

DINA MARIA BAIARRADA MURTINHO

***DESENVOLVIMENTO DE NOVOS CATALISADORES  
QUIRAIS PARA ALQUILAÇÃO E REDUÇÃO***

*Dissertação apresentada a provas  
De Doutoramento em Química na  
Universidade de Coimbra*

Coimbra, 2006

*Ao Miguel e ao João Pedro*

## ***PREFÁCIO***

O trabalho apresentado nesta dissertação foi integralmente realizado no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. Excepto quando referido, o trabalho apresentado é original, não tendo sido submetido anteriormente para a obtenção de qualquer grau noutra Universidade.

Ao Professor Doutor António Manuel d'A. Rocha Gonçalves gostaria de agradecer pela orientação, pertinência dos seus ensinamentos, apoio e disponibilidade demonstrada no decurso deste trabalho.

À Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra agradeço pela orientação, apoio, por tudo o que me ensinou ao longo deste anos e pela amizade que tornou mais fácil esta caminhada.

À Professora Doutora Teresa Pinho e Melo agradeço pela amizade, por todas as dúvidas que me esclareceu e pelo interesse que sempre demonstrou ao longo deste trabalho.

À Doutora Ana M. Beja, ao Doutor José A. Paixão e à Doutora Manuela R. Silva agradeço pela realização da cristalografia de Raios-X.

A todos os outros colegas do grupo de Química Orgânica, agradeço a amizade e companheirismo que tornaram mais agradável o trabalho laboratorial. À Doutora Marta Pineiro e à Mestre Sónia Ribeiro um obrigado especial por toda a ajuda prestada.

# ÍNDICE

<i>Resumo</i>	i
<i>Abstract</i>	iii
<i>Nomenclatura e Abreviaturas</i>	v
<b>CAPÍTULO 1: Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 - Síntese Assimétrica: Breves Notas Históricas	1
1.2 - Síntese Assimétrica: Importância e Aplicações	3
1.3 - Síntese Assimétrica: Estratégias, Ligandos e Metais	5
1.4 - Hidrogenação Assimétrica de Cetonas Proquirais	8
1.4.1 - Introdução	8
1.4.2 - Hidrogenação Enantiosseletiva com Hidretos e Hidrogénio Molecular	10
1.4.3 - Hidrogenação Enantiosseletiva por Transferência	11
Dadores e metais	11
Mecanismo e enantiosseletividade	13
Ligandos quirais	18
Substratos	23
1.5 - Alquilação Assimétrica de Aldeídos	25
1.5.1 - Introdução	25
1.5.2 - Mecanismos da Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos	26
Mecanismo da alquilação de aldeídos promovida por bases de Lewis	27
Mecanismo da alquilação de aldeídos promovida por ácidos de Lewis	29
1.5.3 - Ligandos Quirais em Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos	31
1.5.4 - Substratos em Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos	38
1.6 - Referências	41
<b>CAPÍTULO 2: Síntese de Ligandos Quirais</b>	<b>53</b>
2.1 - Síntese de Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico	54

