em cada caso, foram os únicos subprodutos das reacções; a quantidade de produtos de hidrogenação foi sempre inferior a 2%. ^e Razão molar entre os aldeídos diastereoisoméricos **2.4b/2.4c** para o substrato **2.4**, **2.5b/2.5c** para substrato **2.5** e **2.6b/2.6c** para ao substrato **2.6**, após 20 hrs.

Na reacção de hidroformilação do substrato grandiflorenato de metilo **2.5**, contaminado com 23 % de caurenato de metilo **2.4**, observou-se uma influência do catalisador semelhante à observada para o substrato **2.4** no que diz respeito à

conversão e quimiosselectividade contudo, a diastereosseletividade para a formação do produto **2.5b** revelou ser independente do tipo de sistema catalítico usado (Tabela 2.2, entradas 4-6).

Na reacção de hidroformilação do substrato **2.6**, estruturalmente equivalente a **2.4** o efeito do sistema catalítico, na conversão, quimio- e diastereosseletividade foi, como seria de esperar, muito semelhante ao observado para o substrato **2.4** (Tabela 2.2, entradas 1-2 e 7-9).

Salienta-se ainda que tanto no substrato **2.5** como no substrato **2.6** a conversão e quimiosselectividade, após 20 horas, são significativamente melhores do que as obtidas para o substrato **2.4**.

Para esclarecer a extensão da reacção de isomerização secundária competitiva *versus* hidroformilação, efectuou-se para cada substrato e com os três sistemas catalíticos um estudo cinético do consumo do substrato e da formação dos produtos de isomerização e aldeídos, ao longo das duas primeiras horas de reacção, que se apresentam graficamente nas Figuras 2.1, 2.2 e 2.3.

Da análise da Figura 2.1a), observa-se que com o sistema catalítico (Rh/CO) na primeira hora de reacção ocorre apenas isomerização para a formação de **2.4a**, Esquema 2.3, iniciando-se o aparecimento dos aldeídos com concomitante desaparecimento deste isómero apenas após este período. Estes resultados indicam que, no primeiro passo do mecanismo da reacção, o processo de isomerização do alceno compete com o da hidroformilação e, nas condições utilizadas, foi mais rápido favorecendo a formação de maior quantidade de produto isomerizado. A ausência de outros aldeídos indica que a dupla ligação trissubstituída endocíclica, resultante da isomerização, não é hidroformilada nas condições de reacção investigadas, mas observa-se que ao longo do tempo a percentagem de isómero vai diminuindo e a de aldeído aumentando, Esquema 2.3 e Figura 2.1. Com o evoluir da reacção, o equilíbrio da reacção de isomerização entre **2.4a/2.4** desloca-se no sentido da formação de substrato **2.4** à medida que

este é consumido pela reacção de hidroformilação. Esta interpretação permite justificar o facto do rendimento global para a formação de aldeídos aumentar ao longo do tempo.

Na Figura 2.1b) e c) representa-se graficamente o desaparecimento do substrato **2.4** e o aparecimento dos produtos de isomerização, **2.4a** e dos aldeídos **2.4(b+c)** com os sistemas catalíticos Rh/P(O-*o*-BuC₆H₄)₃ e Rh/PPh₃ ao longo das duas primeiras horas de reacção. Da análise da Figura 2.1b) observa-se que o sistema catalítico Rh/PPh₃ tem um comportamento completamente diferente do Rh/CO uma vez que a velocidade de desaparecimento do substrato coincide com a de formação de aldeídos, praticamente sem formar nenhum produto resultante da reacção competitiva de isomerização.

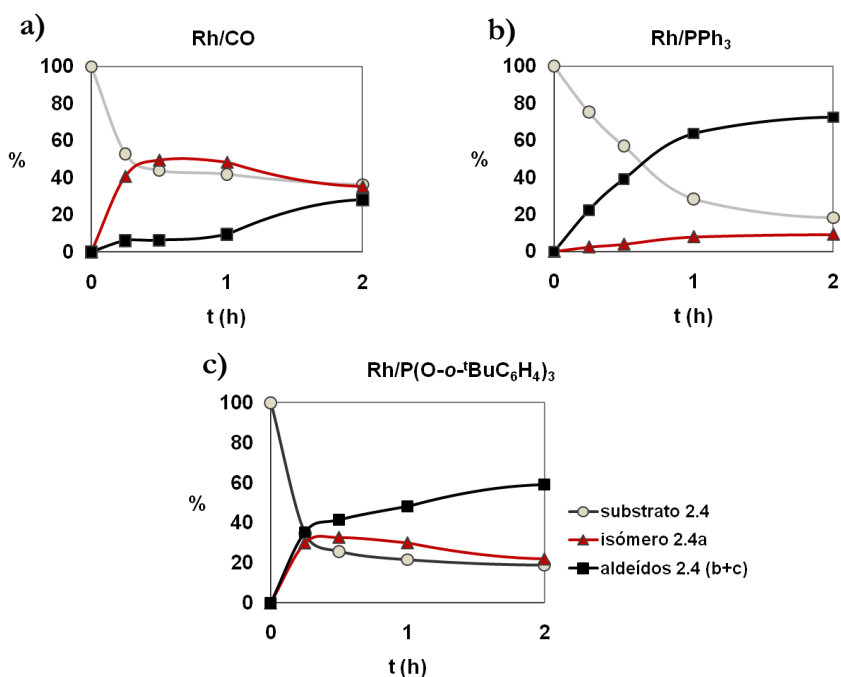


Figura 2.1: Evolução do desaparecimento do caurenato de metilo **2.4** e da formação dos aldeídos **2.4(b+c)** e da olefina resultante da isomerização **2.4a**, durante as duas primeiras horas de reacção.

Por outro lado, da análise da Figura 2.1c) observa-se que o sistema catalítico Rh/P(O-*o*-^tBuC₆H₄)₃ apresenta um comportamento que pode considerar-se intermédio entre os outros dois, uma vez que durante a primeira meia hora de reacção a velocidade de isomerização e de formação de aldeídos é semelhante, mas após este período a percentagem de isómero decai e a velocidade de formação dos aldeídos aumenta significativamente.

Na Figura 2.2 apresenta-se o estudo cinético similar ao anteriormente descrito mas aplicado à reacção de hidroformilação do substrato **2.6**.

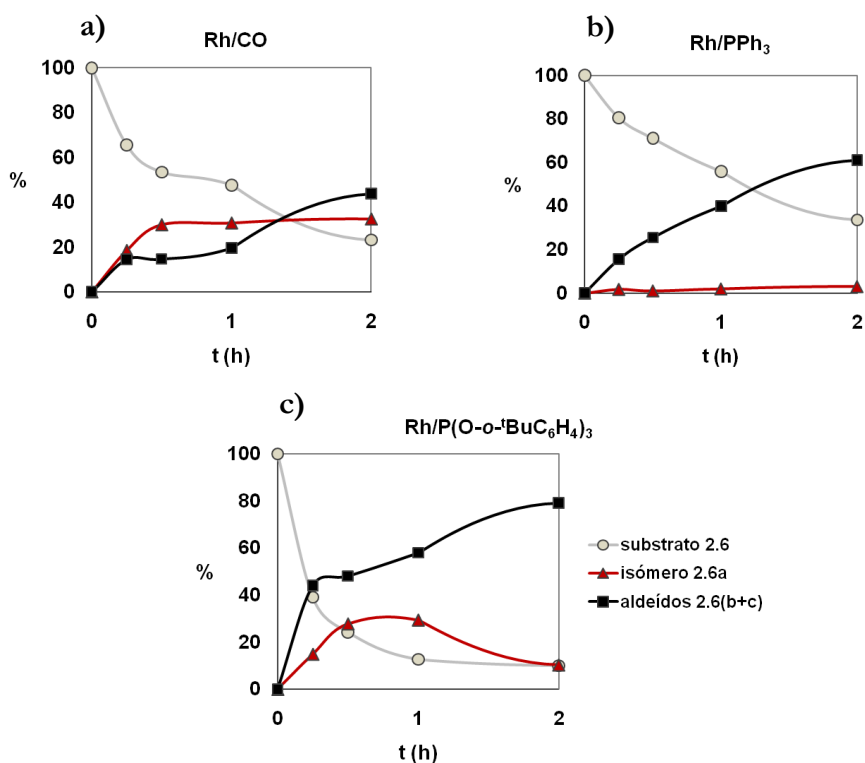


Figura 2.2: Evolução do desaparecimento do éter de trimetilsililo **2.6** e da formação dos aldeídos **2.6(b+c)** e da olefina resultante da isomerização **2.6a**, durante as duas primeiras horas de reacção.

Atendendo às semelhanças estruturais com **2.4** os resultados e as conclusões possíveis, para todos os sistemas catalíticos avaliados, são do mesmo tipo pelo que não se entra aqui numa descrição pormenorizada.

Os resultados obtidos nas duas primeiras horas para a reacção de hidroformilação dos substratos **2.4** e **2.6** estão de acordo com observações da literatura onde também se observou que sistemas catalíticos envolvendo complexos de ródio/fosfinas²⁰ favorecem mais o processo de hidroformilação do substrato em relação à respectiva isomerização do que os sistemas de Rh/fosfito ou Rh/CO, devido à forte acidez π destes sistemas.

Na Figura 2.3 apresenta-se o estudo cinético da reacção de hidroformilação do grandiflorenato de metilo **2.5**, contaminado com 23 % de caurenato de metilo.

Nesta figura está representado graficamente o desaparecimento do substrato **2.5** e o aparecimento dos produtos de isomerização **2.5a** e dos aldeídos **2.5(b+c)** com os sistemas catalíticos Rh/CO, Rh/P(O-*o*-tBuC₆H₄)₃ e Rh/PPh₃ ao longo das duas primeiras horas de reacção. Da análise da figura observa-se que em todos os sistemas estudados, Figura 2.3a), b) e c), o desaparecimento do substrato é devido à formação dos aldeídos e portanto, neste caso, a velocidade da reacção competitiva de isomerização é menor que a reacção de formação de aldeídos. Estas observações permitem considerar a hipótese de que neste caso o efeito da estrutura do substrato é mais significativo do que o efeito do sistema catalítico usado. A existência de uma ligação dupla endocíclica neste substrato pode imprimir uma maior tensão no terceiro anel, que está parcialmente livre pela mudança de hibridação sp² para sp³ do C16, que ocorre durante a inserção do alceno à ligação metal-hidreto, no ciclo catalítico. Esta observação pode ser importante para reforçar a ideia da maior reactividade de **2.5**.

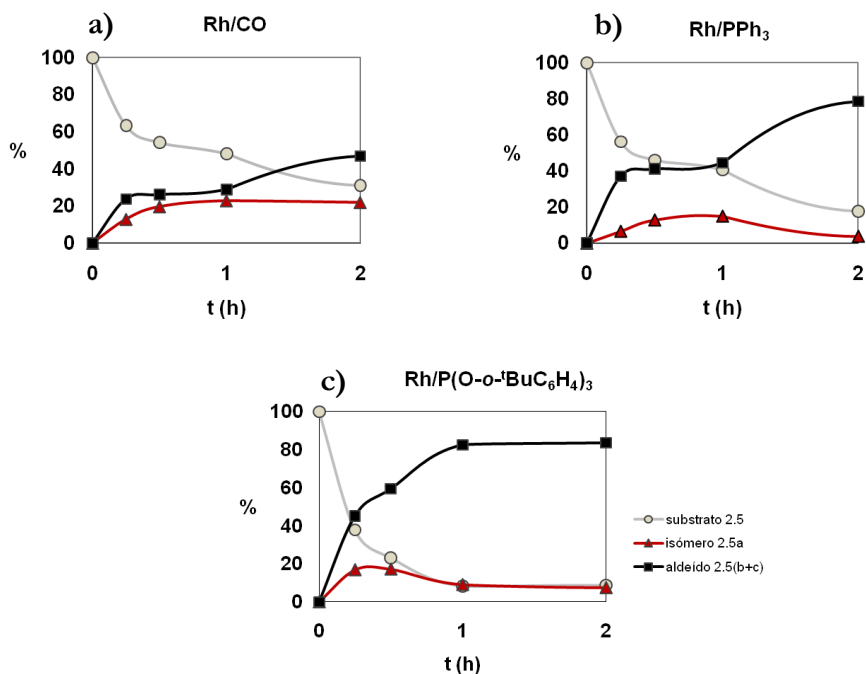
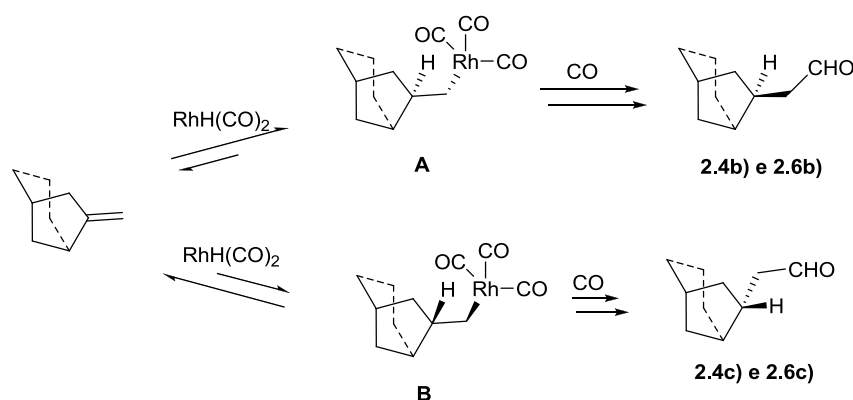


Figura 2.3: Evolução do desaparecimento do grandiflorenato de metilo **2.5** e da formação dos aldeídos **2.5(b+c)** e da olefina resultante da isomerização **2.5a**, durante as duas primeiras horas de reacção.

Surpreendentemente, e como referido anteriormente, o sistema catalítico que mostrou ser o mais diastereosselectivo para o aldeído **2.4b** foi aquele onde se utilizou o catalisador não modificado Rh/CO (**2.4b/2.4c**= 81/19). Neste sistema a espécie catalítica activa é do tipo Rh(H)CO₃, o que a torna menos impedida estereoquimicamente quando comparada com as espécies dos outros sistemas catalíticos estudados, que contêm um ou dois ligandos de fósforo na sua estrutura.^{21,22} Consequentemente, e tendo em conta o que está publicado na literatura, a melhor diastereosselectividade obtida com este catalisador não modificado não pode ser justificada por razões de impedimento estereoquímico, como habitualmente acontece. A hipótese que se formulou para a interpretação²³ destes resultados sugere que a maior discriminação estérea obtida por este sistema resulta da ocorrência de uma maior velocidade de β-eliminação do intermediário

σ -alquilo **B** que leva à formação de **2.4c**, em comparação com a que conduz à formação do aldeído maioritário **2.4b**, Esquema 2.5.²³ Este resultado é coerente com o facto de a pior diastereosseletividade (66/34) ter sido obtida com sistema catalítico Rh/PPh₃, que também é o catalisador que produz menor quantidade da isómero alceno, o que indica que este é o catalisador menos propenso a produzir β -eliminação. A reacção de hidroformilação do substrato **2.6** demonstrou uma elevada diastereosseletividade (**2.6b**/**2.6c** = 74/26) quando comparada com os outros sistemas estudados, o que mais uma vez está de acordo com o referido anteriormente, que neste caso e para um substrato estruturalmente semelhante a **2.4**, a diastereosseletividade pode ser controlada pela maior velocidade de β -eliminação do intermediário σ -alquilo **B** que leva à formação de **2.6c**, Esquemas 2.5.



Esquema 2.5

Contrariamente aos resultados obtidos para os substratos **2.4** e **2.6**, as diastereosseletividades produzidas pelos três catalisadores para o substrato **2.5** são mais próximas entre si, no entanto, mesmo assim, a melhor diastereosseletividade (77/23) foi obtida com a utilização do catalisador não

modificado Rh/CO. As semelhanças entre as diastereosseletividades obtidas na reacção de hidroformilação de **2.5**, com os três diferentes catalisadores pode estar relacionada com a menor tendência do intermediário metal-alquilo para produzir β -eliminação, pois esta reforçará a tensão do anel, alterando a hibridação de C16 de carbono sp^3 para sp^2 . Neste caso, a estereoquímica dos aldeídos produzidos é praticamente controlada pelas diferenças de impedimento estereoquímico das duas faces diasterotópicas do substrato **2.5**.

Em suma, os três sistemas catalíticos utilizados na reacção de hidroformilação dos substratos **2.4-2.6**, mostraram diferenças significativas, tanto na actividade como na selectividade (químio- e diastereosseletividade) para cada um dos três substratos, sob as mesmas condições de reacção (20 bar de gás de síntese e 100 °C de temperatura), sendo o catalisador de Rh/CO mais diastereosseletivo do que aqueles que contêm na sua estrutura ligandos de fósforo.

Caracterização dos produtos

Tendo como objectivo o isolamento final dos produtos, os substratos **2.4**, **2.5** e **2.6** foram submetidos a uma reacção de hidroformilação à pressão de 20 bar e temperatura de 100 °C, numa relação S:Rh= 50, utilizando o sistema catalítico Rh/ $P(O-*o*-tBuC_6H_4)_3$ = 15, durante 24 horas, tendo-se verificado por GC, conversões de 90, 98 e 98 % e quimiosseletividades para a mistura diastereoisomérica de aldeídos de 93, 99 e 96 %, respectivamente. Após evaporação do solvente a mistura de reacção foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando diclorometano como eluente. Como resultado desta cromatografia foi possível isolar uma mistura diastereoisomérica dos dois aldeídos contudo, apesar das várias cromatografias sucessivas, nunca foi possível obter a sua separação. Deste modo a caracterização estrutural e a determinação da

estereoquímica dos produtos foi efectuada, recorrendo a espectroscopia de RMN bidimensional (COSY, HMBC e HSQC) da mistura.

Os aldeídos **2.4b** e **2.4c** foram identificados, por espectrometria de massa (GC-MS), por detecção dos correspondentes iões moleculares ($m/z = 316$ ($M^{+\bullet}$)), assim como no espectro de RMN 1H , pela observação dos protões característicos dos aldeídos que se apresentam como um triplete ($^3J = 2,0$ Hz) a δ 9,78 ppm atribuído ao aldeído maioritário **2.4b**, e um segundo triplete ($^3J = 1,9$ Hz) a δ 9,72 ppm atribuído ao aldeído minoritário **2.4c**.

A existência dos dois sinais triplete indica que ambos os aldeídos são isómeros lineares resultantes da adição anti-Markovnikov do grupo formilo e do hidrogénio à dupla ligação em ambas as faces diastereotópicas. Da mesma forma, a mistura de aldeídos, isolada após reacção de hidroformilação do substrato **2.6**, apresenta no espectro de RMN 1H um sinal a δ 9,78 ppm correspondente ao aldeído maioritário **2.6b** e um segundo sinal a δ 9,71 ppm correspondente ao aldeído minoritário **2.6c**. Por observação do espectro de massa detectou-se o pico correspondente ao ião molecular ($m/z = 360$ ($M^{+\bullet}$)). Estas observações são também indicativas da formação de um par de aldeídos lineares diastereoisoméricos. Para ambos os pares de aldeídos detectados, a razão **2.4b/2.4c** e **2.6b/2.6c** foi calculada a partir da integração dos respectivos sinais do espectro de RMN 1H da mistura de reacção, sem purificação adicional, e estão de acordo com os índices obtidos a partir da integração dos respectivos picos no GC.

Os aldeídos **2.5b** e **2.5c** foram também identificados pela presença dos seus iões moleculares ($m/z = 344$ ($M^{+\bullet}$)) no espectro de massa, assim como dos protões característicos dos aldeídos no espectro de RMN 1H obtidos a partir da mistura dos aldeídos **2.5b** e **2.5c** e que se apresentam na forma de triplete ($^3J = 1,8$ Hz) a δ 9,78 ppm correspondente ao aldeído maioritário **2.5b**, e um segundo triplete (3J

= 1,9 Hz) a δ 9,73 ppm para o aldeído **2.5c** minoritário. Os dois sinais observados no espectro de RMN ^1H indicam que, uma vez mais e tal como anteriormente, estes aldeídos são resultado da adição anti-Markovnikov do hidrogénio e do grupo formilo à dupla ligação exocíclica. Este facto foi posteriormente confirmado pela observação dos desvios químicos no espectro de RMN de ^{13}C , atribuídos aos carbonos C9 e C11 da ligação dupla interna, Tabela 2.4. Uma vez que, neste caso, não foi possível uma boa separação dos picos dos dois aldeídos diastereoisoméricos por cromatografia gasosa, a diastereosselectividade da reacção foi calculada a partir da integração dos sinais relativos aos protões dos dois aldeídos observados no espectro de RMN ^1H .

A análise por RMN de ^1H e ^{13}C e dos espectros bidimensionais (COSY, HMBC e HSQC) das misturas de aldeídos resultantes da reacção de hidroformilação de **2.4**, **2.5** e **2.6** e com base nas atribuições efectuadas por Usubillaga⁸ para o ácido caurénico, permitiu a atribuição da maioria dos protões e ressonâncias de carbono para os aldeídos maioritários de cada mistura, **2.4b**, **2.5b** e **2.6b**, respectivamente, e sempre que possível a atribuição de alguns sinais característicos dos aldeídos minoritários. Estes resultados estão apresentados nas Tabelas 2.3 e 2.4.

A estereoquímica dos principais aldeídos **2.4b** e **2.6b** foi determinada por RMN bidimensional NOESY. Fortes interacções espaciais foram observadas entre o grupo CHO, H-13 e H-16, com os protões metilénicos α -carbonilo. Este facto permite corroborar as atribuições feitas previamente dos sinais relativos a H-13 e H-16, mas não é suficiente para atribuir a estereoquímica dos produtos maioritários.

Tabela 2.3: Atribuições de RMN ^1H (ppm) dos aldeídos **2.4b**, **2.5b** e **2.6b**

	2.4b	2.5b	2.6b
H1	1,78-1,85	1,17-1,25 e 1,89-1,95	0,75-0,85 e 1,80-1,85
H3	0,92-0,99 e 2,13-2,18	0,99-1,08 e 2,12-2,19	0,98-1,08 e 1,89-1,99
H5	0,99-1,06	1,65 (dd, $J= 8,4$ e $10,8$ Hz)	0,95-1,10
H9	0,98-0,99	-	0,95-1,10
H11	1,56-1,61	5,23 (t, $J= 3,3$ Hz)	1,52-1,62
H12	1,45-1,50	1,95-2,03 e 2,29-2,38	1,48-1,61
H13	1,83-1,92	1,89-1,92	1,83-1,92
H14	1,00-1,09 e 1,78-1,87	0,99-1,07 e 2,29-2,37	0,90-0,95 e 1,73-1,84
H15	0,87-0,93 e 1,69-1,77	-	0,88-0,95 e 1,70-1,81
H16	2,25-2,33	2,29-2,34	2,24-2,28 e 2,40-2,46
H17	2,37-2,43	2,42-2,52	2,37-2,42
H18	1,16	1,17	0,98
H19	-	-	3,44 e 3,74 (2d, $J= 10,9$ Hz)
H20	0,80	0,91	0,95
CHO	9,72 (t, $J= 1,9$ Hz)	9,73 (t, $J= 1,9$ Hz)	9,71(t, $J= 1,9$ Hz)
COOCH ₃	3,64	3,65	-
Si(CH ₃) ₃	-	-	0,07

A interação espacial crucial para determinar a configuração de **2.4b** e **2.6b** foi a que existe entre H-13 e H-16, resultante do arranjo *cis* que estes prótons apresentam, na estrutura do aldeído maioritário e que não se observa no aldeído minoritário como é possível visualizar pelo Esquema 2.6, onde se gerou os conformeros de mais baixa energia do aldeído **2.4b** e **2.4c** e onde é possível visualizar proximidade espacial entre H13 e H16, no conformero de mais baixa energia de **2.4b**, que não se observa no conformero de **2.4c** onde H13 e H16 estão muito afastados espacialmente, Esquema 2.6.

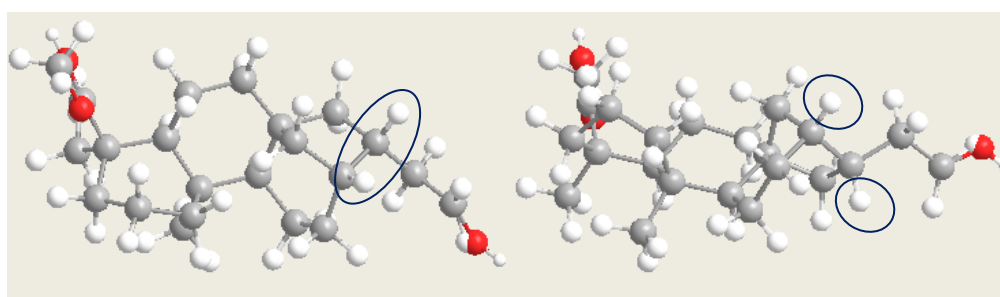
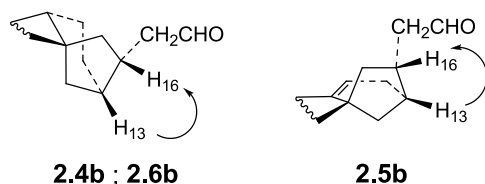
Tabela 2.4: Atribuições do RMN de ^{13}C (ppm) para os aldeídos **2.4b**, **2.5b** e **2.6b**

	2.4b	2.5b	2.6b
C1	40,7	41,0	39,1
C2	19,1	18,5	18,5
C3	38,0	38,4	37,1
C4	43,7	44,8	46,0
C5	56,9	46,6	56,7
C6	22,4	20,2	20,9
C7	41,6	42,4	40,4
C8	45,5	43,5	45,4
C9	55,1	156,1	56,2
C10	39,3	38,6	38,6
C11	18,7	114,5	18,2
C12	31,1	37,0	31,2
C13	41,7	39,4	41,9
C14	37,1	29,8	35,5
C15	48,8	50,9	48,8
C16	34,3	39,2	34,4
C17	52,0	51,8	52,0
C18	28,7	28,1	27,0
C19 (CO ₂ Me)	178,1	178,0	-
C19 (CH ₂ -Si)	-	-	65,5
C20	15,3	23,5	18,1
CHO	203,0	202,8	203,0
COOCH ₃	51,1	51,3	-
Si(CH ₃) ₃	-	-	1,91

As restantes ressonâncias do RMN ^{13}C não foram identificadas.

A estereoquímica aos aldeídos maioritários **2.4b** e **2.6b** indica que a coordenação do substrato à espécie ródio-hidreto ocorre preferencialmente pela face menos impedida da ligação dupla. O sistema de quatro anéis fundidos rígidos dos substratos **2.4** e **2.6** conduz às estruturas apresentadas no Esquema 2.6 que são as de mais baixa energia obtidas a partir da optimização baseada no método semi-empírico PM6 usando o programa mopac. A rigidez destas estruturas é ainda

maior na região da ligação dupla, devido à menor mobilidade conformacional do anel fundido de cinco membros.



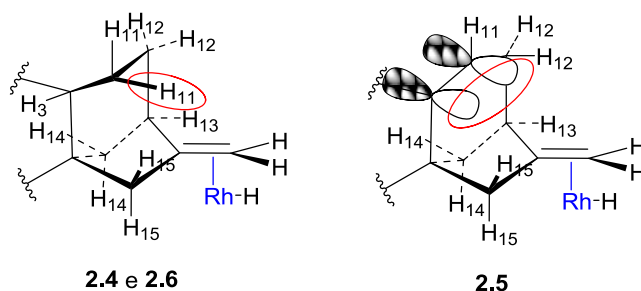
Aldeído maioritário **2.4b**

Aldeído minoritário **2.4c**

Esquema 2.6

Além disso, as topologias no domínio da ligação dupla são muito similares para ambos os substratos. Devido à rigidez dos substratos, a formação de dois intermediários σ -alquilo-linear deve ser fortemente controlada pelo impedimento estéreo das duas faces diastereotópicas da ligação dupla (ou seja, os estados de transição que originam os intermediários alquílicos dependem essencialmente da estrutura do substrato). Esta situação é ilustrada no Esquema 2.7, que mostra que a abordagem do catalisador pela face *superior* da ligação dupla é dificultada pela presença de um H-11 axial, que é perpendicular em relação ao plano que contém as orbitais sp^2 da ligação dupla, enquanto a abordagem através da face *inferior* está menos impedida e facilita a aproximação da dupla à ligação Rh-H.

Desta forma, a configuração dos principais aldeídos **2.4b** e **2.6b** pode ser racionalizada pela diferença de acessibilidade estérea das duas faces da ligação dupla. Para além disso, o resultado estereoquímico é também específico para cada substrato e portanto, ao contrário do que é habitualmente observado, não depende significativamente do impedimento estéreo do catalisador,²⁴ mas sim da tendência do catalisador para favorecer a β -eliminação nos intermediários alquílicos formados pela inserção do alceno à ligação metal-hidreto.¹⁹ Para os intermediários metal-alquilo-linear o único produto possível resultante da β -eliminação é o próprio substrato, dando origem a um ciclo catalítico não produtivo. No entanto, as velocidades de β -eliminação podem ser diferentes para os diferentes intermediários diastereoisoméricos metal-alquilo e isso poderá influenciar o resultado estereoquímico para os aldeídos (devido à utilização do intermediário comum para a β -eliminação e hidroformilação) de uma forma não previsível pelos argumentos estereoquímicos acima apresentados.²⁵ A influência da β -eliminação na diastereosselectividade é menos relevante para catalisadores com baixa tendência para produzir β -eliminação tal como, Rh/PPh₃, mas pode desempenhar um papel decisivo para os catalisadores Rh/CO e Rh/P(O-*o*-t-BuC₆H₄)₃ nos quais a tendência para ocorrer β -eliminação é mais relevante.^{16,26,27}



Esquema 2.7

A estereoquímica do aldeído maioritário **2.5b** foi também determinada pela análise do espectro bidimensional NOESY. Neste espectro observou-se uma forte interacção entre os picos correspondentes aos prótons H13 e H16, demonstrando novamente uma disposição *cis* para estes dois prótons, Esquema 2.6. O resultado revela que, também neste caso, a adição *syn* do hidrogénio e do grupo formilo ocorre através da face menos impedida da ligação dupla dissubstituída. Em termos estereoquímicos, a ligação dupla encontra-se numa posição semelhante aos dos derivados caurénicos **2.4** e **2.6**, Esquema 2.7. A principal diferença baseia-se no facto de que no substrato **2.5** o acesso pela face superior da ligação dupla é dificultado pela nuvem π da dupla ligação endocíclica, em vez do H11 axial descrito para o caso dos substratos **2.4** e **2.6**, Esquema 2.7.

Conclusão

Nesta secção apresentámos os resultados da hidroformilação, utilizando três sistemas catalíticos diferentes, de duplas ligações exocíclicas de derivados cauranos no sentido de potenciar a sua actividade biológica. A utilização dos diferentes sistemas catalíticos de ródio conduziu a elevados rendimentos e boas selectividades para os aldeídos sob condições de reacção relativamente suaves. Para todos os sistemas catalíticos estudados, a hidroformilação foi altamente regioselectiva, dando origem a um par de aldeídos diastereoisoméricos lineares resultantes da introdução de CO/H₂ nas duplas ligações exocíclicas. A competição, entre os sistemas utilizados, para a isomerização aumenta na ordem: Rh/PPh₃ < Rh/P(*o*-BuC₆H₄)₃ < Rh/CO. Os produtos de isomerização não foram hidroformilados nas condições de reacção empregues mas observou-se que à medida que o substrato vai sendo consumido pela hidroformilação, o equilíbrio isómero/substrato é conduzido no sentido da formação do substrato de partida e

o rendimento global para os aldeídos aumenta ao longo do tempo. A diastereosseletividade é predominantemente controlada pelas diferenças de impedimento estéreo das faces diastereotópicas das duplas ligações exocíclicas do substrato e o aldeído maioritário é formado pela coordenação da olefina ao catalisador pela face menos impedida. No entanto, o facto de o catalisador mais diastereosseletivo ser o menos impedido (sistema não modificado) indica que outras considerações devem ser tidas em conta neste contexto. Isto levou-nos a concluir que existe uma correlação entre a maior diastereosseletividade obtida e a capacidade do sistema catalítico para promover a β -eliminação. Com base nisso, propôs-se que a maior diastereosseletividade apresentada pelos sistemas Rh/CO e Rh/P(*o*-^tBuC₆H₄)₃ se deve a uma mais rápida β -eliminação do intermediário metal-alquilo, o que favorece a formação do aldeído minoritário em relação ao aldeído maioritário.

Assim, estes estudos permitiram-nos preparar novos aldeídos, derivados dos ácidos caurénico e do grandiflorénico e do caurenol, obtidos *via* reacção de hidroformilação, que podem potenciar a descoberta de novos compostos com interessante actividade biológica.

2.1.2 Hidroformilação do acetato de (1*R*)-(-)-mirtenol

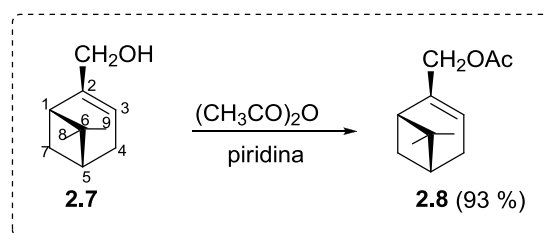
O mirtenol, assim como outros monoterpenos oxigenados, (cineol, geraniol, linalol, camfeno) podem ser obtidos a partir do óleo de “mirtle”. Este óleo é extraído de uma pequena árvore, que existe em abundância em zonas mediterrâneas, *Myrtus Communis*, de casca acastanhada, flores brancas e bagos negros, que transmite uma elevada fragrância. Além das propriedades aromáticas estes constituintes já revelaram intensa actividade biológica²⁸⁻³² como agentes

hipotensivos e também como feromona inibidora da actividade sexual de alguns insectos.³³⁻³⁵

Salienta-se aqui, de novo, que o objectivo fulcral deste trabalho se centra na preparação de compostos com potencial actividade biológica recorrendo à reacção de hidroformilação para funcionalizar duplas ligações de produtos naturais.^{9,36} Assim, prosseguimos os estudos utilizando o monoterpene (1R)-mirtenol como substrato.

Antes de iniciar os estudos catalíticos efectuou-se a protecção do grupo hidroxilo na forma de acetato para evitar reacções secundárias, *in situ*, que pudessem envolver coordenação do grupo hidroxilo ao catalisador e ainda para facilitar o isolamento dos produtos, evitando mesmo reacções secundárias de formação de hemiacetais aquando da purificação por cromatografia, tal como descrito por Kalck.³⁷

O acetato de (1R)-(-)-mirtenol **2.8**, foi sintetizado por reacção de (1R)-(-)-mirtenol **2.7**, com anidrido acético na presença de piridina. A mistura de reacção permaneceu em agitação à temperatura ambiente, durante 18 horas, e após o isolamento obteve-se o produto **2.8** com um rendimento de 93 %, Esquema 2.8.



Esquema 2.8

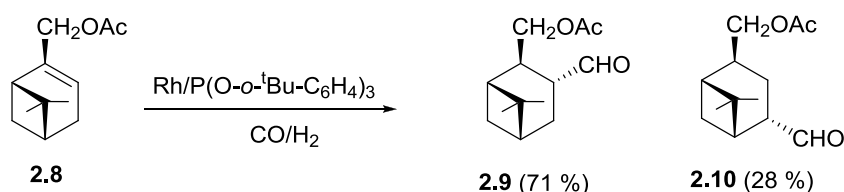
Está bem documentado^{38,39} que a hidroformilação de duplas ligações de olefinas internas requer a utilização de complexos de ródio modificados com fosfitos volumosos do tipo *tris(o-t*-butilfenil)fosfito (P(O-*o*-t-BuC₆H₄)₃) que, devido aos

elevados valores de 'bite angle', permitem apenas a coordenação de uma única molécula de fosfito, formando uma espécie catalítica menos impedida estereoquimicamente, o que facilita o passo de coordenação da olefina, que em geral é o passo lento nestas reacções.⁴⁰ Neste sentido, e tendo em conta que os melhores resultados de hidroformilação de duplas ligações internas, foram obtidos utilizando como catalisador complexos de ródio modificados com o ^{38,39} (θ 175 e valor $\chi = 28$), seleccionámos este sistema para promover a reacção de hidroformilação do acetato de (1R)-(-)-mirtenol **2.8**.

Numa reacção típica de hidroformilação, utilizando como precursor de ródio o $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ foram usadas quantidades relativas $[\text{S}]/[\text{Rh}] = 10$, temperaturas de 100 °C, pressão total ($\text{CO}:\text{H}_2$) de 20 bar e a reacção foi mantida em agitação durante 48 horas. Nestas condições de reacção obtiveram-se conversões de 99%, enquanto que com relações de $[\text{S}]/[\text{Rh}] = 50$ ou 100, mantendo todas as outras condições constantes, se obtiveram conversões muito baixas, mesmo após 60 horas de reacção. Nestas experiências, devido aos longos tempos de reacção observou-se sempre a degradação do substrato e catalisadores. A necessidade da baixa relação substrato:ródio requerida para que a velocidade de reacção seja aceitável pode ser interpretada pela presença dos dois grupos metilo da ponte e do grupo acetoximetilo na face β da molécula (ver Esquema 2.12) o que provoca um forte impedimento esterequímico que dificulta a aproximação do complexo de ródio à dupla ligação com conseqüente diminuição da velocidade de reacção.

O evoluir da reacção de hidroformilação foi controlado por cromatografia gasosa, GC, e no final da reacção associada a uma conversão praticamente completa observou-se a formação de dois produtos **2.8** e **2.10** com rendimentos de 71 e 28 % respectivamente, Esquema 2.9. Após evaporação do solvente, foi efectuado um RMN ¹H da mistura de reacção que confirmou também a existência dos dois aldeídos já anteriormente detectados por GC. O RMN protónico permitiu atribuir a estes produtos os sinais a $\delta = 9.64$ e $\delta = 9.66$ ppm que correspondem a sinais

típicos de aldeídos cuja intensidade relativa indica uma relação entre ambos de 1:0,33.



Esquema 2.9

Caracterização dos produtos e discussão mecanística

Tendo em vista o isolamento e caracterização dos dois aldeídos a mistura foi sujeita a cromatografia em coluna seguida de cromatografia em camada fina preparativa utilizando gel de sílica como fase estacionária e como eluentes, em ambos os casos, relações apropriadas e graduais de hexano:diclorometano (iniciando só com hexano e terminando com diclorometano). Tal como anteriormente, e mesmo após várias tentativas, nunca foi possível separar os dois aldeídos **2.9** e **2.10** obtendo-se sempre fracções com mistura de ambos, num rendimento total de aldeídos isolados de 65%.

A nossa experiência anterior de isolamento e separação dos aldeídos resultantes da reacção de hidroformilação de esteróides,^{39,41} revelou que a transformação nos correspondentes acetais facilitava o processo de separação cromatográfica dos correspondentes diastereoisómeros⁴¹. Desta forma, decidiu-se também neste caso derivatizar a mistura de aldeídos resultantes da reacção de hidroformilação do acetato de (1R)-(-)-mirtenol **2.8** nos correspondentes acetais. À mistura de reacção adicionou-se excesso de neopentandiol usando o ácido *p*-toluenosulfónico, como catalisador. Apesar de se observar por GC a transformação dos aldeídos em dois

novos produtos, o seu isolamento nunca foi possível e procedeu-se, desta forma, à caracterização dos aldeídos por análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C e bidimensional da mistura de aldeídos purificada. Na Tabela 2.5 apresentam-se os valores dos desvios químicos atribuídos aos prótons e aos carbonos para os dois aldeídos resultado da conjugação das técnicas bidimensionais homonucleares COSY e heteronucleares HMBC, HSQC e ainda através de DEPT-135.

As atribuições efectuadas estão em concordância com as anteriormente realizadas por Kalck**Erro! Marcador não definido.** nos carbonos e hidrogénios C-1, C-5, C-6, C-7, C-8 e C-9, onde não há grandes alterações estruturais.

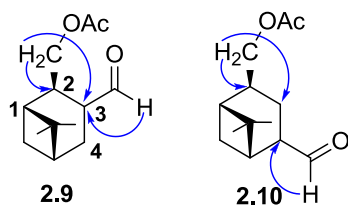
Tabela 2.5: Atribuições resultantes da conjugação dos espectros bidimensionais de RMN ^{13}C e ^1H para a mistura de aldeídos **2.9** e **2.10**

	aldeído 2.9		aldeído 2.10	
	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H
C-1	40,3	2,02-2,08, m	38,6	1,98-2,00, m
C-2	39,8	2,65-2,70, m	42,5	2,37-2,41, m
C-3	44,4	2,65-2,70, m	17,2	2,51-2,59, m 1,45-1,52, m
C-4	26,6	2,14-2,16, m	49,4	2,90-2,94, m
C-5	42,2	2,02-2,08, m	41,0	2,37-2,41, m
C-7	32,0	0,75, $J=10,2$ Hz, d 1,99-2,04, m	28,6	2,25-2,32, m 0,87-0,89, m
CH ₃ -8	23,0	1,23, s	28,3	1,25, s
CH ₃ -9	27,3	1,01, s	23,1	1,06, s
CHO	202,2	9,64, $J=1,1$ Hz, d	203,6	9,66, brs
CO ₂ CH ₃	171,1	--	171,1	--
CO ₂ CH ₃	20,9	2,04, s	21,0	2,05, s
CH ₂ OAc	67,8	4,08-4,16	68,4	4,06, $J=7,8$ Hz, d

A determinação da regioselectividade dos dois aldeídos foi efectuada recorrendo às técnicas bidimensionais atrás referidas. No aldeído maioritário **2.9**, por HSQC observou-se acoplamento do próton CHO com o C-3 (44,4) e de um próton do CH₂OAc com o carbono C-2 (39,8) e por HMBC observou-se correlação de um

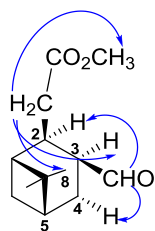
dos prótons de CH_2OAc com o carbono C-3, (44,4). Pelo contrário na atribuição dos sinais relativos ao aldeído minoritário **2.10** observou-se por HSQC um acoplamento entre o próton do grupo CHO com C-4 (49,4) e de um dos prótons do grupo CH_2OAc com um C-3 (17,2) e ainda por HMBC um acoplamento de um dos prótons do grupo CH_2OAc e C-2 (42,5), Esquema 2.10.

A conjugação dos diferentes tipos de espectros de RMN permitiu concluir que no aldeído maioritário o grupo CHO está na posição 3 enquanto no aldeído minoritário o grupo CHO está ligado à posição 4 do anel, Esquema 2.10.

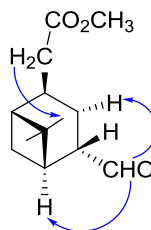


Esquema 2.10

A estereoquímica dos produtos foi determinada por RMN bidimensional NOESY através análise das correspondentes interações espaciais. Para o aldeído maioritário observou-se interação espacial entre o próton CHO e o próton H-2 e um dos H-4, indicando que se encontram do mesmo lado do anel. Observou-se também interação entre um dos prótons do CH_2OAc com CH_3 -8, com o CH_3 do grupo acetoxi e com H-3. Estas observações permitiram inferir que o grupo acetoximetilo se encontra em posição *cis* relativamente aos grupos metilo da ponte e a H-3 e conseqüentemente *trans* relativamente ao aldeído, Esquema 2.11.



2.9

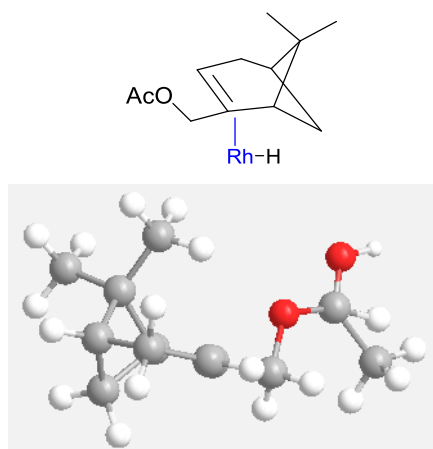


2.10

Esquema 2.11

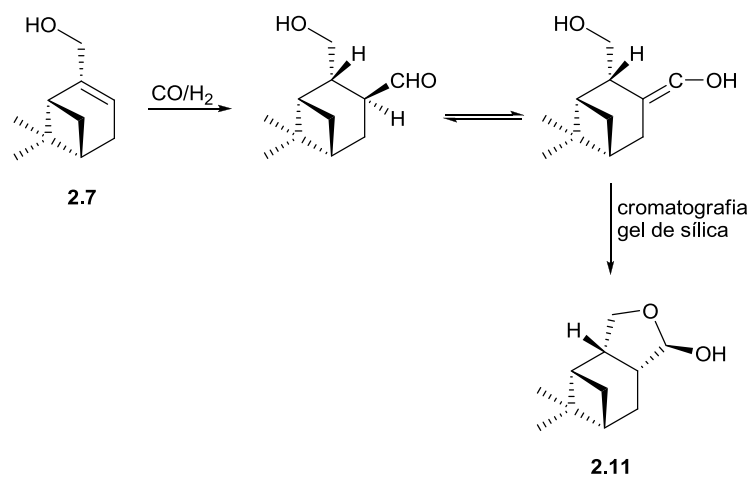
Em relação ao aldeído minoritário observou-se interacção espacial entre o protão do grupo $\underline{C}HO$ com um dos H-3 e com H-5 o que indica que estão todos na mesma face do anel. Um dos protões do $\underline{C}H_2OAc$ apresenta interacção espacial com o CH_3 -8, indicando também que o grupo acetoximetilo e a ponte estão na mesma face do anel, Esquema 2.11. Estes elementos permitem concluir que, também neste caso, o aldeído se encontra em posição *trans* relativamente à ponte e ao grupo acetoximetilo, o que indica que o catalisador coordenou com a olefina, em ambos os casos, pela face α menos impedida do anel, isto é, a face oposta aos grupos metilo da ponte e ao grupo acetoximetilo. Esta elevada diastereosselectividade observada na reacção de hidroformilação deve-se essencialmente à diferença de impedimento estereoquímico entre as duas faces enantiotópicas da olefina sendo possível verificar, pela análise da estrutura minimizada em PM3, que o ataque pela face α é claramente favorecido, Esquema 2.12.

Estas observações estão de acordo com a estereoquímica dos produtos obtidos na reacção de hidroformilação do α -pineno que é um monoterpene estruturalmente equivalente.⁴²



Esquema 2.12

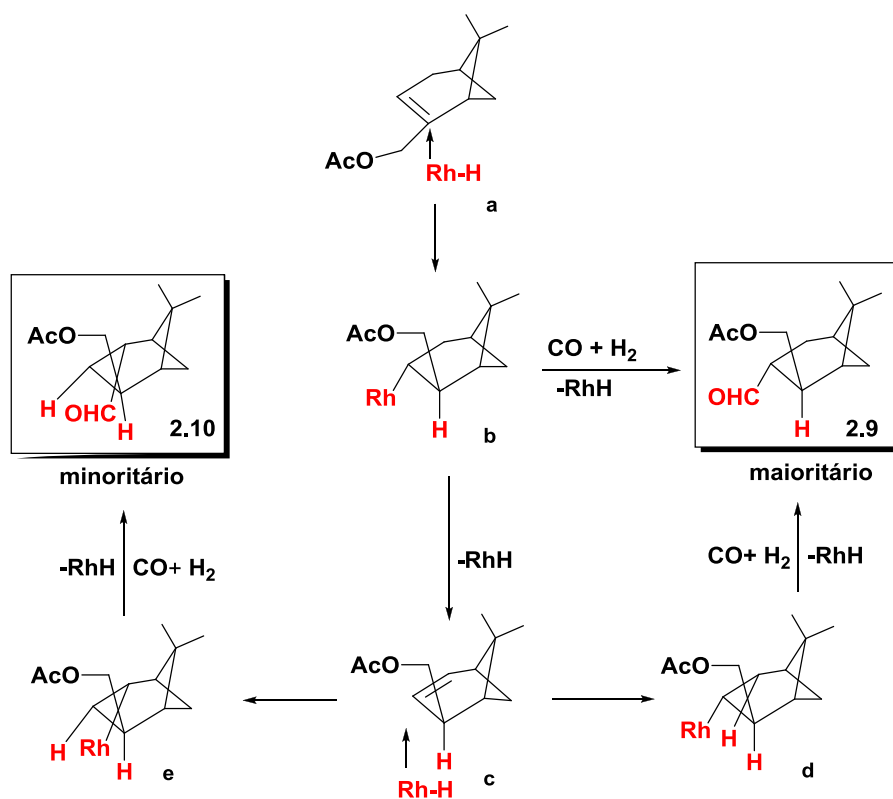
É também importante salientar que Kalck³⁷ observou a formação de um hemiacetal cíclico resultante da formação de um hidroxialdeído com o grupo formilo *cis* à ponte isopropilideno e ao substituinte hidroximetilo, Esquema 2.13. À partida isto poderia indicar que a reacção se deu pela face mais impedida do anel, contrariamente às nossas observações, e claro que, se estaria na presença de uma adição *trans* do H e do grupo CHO à ligação dupla. Kalck sugeriu que a estereoquímica seria resultado de um processo de racemização do aldeído através da formação de um enol durante o processo de manipulação cromatográfica em gel de sílica. Pelas evidências dos nossos resultados torna-se mais claro que em ambos os substratos **2.7** e **2.8** a formação do aldeído resulta do ataque *trans* à ponte isopropilideno com a esperada adição *cis* do grupo formilo e do hidrogénio. Assim, no caso do (1*R*)-(-)-mirtenol, o isolamento final do hemiacetal *cis* em relação à ponte isopropilideno, não significa que adição do CHO e H tenham ocorrido em *trans* aquando da hidroformilação da dupla ligação, mas sim, e de acordo com a proposta do autor, resultante da equilíbrio do aldeído com a forma enólica durante a cromatografia, com posterior ciclização para a formação do hemiacetal **2.11**, Esquema 2.13.



Esquema 2.13

Com base nos nossos resultados e nos obtidos por Kalck apresentamos no Esquema 2.14 a proposta mecanística interpretativa da régio- e diastereosseletividade observadas nos aldeídos resultantes da hidroformilação do acetato de (1*R*)-(-)-mirtenol **2.8**.

O complexo ródio-fosfito $L_n\text{Rh-H}$ aproxima-se da olefina pela face α menos impedida do anel, ocorrendo coordenação seguida da formação do complexo Rh- σ -alquilo (**b**). Neste passo podem ocorrer duas situações: dar-se a inserção de CO com conseqüente formação do aldeído maioritário **2.9**, na posição 3, ou ocorrer isomerização do complexo $L_n\text{Rh-H}$ com formação de uma nova olefina, na posição 3-4 (**c**). O sistema de ródio pode coordenar novamente com a olefina formada, pela face α , menos impedida. Se ao hidroformilar coordenar na posição 3 (**d**) dá novamente origem ao aldeído maioritário **2.9**, se por outro lado coordenar na posição 4 (**e**) origina a formação do aldeído minoritário **2.10**.



Esquema 2.14

O mecanismo proposto justifica a obtenção dos dois produtos finais que, como foi analisado por RMN, correspondem em ambos os casos ao aldeído *trans*, resultante do ataque do catalisador pela face oposta ao grupo acetoximetilo e ponte isopropilideno.

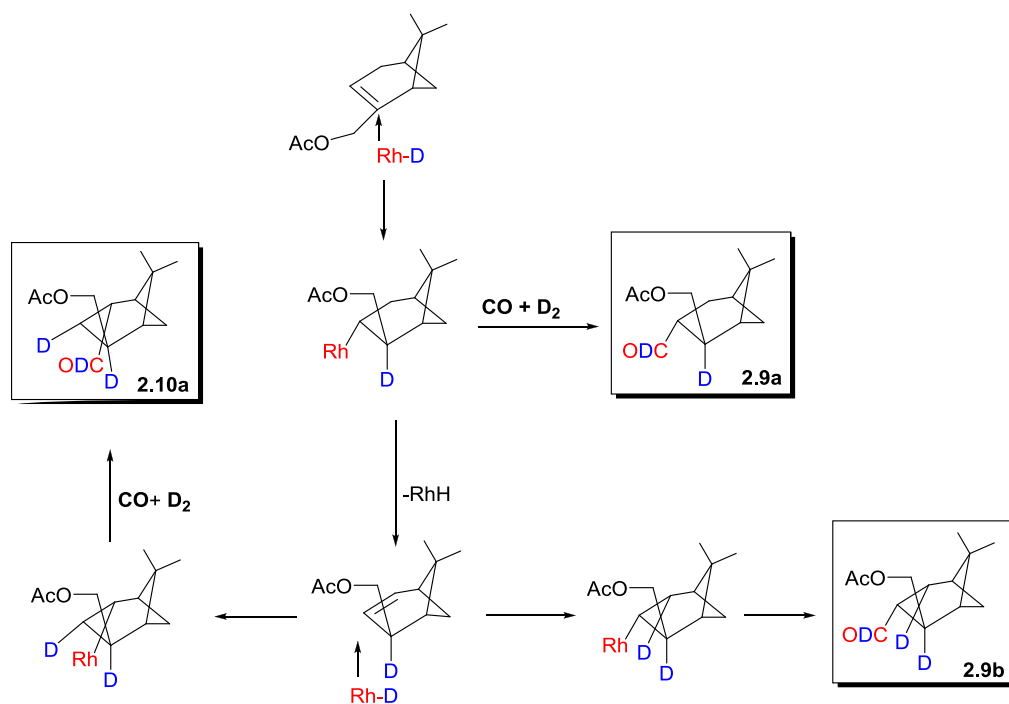
Na tentativa de melhor interpretar o mecanismo envolvido nesta reacção de hidroformilação decidiu-se efectuar a reacção de deuteroformilação substituindo, o gás de síntese, hidrogénio por deutério. Assim, seguiu-se o procedimento de uma reacção típica de hidroformilação, utilizando pressões de 20 bar de mistura de gases CO/D₂ e uma temperatura de 100 °C. Após 48 horas de reacção e por análise de cromatografia gasosa observou-se uma conversão de 74 % para a

formação de 3 produtos com percentagens de 71, 17 e 12 %, em vez dos dois produtos obtidos na presença de hidrogénio com percentagens de 71 e 29 %.

Pela análise do GC-MS efectuado à mistura resultante da reacção de deuteroformilação, observa-se que o produto maioritário (71 %) apresenta um pico com massa 185,1 [(M+H)-(42)], correspondente a (M+H) com fragmentação do grupo $-\text{COCH}_3$. O segundo produto apresenta um pico de massa 186,1 [(M+H)-(42)], onde mais uma vez se observou fragmentação de $-\text{COCH}_3$ e o terceiro produto apresenta um pico de massa 169,2 [(M⁺-(58)] correspondente ao ião molecular com fragmentação do grupo $-\text{OAc}$. Dos resultados obtidos da espectrometria de massa é possível inferir que o produto maioritário apresenta 2 deutérios na sua constituição, enquanto que os dois produtos minoritários apresentam 3 deutérios na sua constituição. Estes resultados permitiram propor um mecanismo para a deuteroformilação do acetato de (1R)-(-)-mirtenol, Esquema 2.15.

Neste caso, uma vez que a reacção foi feita na presença de deutério os produtos de hidroformilação **2.9a** e **2.9b** são distinguíveis, pois apesar de ambos coordenarem na posição 3 um apresenta 2 deutérios na sua constituição, **2.9a**, resultado da deuteroformilação directa, e o outro produto **2.9 b** apresenta 3 deutérios, resultante da isomerização seguida de deuteroformilação na posição 3. Na hidroformilação com hidrogénio **2.9a** e **2.9b** são iguais e apresentam o mesmo número de H e como coordenam na mesma posição, não são portanto distinguíveis. O produto resultante da coordenação do metal na posição 4 **2.10a** também apresenta 3 deutérios na sua constituição, uma vez que também resulta de isomerização da dupla ligação seguida de deuteroformilação.

O mecanismo proposto justifica a observação, por análise de GC-MS, dos três produtos finais resultantes da deuteroformilação do acetato de (1R)-(-)-mirtenol.



Esquema 2.15

Conclusão

Os resultados obtidos na reacção de hidroformilação do acetato de (1R)-(-)-mirtenilo demonstraram que esta reacção ocorre com 100 % de diastereosselectividade para a face menos impedida oposta à ponte isopropilidénica. Observou-se ainda a formação de dois produtos de reacção, um aldeído maioritário resultante do ataque do catalisador pela face menos impedida do anel com regiosselectividade para a posição 2. Por outro lado observou-se a formação de um produto minoritário com a mesma diastereosselectividade e resultante da hidroformilação da dupla ligação isomerizada resultado da ocorrência de β-eliminação do complexo Rh-σ-alquilo.

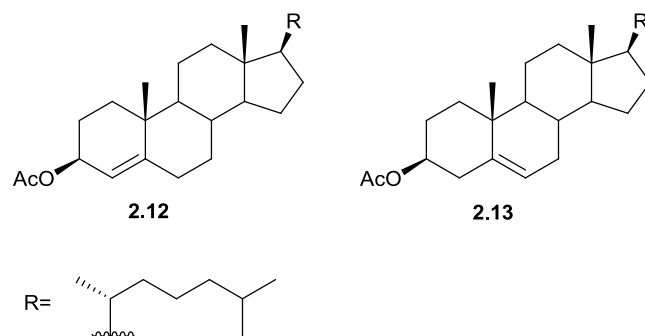
O recurso à deuteroformilação e ao RMN bidimensional permitiu não só caracterizar completamente os produtos como também propor um mecanismo para a sua formação.

Estes estudos são mais um exemplo de como é possível funcionalizar ligações duplas endocíclicas com elevado impedimento estereoquímico.

2.1.3 Hidroformilação de Esteróides da série 4-acetoxi-colesteno

A aplicação de esteróides como agentes terapêuticos foi e continua a ser um tópico com grande interesse e aplicação uma vez que estes podem ser usados como anti-inflamatórios e na prevenção e tratamento de alguns tipos de cancro. Os estrogénios biosintetizados *in vivo* a partir do androgénio, catalisados pela enzima aromatase, podem aumentar a probabilidade de ocorrência de cancro da mama.⁴³ Têm sido desenvolvidos vários estudos sobre inibidores de enzimas para bloquear a síntese de esteróides⁴⁴ e os resultados mostraram que a introdução de grupos funcionais em posições específicas de núcleos de esteróides pode controlar as suas propriedades biológicas.⁴³⁻⁴⁵ Tendo em conta estes estudos que mostram a importância da funcionalização deste tipo de moléculas, foi desenvolvido pelo grupo de Catálise em Química Fina de Coimbra, antes do início do trabalho que conduziu à escrita desta dissertação, um sistema catalítico activo (conversões superiores a 77 %) e diastereosselectivo (70 % para um dos aldeídos formados) de forma a promover a reacção de hidroformilação de esteróides do tipo 4-androsteno e 4-colesteno^{38,39,41}. No trabalho apresentado nesta dissertação, efectuou-se um estudo da aplicação do sistema catalítico optimizado no decorrer dos estudos conducentes à elaboração da tese de Mestrado de A. Peixoto⁴¹, para promover a reacção de hidroformilação do 3 β -acetoxicolest-4-eno **2.12** e 3 β -acetoxicolest-5-eno **2.13**, Esquema 2.16. Estes substratos **2.12** e **2.13** foram

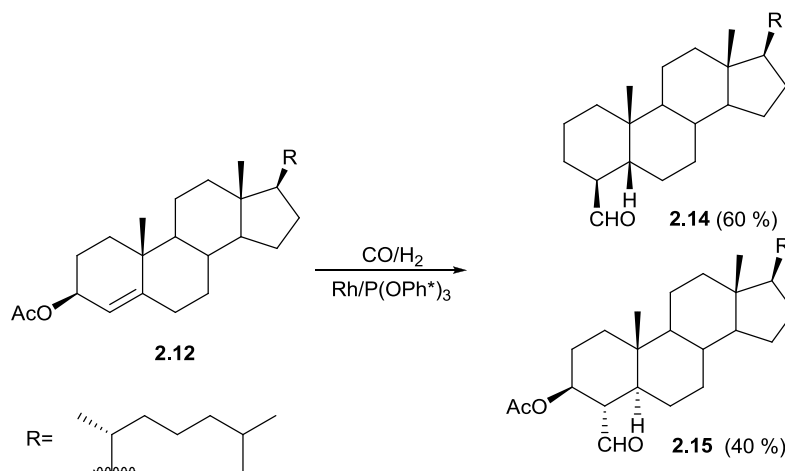
sintetizados, de acordo com procedimento descrito na mesma tese de Mestrado. O 3 β -acetoxicolest-4-eno **2.12** foi sintetizado com um rendimento de 49%, a partir do correspondente álcool, por acetilação com anidrido acético, na presença de piridina. O 3 β -acetoxicolest-5-eno **2.13** foi sintetizado, também, por acetilação do 3 β -hidroxicolest-5-eno com anidrido acético, recorrendo ao catalisador ácido – montmorillonite, com um rendimento de produto isolado de 90%. Os substratos sintetizados foram caracterizados e resultados estão de acordo com os obtidas anteriormente na tese de Mestrado⁴¹.



Esquema 2.16

Posteriormente os substratos **2.12** e **2.13** foram submetidos a uma reacção de hidroformilação usando o sistema catalítico que utiliza $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ como precursor catalítico com o ligando *tris(o-tert-butilfenil)fosfito*, uma mistura de gases da síntese CO/H₂ (1:1), numa pressão total de 20 bar, uma temperatura de 100 °C e uma relação L:Rh = 2,5. Este sistema catalítico mostrou ser muito activo (96 % de conversão) e quimiosselectivo para aldeídos (98 %) na reacção de hidroformilação do substrato 3 β -acetoxicolest-4-eno **2.12**, Esquema 2.17. Para além disso, permitiu obter uma mistura de aldeídos, aldeído maioritário **2.14** e o aldeído minoritário **2.15**, numa relação diastereoisomérica de 60:40, Esquema

2.17. A reacção decorreu também com completa regioselectividade para posição 4 do anel esteroidal sem se observar formação de aldeído quaternário, o que está em completa concordância com a regra de Keulemans^{46,47}.