---

2.2 - Síntese de Ligandos Derivados do Ácido <i>L</i> -Tartárico	58
2.2.1 - Ligandos de Base (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-Dibenziloxissuccinato de Dietilo	59
2.2.2 - Ligandos de Base (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-2,3- <i>O</i> -Isopropilideno-tartarato de Dietilo	61
2.2.3 - Ligandos de Base Di-hidroxipirrolidina	64
2.3 - Síntese de Ligandos Derivados do Ácido <i>L</i> -Málico	67
2.4 - Síntese de Ligandos Derivados da <i>D</i> -Pantolactona e do Ácido <i>L</i> -Citramálico	74
2.5 - Síntese do Ligando (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> -Benzil-3-hidroxi-4-metiloximetoxipirrolidina	77
2.6 - Conclusões	80
2.7 - Referências	81
<b>CAPÍTULO 3: Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos</b>	<b>85</b>
3.1 - Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos com Dietilzinco	86
3.1.1 - Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico	87
3.1.2 - Ligandos Derivados do Ácido <i>L</i> -Tartárico: ligandos de base (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )- dibenziloxissuccinato de dietilo	89
3.1.3 - Ligandos Derivados do Ácido <i>L</i> -Tartárico: ligandos de base (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-2,3- <i>O</i> - isopropilideno-tartarato de dietilo	90
3.1.4 - Ligandos Derivados do Ácido <i>L</i> -Tartárico: ligandos de base di- hidroxipirrolidina	93
3.1.5 - Ligandos Derivados do Ácido <i>L</i> -Málico	98
3.1.6 - Ligandos Derivados da <i>D</i> -Pantolactona e do Ácido <i>L</i> -Citramálico	103
3.1.7 - Ligando (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> -Benzil-3-hidroxi-4-metiloximetoxipirrolidina	105
3.2 - Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos com Dietilzinco, na Presença de um Ácido de Lewis, Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub>	106
3.2.1 - Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico	107
3.2.2 - Ligandos Derivados do Ácido <i>L</i> -Tartárico: ligandos de base (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )- dibenziloxissuccinato de dietilo	111
3.3 - Conclusões	112
3.4 - Referências	115
<b>CAPÍTULO 4: Hidrogenação Assimétrica de Cetonas Proquirais por Transferência</b>	<b>119</b>
4.1 - Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico	123
4.2 - Ligandos Derivados do Ácido <i>L</i> -Tartárico	125
4.2.1 - Ligandos de Base (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-Dibenziloxissuccinato de Dietilo	125
4.2.2 - Ligandos de Base (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-2,3- <i>O</i> -Isopropilideno-tartarato de Dietilo	126
4.2.3 - Ligandos de Base Di-hidroxipirrolidina	129

---

4.3 - Ligandos Derivados do Ácido <i>L</i> -Málico	131
4.4 - Ligandos Derivados da D-Pantolactona e do Ácido <i>L</i> -Citramálico e (3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> )- <i>N</i> -Benzil-3-hidroxi-4-metiloximetoxipirrolidina	132
4.5 - Conclusões	135
4.6 - Referências	136
<b>CAPÍTULO 5 - Experimental</b>	139
5.1 - Aparelhagem	139
5.2 - Purificação e Secagem de Solventes	141
5.3 - Experimental Referente ao Capítulo 2	142
5.3.1 - Síntese de Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico	143
5.3.2 - Síntese de Ligandos Derivados Ácido <i>L</i> -Tartárico	149
Ligandos de base (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-dibenziloxissuccinato de dietilo	149
Ligandos de base (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-2,3- <i>O</i> -isopropilideno-tartarato de dietilo	152
Ligandos de base di-hidroxipirrolidina	157
5.3.3 - Síntese de Ligandos Derivados do Ácido <i>L</i> -Málico	160
5.3.4 - Síntese de Ligandos Derivados da D-Pantolactona e do Ácido <i>L</i> -Citramálico	170
5.3.5 - Síntese do Ligando (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> -Benzil-3-hidroxi-4-metiloximetoxipirrolidina	175
5.4 - Experimental Referente ao Capítulo 3	178
5.4.1 - Reações de Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos com ZnEt <sub>2</sub>	178
5.4.2 - Reações de Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos na Presença de um Complexo de Titânio	181
5.5 - Experimental Referente ao Capítulo 4	182
5.6 - Referências	183

## **RESUMO**

O plano de trabalho que deu lugar a esta dissertação visava o desenvolvimento de novos catalisadores quirais adequados a processos catalíticos enantioselectivos de alquilação e redução de aldeídos e cetonas. São processos que permitem obter álcoois secundários quirais (com ou sem aumento da cadeia carbonada), compostos com largo espectro de aplicação, nomeadamente como materiais de partida para a síntese de compostos biologicamente activos.

A primeira parte deste trabalho dirigiu-se à concepção de estruturas e ao estabelecimento de sequências sintéticas simples adequadas à obtenção de novos catalisadores quirais, partindo de precursores de baixo custo. Concentrámo-nos portanto na exploração de compostos naturais quirais acessíveis, como o ácido (+)-canfórico, o ácido L-tartárico ou seus derivados, o ácido L-málico, etc. Sobre estes e outros compostos, como a D-pantolactona e o ácido L-citramálico, efectuámos modificações estruturais que conduzissem a ligandos com várias funcionalidades como diaminas, aminossulfonamidas, dissulfonamidas, dióis e aminoálcoois.