Esquema 2.17

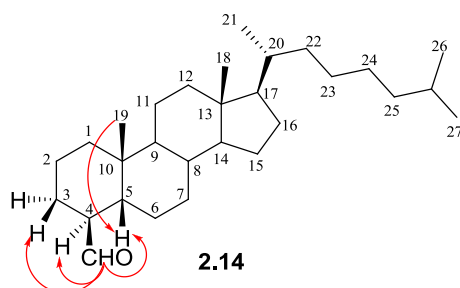
No entanto, e tal como já tinha sido observado por nós⁴¹ e também por outros autores,⁴⁸ o substrato 3 β -acetoxicolest-5-eno **2.13**, não sofreu qualquer reacção de hidroformilação nas condições de reacção utilizadas. Em todas as experiências efectuadas com este substrato observou-se a formação de pequenas quantidades de produtos de isomerização da olefina juntamente com a grande parte do material de partida que não sofreu qualquer alteração. Este facto pode explicar-se pelo forte impedimento estereoquímico em torno da dupla ligação na posição Δ 5 do anel B, que impossibilita a aproximação do catalisador à olefina.⁴⁸ Uma vez que está descrito na literatura que sistemas catalíticos de ródio com arilfosfinas fluoradas são muito activos e selectivos em reacções de hidroformilação^{49,50} devido ao facto combinarem um carácter π -ácídico com um elevado ângulo cónico (maior que 200°) o que lhes confere características estruturais e

electrónicas semelhantes ao fosfito do tipo *tris(o-tert-butilfenil)fosfito*,⁵¹ pensámos que estas poderiam ser uma alternativa para a hidroformilação de duplas ligações muito impedidas. Neste sentido investigou-se, então, a utilização de um catalisador de ródio com o ligando *tris(o-trifluorometilfenil)fosfina* numa relação L/Rh= 5, mantendo todas as outras condições inalteradas e, uma vez mais, não se observou formação de aldeídos.

No sentido de isolar e caracterizar os produtos da reacção de hidroformilação de 3 β -acetoxicolest-4-eno **2.12**, os aldeídos **2.14** e **2.15**, a mistura foi submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando hexano como eluente e o produto **2.14** foi isolado com um rendimento de 40 %. Pela análise do espectro de RMN ¹H de **2.14** observa-se um protão típico do aldeído a δ 9,40 ppm ($J= 4,5$ Hz). Os espectros de RMN ¹H e ¹³C em conjugação com os espectros RMN bidimensionais COSY, HMBC, HSQC e DEPT, foram fundamentais para atribuir a maior parte dos protões e respectivos carbonos.

No espectro bidimensional NOESY observam-se intensos picos cruzados entre o protão aldeídico e os protões H-4, H-5 e um dos H-3, assim como entre CH₃-19 e H-5. Isto sugere que CH₃-19, H-5 e o grupo 4-formilo estão na mesma face β do plano do esteróide, Esquema 2.18. Esta conclusão não é directa uma vez que não há evidência de picos cruzados NOE entre H-4 e CH₃-19, mas uma vez que há uma adição *syn* do H-5 e do grupo formilo e tendo em conta que existe interacção espacial entre eles e também entre H-5 e CH₃-19 que se encontra na face- β do anel esteróide estas observações levam a concluir que se trata do aldeído 4- β -formil-5 β -H-colestano, Esquema 2.18.

As atribuições efectuadas e a estereoquímica estão de acordo com as obtidas para o aldeído 4- β -formil-5 β -H-colestano, resultante da reacção de hidroformilação do colest-4-eno^{39,41} e são apresentadas na secção experimental desta dissertação no Capítulo 5.



Esquema 2.18

Não foi possível o isolamento do aldeído minoritário **2.15** e, por isso, este foi analisado através do espectro de RMN ^1H da mistura dos dois aldeídos. A análise do espectro de RMN ^1H que apresenta um pico típico relativo aos prótons de $-\text{OCOCH}_3$, a $\delta = 2,05$ e um pico correspondente ao próton aldeído a $\delta = 9,43$ ppm ($J = 5,5$ Hz) foi fundamental para justificar que este aldeído contém na sua estrutura o grupo acetóxico.

Surpreendentemente, o aldeído maioritário **2.14** desta reacção não contém na sua estrutura o grupo acetóxico e, de acordo com a caracterização descrita, apresenta uma estereoquímica que parece resultar do ataque do catalisador pela face- β mais impedida, Esquema 2.17. Por outro lado, o aldeído minoritário **2.15**, parece resultar do ataque do catalisador pela face- α , menos impedida, *trans* ao grupo acetóxico da posição 3, Esquema 2.17.

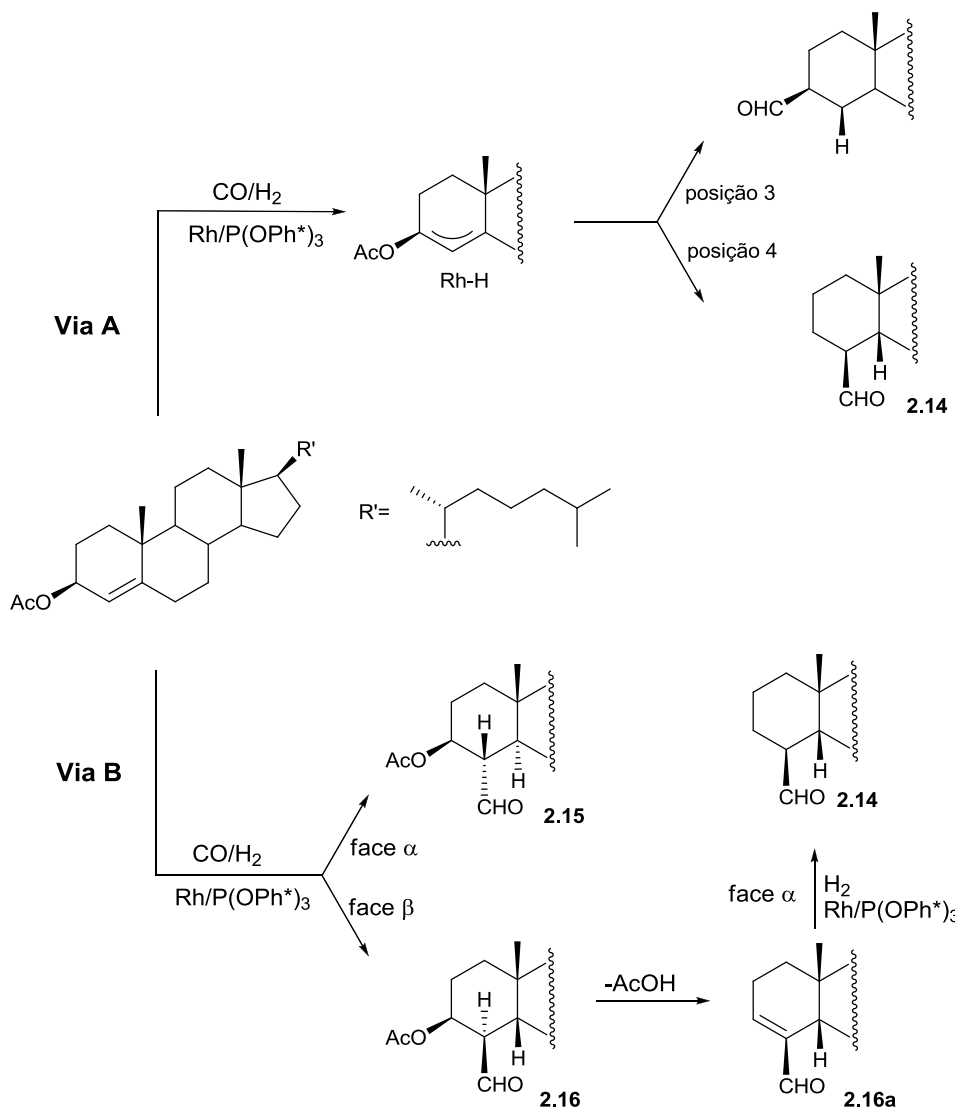
A observação da formação do aldeído 4- β -formil-5 β -H-colestano **2.14**, sem o grupo acetóxico na posição 3 β do anel, levou a formular duas hipóteses plausíveis para o mecanismo da reacção, a *via A*: formação de um intermediário π -alilo resultante da adição oxidativa do metal ródio;⁵² ou por outro lado pela *via B*: hidroformilação na posição 4 do anel seguida de eliminação de ácido acético e posterior hidrogenação da dupla ligação,⁵³ Esquema 2.19. Caso a reacção se

processe *via* intermediário π -alilo, após ocorrência de adição oxidativa com consequente abstracção do grupo acetóxico poder-se-ia obter os aldeídos resultantes da formação do complexo σ -alquilo na posição 3 e 4. Na verdade, não se observou qualquer evidência, nem directamente por GC nem por RMN ^1H , da existência de aldeídos na posição 3 do anel. No entanto, analisando os possíveis resultados da hidroformilação, seguindo a 2^a hipótese mecanística (*via* B), pode admitir-se que a hidroformilação pode ocorrer pela face- α ou β do esteróide dando origem aos aldeídos **2.15** e **2.16**, com percentagens relativas que definem a diastereosselectividade do processo catalítico, que tal como está bem estabelecido, é controlada essencialmente pela estrutura do substrato.^{39,41} Contudo, devemos salientar que nunca se observou a existência do produto **2.16**, tendo-se obtido sempre apenas o aldeído **2.15** como aldeído minoritário (40 %). Analisando mais pormenorizadamente o mecanismo proposto na *via* B, observa-se que o aldeído minoritário **2.15** é estável no meio de reacção porque possui um grupo acetóxico em posição *cis* relativamente ao grupo formilo e a H-4 que, consequentemente, não facilita a ocorrência da subsequente reacção de eliminação de ácido acético. Por outro lado, o aldeído resultante do ataque do catalisador pela face- β contém o hidrogénio H-4 em posição *trans* relativamente ao grupo acetóxico, o que facilita estruturalmente a ocorrência de eliminação de ácido acético, dando origem ao intermediário **2.16a**. Este aldeído α,β -insaturado sofre facilmente hidrogenação, *in situ*, na presença do sistema catalítico da hidroformilação e, uma vez que está bem documentado que neste tipo de substratos a coordenação do ródio ocorre preferencialmente pela face- α ,⁵⁴ forma-se, com completa estereosselectividade, o aldeído 4- β -formil-5 β -H-colestano **2.14**.

Para fundamentar esta hipótese de que o mecanismo segue a *via* B do Esquema 2.19, repetiu-se a reacção de hidroformilação, substituindo H_2 por D_2 . Nesta reacção, não era nosso objectivo efectuar o isolamento final dos produtos, mas

apenas obter espectros de GC-MS, após 72 horas, para corroborar esta hipótese. Observou-se então pela análise dos espectros um pico molecular de M+4 resultante da deuteroformilação seguida de deuteroogenação do substrato **2.14**. Os aldeídos isolados e caracterizados nos estudos de reacção de hidroformilação do acetato de (1R)-(-)-mirtenol, apresentado na secção 2.1.2 deste capítulo, revelaram que o grupo acetóxido externo ao anel, está sempre presente nos produtos de reacção **2.9** e **2.10**, o que não ocorreria se a reacção seguisse um mecanismo de formação de um intermediário π -alilo. Por outro lado, a reacção ocorre com regiosselectividade para as posições 3 e 4, não se observando formação de aldeído com um hidrogénio (acídico) em posição *trans* ao grupo acetóxido que facilite a reacção de eliminação de ácido acético. Assim, e com base em todas estas evidências, consideramos fundamentada a proposta mecanística *via* B, Esquema 2.19, para este tipo de reacções.

Esta proposta mecanística está de acordo com os resultados obtidos por Claver nas reacção de hidroformilação de acetilados do glucal^{53,55} e para substratos de cadeia linear, tais como os ésteres alílicos, em que a eliminação de AcOH a partir do aldeído ramificado é responsável pela estranha elevada regiosselectividade observada na maior parte dos casos.⁵⁶



Esquema 2.19

Conclusão

Nesta secção verificámos que o sistema catalítico Rh-tris(*o*-tert-butilfenil)fosfito se mostrou eficaz para promover a reacção de hidroformilação de Δ 4-esteróides tornando esta reacção uma estratégia sintética interessante para produzir novos derivados 4-formilo. No entanto, nenhum dos catalisadores utilizados foi capaz de promover a reacção de hidroformilação de Δ 5-esteróides. Os estudos realizados permitiram também perceber o mecanismo envolvido neste tipo de reacções, nomeadamente que o estereoisómero *cis* Δ 4-3 β -acetoxiformilo sofre eliminação de AcOH, levando à formação do aldeído α,β -insaturado que de seguida *in situ* hidrogena na presença do mesmo catalisador para dar origem ao derivado 4-formilo. Por outro lado, observou-se que o estereoisómero com o grupo acetoxi em posição *trans* ao aldeído é estável no meio de reacção. Este mecanismo foi ainda corroborado pelos resultados obtidos na hidroformilação do acetato de (1R)-(-)-mirtenilo onde não se observou eliminação de AcOH demonstrando que neste tipo de reacções não estão envolvidos intermediários alílicos. Estas observações foram fundamentais para evidenciar que a reacção de hidroformilação tem lugar através da eliminação de AcOH e não através da formação de um intermediário π -alílico.

2.2 Aminocarbonilação de iodo-quinolinas catalisadas por complexos de paládio

A funcionalização de quinolinas é um tema de interesse crescente devido não só, à sua potencial actividade biológica como inibidor da enzima PDE4,⁵⁷ mas também

para preparação de materiais electroluminescentes que podem ser aplicados no desenvolvimento de LEDs.⁵⁸

O trabalho apresentado nesta secção resulta de uma colaboração com o grupo do Prof. László Kollár da Universidade de Pécs (Hungria) e com o grupo do Prof. Hugh Burrows, co-orientador desta tese, para a utilização posterior destes compostos na preparação de complexos de alumínio para desenvolvimento de novos materiais electroluminiscentes.

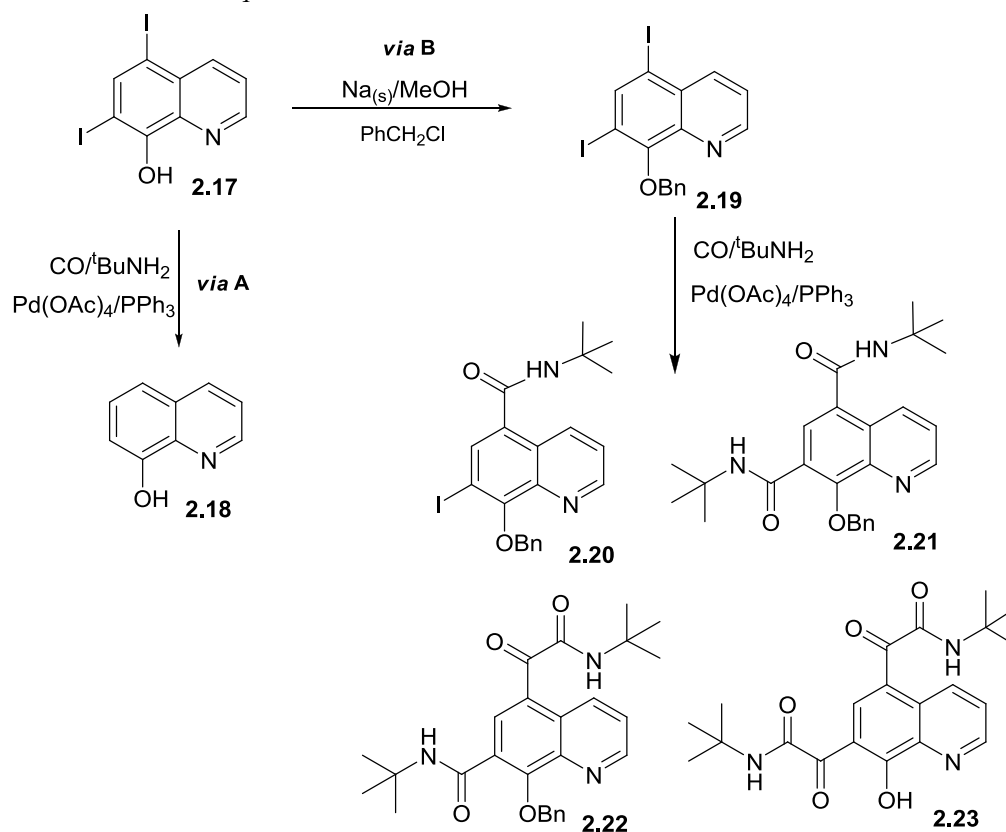
Está bem estabelecido que iodo-arenos⁵⁹⁻⁶¹ podem ser facilmente transformados, num só passo, nas correspondentes carboxamidas *via* reacção de carbonilação catalisada por complexos de paládio e PPh₃, na presença de amins primárias ou secundárias.

Sendo nosso objectivo promover a funcionalização 5,7-diiodo-8-hidroxiquinolinas facilmente acessíveis comercialmente, os estudos foram iniciados com a optimização da reacção de aminocarbonilação catalítica destes compostos. Assim, fez-se reagir a 5,7-diiodo-8-hidroxiquinolina **2.17** com a *tert*-butilamina usando diferentes pressões de monóxido de carbono na presença Pd(OAc)₂ e PPh₃ para formar *in situ* o catalisador Pd(0). As condições de reacção e produtos obtidos encontram-se sumariados na Tabela 2.6.

Surpreendentemente, quando se efectuou a reacção de aminocarbonilação deste substrato utilizando pressões compreendidas entre 10 e 80 bar, obteve-se exclusivamente o produto resultante da hidrodessiodação **2.18** (Tabela 2.6., entradas 1-3), *via* A.

Salienta-se que mesmo quando a reacção foi efectuada a pressões muito baixas se obteve com baixos rendimentos os produtos da mono-hidrodessiodação.⁶²

Tabela 2.6: Aminocarbonilação da 5,7-diiodo-8-hidroxiquinolina **2.17** e da 5,7-diiodo-8-benziloxiquinolina **2.19**⁶²



Entrada ^a	Tempo (h)	Pressão (bar)	Produto ^b (%)
1	24	10	2.18 (100) ^c
2	48	40	2.18 (100)
3	70	80	2.18 (100)
4	70	1	2.20 (76) ^c
5	58	20	2.21 (40); 2.22 (8) ^c
6	70	80	2.23 (47)

^a Condições da reacção: 0,025 mmol $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; 0,05 mmol PPh_3 ; 1 mmol substrato; 6 mmol *tert*-butilamina; 10 mL DMF; 0,5 mL Et_3N ; 50 °C; Foram obtidas conversões >98% em todos os casos. ^b Determinado por GC/MS. ^c Os produtos **2.18**, **2.20**, **2.21** e **2.22** foram isolados e encontram-se caracterizados na secção experimental desta dissertação.

Formulando a hipótese de que o grupo hidroxilo possa estar envolvido no mecanismo de hidrodessiodação, Esquema 2.20, e atendendo ao nosso propósito de sintetizar carboxamidas *via* reacção catalítica de aminocarbonilação decidiu-se efectuar a protecção do grupo hidroxilo, fazendo-o reagir com cloreto de benzilo. Após isolamento, a 5,7-diiodo-8-benziloxiquinolina **2.19** foi submetida à reacção de aminocarbonilação sob condições de reacção semelhantes às utilizadas para a 5,7-diiodo-8-hidroxiquinolina **2.17** (Tabela 2.6, entradas 4-6).

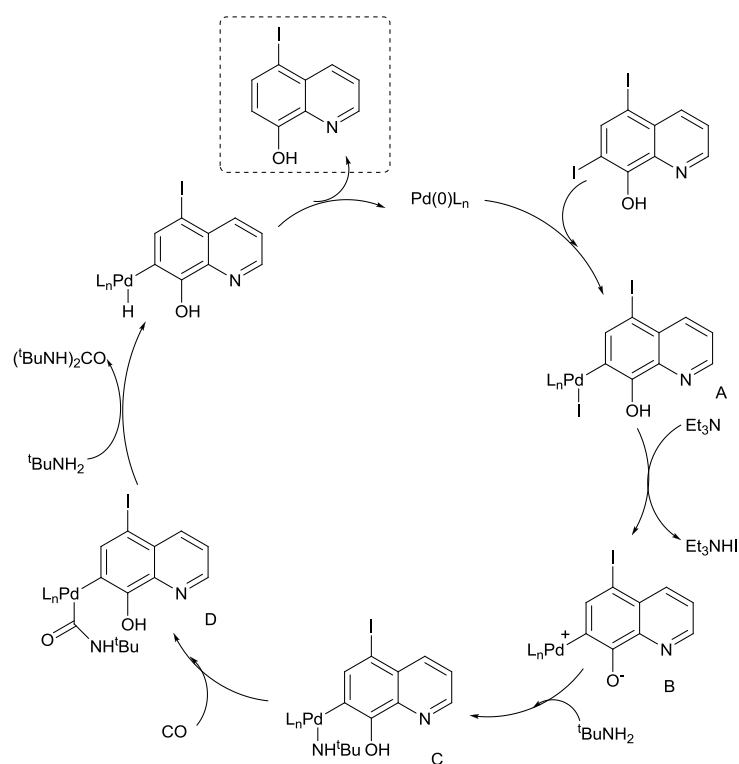
Destes resultados pode concluir-se que, com o grupo hidroxilo protegido, a reacção segue a *via* típica de aminocarbonilação e a selectividade é claramente dependente da pressão de CO utilizada. Assim, quando a reacção foi efectuada com uma pressão de monóxido de carbono muito baixa (1 bar) obteve-se 100 % de regioselectividade para a formação da mono-carboxamida na posição 5 com um rendimento de 76 % de produto isolado **2.20** (Tabela 2.6, entrada 4). Por outro lado, quando a reacção foi efectuada com uma pressão de CO de 20 bar obteve-se uma mistura do produto di-funcionalizado, 5,7-dicarboxamida **2.21** com um rendimento de 40 %, com o produto minoritário, 5-cetocarboxamida-7-carboxamida **2.22** (8%) resultante da dupla inserção do grupo carbonilo na posição 5 (Tabela 2.6, entrada 5). Este resultado está de acordo com o observado por Kollár em reacções de aminocarbonilação de iodoarenos simples, onde também observou a formação de carboxamidas ou 2-cetocarboxamidas consoante a pressão de CO utilizada.⁶⁰

A utilização de pressões de monóxido de carbono de 80 bar (cujas experiências foram realizadas no laboratório do Prof. L. Kollár) conduziu à formação exclusiva da 5,7-cetocarboxamida-8-hidroxiquinolina **2.23** (Tabela 2.6, entrada 6).

Salienta-se que a utilização de pressões elevadas de monóxido de carbono conduz não só à dupla inserção do grupo carbonilo nas posições 5 e 7 como também origina a desprotecção *in situ* do grupo benziloxi da posição 8, originando directamente hidroxi-quinolinas dissustituídas. A preparação de complexos de

alumínio e respectivos estudos de luminescência estão a decorrer no laboratório de C&QF em colaboração com o grupo de fotoquímica.

A diferença de produtos obtida na reacção de carbonilação da 5,7-diiodo-8-hidroxiquinolina **2.17** e da 5,7-diiodo-8-benziloxiquinolina **2.19** foi interpretada por nós, com base na proposta mecanística apresentada no esquema 2.20.



Esquema 2.20

Em primeiro lugar ocorre a adição oxidativa do substrato **2.17** ao paládio (0) originando o intermediário iodo-quinolina-paládio(II) (**A**). A trietilamina aceita o H^+ e o I^- do complexo formando a espécie **B** que, por sua vez, sofre ataque nucleofílico da *tert*-butilamina, formando o complexo **C**. A coordenação do monóxido e a sua inserção na ligação Pd-N resulta na formação do intermediário

Pd(II) **D**. Este intermediário, por sua vez, reage com outra molécula de Et₃N dando origem a um produto resultante da carbonilação da amina ((^tBuNH)₂CO) e à espécie **E**. A eliminação redutiva conduz à hidrodessiodação da 5,7-diiodo-8-hidroxiquinolina **2.17** e à regeneração do catalisador. Este mecanismo aponta para que a fonte de hidrogénio necessária para que a hidrodessiodação ocorra, provenha da ^tBuNH₂.

Em conclusão, nestes estudos desenvolveu-se um método para sintetizar carboxi- ou cetocarboxiquinolinas, a partir da aminocarbonilação de iodo-benziloxiquinolinas, cuja selectividade depende da pressão de CO utilizada.

Referências

- (1) Gallezot, P. *Catal. Today* **2007**, *121*, 76-91.
- (2) Monteiro, J. L. F.; Veloso, C. O. *Top. Catal.* **2004**, *27*, 169-180.
- (3) Botteghi, C.; Marchetti, M.; del Ponte, G. *Quim. Nova* **1997**, *20*, 30-48.
- (4) Gusevskaya, E. V. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 242-248.
- (5) *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*; Beller, M.; Bolm, C., Ed.; Wiley VHC, 2004; Vol. 2.
- (6) Villalobos, N.; Martin, L.; Macias, M. J.; Mancheno, B.; Grande, M. *Phytochem.* **1994**, *37*, 635-639.
- (7) Usubillaga, A.; Capra, M. C. *Fitoterapia LIX* **1988**, *1988*, 383.
- (8) Usubillaga, A.; Romero, M.; Aparicio, R. *Acta Horticulturae* **2003**, *597*, 129.
- (9) Azzaroni, F.; Biscarini, P.; Bordoni, S.; Longoni, G.; Venturini, E. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *508*, 59-67.
- (10) Usubillaga, A.; Romero, M.; Aparicio, R. *Proceedings of the International Conference on Medicinal and Aromatic Plants* **2003**, 129-130.
- (11) Ogawa, S.; Hosoi, K.; Ikeda, N.; Makino, M.; Fujimoto, Y.; Iida, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 247-250.
- (12) Sosa-Sequera, M. C.; Suarez, O.; Dalo, N. L. *Indian J. Pharmacol.* **2010**, *42*, 293-296.
- (13) *Rede Ibero Americana CYTED V.9*
- (14) Mieczynska, E.; Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J. *J. Mol. Catal.* **1992**, *73*, 1-8.
- (15) Alagona, G.; Lazzaroni, R.; Ghio, C. *J. Mol. Model.* **2010**, 1-10.
- (16) Jongasma, T.; Challa, G.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *421*, 121-128.
- (17) *Rhodium Catalysed Hydroformylation*; van Leeuwen, P. W. N. M.; Claver, C., Ed.; Kluwer Academic Publisher: Dordrecht, 2000.
- (18) van Rooy, A.; Orij, E. N.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **1995**, *14*, 34-43.
- (19) van Rooy, A.; de Bruijn, J. N. H.; Roobeek, K. F.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *507*, 69-73.
- (20) Barros, H. J. V.; Ospina, M. L.; Arguello, E.; Rocha, W. R.; Gusevskaya, E. V.; dos Santos, E. N. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *671*, 150-157.
- (21) Kamer, P. C. J.; van Rooy, A.; Schoemaker, G. C.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2409-2424.
- (22) Sparta, M.; Borve, K. J.; Jensen, V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8487-8499.
- (23) Peixoto, A. F.; de Melo, D. S.; Fernandes, T. F.; Fonseca, Y.; Gusevskaya, E. V.; Silva, A. M. S.; Contreras, R. R.; Reyes, M.; Usubillaga, A.; dos Santos, E. N.; Pereira, M. M.; Bayon, J. C. *Appl. Catal. A-Gen.* **2008**, *340*, 212-219.
- (24) Kalck, P.; Urrutigoity, M. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2193-2200.

- (25) Liu, G. W.; Li, C. Z.; Guo, L. F.; Garland, M. J. *Catal.* **2006**, *237*, 67-78.
- (26) Silva, V. D.; dos Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V.; Rocha, W. R. J. *Mol. Struct. Theochem* **2007**, *816*, 109-117.
- (27) van Rooy, A.; Orij, E. N.; Kamer, P. C. J.; Vandenaardweg, F.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc.-Chem. Comm.* **1991**, 1096-1097.
- (28) Saito K.; Okabe T.; Inamori Y.; Tsujibo H.; Miyake Y.; Hiraoka K.; N., I. *Mokuzai-gakkaishi* **1996**, *42*, 677.
- (29) Sacchetti, G.; Muzzoli, M.; Statti, G. A.; Conforti, F.; Bianchi, A.; Agrimonti, C.; Ballero, M.; Poli, F. *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 167-179.
- (30) Wyatt, R. M.; Hodges, L. D.; Kalafatis, N.; Wright, P. F. A.; Wynne, P. M.; Macrides, T. A. *Phytother. Res.* **2005**, *19*, 963-970.
- (31) Wannes, W. A.; Mhamdi, B.; Sriti, J.; Ben Jemia, M.; Ouchikh, O.; Hamdaoui, G.; Kchouk, M. E.; Marzouk, B. *Food Chem. Toxicol.* **2010**, *48*, 1362-1370.
- (32) Rosato, A.; Vitali, C.; De Laurentis, N.; Armenise, D.; Milillo, M. A. *Phytomedicine* **2007**, *14*, 727-732.
- (33) Byers, J. A. *Science* **1983**, *220*, 624-626.
- (34) Bakkali, F.; Averbeck, S.; Averbeck, D.; Waomar, M. *Food Chem. Toxicol.* **2008**, *46*, 446-475.
- (35) Loreto, F.; Bagnoli, F.; Fineschi, S. *Trends Plant Sci.* **2009**, *14*, 416-420.
- (36) Sirol, S.; Kalck, P. *New J. Chem.* **1997**, *21*, 1129-1137.
- (37) Sirol, S.; Gorrichon, J. P.; Kalck, P.; Nieto, P. M.; Commenges, G. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 127-132.
- (38) Freixa, Z.; Pereira, M. M.; Bayon, J. C.; Silva, A. M. S.; Salvador, J. A. R.; Beja, A. M.; Paixao, J. A.; Ramos, M. *Tetrahedron-Asymmetry* **2001**, *12*, 1083-1087.
- (39) Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Silva, A. M. S.; Foca, C. M.; Bayon, J. C.; Moreno, M.; Beja, A. M.; Paixao, J. A.; Silva, M. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *275*, 121-129.
- (40) van Leeuwen, P. W. N. M.; Roobeek, C. F. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 343-350.
- (41) Peixoto, A. F. *Tese de Mestrado*, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2005.
- (42) dos Santos, E. N.; Pittman, C. U.; Toghiani, H. *J. Mol. Catal.* **1993**, *83*, 51-65.
- (43) Brodie, A. M. H.; Njar, V. C. O. *Steroids* **2000**, *65*, 171-179.
- (44) Mann, J.; Pietrzak, B. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1549-1552.
- (45) Haaseheld, M.; Hatzis, M.; Mann, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2907-2911.
- (46) Keulemans, A. I. M.; Kwantes, A.; Vanbavel, T. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1948**, *67*, 298-308.
- (47) Clarke, M. L.; Roff, G. L. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 7978-7986.
- (48) Skoda-Foldes, R.; Kollar, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4095-4129.
- (49) Adams, D. J.; Cole-Hamilton, D. J.; Harding, D. A. J.; Hope, E. G.; Pogorzelec, P.; Stuart, A. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4079-4085.
- (50) Clarke, M. L. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 65-68.

- (51) Clarke, M. L.; Ellis, D.; Mason, K. L.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G.; Wingad, R. L.; Zaher, D. A.; Baker, R. T. *Dalton Trans.* **2005**, 1294-1300.
- (52) Foca, C. M.; Barros, H. J. V.; dos Santos, E. N.; Gusevskaya, E. V.; Bayon, J. C. *New J. Chem.* **2003**, 27, 533-539.
- (53) Fernandez, E.; Polo, A.; Ruiz, A.; Claver, C.; Castellón, S. *Chem. Commun.* **1998**, 1803-1804.
- (54) Nunes, R. M. D.; Peixoto, A. F.; Axet, A. R.; Pereira, M. A.; Moreno, M. J.; Kollar, L.; Claver, C.; Castellón, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 247, 275-282.
- (55) Fernandez, E.; Ruiz, A.; Claver, C.; Castellón, S.; Polo, A.; Piniella, J. F.; Alvarez-Larena, A. *Organometallics* **1998**, 17, 2857-2864.
- (56) Alper, H.; Zhou, J. Q. *J. Chem. Soc.-Chem. Comm.* **1993**, 316-317.
- (57) Billah, M.; Buckley, G. M.; Cooper, N.; Dyke, H. J.; Egan, R.; Ganguly, A.; Gowers, L.; Haughan, A. F.; Kendall, H. J.; Lowe, C.; Minnicozzi, M.; Montana, J. G.; Oxford, J.; Peake, J. C.; Picken, C. L.; Piwinski, J. J.; Naylor, R.; Sabin, V.; Shih, N. Y.; Warneck, J. B. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1617-1619.
- (58) Hopkins, T. A.; Meerholz, K.; Shaheen, S.; Anderson, M. L.; Schmidt, A.; Kippelen, B.; Padias, A. B.; Hall, H. K.; Peyghambarian, N.; Armstrong, N. R. *Chem. Mater.* **1996**, 8, 344-351.
- (59) Takacs, A.; Petz, A.; Kollar, L. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4479-4483.
- (60) Takacs, A.; Abreu, A. R.; Peixoto, A. F.; Pereira, M.; Kollar, L. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 1534-1548.
- (61) Takacs, A.; Petz, A.; Kollar, L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8726-8730.
- (62) Takács, A.; Szilágyi, A.; Acs, P.; Márk, L.; Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2011**, 1-5 (em publicação).

Capítulo 3

Reacções sequenciais “*in situ*” para a síntese de produtos de valor acrescentado

Os graves problemas ambientais resultantes do desenvolvimento de processos químicos não controlados, especialmente os relacionados com a indústria de química fina, tornam premente a procura de alternativas mais sustentáveis. Neste sentido, o desenvolvimento de processos catalíticos, aplicados à síntese de novos produtos, com o intuito de reduzir o consumo energético e a formação de resíduos é um dos grandes objectivos para os químicos deste século. Os desafios recentes da química de síntese catalisada por organometálicos centram-se essencialmente na imobilização de catalisadores homogéneos e no desenvolvimento de processos que envolvam reacções sequenciais “*in situ*”, que permitam promover múltiplas transformações no mesmo vaso de reacção, sem isolamento dos intermediários formados entre as várias etapas de síntese.¹ Estas reacções sequenciais que em geral são classificadas como: *tandem*, *dominó* ou reacções em *cascata*,^{1,2} permitem a síntese de moléculas com estruturas complexas a partir de matérias-primas relativamente simples com elevada economia atómica e consideravelmente menores quantidades de solvente.³ Entre as reacções

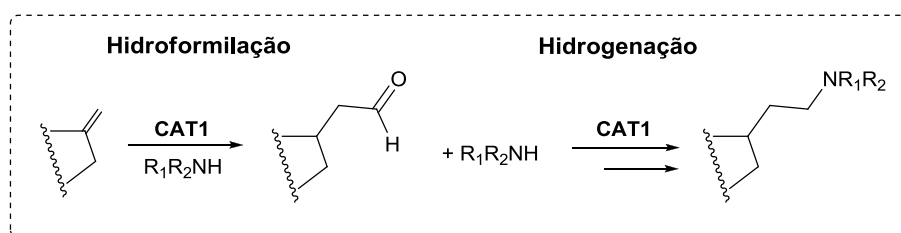
sequenciais “*one-pot*”, as que atingiram um papel de destaque na química de síntese, são as catalisadas por metais de transição⁴⁻⁷ que foram, também, as estudadas no trabalho conducente a esta dissertação.

3.1 Reacção sequencial “*tandem*” hidroaminometilação

Tal como referido anteriormente, a hidroformilação de olefinas (síntese Oxo) é um processo industrial principalmente orientado para a transformação, em grande escala,⁸⁻¹⁰ de olefinas simples em aldeídos e, só mais recentemente, surgiram na literatura exemplos da sua utilização como estratégia sintética para a preparação de compostos com potencial actividade biológica.¹¹⁻¹³

No capítulo 2 desta dissertação apresentaram-se os resultados da reacção de hidroformilação diastereosselectiva de produtos naturais nomeadamente, terpenos e esteróides, com respectiva caracterização e isolamentos dos aldeídos formados.

Tendo em conta a experiência do grupo de Catálise e Química Fina (C&QF) do Departamento de Química da Universidade de Coimbra, quer em reacções catalíticas de hidroformilação^{14,15} quer de hidrogenação¹⁶ de produtos naturais e devido ao interesse em obter múltiplos derivados com potencial actividade biológica, decidiu-se alargar estes estudos ao desenvolvimento de processos catalíticos de hidroaminometilação sequencial “*tandem*” (hidroformilação seguida de hidrogenação “*in situ*”), Esquema 3.1, utilizando o caurenato de metilo como substrato modelo **2.4**.

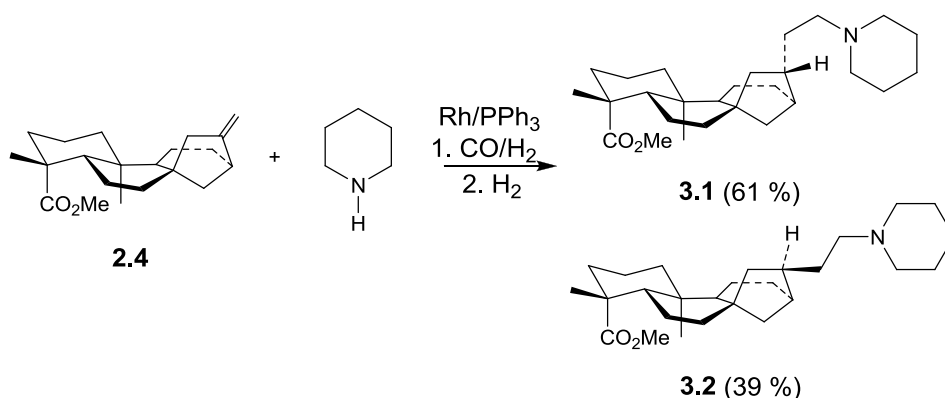


Esquema 3.1

No passo da reacção de hidroformilação sequencial “*tandem*” do substrato **2.4**, seleccionaram-se as condições de reacção que originaram a melhor actividade e quimiosselectividade para aldeídos, já apresentadas na Tabela 2.2 do Capítulo 2. Assim, numa experiência tipo, introduziu-se no reactor o precursor de ródio ($Rh(acac)(CO)_2$) e quantidades 15 vezes superiores de ligando PPh_3 . O substrato **2.4** e a piperidina (amina cíclica secundária), dissolvidas em tolueno, foram posteriormente introduzidas no reactor *via* seringa. A reacção foi mantida à temperatura de 100 °C e a uma pressão total ($CO:H_2 = 1:1$) de 20 bar durante 48 horas, para garantir que toda a imina formada fosse transformada nos diastereoisómeros resultantes da hidroxiaminometilação, **3.1** e **3.2**. Por análise de GC, após este período, observou-se uma conversão de 84 % com uma selectividade para os produtos amina de 79 % e uma relação diastereoisomérica **3.1/3.2** de 61:39. Tal como era previsível, a diastereoselectividade da reacção é igual à obtida no processo de hidroformilação directa do caurenato de metilo **2.4**, (Capítulo 2) na presença do mesmo sistema catalítico, uma vez que o centro estereogénico criado em C-16 não é afectado aquando da formação da imina seguida de hidrogenação. É ainda de salientar que nesta mistura 1:1 de gás de síntese não se observou a formação de produto resultante da hidrogenação directa da olefina, tal como já descrito no Capítulo 2.

A mistura dos produtos de hidroxiaminometilação foi purificada por coluna cromatográfica de gel de sílica, usando como eluente diclorometano, tendo-se

obtido após secagem 60 % da mistura dos dois diastereoisómeros. Os produtos **3.1** e **3.2** foram caracterizados e os resultados encontram-se no Capítulo 5 da secção experimental.



Esquema 3.2

A hidroaminometilação mostrou ser um método eficiente para transformar a dupla ligação exocíclica do caurenato de metilo **2.4** directamente na correspondente amina terciária, e os diastereoisómeros resultantes foram isolados com um rendimento de 60 %. Tendo em vista o screening da actividade biológica destes compostos, a utilização de outras aminas na reacção sequencial tandem de hidroaminometilação para sintetizar uma família compostos aminados derivados do caurenato de metilo **2.4**, continua a decorrer no grupo C&QF.

3.2 Reacção sequencial “dominó” hidroformilação-Strecker de olefinas

A síntese eficiente de α -aminoácidos é de grande interesse porque estes, para além de importantes precursores na síntese de peptídeos e proteínas são também por si só compostos com potencial actividade biológica. De entre os múltiplos métodos descritos na literatura para promover a síntese de aminoácidos,¹⁷ salientamos a clássica reacção de Strecker multicomponente,^{18,19} que tal como referido no Capítulo 1 é uma abordagem versátil e de baixo custo que permite transformar aldeídos em α -aminoácidos.

Sendo a reacção de hidroformilação uma excelente ferramenta sintética para obter aldeídos, a associação sequencial da hidroformilação seguida da reacção de Strecker torna-se um exemplo atractivo de reacções “*one-pot*” para sintetizar α -aminoácidos directamente a partir de olefinas naturais ou de fácil obtenção a partir de recursos naturais, como foi referido anteriormente. Esta sequência de reacções designa-se por “*dominó*”, uma vez que a reacção de hidroformilação ocorre através de um processo catalítico seguido de uma reacção estequiométrica, em que não está envolvido nenhum catalisador.

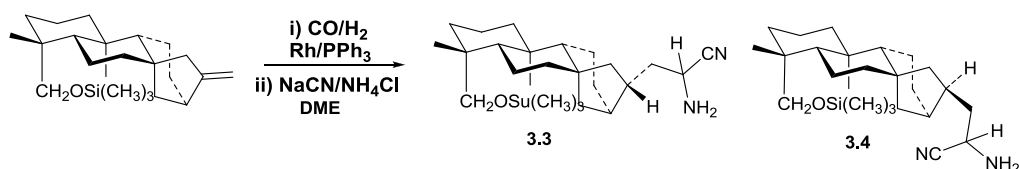
Síntese de α -aminonitrilos derivados de produtos naturais

Para promover a reacção “dominó” hidroformilação-reacção de Strecker para sintetizar α -aminoácidos a partir de produtos naturais seleccionaram-se como substratos o éter trimetilsililo do caurenol **2.5**, já anteriormente utilizados no Capítulo 2, e o colest-4-eno **3.4** porque, como foi referido anteriormente, os seus derivados podem apresentar actividade biológica.^{14,15,20-22}

A síntese do aminonitrilo derivado do éter trimetilsililo do caurenol **2.5** *via* Hidroformilação-reacção de Strecker foi efectuada usando as condições de

reacção que originaram as melhores conversões e melhores quimiosselectividades para aldeídos, nos estudos de hidroformilação com estes substratos já apresentados no Capítulo 2. Neste sentido, numa reacção tipo introduziu-se no reactor o precursor do catalisador $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$, o respectivo ligando de fósforo PPh_3 o substrato **2.5** sob condições de pressão de 20 bar de $(\text{CO}:\text{H}_2=1:1)$ a uma temperatura de 100°C , Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Reacção dominó de hidroformilação-Strecker do éter trimetilsililo do caurenol **2.5**



Subst.	Ligando	tempo	Conv.(%) ^b	Químio.(%) ^b	Select. (%) ^c
2.5	PPh_3 ^a	44	97	98	97

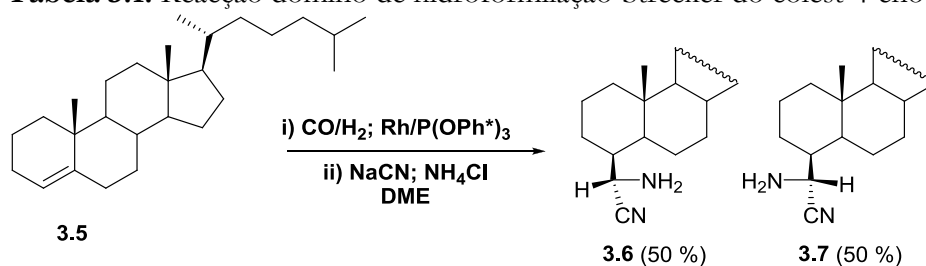
^aL/Rh= 15; ^bCalculado por GC. ^cselectividade para formação de aminonitrilos calculada por integração da área dos picos do RMN.

Uma amostra retirada do meio de reacção, após 24 horas, foi analisada por GC e observou-se uma conversão de 97 % e quimiosselectividade para aldeídos de 98%, respectivamente (Tabela 3.1). Em seguida o reactor foi despressurizado, arrefecido até à temperatura ambiente e, *via* seringa, foram adicionadas quantidades estequiométricas de NaCN e NH_4Cl , em solução aquosa. A reacção foi mantida, em agitação, durante 20 horas à temperatura de 30°C . Após abertura do reactor, observou-se por RMN que os aldeídos foram totalmente convertidos numa mistura de dois α -aminonitrilos com uma conversão total de 97 %. Após extracção com éter etílico e isolamento por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando como eluente uma mistura diclorometano:acetato de etilo, foi possível isolar a mistura dos aminonitrilos (**3.3** e **3.4**), com um rendimento de 65 %, que foi caracterizada por RMN de ^1H e ^{13}C e por espectrometria de massa (FAB).

Salienta-se que da análise do espectro de RMN ^1H da mistura dos produtos de **3.5** e **3.6**, se observa a ausência do pico a $\delta= 4,73\text{-}4,79$ referente aos prótons vinílicos da olefina e dos picos a $\delta= 9,63$ e $9,70$ atribuído aos prótons do grupo formilo e o aparecimento de um sinal a $\delta= 4,39\text{-}4,41$ multiplete, típico do H- α de aminonitrilos. Salienta-se ainda que o espectro de RMN ^{13}C , não apresenta os picos característicos da olefina nem do grupo formilo do aldeído, mas observa-se a presença do pico a $\delta=120,3$, atribuído ao carbono quaternário do grupo nitrilo. Para além disso, no espectro de massa FAB observa-se um pico a 441,3 que corresponde à massa do ião molecular $(\text{M}-[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]+\text{H})^+$ após fragmentação do grupo $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

Atendendo ao interesse referido anteriormente em obter derivados de moléculas de esteróide para preparar produtos de valor acrescentado, decidiu-se estender estes estudos à reacção sequencial de hidroformilação-Strecker utilizando como substrato o colest-4-eno **3.4**, Tabela 3.2.

Tabela 3.1: Reacção dominó de hidroformilação-Strecker do colest-4-eno



Subst.	Ligando	tempo	Conv. (%) ^c	Químio. (%) ^c	Select. Aminonitrilo (%) ^d
3.4	$\text{P}(\text{O}-\textit{o}\text{-}^t\text{BuC}_6\text{H}_4)_3$ ^b	70	80	78	95

^a L/Rh= 2,5. ^b Calculado por GC. ^c selectividade para formação de aminonitrilos calculada por integração da área dos picos do RMN.

A reacção sequencial hidroformilação-Strecker do substrato **3.5**, foi efectuada nas condições de reacção previamente optimizadas,¹⁵ temperatura de 100 °C e pressão

de CO:H₂ de 20 bar, usando como catalisador o sistema Rh/P(O-o^tBuC₆H₄)₃, em vez do sistema Rh/PPh₃ usado na reacção sequencial hidroformilação-Strecker do diterpeno acima referido. A necessidade de recorrer a um ligando do tipo fosfito e com elevado impedimento estereoquímico prende-se com a dificuldade de aproximação da olefina da molécula de esteróide ao ródio como foi bem documentada por van Leeuwen^{23,24} e também discutida pormenorizadamente no Capítulo 2.

Após 72 horas de reacção de hidroformilação do substrato **3.5**, obteve-se uma conversão de 80 % e uma quimiosselectividade para a mistura dos aldeídos diastereoisoméricos de 99 % com uma diastereosselectividade preferencial para o isómero β de 70 %, confirmado com padrões anteriormente obtidos.¹⁵ A adição “*in situ*” de quantidades estequiométricas de NaCN e NH₄Cl e o aquecimento do reactor a 30°C durante 20 horas permitiu obter os correspondentes aminonitrilos resultantes conversão total dos aldeídos, o que foi observado por RMN ¹H da mistura após extracção com éter etílico. O isolamento por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando como eluente uma mistura diclorometano:acetato de etilo, permitiu isolar a mistura dos aminonitrilos resultante do ataque do catalisador, na reacção de hidroformilação, pela face-β do anel esteroidal (**3.6** e **3.7**) com uma relação diastereoisomérica de 50:50. A caracterização, por RMN de ¹H e ¹³C e bidimensional (COSY, HSQC e NOESY) e por espectrometria de massa (FAB) permitiu identificar dois aminonitrilos diastereoisoméricos, **3.6** e **3.7**, resultantes da adição racémica de CN ao aldeído-β maioritário, Tabela 3.2.

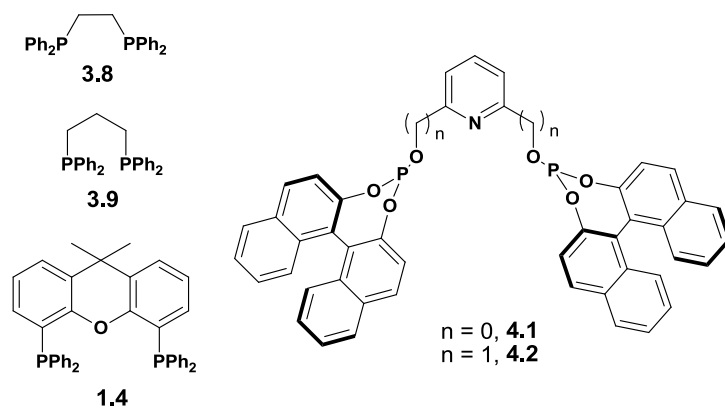
Síntese de α-aminoácidos alquílicos

A reacção de Strecker aplicada na preparação de aminoácidos alquílicos de cadeia longa também designados por aminoácidos lipídicos (LAAs) pode partir de

aldeídos comerciais ou de aldeídos especialmente sintetizados para o efeito. A hidroformilação de olefinas terminais de cadeia alquílica longa é, sem dúvida, um dos métodos sintéticos mais atractivos porque permite transformar, num só passo, olefinas em aldeídos, com mais um átomo de carbono. Mas, tal como referido anteriormente, para que esta reacção constitua um verdadeiro método sintético é necessário otimizar as condições de reacção e desenvolver catalisadores com propriedades electrónicas e “*bite angle*” dos ligandos bidentados de fósforo apropriados para obter elevadas regioselectividades para o aldeído terminal. De entre os múltiplos ligandos estudados na hidroformilação de olefinas alquílicas terminais as que conduziram a melhores regioselectividades derivam da estrutura do xanteno, com “*bite angle*” de aproximadamente 110°.²⁵

Neste capítulo apresentam-se os resultados dos estudos de optimização das condições de reacção de hidroformilação de olefinas alquílicas tendo em vista o desenvolvimento de reacções sequenciais “*dominô*” de hidroformilação-Strecker para preparar sequencialmente aminoácidos lipídicos de cadeias alquílicas variáveis.

Numa primeira abordagem, seleccionou-se o 1-dodeceno como substrato modelo e efectuou-se a optimização da regioselectividade da reacção de hidroformilação, a uma pressão de 20 bar e uma temperatura de 80 °C, variando o ligando do sistema catalítico, Rh(I)CO_nHL de **1.4**, **3.8**, **3.9**, **4.1** e **4.2** cujas estruturas estão apresentadas no Esquema 3.3, e os resultados sumariados na Tabela 3.3.



Esquema 3.3

Tabela 3.3: Resultados da reacção de hidroformilação do 1-dodeceno catalisada pelos complexos de Rh(I)/**1.4**, **3.8**, **3.9**, **4.1** e **4.2**.

Entrada	Ligando	% Conv.	% total aldeídos	% (Linear/total aldeídos)
1	3.8	57	96	52
2	3.9	71	95	54
3	1.4	98	99	98
4	4.1 ^a	88	50	58
5	4.2 ^a	99	98	86

Condições de reacção: Rh/L= 1:5; 20 hrs. L= *bis*(difenildifosfina) etano, (dppe) **3.8**, *bis*(difenildifosfina) propano (dppp) **3.9**, Xantphos **1.4**, e os piridina bis-BINOL-fosfitos **4.1** e **4.2**, sintetizados no Capítulo 4 desta dissertação.

Salienta-se que os ligandos **3.8**, **3.9** e **1.4** são comerciais, enquanto os ligandos **4.1** e **4.2** foram sintetizados no decorrer dos estudos que conduziram a esta dissertação e a descrição pormenorizada da sua síntese e caracterização encontra-se no Capítulo 4.

Da análise dos resultados das diversas reacções de hidroformilação catalisadas pelos sistemas de ródio-difosfinas, sob as mesmas condições de pressão (20 bar) e de temperatura (80 °C), observa-se que a percentagem de conversão da olefina em aldeídos, assim como a regioselectividade para aldeído linear depende significativamente da estrutura da fosfina, tendo-se obtido os melhores resultados

com a difosfina Xantphos que conduziu a conversões de 98 % com completa quimiosselectividade para aldeídos e com regiosselectividade para aldeído linear de 98 %, Tabela 3.3, entrada 1-3. Estes resultados estão de acordo com os obtidos por van Leeuwen aquando da reacção de hidroformilação do 1-octeno.²⁶

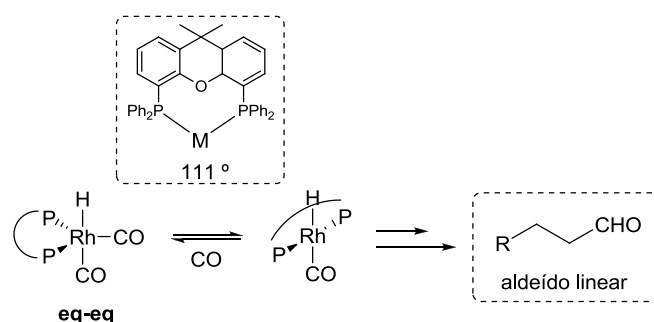
Os estudos prosseguiram com a avaliação do efeito da adição dos novos ligandos bis-fosfito **4.1** e **4.2**, sintetizados no Capítulo 4 desta dissertação, na actividade e selectividade da reacção de hidroformilação do 1-dodeceno, sob as mesmas condições de pressão e temperatura e os resultados encontram-se na Tabela 3.3, entradas 4 e 5.

No que diz respeito à actividade, os ligandos **4.1** e **4.2** (“*bite angle*” >120°) (ver Capítulo 4) originaram sistemas catalíticos de ródio muito mais activos do que os sistemas envolvendo os ligandos **3.8** e **3.9** (“*bite angle*” ~90) e actividades da mesma ordem de grandeza do sistemas catalítico Rh/**1.4** (“*bite angle*” 111,4°). Contudo, salienta-se que, se na actividade os ligandos **4.1** e **4.2** originaram sistemas catalíticos com resultados semelhantes, na selectividade o ligando **4.2** foi muito mais quimio- e regiosselectivo. Esta diferença de resultados pode interpretar-se pelo facto do ligando **4.1** formar complexos tricoordenados do tipo Rh-PNP estáveis, impedindo que se crie um espaço de coordenação livre, o que pode justificar as menores actividades e selectividade observadas com este complexo metálico.

Destes resultados pode concluir-se que na reacção de hidroformilação de olefinas terminais os sistemas catalíticos tipo Rh/L-L que envolvem ligandos com “*bite angles*” próximos de 110° são aqueles que originam sistemas catalíticos mais activos e selectivos, sendo o sistema catalítico Rh/Xantphos o que originou melhor actividade 98%, maior quimio- para aldeídos 99 % e maior regiosselectividade para o aldeído terminal 98 %.

Este resultado é devido ao facto da Xantphos apresentar um “*bite angle*” próximo dos 110 ° e uma maior rigidez estrutural o que conduz à formação preferencial de complexos *bis*-equatorial. Estes complexos apresentam um maior impedimento

estereoquímico em torno do centro metálico, em comparação com os formados com o ligando **4.2** cuja estrutura é mais flexível, o que dificulta a formação do intermediário ródio- σ -alquilo com o C-2 da olefina, conduzindo à formação selectiva de aldeído linear, Esquema 3.4.²³



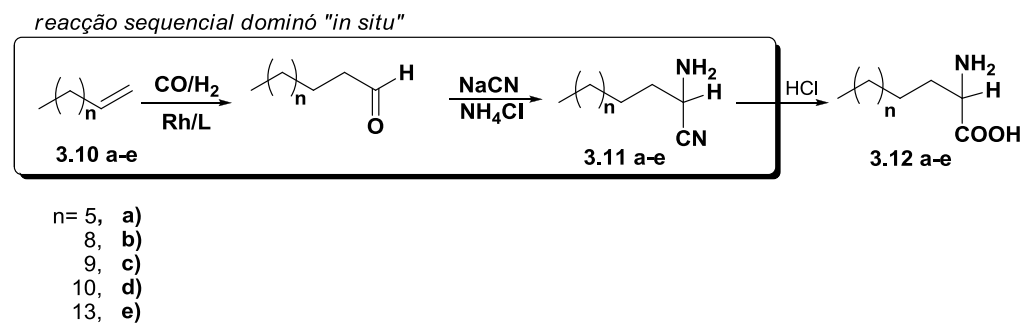
Esquema 3.4

Tendo em conta que a Xantphos apresentou a melhor regioselectividade para o aldeído linear, este foi o ligando seleccionado para prosseguir os estudos da síntese sequencial, *in situ*, de α -aminoácidos.

Deste modo, procedeu-se à reacção de hidroformilação das olefinas **3.17a-e**, com cadeias alquílicas que variam de 8 a 16 carbonos, utilizando as condições de reacção atrás apresentadas para a reacção de hidroformilação do 1-dodeceno, cujos resultados se encontram sumariados na Tabela 3.4.

A análise da Tabela 3.4 permite concluir que, independentemente do tamanho da cadeia da olefina, se forma preferencialmente o aldeído linear com selectividades de 95-98% e conversões superiores a 98%, após 20 horas de reacção. A única excepção foi aquando da hidroformilação do substrato **3.10e**, de cadeia linear com 16 átomos de carbono onde, para obter transformação completa da olefina no aldeído, foi necessário manter a reacção sob condições de hidroformilação durante 44 horas.

Tabela 3.4: Rendimentos dos produtos de reacção sequencial hidroformilação/Strecker



Olefina	Produtos de hidroformilação		Produtos da reacção de Strecker	
	% aldeído ^a	% isómero ^a	% aminonitrilo ^b	% aminoácido ^c
3.10a	95	5	91	63
3.10b	96	2	83	73
3.10c	98	2	93	97
3.10d	98	2	85	92
3.10e	97 ^d	2	87	77

^aCondições de reacção: olefina:Rh(acac)(CO)₂:Xantphos= 500:5:1; 8 mL of DME, T= 80 °C and P= 20 bar, 20 hrs; A conversão, para os substratos **3.10 a-d**, foi superior a 98 % ^bApós adição *in situ* de quantidades estequiométricas de NaCN e NH₄Cl em água, T=50 °C, 6hrs; ^cApós hidrólise com HCl; ^d 44 horas de reacção.

Em cada experiência efectuada, adicionou-se sequencialmente ao reactor, *via* seringa, quantidades estequiométricas de uma solução aquosa de NaCN e NH₄Cl para promover a transformação, *in situ*, dos aldeídos nos correspondentes α-aminonitrilos **3.11a-e**. Após 6 horas de reacção à temperatura de 30°C, o reactor foi aberto e os produtos extraídos com éter etílico foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de diclorometano:hexano em quantidades apropriadas para cada caso, e os correspondentes aminonitrilos **3.11a-e**, foram isolados com rendimentos que

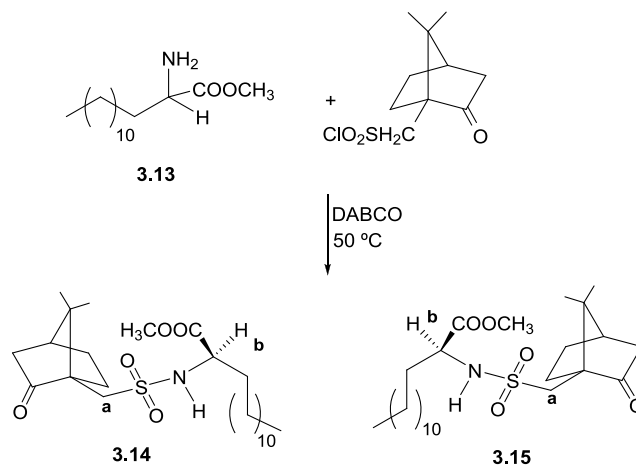
variam entre 83% e 93%. A caracterização completa dos aminonitrilos **3.11a-e** encontra-se descrita no Capítulo 5 da secção experimental desta dissertação. Finalmente, no último passo do processo procedeu-se à reacção de hidrólise de cada aminonitrilo isolado, por suspensão destes em HCl concentrado, durante 12 horas. Depois deste período, os aminoácidos foram precipitados com água e após neutralização (solução aquosa de amónia) foram recristalizados utilizando metanol como solvente, tendo-se obtido rendimentos de produto isolado **3.12a-e** com valores compreendidos entre 66 e 97 %, Tabela 3.4.

Deste estudo é possível concluir que a reacção sequencial “dominó” hidroformilação-Strecker de olefinas alquílicas, com diferentes tamanhos de cadeia carbonada **3.10a-e**, revelou ser um método de síntese de α -aminonitrilos **3.11a-e** que após hidrólise permitiu obter uma família de α -aminoácidos lipídicos **3.12a-e** por um processo que poderia considerar-se ambientalmente sustentável. As diferenças nos rendimentos finais de produto isolado são devidas à formação de uma pequena percentagem de produto secundário resultante da ciclotrimerização do aldeído, mas também podem resultar de especificidades de execução experimental para cada caso. Tanto os α -aminonitrilos como os correspondentes α -aminoácidos descritos na Tabela 3.4 foram isolados e a respectiva caracterização está descrita no Capítulo 5 da secção experimental.