Os ligandos desenvolvidos, alguns novos, outros já conhecidos, foram ensaiados em reacções de alquilação de aldeídos e na redução de cetonas.

As alquilações foram efectuadas centrando-se na utilização de dietilzinco como reagente alquilante e benzaldeído como substrato modelo. Alguns dos ligandos, em função das suas características electrónicas, foram estudados na alquilação catalisada por um ácido de Lewis,  $Ti(O^iPr)_4$ . As condições de reacção (na presença ou ausência do reagente de titânio) foram optimizadas, nomeadamente no que respeita à temperatura e solvente.

De entre os vários ligandos estudados as di-hidroxipirrolidinas (que são  $\beta$ -aminoálcoois) foram os que apresentaram melhores resultados na alquilação com dietilzinco e excessos enantioméricos que atingiram valores de 74%. O nosso melhor ligando foi ensaiado com outros substratos aromáticos, tendo-se verificado que grupos

dadores de electrões no anel conduzem a ee da mesma ordem de grandeza dos obtidos com o benzaldeído e que grupos sacadores de electrões originam uma diminuição considerável do ee. Com o objectivo de obter melhores ee e esclarecer qual o efeito da presença do segundo grupo hidroxilo, das di-hidroxi-pirrolidinas, nas reacções de alquilação, estudou-se um conjunto de outros ligandos de estrutura análoga, com apenas um grupo hidroxilo. Neste conjunto incluíam-se ligandos derivados do ácido málico com diferentes substituintes no nitrogénio do anel pirrolidínico (grupos benzilo, naftilmetilo e 1-feniletilo – de configuração *R* e *S*). Verificámos que os ee eram inferiores aos da di-hidroxi-pirrolidinas, o que nos permitiu concluir que a presença do segundo hidroxilo é importante para uma boa indução de quiralidade. Sintetizámos ainda dois novos ligandos com maior impedimento no anel da pirrolidina, um derivado da pantolactona, com dois grupos metilo no carbono 4 do anel, e outro derivado do ácido citramálico, com um grupo metilo no carbono 3, o mesmo que contém o grupo hidroxilo. Para o primeiro ligando o ee obtido é da mesma ordem de grandeza dos obtidos com os ligandos derivados do ácido málico e para o segundo o ee é inferior, o que revela que neste caso a introdução de maior impedimento não contribuiu para uma melhoria da indução de quiralidade. Já no final deste trabalho preparámos ainda uma di-hidroxi-pirrolidina com um dos grupos hidroxilo protegido com metoximetano e verificámos que o ee obtido é substancialmente inferior ao obtido com o mesmo ligando, sem este grupo protegido, evidenciando que a presença do segundo grupo hidroxilo é responsável pela melhor indução de quiralidade observada para as di-hidroxi-pirrolidinas.

Os ligandos com características mais acídicas, como as dissulfonamidas e as aminossulfonamidas, foram ensaiados na alquilação do benzaldeído na presença de  $Ti(O^iPr)_4$ . Embora as conversões obtidas com alguns destes ligandos fossem bastante elevadas, eles não se revelaram eficientes na indução de quiralidade. As dissulfonamidas, aminossulfonamidas, diaminas e dióis sintetizados não são  $\beta$ -funcionalizados pelo que formam quelatos de 6, 7 ou 8 membros com o metal, pouco rígidos, o que pode explicar os resultados obtidos.

Os ligandos sintetizados foram também ensaiados em reacções de hidrogenação por transferência de cetonas, utilizando isopropanol como dador de hidrogénio, KOH como base e  $[Ru(p\text{-cimeno})Cl_2]_2$  como precursor metálico. Os nossos ligandos revelaram-se pouco activos, pelo que as reacções foram efectuadas a 80 °C. Apesar disso, as conversões foram baixas ou moderadas e nenhum dos sistemas se mostrou eficiente em termos da indução de quiralidade. Ao contrário do observado nas alquilação, as di-hidroxi-pirrolidinas revelaram-se ligandos menos eficientes do que a hidroxi-pirrolidinas, quando utilizados em processos de redução.