O procedimento sintético descrito anteriormente para a síntese de α -aminoácidos de cadeia longa, dá origem a aminoácidos racémicos. De entre os vários métodos de resolução de misturas racémicas²⁷ salienta-se o que envolve a formação de sais diastereoisoméricos entre os aminoácidos e agentes opticamente puros.²⁸

Assim, na tentativa de obter uma série de aminoácidos opticamente puros, com cadeias alquílicas de tamanho variado, seleccionou-se o ácido 2-aminotetradecanóico **3.12c**, como modelo para promover a sua resolução diastereoisomérica utilizando como agente indutor de quiralidade o cloreto de (1*S*)-(+)-10-canforsulfonilo, tal como descrito por Uang para sintetizar os ésteres

quirais da *t*-butil-glicina, Esquema 3.5. A função ácido do 2-aminotetradecanóico **3.12c** foi protegida ao correspondente éster metílico **3.13**, na presença de cloreto de tionilo e metanol.²⁸ Posteriormente, fez-se reagir o 2-aminotetradecanoato de metilo **3.13** com o agente quiral na presença de uma base orgânica, DABCO, a uma temperatura de 50°C. A reação foi controlada por TLC, e após 48 horas de reação, observou-se o aparecimento de duas novas manchas ($R_f = 0,57$ e $0,71$). Após separação do par de diastereoisómeros formado **3.14** e **3.15**, recorrendo a cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de diclorometano:acetato de etilo (10:0,5), observou-se no espectro RMN de ^1H , para além dos picos característicos, diferenças nos desvios químicos atribuídos aos prótons $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ que permitiram distinguir cada um dos diastereoisómeros. Para um dos diastereoisómero aparece um sinal na forma de duplo-duplete a $\delta = 3,19$ enquanto que para o outro o sinal dos prótons $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ aparece para $\delta = 3,28$.



Esquema 3.5

Contudo, as múltiplas tentativas de separação (cromatografia de gel de sílica) do agente quiral, após este ter sido removido por hidrólise básica, dos enantiómeros nunca permitiu isolar os aminoácidos opticamente puro. Salienta-se que

atendendo ao elevado interesse no desenvolvimento de métodos de síntese alternativos de aminoácidos lipídicos opticamente puros estes estudos de reacções sequenciais continuam em curso no grupo mas, para evitar o passo da resolução, recorrendo à reacção “*dominó*” hidroformilação-Strecker assimétrica.²⁹

Conclusão

Em suma pode concluir-se que o recurso à reacção de hidroformilação como processo catalítico de reacções sequenciais “*tandem*” ou “*dominó*” permitiu sintetizar, no mesmo vaso de reacção, aminas e aminonitrilos directamente a partir de caureanto de metilo, éter trimetilsililcaurenol e colest-4-eno. Este tipo de reacções sequenciais pode, portanto, constituir uma estratégia de síntese de moléculas mais complexas com elevado valor acrescentado, evitando a utilização excessiva de solventes nos processos de isolamento dos intermediários.

A reacção sequencial “*dominó*” hidroformilação-Strecker permitiu ainda a síntese de α -aminonitrilos e α -aminoácidos racémica partindo de olefinas alquílicas com diferentes tamanhos. A aplicação destes α -aminoácidos como potenciais sondas biológicas, está a ser desenvolvido pelo grupo de Processos biológicos do Departamento de Química da Universidade de Coimbra.

Foi ainda implementado um método de resolução dos aminoácidos racémicos que, do ponto de vista sintético, não se revelou muito eficiente devido à difícil separação dos aminoácidos do agente de resolução, pelo que estão a ser efectuados estudos no sentido de promover a síntese assimétrica.

Referências

- (1) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379.
- (2) Felpin, F. X.; Fouquet, E. *Chemsuschem* **2008**, *1*, 718-724.
- (3) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001-1020.
- (4) Vieira, T. O.; Alper, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 485-487.
- (5) Leclerc, J.-P.; Andre, M.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711-1714.
- (6) Fillion, E.; Carret, S.; Mercier, L. G.; Trepanier, V. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 437-440.
- (7) Lebel, H.; Ladjel, C.; Brethous, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13321-13326.
- (8) Clarke, M. L. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 701-718.
- (9) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; Cornils, B.; Herrmann, W. A., Ed.; Wiley-VCH 2008.
- (10) Klosin, J.; Landis, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1251-1259.
- (11) Chaudhari, R. V.; Mills, P. L. *Chem. Eng. Sci.* **2004**, *59*, 5337-5344.
- (12) Botteghi, C.; Marchetti, M.; del Ponte, G. *Quim. Nova* **1997**, *20*, 30-48.
- (13) *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*; Beller, M.; Bolm, C., Ed.; Wiley VHC, 2004; Vol. 2.
- (14) Peixoto, A. F.; de Melo, D. S.; Fernandes, T. F.; Fonseca, Y.; Gusevskaya, E. V.; Silva, A. M. S.; Contreras, R. R.; Reyes, M.; Usubillaga, A.; dos Santos, E. N.; Pereira, M. M.; Bayon, J. C. *Appl. Catal. A-Gen.* **2008**, *340*, 212-219.
- (15) Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Silva, A. M. S.; Foca, C. M.; Bayon, J. C.; Moreno, M.; Beja, A. M.; Paixao, J. A.; Silva, M. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *275*, 121-129.
- (16) Nunes, R. M. D.; Peixoto, A. F.; Axet, A. R.; Pereira, M. A.; Moreno, M. J.; Kollar, L.; Claver, C.; Castellón, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *247*, 275-282.
- (17) *Amino Acid and Peptide Synthesis*; Jones, J., Ed.; Oxford University Press: Oxford, 2002.
- (18) Harusawa, S.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4663-4666.
- (19) Strecker, H. *J. Biol. Chem.* **1965**, *240*, 1225-1229.
- (20) Sosa-Sequera, M. C.; Suarez, O.; Dalo, N. L. *Indian J. Pharmacol.* **2010**, *42*, 293-296.
- (21) Dalo, N. L.; Sosa-Sequera, M. C.; Usubillaga, A. *Invest. Clín.* **2007**, *48*, 349-58.
- (22) Brodie, A. M. H.; Njar, V. C. O. *Steroids* **2000**, *65*, 171-179.
- (23) *Rhodium Catalysed Hydroformylation*; Van Leeuwen, P. W. N. M.; Claver, C., Ed.; Kluwer Academic Publisher: Dordrecht, 2000.
- (24) Jongsmma, T.; Challa, G.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *421*, 121-128.
- (25) Ahmed, M.; Bronger, R. P. J.; Jackstell, R.; Kamer, P. C. L.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Beller, M. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 8979-8988.

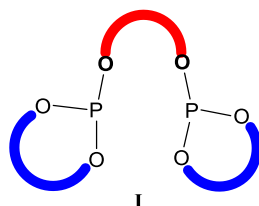
- (26) Kranenburg, M.; van der Burgt, Y. E. M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081-3089.
- (27) Fogassy, E.; Nogradi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Palovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011-3030.
- (28) Gibbons, W. A.; Hughes, R. A.; Charalambous, M.; Christodoulou, M.; Szeto, A.; Aulabaugh, A. E.; Mascagni, P.; Toth, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1175-1183.
- (29) Almeida, A. R. Mestrado, Universidade de Coimbra, 2010.

Capítulo 4

4.1 Desenvolvimento de novos catalisadores para a optimização da hidroformilação do estireno

A constante procura de novos ligandos de fósforo bidentados quirais tem vindo a contribuir para que a reacção de hidroformilação catalítica seja também estendida à preparação industrial de produtos do foro da química fina,¹⁻⁴ nomeadamente no desenvolvimento de fármacos, tais como ácidos aril-propiónicos, intermediários de vitaminas e compostos heterocíclicos.⁵ Contudo, para transformar esta reacção numa verdadeira ferramenta de síntese para a preparação de aldeídos enantiomericamente puros, precursores de moléculas mais complexas,^{4,6-8} continua a ser um desafio combinar o design e a síntese de novos ligandos com a optimização das condições de reacção, para obter processos que conjuguem uma excelente actividade com uma elevada quimio-, regio- e enantioselectividade.^{1,3,9-18} Tal como discutido no Capítulo 1 desta dissertação, o fácil acesso, por processos sintéticos, ao *R*-BINOL ou *S*-BINOL enantiomericamente puros, fez do fragmento 1,1'-binaftilo uma das subestruturas mais comuns para o

desenvolvimento de novos ligandos quirais.¹⁹⁻²² Deste conjunto destacam-se os ligandos com estrutura geral do tipo **I**, constituídos por duas unidades de BINOL unidas por diferentes tipos de *pontes*, contendo ou não heteroátomos.



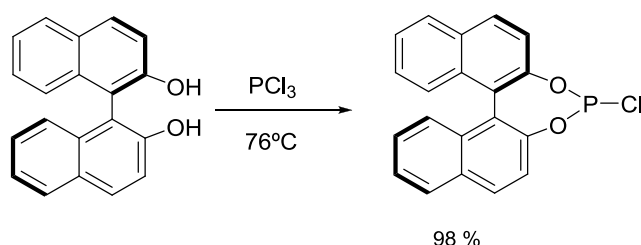
A síntese de ligandos deste tipo e sua avaliação em complexos de ródio como catalisadores para promover a reacção de hidroformilação enantioselectiva é também um dos objectivos centrais deste trabalho cujos resultados serão apresentados e discutidos na secção seguinte.^{23,24}

4.1.1 Síntese de ligandos ditópicos do tipo piridina-*bis*-BINOL-fosfito

No trabalho que conduziu à escrita desta dissertação, decidiu-se efectuar estudos de síntese de *bis*-fosfitos ditópicos, com estruturas do tipo **I**, constituídos por duas unidades de BINOL unidas por uma ponte de piridina contendo *braços* com estruturas diversificadas.

Tendo em vista a preparação dos ligandos **4.1**, **4.2** e **4.4**, foi sintetizado em primeiro lugar o fragmento quiral (*R*)-(1,1'-binaftil-2,2'-diil)clorofosfito²⁵ por reacção do (*R*)-2,2'-dihidroxi-binaftilo com excesso de PCl₃, à temperatura de 76°C, na presença da base 1-metil-2-pirrolidona (NMP), Esquema 4.1. A suspensão foi aquecida até a sua completa dissolução (± 5 min), (o sobreaquecimento pode provocar a degradação do composto) e o evoluir da

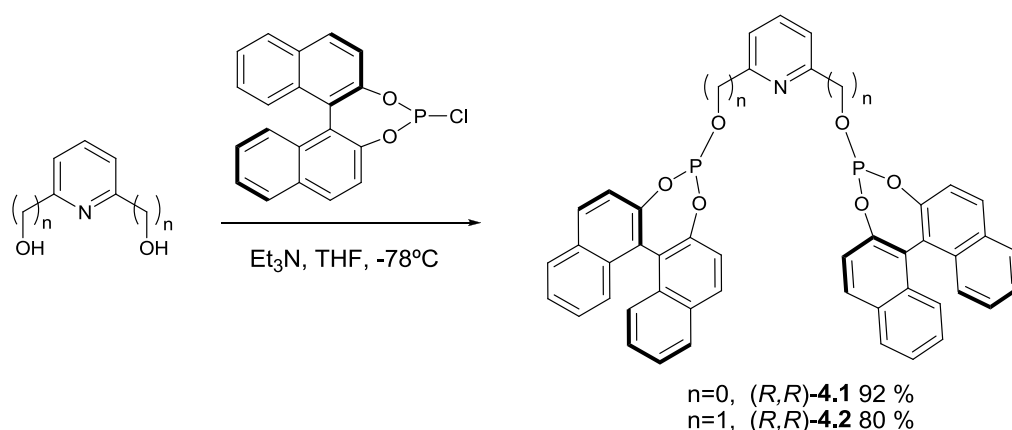
reacção foi monitorizado com recurso à espectroscopia de RMN de ^{31}P , sobre amostras recolhidas do meio reaccional ao longo do tempo, observando-se o desaparecimento do sinal a $\delta = 219,5$ e o aparecimento do sinal a $\delta = 178,7$, típicos do PCl_3 e do (*R*)-(1,1'-binaftil-2,2'-diil)clorofosfito, respectivamente. O produto sólido foi isolado por simples evaporação, a pressão reduzida, do excesso de PCl_3 , seguido de secagem em vácuo durante 12 horas.



Esquema 4.1

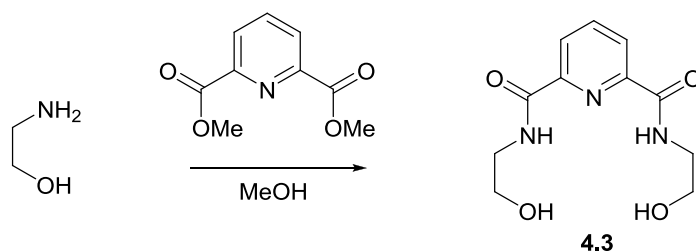
Os ligandos ditópicos do tipo piridina-*bis*-BINOL-fosfito **4.1** e **4.2** resultaram da reacção directa do hidrocloreto de 2,6-dihidroxi-piridina ou do 2,6-*bis*(hidroximetil)-piridina, obtidos comercialmente, com o fragmento quiral (*R*)-(1,1'-binaftil-2,2'-diil)clorofosfito, preparado de acordo com o descrito anteriormente, Esquema 4.1. Deste modo, numa experiência tipo, fez-se reagir o (*R*)-(1,1'-binaftil-2,2'-diil)clorofosfito, directamente redissolvido na mínima quantidade de THF, com hidrocloreto de 2,6-dihidroxi-piridina e 2,6-*bis*(hidroximetil)piridina, em excesso de Et_3N ,²⁶ a -78°C , Esquema 4.2. Após 2 horas a esta temperatura a reacção permaneceu à temperatura ambiente, sob agitação, durante mais 14 horas. Finalizada a reacção e após completa evaporação do THF foi adicionada uma pequena quantidade de tolueno para dissolver os *bis*-BINOL-fosfitos **4.1** e **4.2** e induzir a precipitação completa dos sais de amina formados. Os sais formados foram posteriormente separados por filtração em celite recorrendo a um funil de filtração em atmosfera inerte. A concentração do filtrado foi efectuada por evaporação do solvente, a pressão reduzida, permitindo

o isolamento dos produtos *bis*-BINOL-fosfito **4.1** e **4.2**, como um sólido branco com rendimentos de 92 e 80 %, respectivamente, Esquema 4.2. Salienta-se que para evitar a oxidação e/ou hidrólise do clorofosfito e dos *bis*-fosfitos sintetizados, todos os passos devem ser efectuados em condições de atmosfera inerte e preferencialmente utilizando em todos os passos o mesmo Schlenk.



Esquema 4.2

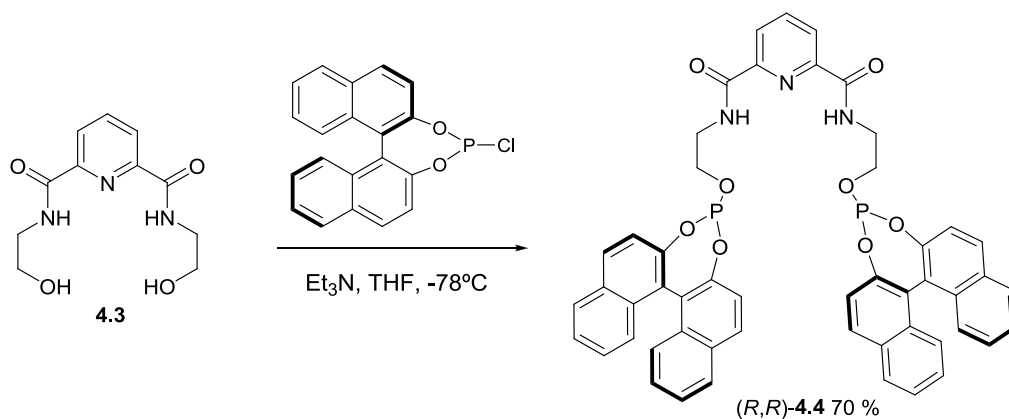
No sentido de avaliar a influência da estrutura e tamanho do braço que une os resíduos de *bis*-BINOL à ponte piridina sintetizou-se também o ligando **4.4**. Em primeiro lugar fez-se reagir o carboxilato de 2,6-dimetilpiridina com o 2-aminoetanol, usando metanol seco como solvente à temperatura ambiente durante 7 dias.^{27,28} O *bis*-amidoálcool puro **4.3** foi obtido, após recristalização, com um rendimento de 95 %, usando metanol/acetato de etilo como solventes, Esquema 4.3.



Esquema 4.3

Seguindo a metodologia descrita para a síntese dos ligandos piridina-*bis*-BINOL-fosfito **4.1** e **4.2** procedeu-se à síntese do ligando *bis*-BINOL-fosfito **4.4**.

Assim, da reacção do (*R*)-(1,1'-binaftil-2,2'-diil)clorofosfito com o intermediário **4.3** obteve-se, após 4 horas de reacção e isolamento seguindo o procedimento anteriormente descrito, o *bis*-amido-BINOL-fosfito **4.4** com um rendimento de 70 %, Esquema 4.4.



Esquema 4.4

Salienta-se que esta reacção de acoplamento deve ser devidamente monitorizada (o tempo de reacção não deve ultrapassar as 4 horas) para evitar reacção dos grupos amina (NH) dos braços com o reagente (*R*)-(1,1'-binaftil-2,2'-diil)clorofosfito.

A caracterização detalhada dos ligandos **4.1**, **4.2** e **4.3**, recorrendo aos espectros de RMN (^{31}P , ^1H e ^{13}C) e aos espectros de massa, encontrar-se-á descrita na secção experimental do Capítulo 5 desta dissertação. No entanto, para demonstrar o grau de pureza com que se obtiveram os ligandos referidos, seleccionaram-se, como exemplo, os espectros de ^{31}P obtidos após isolamento dos produtos. Assim, a análise dos espectros de RMN de ^{31}P dos ligandos *bis*-BINOL-fosfitos **4.2** e **4.4** sintetizados mostrou a existência de apenas um singuleto a $\delta = 135,2$ e $137,2$ respectivamente, indicando que os dois átomos de fósforo de cada molécula de ligando são quimicamente equivalentes, tal como se apresenta na Figura 4.1. Salienta-se ainda que no espectro de RMN ^{31}P do ligando **4.1**, para além do sinal a $\delta = 138,2$, atribuído como anteriormente ao dois átomos de fósforo equivalentes do *bis*-BINOL-fosfito, observa-se sempre um sinal a $\delta = 145,1$, com intensidades variáveis consoante a reacção, que foi atribuído à presença de alguma percentagem de ligando com o átomo de azoto da piridina protonada, uma vez que no espectro de RMN protónico para além dos sinais a $\delta = 7,21-7,62$ e $7,90-8,02$ típicos dos aromáticos, surge também um duplete a $\delta = 6,64$ ($J = 8,0\text{Hz}$), atribuído ao desdobramento dos protões H-3 e H-5, quimicamente equivalentes, do fragmento de piridina protonada.

Na Figura 4.2 apresenta-se, como exemplo seleccionado, o espectro de massa de ionização por electrospray (ESI) de alta resolução obtido para o ligando **4.1**, que está em completa concordância com distribuição isotópica calculada teoricamente.

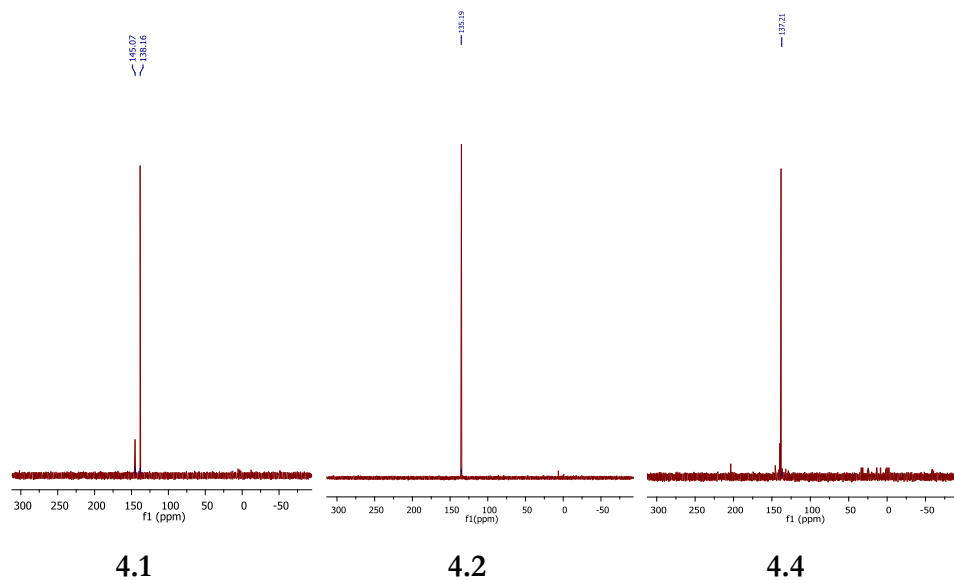


Figura 4.1: Espectro de RMN ^{31}P dos ligandos piridina bis-BINOL-fosfito **4.1**, **4.2** e **4.4**

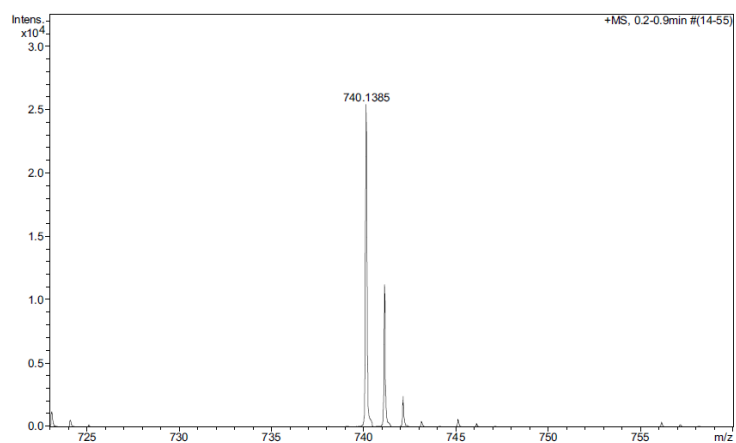


Figura 4.2: Espectro de massa ESI do ligando bis-BINOL-fosfito **4.1**

A estratégia sintética apresentada permitiu obter em apenas dois passos três novos ligandos ditópicos do tipo piridina-*bis*-BINOL-fosfito, dois dos quais por condensação directa dos dióis da piridina com o (*R*)-(1,1'-binaftil-2,2'-diil)clorofosfito, que permitiu sintetizar os ligandos **4.1** e **4.2** com rendimentos de

92 e 80 %, e outro resultante da condensação entre a piridina-*bis*-aminoálcool **4.3** com o mesmo clorofosfito, que deu origem o ligando **4.4** com um rendimento de 70 %. Salienta-se que a síntese do ligando **4.2**, foi previamente descrito numa comunicação, por Sablong,²⁹ mas não é do nosso conhecimento nem a caracterização detalhada nem qualquer aplicação deste ligando em processos catalíticos.

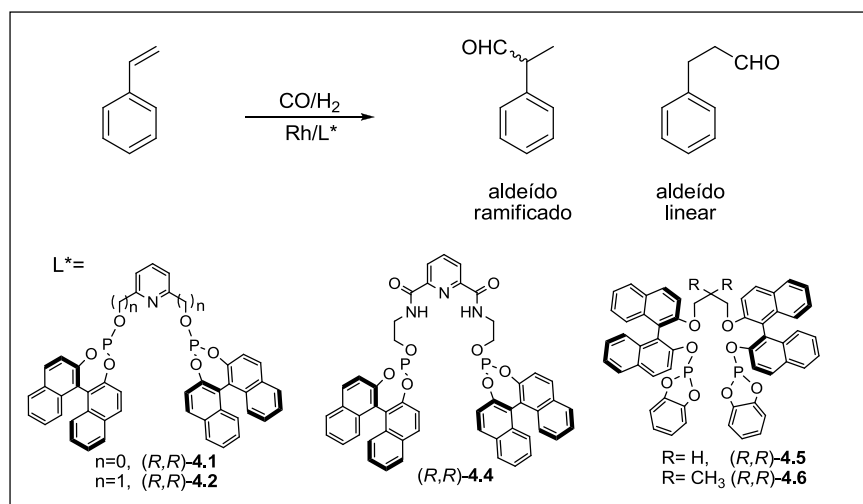
Na secção seguinte apresentam-se os estudos da avaliação do efeito deste tipo de ligandos *bis*-BINOL-fosfito na optimização da regioselectividade da reacção de hidroformilação do estireno.

4.1.2 Optimização da regioselectividade da reacção de hidroformilação do estireno

Efeitos da estrutura do ligando e adição de sais de lítio

A constante procura das condições de reacção ideais, associada à descoberta de novos ligandos, continua a ser um desafio para os químicos da actualidade tendo em vista a obtenção de sistemas catalíticos cada vez mais activos e selectivos. Além disso, aliado ao conhecimento de que a pressão e a temperatura desempenham um papel fundamental no controlo da regioselectividade de vinil-aromáticos^{30,31} surgiu recentemente um estudo que descreve uma melhoria da regioselectividade da reacção de hidroformilação do estireno aquando da adição de sais de lítio ao sistema catalítico formado por complexos de ródio de ligandos ditópicos.^{27,32}

Neste sentido, efectuou-se um estudo do efeito da estrutura de ligandos ditópicos *bis*-BINOL-fosfito assim como da pressão, temperatura e adição de sais de lítio, na actividade e selectividade da reacção de hidroformilação do estireno, catalisada por complexos de ródio com os ligandos **4.1**, **4.2**, **4.4**, **4.5** e **4.6** Esquema 4.5.



Esquema 4.5

Assim, estes estudos foram iniciados com a avaliação do efeito da estrutura de uma família de ligandos ditópicos *bis*-BINOL-fosfito, constituída não só pelos ligandos **4.1**, **4.2** e **4.4**, mas também por dois outros ligandos do tipo *bis*-fosfito-éter, fornecidos por elementos do grupo de C&QF^{33,34} da Universidade de Coimbra, Esquema 4.5, na actividade e selectividade da reacção de hidroformilação do estireno. Os complexos de ródio dos referidos ligandos gerados *in situ*, a partir do precursor catalítico Rh(acac)(CO)₂, a uma pressão de 15 bar e temperatura de 80°C, e os resultados da reacção de hidroformilação apresentam-se na Tabela 4.1.

Analisando em primeiro lugar o efeito do braço dos ligandos *bis*-BINOL que contém a ponte de piridina **4.1**, **4.2** e **4.4**, na actividade e selectividade dos catalisadores de ródio, pode concluir-se que o catalisador mais activo é o que envolve o ligando **4.2** (98 %) e que o mais regioselectivo para o aldeído ramificado é o que contém o ligando **4.4** (66 %), (Tabela 4.1, entradas 3, 5 e 7). Por outro lado, observou-se que os complexos metálicos dos ligandos *bis*-BINOL que contém a ponte de propilideno e 2- dimetil-propilideno **4.5** e **4.6**,

apresentaram actividades moderadas e regioselectividades baixas, sendo o complexo Rh/**4.5** mais activo do que Rh/**4.6** (Tabela 4.1, entradas 9 e 11).

Uma vez que Gray³² observou um aumento da regioselectividade para o aldeído ramificado em reacções de hidroformilação do estireno, resultante da adição de sais de lítio a catalisadores constituídos por ligandos ditópicos, decidiu-se também avaliar o efeito da adição deste sal aos sistemas catalíticos estudados no decorrer deste trabalho.

Numa experiência tipo, efectuou-se a reacção de hidroformilação do estireno, nas mesmas condições de pressão e temperatura (15 bar e 80°C) e utilizando os mesmos catalisadores, mas agora na presença do aducto *tris*(1,2-dimetoxi-etano) tetrafenilborato de lítio LiBPh₄.3dme. A adição de um excesso de sal de lítio aos sistemas catalíticos Rh(I)/**4.1** e **4.2** originou um aumento de cerca de 25 % na regioselectividade do aldeído ramificado, sem nenhum efeito na actividade, enquanto que no sistema catalítico Rh(I)/**4.4** a adição da mesma quantidade de sal de lítio provocou um efeito menor na regioselectividade, de cerca de 12 %, e um ligeiro aumento da actividade (Tabela 4.1, entrada 4, 6 e 8). No entanto, é de salientar que nos sistemas catalíticos Rh(I)-(**4.5** e **4.6**), a adição de sal de lítio não produziu efeitos significativos nem na actividade nem na regioselectividade da reacção (Tabela 4.1, entrada 10 e 12). A tabela 4.1 apresenta ainda os resultados obtidos na ausência de ligando, nos quais se pode observar que a reacção é muito mais lenta e, além disso e como seria de esperar, também não se observa qualquer efeito da adição de sais de lítio nem na actividade nem na regioselectividade da reacção (Tabela 4.1, entradas 1 e 2).

É de referir ainda que, apesar dos sistemas catalíticos envolverem em todos os casos complexos de ródio de ligandos enantiomericamente puros derivados do R-BINOL, os excessos enantioméricos dos aldeídos obtidos, na presença ou ausência de lítio foram sempre inferiores a 10 %. Gray,²⁷ nos seus estudos do efeito da adição de sais de lítio a complexos de ródio de ligandos ditópicos quirais

comenta apenas o efeito da adição de sais de lítio na regioselectividade, sem referência aos valores da enantioselectividade.

Tabela 4.1: Resultados catalíticos da reacção de hidroformilação do estireno com os complexos de ródio com os ligandos **4.1**, **4.2**, **4.4**, **4.5** e **4.6**

Entrada	Ligando	Li/Rh	Conversão(%) ^b	Regioselectividade (%) ^{b,c}
1	-	-	14	50
2	-	8	20	50
3	4.1	-	49	45
4		8	57	71
5	4.2	-	98	49
6		8	95	74
7	4.4	-	50	66
8		8	89	78
9	4.5	-	71	50
10		8	44	55
11	4.6	-	53	49
12		8	63	44

^a Sistema catalítico: 8×10^{-3} mmol Rh(acac)(CO)₂, 3.2 mmol de estireno em 8 mL de THF; Ligando **4.1**, **4.2**, **4.4**, **4.7** e **4.8**/Rh(acac)(CO)₂= 1,5; Li/Rh= 8; condições de reacção: 5 h, CO/H₂ (1:1), T= 80°C e P= 15 bar. ^b Determinado por GC. ^c Regioselectividade para o aldeído ramificado.

Tendo-se observado um efeito benéfico, na regioselectividade para o aldeído ramificado da reacção de hidroformilação do estireno, resultado da adição de sais de lítio em condições de pressão e temperatura descritas na literatura desfavoráveis para a formação do aldeído ramificado,³⁰ decidiu-se prosseguir estes estudos de optimização da regioselectividade, agora com o complexo Rh/**4.2** como catalisador seleccionado, recorrendo a um planeamento factorial 2³ que utiliza como factores a pressão, temperatura e relação Li/Rh e cujos resultados se apresentam seguidamente.

Optimização da regioselectividade via planeamento factorial 2³

Existem diversos métodos matemáticos que permitem melhorar e otimizar os sistemas de reacção e a selectividade dos produtos.^{35,36} Por exemplo, numa reacção de hidroformilação, a regioselectividade é fortemente dependente de um controlo adequado dos seguintes factores: quantidade e tipo de catalisador, pressão e temperatura. Como foi referido na secção anterior, estes factores podem condicionar a formação preferencial do aldeído linear ou ramificado. O planeamento experimental permite racionalizar estes factores e também avaliar efeitos de interacção entre eles. Esta interacção resulta de que estes factores se podem influenciar mutuamente e afectar assim, a regioselectividade do produto final, razão pela qual não devem ser tratados independentemente. O primeiro aspecto a considerar num planeamento experimental é a determinação dos factores e das respostas de interesse para o sistema. Deve salientar-se que esta determinação é crítica para a obtenção de um resultado fiável, revelando-se por vezes bastante difícil. Em segundo lugar é necessário especificar os níveis em que cada factor é estudado. O planeamento requer a execução de experiências para todas as combinações possíveis dos diferentes níveis, os chamados ensaios experimentais. Para estudar o efeito de qualquer factor sobre a resposta é preciso fazê-lo variar e observar o resultado dessa variação.

O planeamento factorial³⁵⁻³⁷ mais simples é aquele onde todas as variáveis são estudadas em apenas dois níveis. Se existem k factores, o planeamento de dois níveis requer a realização experimental de pelo menos 2^k ensaios diferentes, denominando-se planeamento factorial 2^k . No planeamento 2^k é normal identificarem-se os níveis inferior e superior com os sinais (-) e (+). Sob o ponto de vista algorítmico, faz-se a substituição destes sinais pelos valores -1 e +1. É de salientar ainda que o uso de variáveis codificadas tem a vantagem de conferir igual peso a todas as variáveis. Note-se, no entanto, que se pode também fazer a

utilização explícita dos valores tomados pelas variáveis identificadas como factores. Naturalmente que a conversão de um esquema no outro, *a posteriori* é sempre possível. A vantagem de um esquema sobre o outro não é óbvia, e em cada caso está dependente de uma maior ou menor facilidade na interpretação dos resultados. Se a normalização das variáveis conduz a uma atribuição de pesos equivalentes dentro da gama de trabalho, a utilização dos valores reais conduz a uma mais óbvia dependência nas variáveis operacionais.

Tendo em conta o efeito observado da adição de sais de lítio ao sistema catalítico na regioselectividade da reacção de hidroformilação do estireno e do efeito já conhecido da temperatura e da pressão, decidiu-se continuar estes estudos recorrendo ao planeamento factorial de experiências tendo em conta estes três factores, com o intuito de verificar qual a interacção dos mesmos no sistema e tentar prever condições óptimas para obter a melhor resposta. Assim, desenvolvemos um planeamento factorial completo 2^3 , seleccionando a pressão, a temperatura e a razão quantidade de sal de lítio versus quantidade de ródio, como factores. Um planeamento factorial completo de dois níveis e três factores requer 2^3 experiências e permite estabelecer uma função matemática com até 8 parâmetros, como seja

$$R = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_{12}x_1x_2 + a_{13}x_1x_3 + a_{23}x_2x_3 + a_{123}x_1x_2x_3 \quad \text{Eq. 4.1}$$

onde R é a resposta do sistema e x_1 , x_2 e x_3 referem-se respectivamente aos três factores temperatura, pressão e razão da quantidade de sal de lítio por quantidade ródio. Para estes estudos seleccionou-se o sistema catalítico com complexos de ródio com o ligando **4.2**, uma vez que foi este o sistema que conduziu a um maior efeito na regioselectividade aquando da adição de sais de lítio, Tabela 4.1. Para o desenvolvimento do modelo matemático referido foram seleccionados dois níveis de temperatura (50 e 80 °C), dois níveis de pressão (15 e 30 bar), e dois níveis da

razão Li/Rh(I) (0 e 8). Em termos de variáveis codificadas o nível de mais baixa magnitude corresponde ao -1 e o de mais alta ao +1.

Os resultados experimentais da regioselectividade para a formação do aldeído ramificado, em duplicado, usando o sistema catalítico Rh(I)/4.2 estão apresentados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Resultados da reacção de hidroformilação, usando o sistema catalítico Rh/4.2, em que três factores foram controlados (temperatura, pressão e razão Li/Rh(I)). Para todas as combinações de níveis foram feitas duas repetições.

Entrada ^a	Temperatura (°C)	Pressão (bar)	Li/Rh	Aldeído ramificado (%) ^c
1	50	15	0	89,9 (89,2)
2	50	15	8	86,0 (89,0)
3	80	15	0	48,7 (49,7)
4	80	15	8	76,0 (75,0)
5	50	30	0	91,1 (89,9)
6	50	30	8	95,3 (90,5)
7	80	30	0	75,8 (70,5)
8	80	30	8	95,6 (93,2)

^aSistema catalítico: Rh(acac)(CO)₂:4.2:estireno = 1:1,5:400, tempo de reacção: 5 h, CO/H₂ (1:1), 3,2 mmol de estireno em 8 mL de THF; ^c determinado por GC. Os valores correspondentes às repetição estão indicados entre parênteses.

Estes resultados podem ser traduzidos pelo modelo matemático anteriormente apresentado, Eq. 4.1, cuja aplicação, a este sistema, em termos de variáveis codificadas, produz

$$\begin{aligned} \% \text{ Re gio} = & 81,983 - 8,129T + 5,754P + 6,383(Li/Rh) + 4,166TP + 6,295T(Li/Rh) \\ & - 0,471P(Li/Rh) - 1,583TP(Li/Rh) \end{aligned} \quad \text{Eq 4.2}$$

A determinação dos parâmetros e a respectiva caracterização foram desenvolvidos em programa assentando sobre a plataforma Octave.³⁸ Adicionalmente, foi feito

um teste *t-Student* aos parâmetros, que originaram valores de 100 % de significância para a média (a_0), para os efeitos principais (a_1 - a_3) e para as interações a_{12} e a_{13} e valores de 95% para a interação a_{123} . O parâmetro a_{23} apresenta um nível de significância inferior, que está em concordância com a magnitude dos coeficientes. Salienta-se que, nas gamas impostas, a temperatura se revelou como o principal factor, seguida da relação de lítio/ródio e, finalmente, da pressão. No que diz respeito aos termos de interação, é importante salientar que a interação pressão/temperatura e a interação relação (Li/Rh(I))/temperatura são os termos mais significativos, Eq 4.2. Está bem estabelecido de dados experimentais da literatura³⁰ e também se observa neste modelo matemático que a temperatura e a respectiva interação com a pressão são factores importantes no controlo da regioselectividade deste tipo de reacções, uma vez que esta depende da β -eliminação do intermediário σ -alquilo que é fortemente dependente da temperatura e da pressão.³⁹ Além disso, o modelo indica ainda que apesar do efeito principal da adição de sal de lítio não ser significativo quando comparado com o efeito da temperatura, a interação destas duas variáveis traduz-se num efeito que aumenta a resposta final, o que significa que a adição de sal de lítio minimiza o forte efeito negativo da variável independente temperatura na regioselectividade para o aldeído ramificado. Convém ainda salientar que o termo de interação pressão/quantidade de lítio é de valor reduzido.

Para um melhor entendimento da resposta ao sistema, fez-se uma análise do efeito da variação pressão e temperatura na ausência de sal de lítio, Figura 4.3. A conclusão fundamental a retirar é que elevadas temperaturas e baixas pressões de CO:H₂ originam baixas regioselectividades .

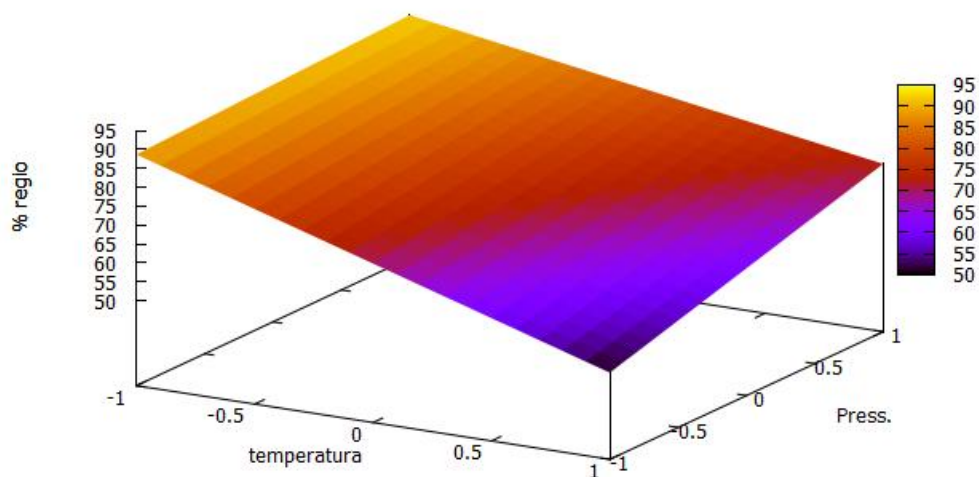


Figura 4.3: Representação tridimensional do sistema de resposta, usando a pressão e a temperatura como variáveis independentes, na ausência de sal de lítio.

É também visível neste estudo que uma diminuição da temperatura promove um maior aumento na regioselectividade do que um aumento da pressão, Figura 4.3. Tal está de acordo com o mecanismo proposto, baseado em dados experimentais, para a reacção de hidroformilação de olefinas, segundo o qual baixas pressões e elevadas temperaturas favorecem o processo de β -eliminação, com consequente diminuição da regioselectividade para o aldeído ramificado.³⁹

Em seguida fez-se um estudo para analisar o efeito do aumento da razão lítio/ródio de 0 para 8, em função das restantes variáveis codificadas temperatura e pressão, Figura 4.4. Da análise da Figura 4.4 é possível concluir que na presença de sal de lítio o maior incremento na regioselectividade (25 %) ocorre para elevadas temperaturas e baixas pressões de gás de síntese.

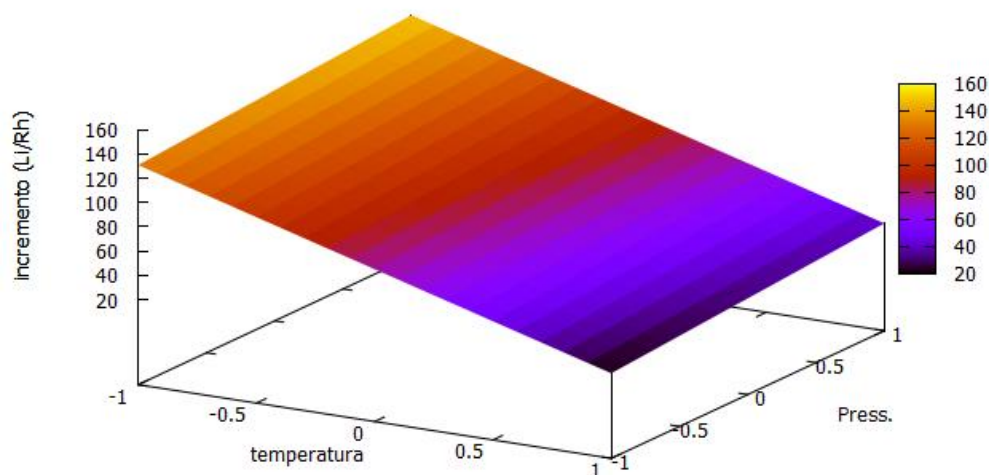


Figura 4.4: Representação tridimensional do efeito do aumento da razão Li/Rh em função das restantes variáveis, temperatura e pressão.

No sentido de obter uma informação mais aprofundada sobre o efeito da adição do sal de lítio na regiosselectividade da reacção de hidroformilação do estireno, reescreveu-se a Eq. 4.2 impondo uma resposta para a regiosselectividade de 100%, o que permitiu estabelecer uma relação de interdependência de um dos factores na variação dos outros dois. Na Figura 4.5 representam-se as quantidades (Li/Rh) necessárias para produzir estes 100% de regiosselectividade em função dos valores de pressão e temperatura, estas últimos sob a forma de variáveis codificadas. Já no que respeita às quantidades (Li/Rh), estas não estão codificadas para um melhor entendimento das relações subjacentes. .

A observação mais notória é que os domínios com menor temperatura e maior pressão requerem maiores quantidades de sal de lítio (Li/Rh=22). O mesmo se aplica, embora em menor grau, em pontos com temperatura alta e baixa pressão (Li/Rh=16). Em contrapartida, para baixas temperaturas e baixas pressões, a quantidade de lítio necessária para atingir valores de resposta de 100%, é mais baixa (Li/Rh=10).

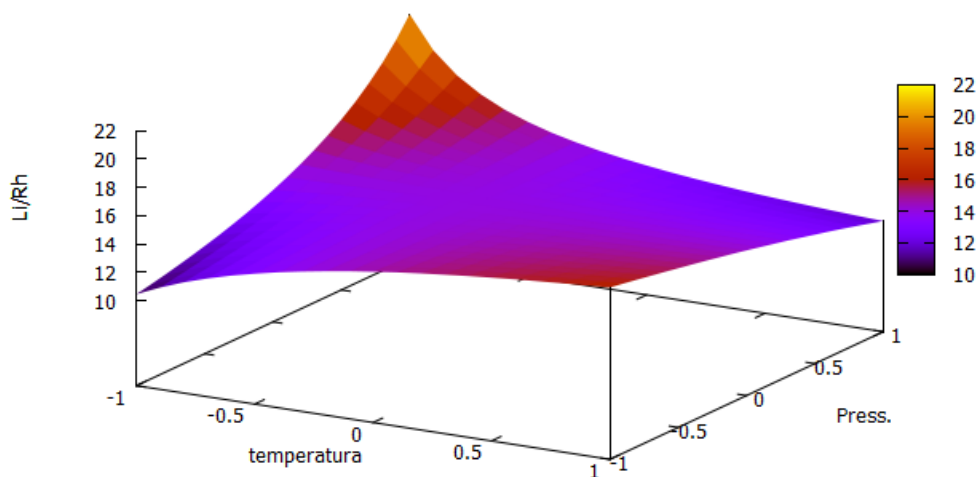


Figura 4.5: Representação tridimensional da razão lítio/ródio necessária para produzir uma resposta de 100% em função das restantes variáveis temperatura e pressão.

Estes estudos de optimização com recurso ao planeamento factorial 2^3 permitem não só prever as condições óptimas, eventualmente sujeitas a restrições operacionais, mas também dar indicações para promover um incremento significativo na regioselectividade para valores de temperatura e pressão desfavoráveis, que são, no entanto, as mais adequadas do ponto de vista prático para obter actividades aceitáveis. Como tal, avaliou-se o efeito da previsão do modelo em duas situações: $T=50^{\circ}\text{C}$, $P=30$ bar (-1, 1) e $\text{Li/Rh} = 22$ e ainda $T=80^{\circ}\text{C}$, $P=15$ bar (1, -1) e $\text{Li/Rh} = 16$. Neste último caso, é importante salientar que as condições (P, T) beneficiam fortemente a actividade (98 %, Tabela 4.1, entrada 5) mas, como seria de esperar,^{39,40} foi observada uma diminuição significativa na regioselectividade para o aldeído ramificado (49 %, Tabela 4.1, entrada 5) devido à elevada temperatura. Neste sentido, para que a regioselectividade aumente para valores aceitáveis, e conseguir um sistema catalítico que seja simultaneamente selectivo e activo, é importante promover a

reação na presença de sal de lítio, no caso da utilização de complexos metálicos bidentados com ligandos ditópicos.

A aplicação experimental destas condições óptimas na hidroformilação do estireno catalisada pelo complexo ródio(I)/**4.2** (P=30 bar; T=50°C e razão Li:Rh= 22) não se reflectiu num aumento da regioselectividade para 100 %. Estes resultados são evidência de que a utilização de uma razão Li:Rh(I) de 22 em vez de 8 não afecta a regioselectividade, sendo os valores médios obtidos próximos de ~93 %. Da mesma forma, a experiência da hidroformilação do estireno catalisada pelo mesmo complexo de ródio mas sob as condições de P= 15 bar e T= 80°C, na presença de uma relação Li/Rh de 16 deu origem a um aumento na regioselectividade (75 %) semelhante ao resultado obtido sob as mesmas condições de P e T mas na presença de Li/Rh =8. Assim, e tal como já descrito anteriormente por Gray,²⁷ a utilização de uma grande quantidade de sal de lítio não é crucial visto que, independentemente da pressão e da temperatura usada, não se observam diferenças significativas na regioselectividade resultante de um excesso da quantidade de sal de lítio presente na reacção. O modelo foi, assim, sensível à introdução dos sais de lítio, mas necessitaria de ponto(s) intermédio(s), e eventualmente de uma adicional dependência quadrática, para uma descrição quantitativa.

Para complementar, e tentar interpretar os dados resultantes do efeito da adição de sais de lítio aos sistemas catalíticos com os vários ligandos ditópicos estudados, registaram-se os espectros de RMN de ³¹P, dos complexos de ródio Rh/**4.1**, **4.2** e **4.5** em solução, na presença ou ausência dos referidos sais.

Salienta-se ainda que, para tentar racionalizar o efeito da estrutura do ligando na conformação mais favorável do complexo de ródio(I) planar quadrado, serão também apresentados resultados estruturais obtidos por cálculos computacionais de DFT que fazem parte de um projecto paralelo a decorrer no Departamento de Química da Universidade Coimbra.^{34,41}

Os ligandos e o precursor de ródio $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})]_2$ ($6,5 \times 10^{-3}$ mmol, L/Precursor=2:1) foram colocados num Schlenk e efectuados três ciclos de vácuo-azoto. Em seguida foi-lhe adicionado, *via* seringa, THF (2ml) dando origem a uma solução amarela na qual se fez borbulhar H_2 , durante 5 min. A solução foi mantida em agitação a uma temperatura de 50 °C, durante 1 hora e sob atmosfera de N_2 . Após este período, foi recolhido 1 ml da referida solução e registados os espectros de RMN de ^{31}P de cada ligando livre e dos complexos metálicos formados. À restante solução, e em cada caso, foram adicionados 8 eq de sal de lítio, permanecendo em agitação mais dez minutos, tendo sido, em seguida, também registado o espectro de RMN de ^{31}P . Os espectros de ^{31}P dos ligandos livres **4.1**, **4.2** e **4.5** e dos respectivos complexos de ródio na ausência e presença de sais de lítio, apresentam-se nas Figuras 4.11a-c - 4.13a-c, respectivamente.

Pela análise comparativa dos espectros de RMN de fósforo ^{31}P do ligando livre **4.1** (Figura 4.6a) e do respectivo complexo de ródio (Figura 4.6b) observa-se o desaparecimento do sinal a δ 138,2, atribuído ao *bis*-fosfito não coordenado, e o aparecimento de um duplete a δ 113,5 com constante de acoplamento de 164,0 Hz característico de um acoplamento entre dois fósforos equivalentes coordenados ao ródio em posição *trans* ($J_{\text{Rh-P-}trans} = 164$ Hz) indicativo que todo o ligando livre complexou com o metal Rh(I) originando uma única espécie em solução do tipo $\text{Rh}(\text{Cl})(\text{PNP})$.⁴² Da análise do espectro de RMN de ^{31}P após a adição de sal de lítio observou-se de novo a presença de um único duplete, com o mesmo desvio químico e a mesma constante de acoplamento (δ 113,5, $J = 164,0$ Hz; Figura 4.6c), sugerindo que a adição de sal de lítio não provocou nenhuma alteração no ambiente químico dos átomos de fósforo.

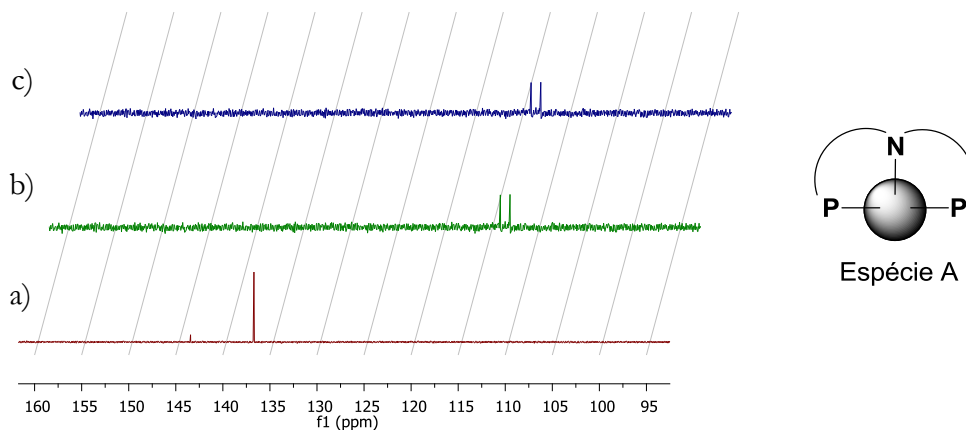


Figura 4.6: Espectro de RMN ^{31}P : **a)** do ligando *bis*-fosfito livre **4.1**; **b)** do complexo de $\text{Rh}(\text{Cl})(\text{PNP})$; **c)** e do complexo de ródio após adição de sal de lítio.

Da mesma forma, analisando comparativamente o espectro de RMN de fósforo do ligando *bis*-fosfito livre **4.2** (Figura 4.7a) e o do respectivo complexo de $\text{Rh}(\text{I})$ é possível observar o desaparecimento do sinal a δ 134,9 e o aparecimento de dois duplos dupletos, com desvio químico de 153,6 com $J_{\text{Rh-P}} = 281,1$ e $J_{\text{P-Pcis}} = 48,3$ Hz e de 150,3 com $J_{\text{Rh-P}} = 290,3$ e $J_{\text{P-Pcis}} = 48,1$ Hz. Com base em estudos de RMN de espécies em solução e de cálculos teóricos DFT^{43,44} descritos na literatura e pelo facto das constantes de acoplamento P-P apresentarem um valor aproximado dos descritos para fósforos em posição *cis*⁴⁵ propomos a formação de uma espécie bimetalica Rh_2L_2 , com dois fósforos não equivalentes em posição *cis* com uma estrutura do tipo B, Figura 4.7.

A adição de sal de lítio à solução deste complexo de $\text{Rh}(\text{I})$ originou um desvio de 150,2 ppm do duplo duplete centrado a δ 146.3, e nenhuma alteração no duplo duplete centrado a 153,6, Figura 4.7c).

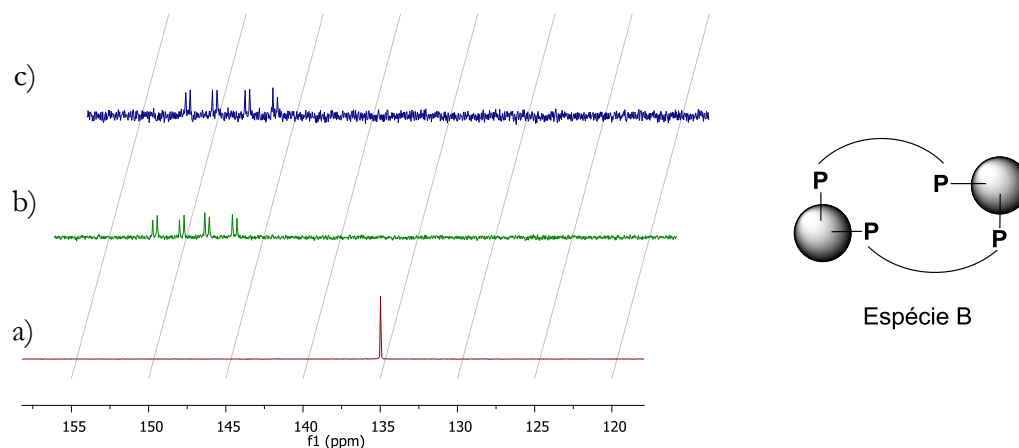


Figura 4.7: Espectro de RMN ^{31}P : **a)** do ligando *bis*-fosfito livre **4.2**; **b)** do complexo de Rh_2L_2 ; **c)** e do complexo de ródio após adição de sal de lítio.

Por último, a análise comparativa dos espectros do ligando livre **4.5** e do respectivo complexo de ródio permite concluir que, também neste caso, ocorreu total coordenação do ligando, uma vez que após adição do precursor de ródio $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ desapareceu o sinal a δ 130,3 atribuído ao *bis*-fosfito **4.5** e surgiu um único duplete a δ 132,0 indicativo de que se formou uma espécie coordenada com dois fósforos equivalentes em posição *trans* que com base na literatura^{42,43} levou a propor a espécie C, Figura 4.8. Salienta-se ainda que neste sistema não se observou nenhuma alteração significativa no espectro após a adição de sal de lítio, Figura 4.8c.

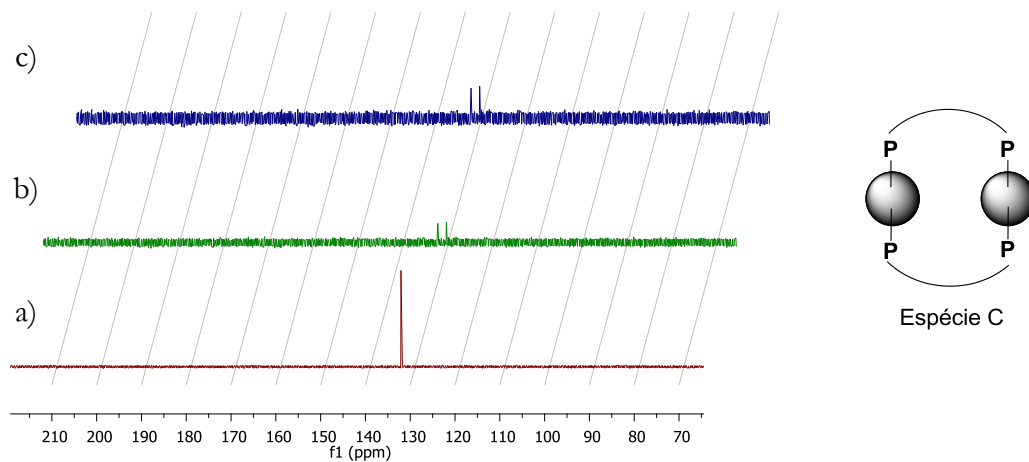
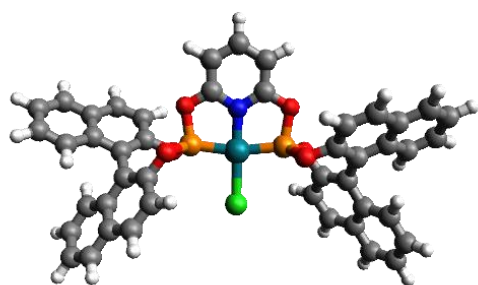


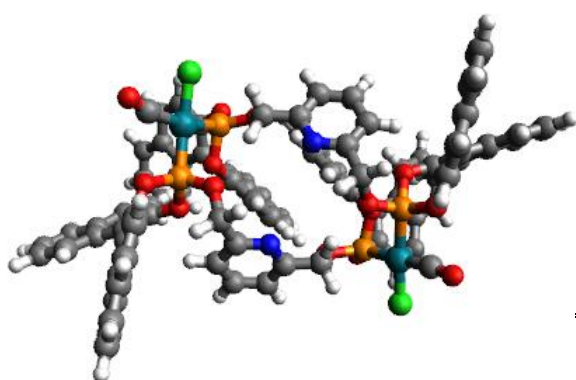
Figura 4.8: Espectro de RMN ^{31}P : **a)** do ligando *bis*-fosfito livre **4.5**; **b)** do complexo de Rh_2L_2 ; **c)** e do complexo de ródio após adição de sal de lítio.

Na Figura 4.9a,b e c estão representadas as estruturas de mais baixa energia obtidas a partir da estrutura otimizada baseada em métodos computacionais DFT, usando o programa Avogadro, que de alguma forma vêm corroborar a hipótese formulada para a formação de espécies com estruturas do tipo A, B e C.^{34,41}



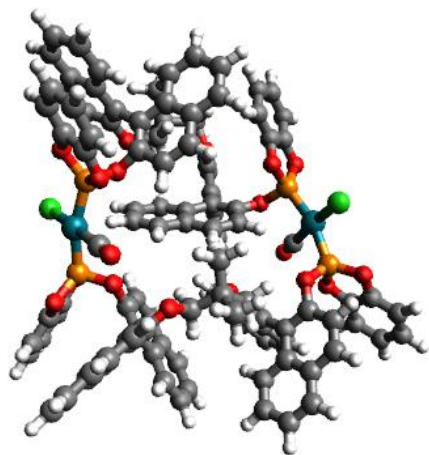
A

Rh(I)-PNP 4.1	
P-Rh-P (°)	167,0
P-Rh (Å)	2,3
Rh-P (Å)	2,3



B

Rh ₂ I ₂ (<i>cis</i>) 4.2	
P-Rh-P (°)	95,8
P ₁ -Rh ₁ (Å)	2,1
Rh ₁ -P ₂ (Å)	2,2



C

Rh ₂ I ₂ (<i>trans</i>) 4.5	
P-Rh-P (°)	150,5
P ₁ -Rh ₁ (Å)	2,2
Rh ₁ -P ₂ (Å)	2,2

Figura 4.9: Estruturas calculadas com base no método computacional DFT.

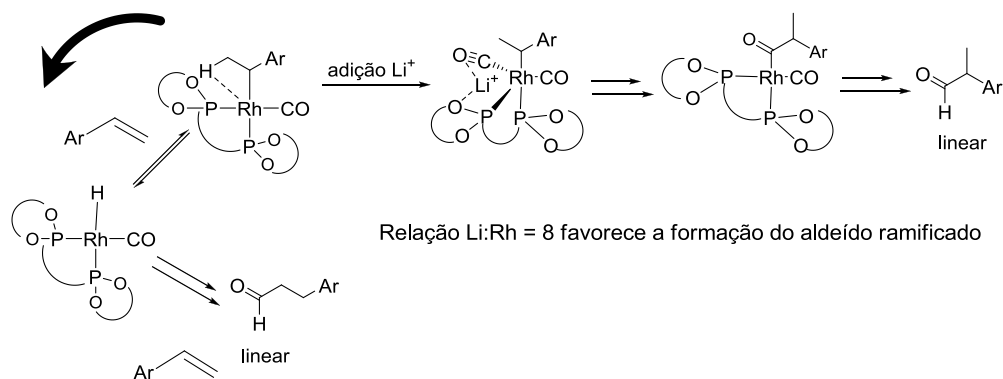
Em suma, da análise comparativa dos resultados experimentais da actividade e regioselectividade dos três tipos de catalisadores Rh/**4.1**, **4.2** e **4.5** utilizados, dos estudos de RMN em solução e da optimização computacional podemos claramente distinguir o efeito da adição de lítio do sistema que contém o ligando **4.2** em relação aos outros dois. O sistema Rh/**4.1** apesar de mostrar regioselectividades próximas do Rh/**4.2** e, em condições de hidroformilação, também ter revelado um efeito positivo resultante da adição de lítio, apresentou sempre actividade muito mais baixa, Tabela 4.1. Este resultado pode interpretar-se com base na formação de uma espécie estável do tipo Rh-PNP, observada por RMN e corroborada por cálculos DFT no caso de complexos planares quadrados, que dificulta a coordenação da olefina e não conduz a nenhuma alteração no espectro de RMN ^{31}P após a adição de sais de lítio.

Por outro lado, aquando da utilização de sistemas catalíticos do tipo Rh/*bis*-fosfito-éter obtiveram-se sempre actividade e regioselectividade moderadas, com efeito negativo ou nulo após adição do sal de lítio. Este facto foi corroborado pelos resultados de RMN de ^{31}P , uma vez que não se observou nenhuma alteração estrutural após adição do sal e também pela estrutura bimetálica de menor energia, obtida por cálculos de DFT, que nas várias tentativas de cálculo efectuadas na presença de Li^+ se observou sempre o seu afastamento do complexo que pode atribuir-se ao grande impedimento estereoquímico criado pelo *bis*-fosfito-éter em torno do metal o que impede a interacção com o Li^+ .