## **ABSTRACT**

The workplan which gave rise to this dissertation was intended to develop new chiral catalysts appropriate for enantioselective catalytic processes, namely alkylation of aldehydes and reduction of ketones. These processes are important and useful means of obtaining chiral secondary alcohols (with and without an increase of the carbon chain), compounds with a vast spectrum of applications, namely, as starting materials for the synthesis of biologically active products.

The first part of our work involved the design of specific structures and the establishment of appropriate simple synthetic sequences which would lead to new chiral catalysts, obtained from inexpensive chiral precursors. We concentrated our efforts on exploring easily accessible chiral natural products such as (+)-camphoric acid, L-tartaric acid and its derivatives, L-malic acid, and similar ones. Using these and other starting materials, such as D-pantolactone and L-citramalic acid, we carried out structural modifications that would produce ligands with a range of functionalities, namely, diamines, aminosulfonamides, disulfonamides diols and aminoalcohols.

The resulting ligands, some new, others previously described, were tested in the enantioselective alkylation of aldehydes and in the enantioselective reduction of ketones.

Alkylations were carried out with diethylzinc as the alkylating agent and benzaldehyde as the model substrate. Depending on their electronic characteristics, some of the ligands required a Lewis acid catalysis, the alkylation being carried out in the presence of  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ . Reaction conditions (with and without titanium) were optimized with regard to both temperature and solvent.

Of the ligands which were object of our studies, the dihydroxypyrrolidines,  $\beta$ -aminoalcohols, were those which presented the best results in the enantioselective alkylations with diethylzinc, enantiomeric excesses in these cases having reached 74%. Our most efficient ligand was further tested with other aromatic aldehyde substrates. The results allowed us to conclude that electron donating substituents on the aromatic ring lead ee similar to those obtained with benzaldehyde and that electron releasing substituents cause

a considerable decrease in the ee. Seeking to obtain products with higher ee, and to elucidate the effect of the presence of the second hydroxyl group on the dihydroxypyrrolidines in the alkylations, another group of structurally similar ligands with only one hydroxyl was studied. Included in this group were malic acid derivatives having different substituents on the pyrrolidine nitrogen (benzyl, naphthylmethyl, and 1-phenylethyl of R and S absolute configuration). Results showed that the ee of the products were lower than those obtained with the dihydroxypyrrolidines, which allowed us to conclude that the presence of the second hydroxyl contributes to an efficient chiral induction. We synthesized yet two more new chiral ligands with greater steric hindrance on the pyrrolidine ring, a pantolactone derivative and a citramalic acid derivative: the former, with two methyl groups on C4 of the pyrrolidine ring and the latter with a methyl group on the carbinol carbon, C3, of the pyrrolidine ring. The first ligand gave ee of the same magnitude as the malic acid derived ligands while the second ligand gave lower ee, which reveals that in this case the introduction of steric crowding did not contribute to the improvement of chiral induction. Before concluding our studies, we prepared one last ligand, a dihydroxypyrrolidine having one of the hydroxyls protected with methoxymethane. We found that the ee obtained with this new ligand is significantly lower than that which resulted when we used the identical ligand in which both hydroxyls are free. Once again this reveals that the presence of the second hydroxyl is responsible for the more efficient induction observed when the dihydroxypyrrolidines are used.

Ligands with more acidic characteristics, disulfonamides and aminosulfonamides, were tested in the alkylation of benzaldehyde in the presence of  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ . Although high conversions were observed with some of these ligands, they were not found to be efficient in inducing chirality. The disulfonamides, aminosulfonamides and diols which we synthesized are not  $\beta$ -functionalized, thus implying the formation of six, seven or eight membered flexible chelates with the metal, as opposed to the rigid five membered chelates formed by the  $\beta$ -functionalized ligands. This difference is possibly the explanation for our results.

All the synthesized ligands were tested in the enantioselective transfer reduction of ketones, using isopropanol as the hydrogen donor, KOH as the base and  $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$  as the active catalyst precursor. Our ligands showed poor activity, requiring the reductions to be carried out at 80°C. Nevertheless, conversions were low or moderate and no system tested showed an efficient induction of chirality in the product. Contrary to the alkylation reaction results, in the reductions the dihydroxypyrrolidines were found to be less efficient than the hydroxypyrrolidines.

# **NOMENCLATURA E ABREVIATURAS**

## **Nomenclatura**

Neste trabalho a nomenclatura utilizada segue, regra geral, as normas da IUPAC. No entanto, quando os compostos são conhecidos por designações triviais, estas foram adoptadas de modo a facilitar a sua compreensão e simplificar o texto.

## **Abreviaturas**

Ao longo deste trabalho são utilizadas as seguintes abreviaturas:

Ac	acetilo
APCI	ionização química à pressão atmosférica (do inglês “atmospheric pressure chemical ionization”)
Bz	benzilo
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsufóxido
ee	excesso enantiomérico
ES+	do inglês “electrospray”, modo positivo
Et	etilo
GC	cromatografia gasosa (do inglês “gas chromatography”)
GC-MS	cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (do inglês “gas chromatography/mass spectroscopy”)

HPLC-MS	cromatografia líquida de alta pressão acoplada a espectrometria de massa (do inglês "high pressure liquid chromatography/mass spectroscopy")
HRMS	espectrometria de massa de alta resolução (do inglês "high resolution mass spectroscopy")
IE	impacto electrónico
IV	espectroscopia de infravermelho
M	ião molecular (na descrição dos espectros de massa)
Me	metilo
Ms	mesilo (metanossulfonilo)
p.f.	ponto de fusão
Ph	fenilo
<sup>i</sup> Pr	isopropilo
THF	tetra-hidrofurano
Ts	tosilo ( <i>p</i> -toluenossulfonilo)

Na descrição dos espectros de ressonância magnética nuclear utilizam-se as seguintes abreviaturas:

RMN <sup>13</sup> C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	ressonância magnética nuclear protónica
aprox.	aproximadamente
d	dubleto
dd	duplo-dubleto
m	múltiplo
q	quarteto
s	singuleto
<i>sist.</i>	sistema
sl	singuleto largo
t	tripleto



# CAPÍTULO 1

## Introdução

### 1.1 - Síntese Assimétrica: Breves Notas Históricas

A primeira reacção catalítica assimétrica foi, provavelmente, uma resolução cinética por via enzimática, efectuada por Pasteur em 1858, conforme relembra Kagan na perspectiva histórica do “Comprehensive Asymmetric Catalysis”<sup>1</sup>. Pasteur verificou que o organismo *Penicillium glauca* destruía o *d*-tartarato de amónio, a partir de uma solução racémica, mais rapidamente do que o seu enantiómero.

O conceito de síntese assimétrica só foi introduzido mais tarde, em 1894, por Emil Fischer, baseado nas suas experiências de conversão de um açúcar no seu homólogo superior, via formação de ciano-hidrinas. Fisher relacionou esta síntese com o processo bioquímico de produção de açúcares opticamente activos nas plantas. Este autor, à época, interpretou estes resultados sugerindo que o dióxido de carbono e a água condensavam para gerar formaldeído, sob a influência da luz solar e da clorofila. Por sua vez o formaldeído condensaria com ele mesmo e com hidratos de carbono simples, sob a “d direcção” de substâncias opticamente activas presentes nas células que continham a

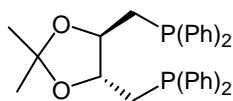
clorofila, de tal forma que a incorporação sucessiva de cada átomo de carbono assimétrico na cadeia produziria apenas uma de duas formas estereoisoméricas possíveis. À medida que a reacção prosseguia, formar-se-ia uma molécula de açúcar em associação estreita com a clorofila. Seguir-se-ia a separação do açúcar opticamente activo e a regeneração do catalisador (clorofila), de modo a este ficar disponível para o ciclo seguinte. Embora à luz do conhecimento actual do processo de fotossíntese esta visão apresentada por Fischer esteja desadequada, o conceito de síntese assimétrica por ele estabelecido é, na sua essência, ainda válido<sup>2</sup>.