Analisando finalmente todos os resultados obtidos com o sistema catalítico Rh(I)/**4.2** podemos afirmar que este foi o único que apresentou algumas similitudes com os resultados apresentados por Gray.^{27,32} Assim, tanto das observações experimentais das reacções catalíticas, Tabela 4.1 e 4.2 como da análise dos espectros de RMN ^{31}P da Figura 4.7, observou-se um significativo efeito da adição de sais de lítio. O aumento de 25 % da regioselectividade, para o aldeído ramificado, da reacção de hidroformilação do estireno em condições de reacção menos favoráveis, P= 15 bar e T= 80 °C, aquando da adição de sais de lítio pode

pois ser interpretada porque o catião lítio ao coordenar com os átomos de oxigénio do ligando ditópico *bis*-fosfito na proximidade do sítio de coordenação do CO pode facilitar a reacção de inserção migratória, Esquema 4.6. Estes resultados são consistentes com os anteriormente descritos por Gray,^{27,32} onde este também observou efeito positivo na regiosseletividade desta reacção aquando da adição de sais de metais alcalinos, usando apenas pressões e temperaturas constantes (20 bar e 80 ° C).

Elevadas temperaturas favorecem a β -eliminação



Esquema 4.6

Conclusão

A actividade e regiosseletividade da reacção de hidroformilação do estireno catalisada pelos complexos de ródio dos *bis*-fosfitos **4.1**, **4.2**, **4.4**, **4.5** e **4.6** mostrou uma forte dependência da estrutura do ligando para pressões e temperaturas constantes (P= 15 bar e T= 80°C) revelando o sistema Rh/**4.2** a maior actividade mas com regiosseletividades e enantiosseletividades relativamente baixas. Além disso, sob estas mesmas condições, a adição de sal de lítio manifestou um efeito mais significativo com os sistemas Rh(I)/**4.1** ou **4.2**.

Neste contexto salienta-se o papel relevante da aplicação de um planeamento experimental 2^3 ao sistema catalítico onde se observou o maior incremento na regioselectividade resultante da presença do sal com o catalisador (Rh(I)/4.2, seleccionando a pressão, temperatura e razão Li:Rh como variáveis independentes. O recurso a esta ferramenta estatística permitiu maximizar a regioselectividade com um número reduzido de experiências (8) assim como prever qual a quantidade ideal da razão Li/Rh, para uma gama variada de pressões e temperaturas nos domínios seleccionados. Concluiu-se que uma razão Li/Rh de 8 foi suficiente para promover um incremento de até 25 % na regioselectividade para o aldeído ramificado. A análise o modelo matemático aplicada aos domínios seleccionados sugere que, neste sistema catalítico, a temperatura apresenta um efeito muito pronunciado, seguida do termo de interacção entre a temperatura e a pressão e da temperatura/quantidade de sal de lítio (Eq 4.1).

Salienta-se ainda que o recurso à espectroscopia de RMN ^{31}P em solução de complexos planares quadrados gerados *in situ*, associada a cálculos teóricos DFT nos permitiram propor espécies Rh/*bis*-fosfito que corroboram as diferentes observações na actividade e selectividade dos diferentes sistemas catalíticos na presença e ausência de sais de lítio.

Referências

- (1) Gual, A.; Godard, C.; Castellón, S.; Claver, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 463-477.
- (2) *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*; Beller, M.; Bolm, C., Ed.; Wiley VHC, 2004; Vol. 2.
- (3) Klosin, J.; Landis, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1251-1259.
- (4) Chaudhari, R. V.; Mills, P. L. *Chem. Eng. Sci.* **2004**, *59*, 5337-5344.
- (5) Botteghi, C.; Marchetti, M.; del Ponte, G. *Quim. Nova* **1997**, *20*, 30-48.
- (6) Breit, B. *Topics in Organometallic Chemistry*; Chatani, N., Ed.; Springer: Heidelberg, 2007; Vol. 24.
- (7) Breit, B. *Topics in Current Chemistry* Krische, M. J., Ed.; Spinger: Heidelberg, 2007; Vol. 279.
- (8) Clarke, M. L. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 701-718.
- (9) Gual, A.; Godard, C.; Claver, C.; Castellón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1191-1201.
- (10) Punji, B.; Balakrishna, M. S. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1683-1689.
- (11) Dieguez, M.; Pamies, O.; Claver, C. *Tetrahedron-Asymmetry* **2004**, *15*, 2113-2122.
- (12) Wang, L. L.; Guo, R. W.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron-Asymmetry* **2005**, *16*, 3198-3204.
- (13) Zhao, B. G.; Peng, X. G.; Wang, Z.; Xia, C. G.; Ding, K. L. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 7847-7857.
- (14) Copley, C. J.; Gardner, K.; Klosin, J.; Praquin, C.; Hill, C.; Whiteker, G. T.; Zanotti-Gerosa, A.; Petersen, J. L.; Abboud, K. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4031-4040.
- (15) Clark, T. P.; Landis, C. R.; Freed, S. L.; Klosin, J.; Abboud, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5040-5042.
- (16) Ungvary, F. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2072-2086.
- (17) Dieguez, M.; Claver, C.; Pamies, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4621-4634.
- (18) Axtell, A. T.; Copley, C. J.; Klosin, J.; Whiteker, G. T.; Zanotti-Gerosa, A.; Abboud, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5834-5838.
- (19) Copley, C. J.; Froese, R. D. J.; Klosin, J.; Qin, C.; Whiteker, G. T.; Abboud, K. A. *Organometallics* **2007**, *26*, 2986-2999.
- (20) Gavrilov, K.; Maksimova, M.; Zheglov, S.; Bondarev, O.; Benetsky, E.; Lyubimov, S.; Petrovskii, P.; Kabro, A.; Hey-Hawkins, E.; Moiseev, S.; Kalinin, V.; Davankov, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4940.
- (21) Smith, S.; Thacker, N.; Takacs, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3734.
- (22) Goudriaan, P. E.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Birkholz, M. N.; Reek, J. N. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2939-2958.
- (23) Kostas, I. D.; Vallianatou, K. A.; Holz, J.; Borner, A. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, *19*, 1090-1095.

- (24) Zhang, X. W.; Cao, B. N.; Yan, Y. J.; Yu, S. C.; Ji, B. M.; Zhang, X. M. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 871-877.
- (25) Francio, G.; Drommi, D.; Graiff, C.; Faraone, F.; Tiripicchio, A. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *338*, 59-68.
- (26) Francio, G.; Arena, C. G.; Faraone, F.; Graiff, C.; Lanfranchi, M.; Tiripicchio, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1219-1227.
- (27) Owens, S. B.; Gray, G. M. *Organometallics* **2008**, *27*, 4282-4287.
- (28) Odisitse, S.; Jackson, G. E. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 125-135.
- (29) Sablong, R.; Newton, C.; Dierkes, P.; Osborn, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4933-4936.
- (30) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Claver, C. *Rhodium Catalysed Hydroformylation*; Kluwer Academic Publisher: Dordrecht, 2000.
- (31) Kamer, P. C. J.; van Rooy, A.; Schoemaker, G. C.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2409-2424.
- (32) Kaisare, A. A.; Owens, S. B.; Valente, E. J.; Gray, G. M. *J. Organomet. Chem.*, *695*, 1472-1479.
- (33) Abreu, A. R. *Tese de Doutorado*, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.
- (34) Mirtha, L. *Tese de Mestrado*, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.
- (35) Pais, A. C. *Catalysis from Theory to Application*; Figueiredo, J. L.; Pereira, M. M.; Faria, J., Ed.; Imprensa da Universidade de Coimbra: Coimbra, 2008.
- (36) Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Pais, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *267*, 234-240.
- (37) Bruns, R. E.; Scarminio, I. S.; de Barros Neto, B. *Statistical Design - Chemometrics*; Elsevier: Amsterdam, 2006; Vol. 25.
- (38) Octave.
- (39) Jardine, F. H. *Polyhedron* **1982**, *1*, 569-605.
- (40) Alagona, G.; Lazzaroni, R.; Ghio, C. *J. Mol. Model.* **2010**, 1-10.
- (41) Neves, Â. *Tese de Mestrado*, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2011.
- (42) van der Vlugt, J. I.; Sablong, R.; Mills, A. M.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Meetsma, A.; Vogt, D. *Dalton Trans.* **2003**, 4690-4699.
- (43) Lopez-Valbuena, J. M.; Escudero-Adan, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8560-8574.
- (44) Ruhland, K.; Gigler, P.; Herdtweck, E. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 874-893.
- (45) Marson, A.; Freixa, Z.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4587-4591.

Capítulo 5

Experimental

Neste capítulo estão descritas as principais técnicas experimentais utilizadas no decurso do trabalho, as condições de reacção dos processos catalíticos, assim como a síntese e caracterização dos novos compostos efectuadas.

5.1 Instrumentação e solventes

Análise Elementar

A análise de carbono, hidrogénio e azoto foi efectuada num analisador EA1108-CHNS-O Fisons Instruments, do departamento de Química da Universidade de Coimbra.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram adquiridos num espectrómetro Bruker 400 equipamento do Departamento de Química da Universidade de Coimbra e Bruker Avance 300 e 500 que operam a 300.13 e 500.13 para o ^1H e a 75.47 e 125.76 MHz para o ^{13}C , respectivamente, do Departamento de Química da Universidade de Aveiro. Os desvios químicos de ^1H , ^{13}C e ^{31}P estão expressos em valores δ (ppm). Utilizou-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno para o RMN ^1H e ácido fosfórico (H_3PO_4) para o RMN ^{31}P . As atribuições ^1H foram efectuadas usando experiências 2D gHSQC e gHMBC (As constantes de acoplamento a longas distâncias foram optimizadas para 7Hz).

Os dados obtidos encontram-se indicados pela seguinte ordem: Núcleo (aparelho, solvente): desvio químico (δ , ppm) [multiplicidade do sinal (s – singuleto, sl – singuleto largo, d – duplete, t – tripleto, q – quarteto, dd – duplo duplete, m – multiplete), constante de acoplamento (J , em Hertz), intensidade relativa (nH, como número de protões), atribuição na estrutura, confirmação da existência de protões lábeis após adição e agitação da amostra com óxido de deutério (troca com D_2O)].

Espectroscopia de Massa

Os espectros de massa foram registados num cromatógrafo de gases G1800A *Hewlett Packard*, que dispõe de um detector de ionização por impacto electrónico e uma coluna HP-5 *Hewlett Packard* que permite a aquisição e o tratamento de dados, Departamento de Química da UAB. Os espectros de massa de alta

resolução foram efectuados no “Servei d’Anàlisi Química” na Universidade Autònoma de Barcelona num aparelho Bruker microTOFQ e na unidade de espectrometria de massas e proteómica (R.I.A.I.D.T.) da Universidade de Santiago de Compostela. Os espectros de massa dos aminonitrilos e dos aminoácidos lipídicos foram adquiridos com espectómetro Micromass Q-TOF 2 que contém uma fonte Z-spray, uma sonda de electrospray e uma seringa de injeção do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Cromatografia Gasosa

As conversões, quimio e régio e diastereoselectividades das reacções de hidroformilação de produtos naturais, estireno e olefinas lineares de cadeia longa foram determinados por cromatografia gasosa, num cromatógrafo HP-Agilent 6890 do Departamento de Química da FCTUC, equipado com um detector de ionização em chama (FID) e uma coluna HP-5 de Hewlett Packard de 30m 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 *Millenium* da *Waters*, Em cada caso foi seleccionado um programa adequado que permitisse separar os produtos da reacção.

Hidroformilação de terpenos: temperatura inicial 200 °C; rampa 16 °C/min; temperatura final 300 °C durante 10 min; temperatura do injecto 250 °C e temperatura do detector 250 °C.

Hidroformilação de esteróides: temperatura inicial 250 °C durante 4 min; rampa

30 °C/min até aos 280 °C fica durante 10 min; rampa 20 °C/min até aos 300 °C fica durante 10 min; temperatura do injector 280 °C e temperatura do detector 300 °C.

Hidroformilação do estireno: temperatura inicial 100 °C durante 10 min; rampa 20 °C/min até aos 280 °C fica durante 5 min; rampa 5 °C/min até aos 300 °C fica durante 5 min; temperatura do injector 200 °C e temperatura do detector 250 °C.

Hidroformilação do 1-dodeceno: temperatura inicial 100 °C durante 5 min; rampa 20 °C/min até aos 200 °C fica durante 5 min; rampa 30 °C/min até aos 300 °C fica durante 15 min; temperatura do injector 250 °C e temperatura do detector 300 °C.

A quantificação do excesso enantiomérico (ee) foi efectuada por cromatografia gasosa num cromatógrafo Konik-300C equipado com uma coluna capilar cromatográfica β -cyclodextrin (Supelco β -Dex120, 30mx0.25 mm). A aquisição e tratamento dos dados foi efectuada através da utilização do programa Millenium da Waters, na Universidade de Coimbra. A determinação dos excessos enantioméricos da esterificação do estireno foi efectuada utilizando um HPLC equipado com uma bomba Dionex P680, um detector UVD340S e uma coluna quiral Chiralcel OD.

Determinação da conversão, quimio e regioselectividade nas reacções de hidroformilação

Ao longo das reacções de hidroformilação foram determinadas a conversão, isomerização, quimio- e regioselectividade através da relação das áreas dos picos

observados nos cromatogramas. Todos os resultados foram calculados com base nas seguintes fórmulas.

$$\text{convers\~{a}o}(\%) = \left(\frac{(\text{\textit{área total dos pi cos}} - \text{\textit{área substrato}})}{\text{\textit{área substrato}}} \right) \times 100$$

$$\text{regiosseletividade}(\%) = \left(\frac{\text{\textit{área aldeído maioritário}}}{\text{\textit{somadas áreas dos aldeídos}}} \right) \times 100$$

$$\text{quimiosseletividade}(\%) = \left(\frac{\text{\textit{somadas áreas dos aldeídos}}}{(\text{\textit{área total dos pi cos}} - \text{\textit{área substrato}})} \right) \times 100$$

$$\text{isomeriza\~{c}\~{a}o}(\%) = \left(\frac{\text{\textit{somadas áreas dos isómeros}}}{(\text{\textit{área total dos pi cos}} - \text{\textit{área substrato}})} \right) \times 100$$

Cromatografia em camada fina e em coluna

A evolução das reacções foi controlada por cromatografia em camada fina, placas de TLC (Merck), com 0.20 mm de espessura e sílica gel-60 com indicador de fluorescência UV₂₅₄. Os produtos finais da hidroformilação de esteróides e terpenos, assim como os produtos das reacções sequenciais dos mesmos substratos, foram separados e isolados por cromatografia em coluna em sílica gel 60 e usando como eluentes hexano, diclorometano e acetato de etilo.

Manipulação dos produtos e purificação dos solventes

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

Os solventes utilizados no decorrer do trabalho foram purificados segundo descrito na literatura, por simples destilação, no caso dos solventes diclorometano, clorofórmio, acetato de etilo; e sempre que necessário devidamente secos como o tolueno, hexano, éter petróleo e dimetilformamida.

5.2 Síntese dos Substratos

Ácido caurénico, ácido grandiflorénico e caurenol

O ácido caurénico e o caurenol foram extraídos das partes aéreas da planta *Espeletia semiglobulata* como descrito por Visbal et al.¹ e Bautista et al.,² respectivamente. Uma mistura de ácidos grandiflorénico e caurénico (77/23) foi obtida a partir de *Espeletia schultzii* como descrito por Ibanez.³ Os produtos de evaporação da mistura metanol e acetona dos extractos obtidos, foram purificados por cromatografia em coluna preparativa (sílica 70-230 mesh) e por cromatografia preparativa TLC (sílica, HF 254). Os diterpenos foram caracterizados por espectroscopia de ¹H e ¹³C RMN e GC-MS e cedidos pelo grupo de investigação do Prof. Alfredo Usubillaga do Departamento de Química, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Síntese do caurenato de metilo 2.4 e grandiflorenato de metilo

2.5

Uma solução de KOH (1,0 g em 20 mL de uma mistura de etanol-água (10/1)) foi adicionado a um balão de destilação, equipado com um condensador contendo uma solução de Diazald (5 g) em éter etílico (50 mL) [cuidado!]. O balão foi

aquecido a 65 ° C num banho de água e a solução destilada de diazometano foi directamente borbulhada numa solução etérea do ácido caurénico **2.4** ou do ácido grandiflorénico **2.5** até a solução adquirir uma tonalidade amarela. A partir destas soluções, o caurenato de metilo foi obtido com um rendimento de 90 % e o grandiflorenato de metilo com um rendimento de 85%, após purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (sílica, diclorometano).

Caurenato de metilo 2.4

EM (EI 70 eV): $m/z = 316$ ($M^{+\bullet}$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ ppm: $\delta = 0,83$ (s, 3H, CH_3 -20), 1,17 (s, 3H, CH_3 -18), 3,64 (s, 3H, $COOCH_3$), 4,74 e 4,80 (2 br d, 2 x 1H, CH_2 -17).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz), δ ppm: $\delta = 40,7$ (CH_2 -1), 19,1 (CH_2 -2), 38,1 (CH_2 -3), 43,8 (C-4), 57,0 (CH-5), 21,9 (CH_2 -6), 41,3 (CH_2 -7), 44,2 (C-8), 55,0 (CH-9), 39,4 (C-10), 18,4 (CH_2 -11), 33,1 (CH_2 -12), 39,6 (CH_2 -14), 48,9 (CH_2 -15), 155,9 (C-16), 102,9 (CH-17), 28,7 (CH_3 -18), 178,1 (C-19), 15,4 (CH_3 -20), 51,1 ($-OCH_3$).

Grandiflorenato de metilo 2.5

EM (EI 70 eV): $m/z = 314$ ($M^{+\bullet}$).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz), δ ppm: $\delta = 0,93$ (s, 3H, CH_3 -20), 1,18 (s, 3H, CH_3 -18), 3,66 (s, 3H, $COOCH_3$), 4,80 e 4,91 (2 br d, 2 x 1H, CH_2 -17), 5,23 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H, CH-11).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz), δ ppm: $\delta = 41,0$ (CH_2 -1), 18,8 (CH_2 -2), 38,0 (CH_2 -3), 43,9 (C-4), 49,6 (CH-5), 21,2 (CH_2 -6), 41,4 (CH_2 -7), 43,9 (C-8), 156,1 (C-9), 38,8 (C-10), 114,5 (CH-11), 34,0 (CH_2 -12), 40,8 (CH-13), 39,2 (CH_2 -14), 50,0 (CH_2 -15), 155,9 (C-16), 103,8 (CH_2 -17), 28,1 (CH_3 -18), 23,5 (CH_3 -20), 51,3 ($-OCH_3$), 155,91 (C-16), 178,0 (C-19).

Síntese do éter de trimetilsililcaurenol 2.6

O cloreto de trimetilsilano (150 mL, 1,18 mmol) foi adicionado à solução de caurenol (288 mg, 1,00 mmol) e 1,4-diazobiciclo[2,2,2]octano (DABCO) (318 mg, 2,83 mmol) em tolueno (10 mL), com auxílio de uma seringa e sob atmosfera inerte, com a concomitante formação de um precipitado branco. Para garantir a completa reacção de protecção, após duas horas, foi adicionado um acréscimo de 60% de cloreto de trimetilsilano (90 mL, 0,71 mmol). A reacção foi monitorizada por TLC até que ao consumo total de caurenol. De seguida, o sal de amónio formado no meio de reacção foi filtrado e o filtrado concentrado para produzir, por precipitação, o éter de trimetilsililcaurenol como um sólido branco com um rendimento de 98 %.

(354,0 mg, 98%)

EM (EI): $m/z = 360$ (M^+).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ ppm: $\delta = 0,08$ (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,89 (s, 3H, CH_3 -20), 0,99 (s, 3H, CH_3 -18), 4,73 e 4,79 (2 br d, 2 x 1H, CH_2 -17).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz), δ ppm: $\delta = 39,7$ (CH_2 -1), 18,4 (CH_2 -2), 38,6 (CH_2 -3), 44,2 (C-4), 56,7 (CH-5), 20,3 (CH_2 -6), 40,5 (CH_2 -7), 44,0 (C-8), 56,2 (CH-9), 39,2 (C-10), 18,2 (CH_2 -11), 33,2 (CH_2 -12), 41,7 (CH_2 -13), 35,5 (CH_2 -14), 49,1 (CH_2 -15), 156,0 (C-16), 102,9 (CH_2 -17), 27,6 (CH_3 -18), 64,4 (CH_2 -19), 18,1 (CH_3 -20), 1,9 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

Síntese do acetato de (1R)-mirtenilo 2.8

O (1R)-(-)-mirtenol 2.7 (6,0 g, 38,5 mmol) foi dissolvido numa mistura de piridina recentemente destilada (6 mL, 756,6 mmol) e $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ (9 mL, 386,2 mmol). A

evolução da reacção foi monitorizada por GC. Após o desaparecimento completo do material de partida, o produto foi lavado com uma solução aquosa de CuSO_4 , até não se observar mudança de cor da solução aquosa. Posteriormente foi também lavada com HCl (aq) 10 % e finalmente com uma solução saturada de NaHCO_3 . Após secagem com MgSO_4 e filtração, procedeu-se à evaporação completa do solvente. O acetato de (1R)-(-)-mirtenol **2.8** foi isolado por cromatografia em coluna de gel de sílica preparativa, utilizando diclorometano como eluente. Após a evaporação do solvente o acetato de (1R)-(-)-mirtenol **2.8** foi obtido na forma de um óleo viscoso (7,1 g, 93%).

As atribuições obtidas para a maioria dos protões no espectro de RMN ^1H estão em conformidade com as atribuições publicadas anteriormente por Lee⁴ para a caracterização estrutura base do mirtenol.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ ppm: $\delta = 0,825$ (s, 3H, CH_3 -9), 1,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, CH_2 -7), 1,30 (s, 3H, CH_3 -8), 2,04 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2,06 (m, 1H, CH-5), 2,11 (dd, $J = 1,4$ e 5,6 Hz, 1H, CH-1), 2,27 (dt, $J = 2,5$ e 6,9 Hz, 2H, 4- CH_2), 2,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, CH_2 -7), 4,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2O).

Síntese do colest-4-eno 3.5

Uma mistura de CF_3COOH (14,0 mL), CH_3COOH (14,0 mL), CH_3CN (14,0 mL) e de NaBH_4 (2,26 g, 59,74 mmol) foi adicionada a uma solução de colest-4-eno-3-ona (3,80 g, 9,90 mmol) em diclorometano (25,0 mL), colocada em banho de gelo. Após 5 horas de reacção com agitação constante, foi adicionada gota a gota uma solução aquosa de NaHCO_3 até se atingir pH 7. A mistura foi extraída com diclorometano e lavada com água e posteriormente colocada em MgSO_4 anidro para eliminar possíveis vestígios de água. O sólido branco obtido após filtração e evaporação total do solvente, foi recristalizado com diclorometano/éter de

petróleo/etanol, (10:0,5:0,5) originando o produto final cristalino **3.5** (2,70 g, 74%).

Análise elementar calculada para C₂₇H₄₆: teórico: C 87,49; H 12,51. experimental: C 87,62; H 12,38.

Ponto de Fusão: 79-81°C (lit.⁵ 78-79°C).

EM (EI) *m/z*: 370 (M⁺).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz), δ ppm: δ = 0,73 (s, 3H, CH₃-18), 0,91 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,4 Hz, CH₃-26), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, CH₃-27), 0,97 (s, 3H, CH₃-21), 1,06 (s, 3H, CH₃-19), 5,35 (m, 1H, H-4).

Síntese do 3β-acetoxicolest-4-eno 2.12

3-Hidroxicolest-4-eno foi sintetizado através da redução da colest-4-en-3-ona (300,0 mg, 0,8 mmol) na presença de NaBH₄ (30,0 mg, 0,8 mmol) em metanol (7,0 mL). A reacção foi controlada por TLC usando como eluente a mistura acetato de etilo/hexano (1:2). Após 1 h, a reacção estava completa, o metanol foi eliminado por evaporação e o produto de reacção extraído com diclorometano (100,0 mL) e lavado com água (três vezes). Após secagem com MgSO₄ e filtração, procedeu-se à completa evaporação do solvente no evaporador rotativo. A mistura dos isómeros hidroxílos β/α (74:26) foi obtida, após recristalização da mistura em etanol (296,0 mg, 95 %)

Análise elementar calculada para C₂₇H₄₆O: teórico: C 83,87, H 11,99; experimental: C 83,18, H 14,79.

Ponto de Fusão: 122–125 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz), δ ppm: δ = 0,68 (d, 3H, *J* = 1,7 Hz, CH₃-18), 0,86 (dd, 6H, *J* = 6,6 e 1,4 Hz, CH₃-26 e CH₃-27), 0,90 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz, CH₃-21),

1,05 (s, 3H, CH₃-19), 4,07 (m, H, H-3), 4,14 (m, H, H-3), 5,27 (d, H, *J* = 1,4 Hz, H-4), 5,45 (dd, H, *J* = 4.8 e 1.4 Hz, H-4).

A mistura dos isómeros β/α 3-hidroxicolest-4-eno (296,0 mg, 0,8 mmol) obtida a partir do procedimento atrás descrito, foi dissolvida em piridina seca (0,5 mL, 12,0 mmol) e (CH₃CO)₂O (1,3 mL, 13,3 mmol). O desenrolar da reacção foi controlado por TLC. Após observação do completo desaparecimento do material de partida, o produto foi lavado com uma solução aquosa de CuSO₄, até que não se observar qualquer mudança de cor da fase aquosa. Posteriormente a solução é lavada também com uma solução aquosa de HCl 10 % e finalmente com uma solução saturada de NaHCO₃. Após este procedimento efectuou-se a secagem da fase orgânica com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob vácuo. O produto de reacção foi recristalizado (4x) com uma mistura de solventes diclorometano/hexano (1:5) para dar origem ao produto cristalino 3β-acetoxicolest-4-eno **2.13**, (159,5 mg, 49 %).

Análise elementar calculada para C₂₉H₄₈O₂: teórica: C 81,25, H 11,29; experimental: C 81,38, H 11,13.

EM (EI) *m/z*: 428 (*M*⁺);

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz), δ ppm: δ = 0,68 (s, 3H, 18-CH₃), 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 2× 3H, 26,27-CH₃), 0,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, 21-CH₃), 1,06 (s, 3H, 19-CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃COO), 5,22 (m, 2× 1H, 3-CH e 4-CH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz), δ ppm: δ = 70,9 (C-3), 118,8 (C-4), 149,7 (C-5), 170,9 (O₂CCH₃).

Síntese do 3 β -acetoxicolest-5-eno 2.13

Montmorillonite (12,0 g) e anidrido acético (CH₃CO)₂O, (4,60 mL, 49,0 mmol) foram adicionados a uma solução de 3 β -hidroxicolest-5-eno (2,00 g, 5,17 mmol) em CH₂Cl₂ (200,0 mL). Após completo desaparecimento do material de partida, monitorizado por TLC, a montmorillonite foi removida por filtração e o filtrado resultante foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃, até se atingir pH 7,0. A fase orgânica extraída com diclorometano foi colocada em MgSO₄ e após filtração, o solvente foi evaporado. O produto final obtido foi recristalizado com diclorometano/hexano/etanol (10:0,5:0,5) originando um composto cristalino de cor esbranquiçada o 3 β -acetoxicolest-5-eno 2.13 (1,99 g, 90%).

Análise elementar calculada para C₂₉H₄₈O₂: teórica: C 81,25, H 11,29; experimental: C 81,14, H 11,40.

Ponto de Fusão: 108-110°C.

EM (EI) *m/z*: 428 (M⁺).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz), δ ppm: δ = 0,67 (s, 3H, 18-CH₃), 0,85 (d, *J* = 7.5 Hz, 6H, 26,27-CH₃), 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, 21-CH₃), 1,02 (s, 3H, 19-CH₃), 2,04 (s, 3H, CH₃COO), 2,31 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, H-4), 4,60 (m, 1H, H-3), 5,37 (m, 1H, H-6).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz), δ ppm: δ = 122,6 (C5), 139,6 (C6), 170,5 (OCOCH₃) (apenas picos significativos).

5.3 Reacções de Hidroformilação

Instalação de gases e reactor

Na figura 6.1 está representado o esquema do reactor e o sistema de gases utilizado nas reacções de hidroformilação.

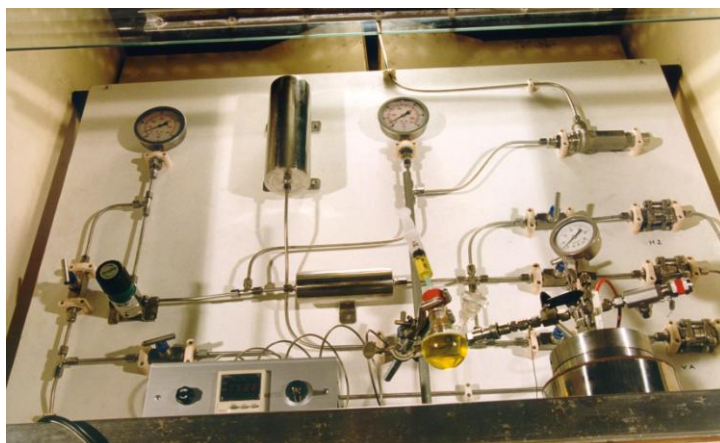


Figura 5.1: Esquema da linha de gases das reacções de hidroformilação.

Condições gerais da reacção de hidroformilação catalisada por complexos de ródio

No interior do reactor, dentro de um copo de vidro, coloca-se o substrato, uma barra magnética, o catalisador e o co-catalisador em estado sólido, desde que as quantidades estequiométricas necessárias sejam possíveis para efectuar pesagem. No final fecha-se o reactor. Liga-se o sistema de gases ao reactor mantendo a válvula de ligação fechada. Inicia-se um ciclo de evacuação do ar, alternando vácuo com entrada de mistura de gases, pelo menos três vezes, ficando no final o reactor em vácuo. Introduce-se o solvente da reacção pela ligação do reactor ao exterior, com o auxílio de uma seringa, mantendo-se a válvula que liga o reactor ao sistema de gases, fechada. Posteriormente abre-se a válvula de entrada da mistura de gases e com ajuda de um manómetro regula-se a entrada de

gases, controlando a quantidade de mistura que se pretende introduzir, Figura 5.2. Liga-se o sistema de aquecimento ao reactor e ajusta-se a temperatura desejada, finalmente inicia-se a agitação e dá-se início à reacção de hidroformilação.