Durante os anos subsequentes, o tema gerou bastante controvérsia e os progressos nesta área foram lentos. A partir da segunda metade do sec. XX, uma série de eventos levaram à interpretação de várias reacções assimétricas com base em conceitos estereoquímicas e electrónicas. A redução assimétrica de cetonas (reacção de Meerwein-Ponndorf-Verley), na presença de um alcoolato de alumínio, para dar um álcool opticamente activo, publicada por Doering e Young<sup>3</sup> e Jackman, Mills e Shannon<sup>4</sup> independentemente, em 1950, foi interpretada com base em interacções estereas que ocorrem no complexo activado. Nessa mesma época, Vavon e colaboradores, utilizando um reagente de Grignard derivado de um terpeno, publicaram o primeiro exemplo de uma redução de Grignard assimétrica. Também Mosher e La Combe<sup>5,6</sup>, iniciaram, independentemente, um estudo sistemático da redução de cetonas utilizando um reagente de Grignard quiral para obter alcoolatos opticamente activos. Estes resultados foram interpretados em termos de um modelo baseado em interacções estereas no estado de transição.

Em 1952, Cram e Elhfez<sup>7</sup>, publicaram um trabalho em que constataram que a reacção de adição a aldeídos ou cetonas que possuem um centro quiral adjacente ao grupo carbonilo, conduzia à obtenção preferencial de um dos estereoisómeros, estabelecendo, desta forma, o conceito de indução assimétrica.

Nos finais da década de 60 a catálise assimétrica sofreu novo impulso quando alguns investigadores tiveram a ideia de utilizar compostos de fósforo quirais, ligados a metais de transição, para a hidrogenação assimétrica de alcenos. Estes autores basearam-se num trabalho publicado por Wilkinson et al.<sup>8</sup>, em 1966, em que se utilizava  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  como catalisador para a hidrogenação homogénea de alcenos. Assim, em 1968, Horner et al.<sup>9</sup> e Knowles et al.<sup>10</sup>, independentemente, utilizaram uma monofosfina como auxiliar quiral para a hidrogenação assimétrica de alcenos. O excesso enantiomérico obtido foi de apenas 10%, mas abriu a perspectiva de modificar o catalisador de Wilkinson e transformá-lo num catalisador quiral mais activo. Em 1971<sup>11</sup> e 1972<sup>12</sup>, Kagan et al. utilizando a

difosfina **1.1** (diop), como ligando quiral, obtiveram ee até 80% na hidrogenação assimétrica de alcenos.



1.1

Nas últimas décadas do século XX, esta área de investigação conheceu um franco desenvolvimento, tendo surgido na literatura uma grande quantidade de trabalhos publicados na área da síntese assimétrica catalítica. Os maiores progressos registaram-se na catálise com organometálicos, sendo diversos os tipos de complexos metálicos actualmente utilizados (Rh, Ru, Zn, Al, Ti, Co, etc), com ligandos não só com fósforo, mas também com nitrogénio, oxigénio e enxofre e com aplicações em várias reacções de síntese, como as alquilações, reduções, adições, epoxidações, etc.

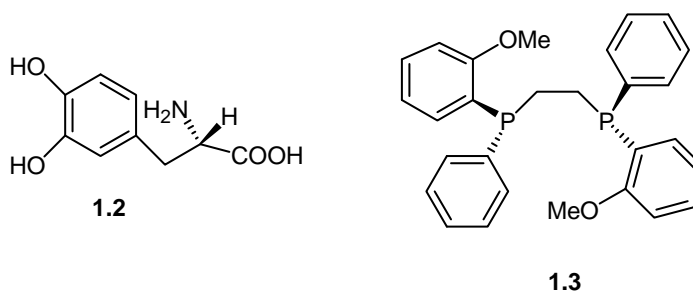
Actualmente a síntese assimétrica é entendida como um método de conversão de um material de partida aquiral num produto quiral, em ambiente quiral<sup>13</sup>.