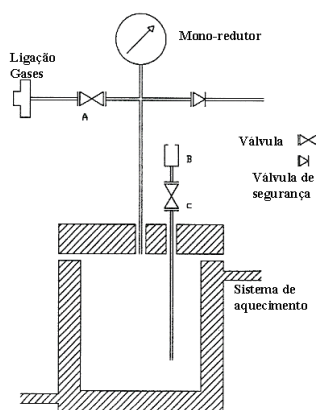


Figura 5.2: Esquema do reactor

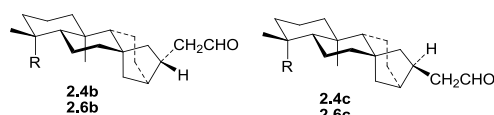
5.3.1 Hidroformilação do caurenato de metilo 2.4, garndiflorenato de metilo 2.5 e éter de trimetilsililcaurenol 2.6

O catalisador $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ ($2,8 \times 10^{-3}$ mmol) com ou sem ligando de fósforo foi colocado num copo de vidro do reactor, que foi fechado e purgado com três ciclos de vácuo e da mistura equimolar CO/H_2 . Após este procedimento, foi injectado tolueno (4 mL) com auxílio de uma seringa, via ligação ao exterior e com o reactor sob vácuo. Este foi posteriormente pressurizado com 40 bar de pressão da mistura equimolar CO/H_2 e aquecido a 100 °C, durante 45 min. Após este tempo, o reactor foi arrefecido lentamente e despressurizado. Uma solução do substrato desejado (0,14 mmol em 4 mL de tolueno), foi adicionada, via seringa ao reactor, que foi novamente pressurizado com 20 bar da mistura equimolar CO/H_2 e, em seguida, aquecida a 100 °C. Foram periodicamente retiradas amostras através de um tubo de ligação ao exterior e analisados por GC para controlo do

desenvolvimento da experiência. A reacção catalítica foi interrompida após 20 h, e os aldeídos foram isolados por cromatografia em coluna preparativa (sílica, diclorometano) e analisados por GC-MS e RMN ^1H e ^{13}C . As atribuições da estrutura foram feitas por RMN bidimensional gCOSY e espectros de NOESY para ^1H e RMN bidimensional gHSQC e gHMBC (constantes de acoplamento de longa distância C/H otimizado para 7 Hz) para ^{13}C .

Caracterização dos aldeídos

Aldeídos 2.4b e 2.4c

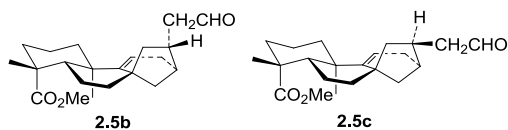


A mistura de aldeídos resultante da reacção de hidroformilação de **2.4** usando o sistema catalítico Rh/P(O-o- $^t\text{BuC}_6\text{H}_4$)₃, foi isolada como um sólido (28,7 mg, 65% de rendimento), como descrito acima.

(2.4b) EM (EI) m/z : 346 ($\text{M}^{+\bullet}$).

Os RMNs de ^1H e ^{13}C estão descritos no capítulo 2 desta tese.

Aldeídos 2.5b e 2.5c



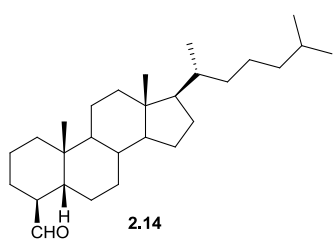
A mistura aldeídos de hidroformilação de **2.5** foi isolada como um sólido (39.3 mg, 78% de rendimento) usando o sistema catalítico Rh/P(O-o- $^t\text{BuC}_6\text{H}_4$)₃, como descrito acima.

(2.5b)EM (EI) m/z : 390 ($\text{M}^{+\bullet}$). Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C estão descritos no capítulo 2 desta tese.

5.3.2 Hidroformilação do acetato de (1R)-(-)-mirtenol **2.8**, 3 β -acetoxicolest-4-eno **2.12** e 3 β -acetoxicolest-5-eno **2.13**

O reactor com as quantidades apropriadas de ligando de fósforo e $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2]$ foi submetido a três ciclos de vácuo e introdução de quantidades quimolares de gás de síntese (CO/H₂). O reactor foi deixado em vácuo e o tolueno foi introduzido via seringa. Posteriormente, o reactor foi pressurizado com 40 bar de mistura CO/H₂ e aquecido a 100°C, durante 45 min. Após este período de incubação a pressão retirada e o substrato introduzido via seringa e dissolvido na mínima quantidade de tolueno, através da ligação do reactor ao exterior. Posteriormente, a pressão foi ajustada para o valor desejado para o desenvolvimento da experiência catalítica. A conversão e a selectividade ao longo da reacção foram determinadas por análise de cromatografia gasosa de amostras da mistura de reacção. O mesmo procedimento foi usado para efectuar as experiências de deuteroformilação, apenas substituindo o H₂ por D₂.

4 β -Formil-5 β -H-colestano **2.14**



Este produto foi isolado da mistura de reacção catalítica de hidroformilação do 3 β -acetoxicolest-4-eno **2.12**, usando o procedimento experimental atrás descrito. $[\text{Rh}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{cod})_2]$ ($2,2 \times 10^{-2}$ mmol) e $\text{P}(\text{O}-\text{o}^t\text{BuC}_6\text{H}_4)_3$ ($5,4 \times 10^{-2}$ mmol) foram incubados em tolueno (4,0 mL). Posteriormente, ao reactor, foi introduzido o 3 β -acetoxicolest-4-eno **2.12** (0,4 g, 1,1 mmol) dissolvido em tolueno (2,0 mL). Uma vez terminada a reacção catalítica, o reactor foi arrefecido e despressurizado. Após evaporação do solvente, o 4 β -formil-5 β -H-colestano **2.14** foi com isolado por cromatografia em coluna preparativa de gel de sílica usando hexano como eluente e o (51.0 mg, 22 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz), δ ppm: δ = 0,64 (s, 3H, 18-CH₃), 0,85-0,89 (s, 6H, 26,27-CH₃), 0,90 (s, 3H, 21-CH₃), 0,93-1,00 e 1,80-1,85 (m, 2H, 1-CH₂), 0,97-1,40 (m, 2H, 22-CH₂), 0,99 (s, 3H, 19-CH₃), 1,03-1,13 (m, 2× 1H, 14,17-CH), 1,04-1,09 e 1,40-1,46 (m, 2H, 23-CH₂), 1,06-1,26 (m, 2H, 24-CH₂), 1,10-1,20 (m, 2H, 11-CH₂), 1,12-1,16 e 1,96-1,99 (m, 2H, 12-CH₂), 1,26-1,30 e 1,73-1,76 (m, 2H, 3-CH₂), 1,26-1,34 (m, 1H, 9-CH), 1,35-1,45 (m, 1H, 20-CH), 1,48-1,54 (m, 1H, 25-CH), 1,53-1,57 (m, 1H, 5-CH), 1,87-1,94 (m, 2H, 15-CH₂), 2,69-2,74 (m, 1H, 4-CH), 9.41 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, 4A-CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz), δ ppm: δ = 12,0 (C-18), 18,7 (C-21), 20,9 (C-15), 22,5 (C-26), 22,8 (C-27), 23,8 (C-11), 24,2 (C-19), 26,0 (C-23), 27,0 (C-3), 28,0 (C-25), 35,5 (C-20), 36,2 (C-22), 36,9 (C-1), 39,5 (C-24), 40,2 (C-12), 41,6 (C-9), 42,6 (C-5), 48,3 (C-4), 56,3 (C-17), 56,5 (C-14), 205,7 (C-4A).

3β-acetoxi-4α-Formil-5α-H-cholestano 2.16 (mistura de reacção)

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz), δ ppm: δ = 0,68 (s, 3H, 18-CH₃), 0,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 2× 3H, 26,27-CH₃), 0,90 (s, 3H, 21-CH₃), 1,06 (s, 3H, 19-CH₃), 0,90-1,71 (m, 2H, CH₂), (m, 1H, 9-CH), 1,35-1,45 (m, 1H, 20-CH), 1,48-1,54 (m, 1H, 25-CH), 2,05 (s, 3H, CH₃COO), 9.42 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, 4A-CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz), δ ppm: 171, 0 (-OCOCH₃), 205,8 (C-4A).

5.3.3 Hidroformilação do 1-dodeceno 3.10c

O catalisador Rh(acac)(CO)₂ (0,01 mmol) e o respectivo ligando de fósforo, **1.4**, **3.8**, **3.9**, **4.1** e **4.2** (0,05 mmol) foram introduzidos no copo de vidro do reactor, que foi posteriormente fechado, submetido a ciclos de vácuo e mistura equimolar de CO/H₂. Uma solução de 1-dodeceno (5 mmol) em DME (8 mL) foi

adicionada *via* canula, sob vácuo, ao reactor que foi pressurizado com uma mistura equimolar de 20 bar de CO/H₂ e aquecida à temperatura de 80°C. Excepcionalmente para os ligandos piridina *bis*-BINOL-fosfitos **4.1** e **4.2** foi necessário um tempo de incubação durante o qual o precursor do catalisador e o fosfito são mantidos em agitação no reactor a uma pressão de 20 bar da mistura CO/H₂ e aquecido a 80 °C durante 45 minutos. Após este período de incubação o reactor é arrefecido e suavemente despressurizado. A solução de 1-dodeceno (5 mmol em 4 mL de DME) é então adicionada *via* seringa ao reactor que é novamente pressurizada a 20 bar da mistura equimolar de CO/H₂ e aquecido a 80°C. Foram retiradas amostras periodicamente ao longo da reacção através da válvula de ligação do reactor ao exterior. As amostras foram analisadas por GC, para controlo do evoluir das experiências.

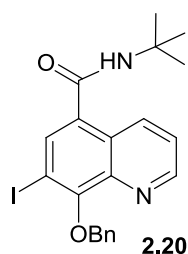
5.4 Carbonilação de 5,7-iodo-8-hidroxiquinolinas **2.17 e 5,7-diiodo-8-benziloxiquinolína **2.19****

Numa reacção típica de carbonilação 5.6 mg (0.025 mmol) do precursor Pd(OAc)₂ e 13,3 mg (0,05 mmol) de trifenilfosfina (PPh₃) juntamente com 1mmol dos substrato 5,7-diiodo-8-hidroxiquinolína **2.17** e da 5,7-diiodo-8-benziloxiiquinolína **2.19** foram introduzidos directamente no copo de vidro do reactor com um agitador magnético. Efectuaram-se três ciclos de vácuo e de gás CO e uma vez mantido o reactor em vácuo foi adicionado 10 ml de DMF, o solvente da reacção e 0,5 ml de trietilamina, 0,6 ml (6mmol) de tert-butilamina. O reactor foi pressurizado com a pressão de CO desejada e a mistura de reacção foi mantida a 50 °C, de 24 a 70 horas dependendo do sistema catalítico usado. Após este período o reactor foi arrefecido à temperatura ambiente e despressurizado. O

solvente foi evaporado à secura e o resíduo foi novamente dissolvido em clorofórmio e lavado três vezes com uma solução *brine* (solução saturada com NaCl) e finalmente com água. À fase orgânica extraída foi adicionado um agente de secagem (Na₂SO₄ anidro) e uma filtrado, o clorofórmio foi evaporado à secura. Os produtos carboxamida e cetocarboxamida resultantes da aminocarbonilação da 5,7-diiodo-8-hidroxiquinolina **2.19**, foram isolados por cromatografia de gel de sílica usando diferentes misturas de eluentes clorofórmio/acetato de etilo ou diclorometano/acetato de etilo e que estão indicadas na caracterização pormenorizada dos compostos isolados: 5-(*N-tert*-Butylcarboxamido)-7-iodo-8-benziloxiquinolina **2.20**, 5,7-Bis(*N-tert*-butylcarboxamido)- 8-benziloxiquinolina **2.21**, 7-(*N-tert*-Butylcarboxamido)-5-(*N-tert*-butilglioxilamido)-8-benziloxiquinolina **2.22**.

5-(*N-tert*-Butilcarboxamido)-7-iodo-8-benziloxiquinolina **2.20**

(Cristais verdes, 76 %, 350 mg)



Ponto de fusão: 125 e 126 °C.

EM (m/z): 460 (M⁺), 333 (M⁺-I).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ, ppm: δ = 8,95 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H, H-2); 8,69 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, H-4); 7,94 (s, 1H, H-6); 7,66 (d, *J*= 7.3 Hz, 2H, Ph); 7,51 (dd, *J*= 3,9 e 8,4 Hz, 1H, H-3); 7,32 e 7,40 (m, 3H, Ph); 5,80 (br s, 1H, NH); 5,53 (s, 2H, -OCH₂); 1,52 (s, 9H, C(CH₃)₃).

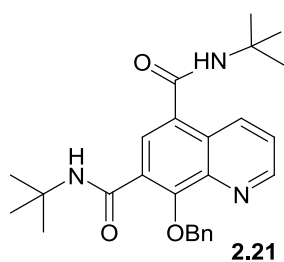
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ, ppm: δ = 166,5; 157,1; 150,2; 142,6; 137,2; 134,9; 134,4; 132,7; 129,0 (dupla intensidade); 128,5 (dupla intensidade); 128,4; 127,7; 122,5; 90,5; 76,7; 52,6; 29,1.

IR (KBr, cm⁻¹): 3307 (NH); 1634 (CON).

Anal. Calculada para C₂₁H₂₁N₂O₂I (460.31): C, 54.80; H, 4.60; N, 6.09; encontrada: C, 54,61; H, 4,69; N, 5,84;

Rf (10% EtOAc/CHCl₃) 0,59;; (76%).

5,7-Bis(*N*-tert-butylcarboxamido)- 8-benziloxiquinolina 2.21



(sólido amarelo, 40 %, 172 mg)

Ponto de fusão: 125 e 126 °C.

EM (FAB): 434,2445 (M+H) (calculado 434,2444).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ, ppm: δ = 9,02 (d, J= 4,0 Hz, 1H, H-2); 8,91 (d, J= 8,0 Hz, 1H, H-4); 8,40 (s, 1H, H-6); 8,19 (br s, 1H, NH); 7,52 (d, J= 5,8 Hz, 2H,

Ph); 7,52 e 7,56 (m, 1H, H-3); 7,39 e 7,41 (m, 3H, Ph); 6,06 (br s, 1H, NH); 5,61 (s, 2H, -OCH₂); 1,52 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,23 (s, 9H, C(CH₃)₃).

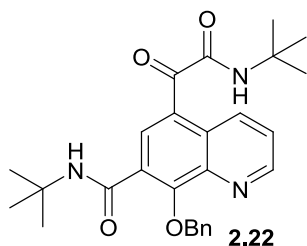
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ, ppm: δ = 167,2; 163,4; 155,3; 149,9; 142,7; 136,3; 135,0; 130,5; 129,3; 129,2 (dupla intensidade); 129,0; 128,8 (dupla intensidade); 126,1; 124,3; 123,0; 79,0; 52,2; 51,3, 28,8, 28,4.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 3375 (NH); 1639 and 1659 (CON).

Anal. Calculada para C₂₆H₃₁N₃O₃ (433,55): C, 72,03; H, 7,21; N, 9,69; encontrada: C, 71,77; H, 7,40; N, 9,45;

Rf (15% EtOAc/CH₂Cl₂) 0,68;

7-(*N*-tert-Butylcarboxamido)-5-(*N*-tert-butylglioxilamido)-8-benziloxiquinolina 2.22



(sólido verde, 8 %, 37 mg)

Ponto de fusão: 64 e 66 °C.

EM (FAB): 462,2398 (M+H) (calculado 462,2393).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ, ppm: δ = 8,97 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H, H-2); 8,80 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H, H-4); 7,69 (s, 1H, H-6); 7,50 (d, *J*= 7,1 Hz, 2H, Ph); 7,54 (dd, *J*= 5,0 e 3,4Hz, 1H, H-3); 7,31 e 7,38 (m, 3H, Ph); 6,42 (br s, 1H, NH); 6,01 (br s, 1H, NH); 5,75 (s, 2H, -OCH₂); 1,51 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,34 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ, ppm: δ = 193,0; 167,0; 161,4; 157,2; 149,8; 142,3; 137,5; 134,8; 130,8; 128,3 e 128,2 (dupla intensidade); 128,0; 126,5; 124,7; 123,3; 77,6; 52,3; 51,7, 28,8, 28,3.

IR (KBr, (cm⁻¹)): 3278 (NH); 1658 e 1640 (CON).

Rf (15% EtOAc/CH₂Cl₂) 0,50;

5.5 Reacção sequencial “tandem” de hidroaminometilação

O catalisador [Rh(acac)(CO)₂] (2,8 x 10⁻³ mmol) o caurenato de metilo (0,14 mmol), a PPh₃ (15x) e (0,0474 mmol) de piperidina foram colocados num copo de vidro do reactor, que foi fechado e purgado com três ciclos de vácuo e da mistura equimolar CO/H₂. Após este procedimento, foi injectado tolueno (4 mL) com auxílio de uma seringa, via ligação ao exterior e com o reactor sob vácuo. Foram periodicamente retiradas amostras através de um tubo de ligação ao exterior e analisados por GC para controlo do desenvolvimento da experiência. A reacção catalítica foi interrompida após 48 h, e os produtos analisados por GC. foram isolados por cromatografia em coluna preparativa (sílica, diclorometano) e analisados por GC-MS e RMN ¹H e ¹³C. As atribuições da estrutura foram feitas por RMN bidimensional gCOSY e espectros de NOESY para ¹H e RMN bidimensional gHSQC e gHMBC (constantes de acoplamento de longa distância C/H optimizado para 7 Hz) para ¹³C.

5.6 Reacção sequencial “*dominó*” hidroformilação-Strecker

Procedimento geral

5.6.1 Síntese de α -aminonitrilos

O precursor do catalisador $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (0,01 mmol) e o ligando Xantphos (0,05 mmol) foram introduzidos do copo de vidro do reactor que, foi posteriormente fechado, submetido a ciclos de vácuo e mistura equimolar de CO/H_2 . Uma solução do respectivo alqueno linear (5 mmol), em DME (8 mL), foi adicionada *via* canula, sob vácuo, ao reactor que foi posteriormente pressurizado com uma mistura equimolar de 20 bar de CO/H_2 e aquecida à temperatura de 80°C.

Após 20 horas de reacção para os substratos **3.10a-d** e 44 horas para o substrato **3.10e**, o reactor foi despressurizado e arrefecido à temperatura ambiente e uma solução aquosa (2 mL) de NH_4Cl (10 mmol) e NaCN (10 mmol), foi adicionada via ligação do reactor ao exterior, com auxílio de uma seringa. A reacção foi mantida à temperatura ambiente e após 1 hora e 30 minutos foi aquecida até atingir os 50 °C de temperatura e mantida nestas condições e sob agitação forte durante 20 horas (ou num dos caso durante 40 horas). Após este período a mistura de reacção foi lavada com uma solução “brine” e extraída com éter dietílico e submeteu-se a fase orgânica a um agente secante (Na_2SO_4 anidro). A solução foi filtrada e posteriormente, o solvente evaporado. O produto obtido foi purificado por cromatografia de gel de sílica utilizando como eluente inicialmente CH_2Cl_2 aumentando-se gradualmente a polaridade durante a separação adicionando acetato de etilo numa razão CH_2Cl_2 /acetato de etilo (2:1). Após

isolamento do produto e completa evaporação do solvente, alguns dos aminonitrilos obtidos foram dissolvidos na menor quantidade de MeOH, para forçar a precipitação do produto secundário resultante da ciclotrimerização do aldeído para a formação de um trioxano. Após filtração do mesmo o solvente foi evaporado para dar origem aos produtos isolados que foram caracterizados através de técnicas de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massa.

2-Aminodecanonitrilo 3.11a

(91%, 765,1 mg)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0,89$ (t, 3H, CH_3), 1,24-1,38 (m, 8H, CH_2), 1,46-1,56 (m, 4H, CH_2), 1,83 (q, 2H, CH_2), 4,47 (t, 1H, CHNH_2CN).

RMN ^{13}C , (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 120,2$ (CN); 61,3 (CHNH_2CN); 35,2-14,1 (8 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$).

2-Aminotridecanonitrilo 3.11b

(83%, 814,0 mg)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0,88$ (t, 3H, CH_3), 1,19-1,38 (m, 16H, CH_2), 1,44-1,53 (m, 2H, CH_2), 1,82 (q, 2H, CH_2), 4,46 (t, 1H, CHNH_2CN).

RMN ^{13}C , (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 120,2$ (CN); 61,3 (CHNH_2CN); 35,2-14,1 (11 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$).

2-Aminotetradecanonitrilo 3.11c

(93%, 765 mg)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0,88$ (t, 3H, CH_3), 1,19 – 1,39 (m, 18H, CH_2), 1,43-1,56 (m, 2H, CH_2), 1,84 (q, 2H, CH_2), 4,47 (t, 1H, CHNH_2CN).

RMN ^{13}C , (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 119,9$ (CN); 61,4 (CHNH_2CN); 35,3-14,1 (12 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$).

2-Aminopentadecanonitrilo 3.11d

(85%, 1,0 mg)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0,88$ (t, 3H, CH_3), 1,21 – 1,38 (m, 20H, CH_2), 1,45-1,55 (m, 2H, CH_2), 1,86 (q, 2H, CH_2), 4,48 (t, 1H, CHNH_2CN).

RMN ^{13}C , (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 119,9$ (CN); 61,5 (CHNH_2CN); 35,3-14,2 (12 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$).

2-Aminooctadecanonitrilo 3.11e

(85%, 1,2 g)

EM (ESI) m/z : 281.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0,88$ (t, 3H, CH_3), 1,20 – 1,36 (m, 26H, CH_2), 1,45-1,55 (m, 2H, CH_2), 1,73 (m, 4H, CH_2), 3,67 (t, 1H, CHNH_2CN)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 122,3$ (CN); 61,2 (CHNH_2CN); 35,4-14,2 (16 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$).

5.6.2 Síntese de aminoácidos

Os aminonitrilos **3.11a-e** sintetizados via reacção “dominó” hidroformilação-reacção de Strecker foram hidrolisados, por suspensão dos mesmos em 30 mL de uma solução de HCl concentrado (37%), sob agitação à temperatura ambiente e durante 5 horas. O produto sólido obtido foi filtrado e lavado duas vezes com água. Finalmente o aminoácido foi dissolvido em metanol e o valor do pH

ajustado ao ponto isoelétrico 6,06 (ponto isoelétrico da D,L-Valina) com uma solução de amónia. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo e o produto seco, com auxílio de uma de vácuo. Os aminoácidos ácido 2-aminodecanóico, ácido 2-aminotridecanóico, ácido 2-aminotetradecanóico, ácido 2-amino pentadecanóico e ácido 2-aminooctadecanóico foram caracterizados através de técnicas de espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C e massa.

Ácido 2-aminodecanóico 3.12a

(63 %, 536,5 mg)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0,92$ (t, 3H, CH_3), 1,28-1,42 (m, 8H, CH_2), 1,42-1,49 (m, 2H, CH_2), 1,50-1,66 (m, 2H, CH_2), 1,80 (q, 2H, CH_2), 4,01 (t, 1H, CHNH_2COOH)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 180,7$ (COOH); 72,7 (CHNH_2COOH); 35,7-14,5 (8 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$).

Ácido 2-aminotridecanóico 3.12b

(73 %, 694,9 mg) **EM (ESI) m/z :** 230,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0,90$ (t, 3H, CH_3), 1,21-1,37 (m, 14H, CH_2), 1,42-1,47 (m, 2H, CH_2), 1,65-1,68 (m, 2H, CH_2), 1,75-1,77 (m, 2H, CH_2), 3,98 (t, 1H, CHNH_2COOH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 180,7$ (COOH); 72,7 (CHNH_2COOH); 35,8-14,5 (11 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$).

Ácido 2-aminotetradecanóico 3.12c

(97 %, 951,7mg) **EM (ESI) m/z :** 266,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ, ppm: δ = 0,90 (t, 3H, CH₃), 1,24-1,35 (m, 18H, CH₂), 1,37-1,54 (m, 2H, CH₂), 1,55-1,76 (m, 2H, CH₂), 3,98 (t, 1H, CHNH₂COOH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz), δ, ppm: δ = 180,7 (COOH); 72,7 (CHNH₂COOH); 35,7-14,5 (12 C_{alifáticos}).

Ácido 2-aminopentadecanóico 3.12d

(92 %, 1,0 g)

EM (ESI) *m/z*: 280,2 (M+Na⁺)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ, ppm: δ = 0,90 (t, 3H, CH₃), 1,26-1,35 (m, 20H, CH₂), 1,39-1,48 (m, 2H, CH₂), 1,53-1,78 (m, 2H, CH₂), 3,98 (t, 1H, CHNH₂COOH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz), δ, ppm: δ = 180,7 (COOH); 72,7 (CHNH₂COOH), 35,7-14,5 (13 C_{alifáticos})

Ácido 2-aminooctadecanóico 3.12e

(77 %, 1,0 g)

EM (ESI) *m/z*: 300,3 (M+H)⁺

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ, ppm: δ = 0,90 (t, 3H, CH₃), 1,20-1,39 (m, 28H, CH₂), 1,81 (q, 2H, CH₂), 3,79 (t, 1H, CHNH₂COOH).

RMN ¹³C (100 MHz), δ, ppm: δ = 179,9 (COOH), 72,9 (CHNH₂COOH), 33,1-14,5 (16 C_{alifáticos}).

5.7 Síntese de ligandos

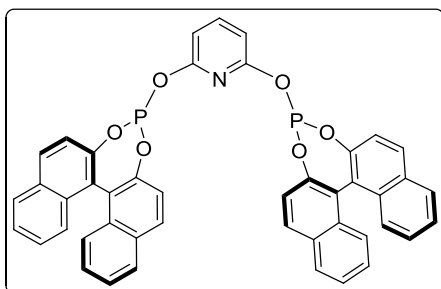
Procedimento geral

Um excesso de Et₃N (10 ml) foi adicionado a um balão de Schlenk contendo o respectivo derivado da piridina, hidrocloreto da 2,6-dihidroxipiridina ou o 2,6-bis(hidroximetil)piridina. Uma solução de (1,1'-binaftil-2,2'-diil)clorofosfite (2g, 5,70 mmol) em THF seco (20 ml) foi adicionado gota a gota ao Schlenk contendo o derivado piridínico a -78 ° C. A mistura de reacção foi deixada à temperatura ambiente e em agitação durante a noite. Posteriormente o solvente THF foi removido a pressão reduzida produzindo uma mistura argilosa e de tom amarelo pálido. Com a finalidade de remover o sal de cloridrato de trietilamina formado no meio de reacção os resíduos obtidos foram redissolvidos em tolueno (30ml + 20 ml) e filtrados sob Celite seco e sob atmosfera de nitrogénio durante uma hora. O excesso de trietilamina, Et₃N que ficou no meio foi removido por evaporação completa do solvente.

Síntese de precursor 2,6-bis(2-hidroxietil)piridina-dicarboxamida 4.3

(1,10 g, 95%) sólido branco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,61 (t, 4H, J = 4,0 Hz, CH₂), 3,78 (t, 4H, J = 4,0 Hz, CH₂), 8,16 (t, 1H, J = 8,0 Hz, H_{piridina}), 8,29 (d, 2H, J = 8,0 Hz, H_{piridina}); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 43,2 (CH₂), 61,7 (CH₂-OH), 125,8. Os dados espectroscópicos estão de acordo com literatura.

2,6-bis((1,1'*R*)-dinaftil[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2] dioxafosfepina-4-iloxi)piridina 4.1



(1,69g, 92 %).

Ponto de fusão: 119-120 °C.

EM(ESI⁺): $m/z = 740,1385$ (M+H) calc.

para $C_{45}H_{27}NO_6P_2$ (M+H) 740,1386.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ, ppm: δ

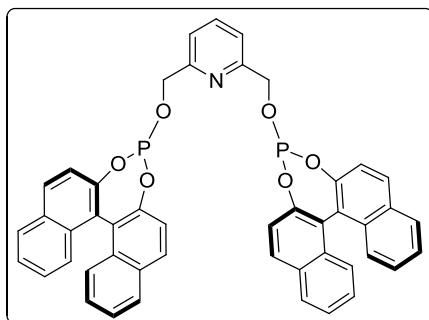
7,21-7,56 (m, 14H,Ar), 7,90-8,02 (m, 3H,

10H_{piridina}, Ar).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): 120,9, 122,0, 122,5, 124,0, 125,5, 125,7, 126,5, 126,6, 126,9, 127,0, 128,5, 128,9, 129,1, 129,2, 130,8, 131,3, 131,5, 132,0, 132,5, 132,8, 138,4, 147,6, 148,7.

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ 138,2 (s).

2,6-bis((1,1'*R*)-dinaftil[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxafosfepin-4-iloxi)metilpiridina 4.2



(2.01g, 80 %)

Ponto de fusão: 119-120 °C.

EM(ESI⁺): 768,1699 (M+H) calc. para

$C_{47}H_{31}NO_6P_2$ (M+H) 768,1701.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ, ppm: δ

4,90 (d, 2H, J= 7,8 Hz), 5,07 (d, 2H, J= 7,8

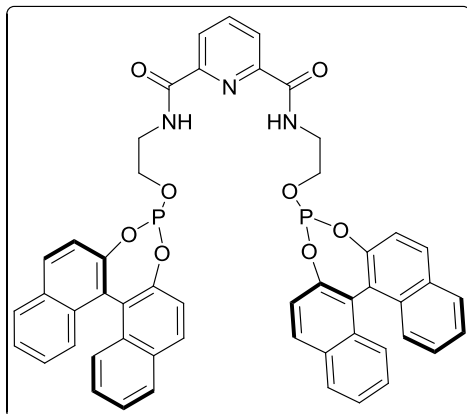
Hz), 7,18-7,52 (m, 14H,Ar), 7,77 (t, 1H_{piridina}, J= 7,8 Hz), 7,82-8,06 (m, 2H_{piridina},

10H, Ar).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): 126,9, 132,0, 122,5, 125,0, 128,5, 128,8, 126,9, 127,0, 129,5, 130,1, 130,8, 131,3, 131,5, 132,0, 132,5, 132,8, 138,4, 147,8, 149,1.

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ 135,2 (s).

2,6-bis(2-((11'R)-dinaftil[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina-4-iloxi)etil) piridina-dicarboxamida 4.4



(500mg, 70 %).

Ponto de fusão: 98-100 °C.

EM(ESI⁺): 881,2141 (M+H) calc. para C₄₇H₃₁NO₆P₂(M+H) 881,2101.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), δ, ppm: δ 3,61 (t, 4H, J = 4,0 Hz, CH₂), 3,78 (t, 4H, J = 4,0 Hz, CH₂), 8,01 (t, 1H, J = 8,0 Hz, H_{piridina}), 8,20 (d, 2H, J = 8,0 Hz, H_{piridina});

7,20-7,52 (m, 14H,Ar).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): 43,2 (CH₂NH), 61,7 (CH₂-O), 125,8 (2CH_{piridina}), 128,9, 130,0, 129,5, 130,1, 130,8, 131,3, 131,5, 132,0, 132,5, 132,8, 138,4, 140,5 (CH_{piridina}), 147,8, 149,1, 166,2 (C=O).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ 135.2 (s).

Referências

- (1) Visbal, T.; Martín, P.; Mora, A.; Delgado, G. E.; Usubillaga, A. *Revista Latinoamericana de Química* 2004, 32, 67-74.
- (2) Bautista, J. G.; Monsalve, M.; Alonso, M. E.; Avila, J. L.; Usubillaga, A. *Ciencia* 15 2007, 248-250.
- (3) Ibáñez, J. *Tese de Mestrado*, Universidade de Los Andes, Mérida, 2004.
- (4) Lee, S. G. *Magn. Reson. Chem.* 2002, 40, 311-312.
- (5) *Dictionary of Organic Compounds*; Eyre and Spottiswoode Publishers, 1965; Vol. 2.