## 1.2 - Síntese Assimétrica: Importância e Aplicações

A natureza é uma fonte de compostos quirais, encontrado-se presente, quase sempre, apenas um de dois enantiómeros, como é o caso dos aminoácidos, enzimas e proteínas. Os enantiómeros biologicamente activos podem ser discriminados pelo seu receptor quiral, comportando-se de forma diferenciada. Tal como as enzimas, também os receptores das células são quirais pelo que um fármaco racémico pode ser absorvido, activado ou degradado *in vivo* por mecanismos diferentes. Os dois enantiómeros podem ter igual ou diferente tipo de actividade: por exemplo, um pode ser terapêutico e o outro pode ser ineficiente ou até tóxico. Um exemplo interessante é o da L-DOPA, usado no tratamento de doença de Parkinson. O fármaco activo é um composto aquiral, a dopamina, formado a partir de **1.2**, por uma descarboxilação *in vivo*, que não consegue passar a barreira sanguínea do cérebro para alcançar o local activo, pelo que se administra a pró-droga **1.2**. Uma enzima catalisa, *in vivo*, a descarboxilação, libertando a droga na sua forma activa. Esta enzima L-DOPA descarboxilase, discrimina os estereoisómeros da DOPA e só ocorre



descarboxilação do L-enantiómero. É então essencial que a DOPA seja administrada na sua forma L.



A acumulação de D-DOPA, que não é metabolizada pelas enzimas do corpo humano, pode ser perigosa<sup>13</sup>. Actualmente, a L-DOPA é preparada industrialmente por hidrogenação catalítica assimétrica, utilizando um ligando difosfínico quiral, DiPAMP (**1.3**), desenvolvido por Knowles. Este químico, Noyori e Sharpless, foram galardoados com o prémio Nobel da Química, em 2001, pelo trabalho por eles realizado em prol do desenvolvimento da síntese catalítica assimétrica.

Além deste exemplo, em que um par de enantiómeros apresenta propriedades farmacológicas distintas, outros podem ser dados de enantiómeros que apresentam propriedades diferentes como o sabor ou o aroma. A D-asparagina, tem um sabor doce, enquanto a L-asparagina, o enantiómero natural apresenta um sabor amargo. Também o (*R*)-limoneno e o (*S*)-limoneno apresentam odores diferentes, enquanto o primeiro é responsável pelo odor da laranja, o segundo é responsável pelo odor do limão.

É, portanto, claro que a discriminação quiral ou discriminação estereoisomérica é importante quando se trata de moléculas biologicamente activas, não surpreendendo, por isso, que a síntese de compostos quirais se tenha tornado num importante tópico de investigação. Para tal terá também contribuído a restrição da FDA (“Food and Drug Administration”) Americana, no que respeita à utilização de racematos como fármacos.

À escala industrial a utilização da síntese assimétrica tem-se restringido à área da Química Fina, com aplicações não só na indústria farmacêutica, com já referido, mas também em agroquímica e na indústria alimentar (na síntese de aditivos e aromatizantes).

Muitos dos processos de obtenção de compostos quirais baseiam-se na preparação de misturas racémicas que são resolvidas no fim da sequência sintética, utilizando compostos quirais. Como apenas um dos enantiómeros é útil, metade do produto sintetizado é muitas vezes desaproveitado. Outros métodos envolvem a conversão ou derivatização de compostos de ocorrência natural, como os aminoácidos, os ácidos tartárico e láctico, os terpenos, os hidratos de carbono, os alcalóides, etc. Também se

podem utilizar enzimas, culturas de células ou microorganismos para obter compostos enantiomericamente puros a partir de precursores proquirais. Este método, embora útil, tem uma aplicação limitada em termos industriais porque as enzimas e as células não suportam, de um modo geral, condições extremas de pH ou temperatura, inviabilizando a sua aplicação em determinadas reacções.

O desenvolvimento da química dos compostos organometálicos e da catálise homogénea veio permitir um incremento da utilização de processos catalíticos enantioselectivos à escala industrial. A indução assimétrica catalisada por complexos de metais de transição pode ser conseguida em numerosas reacções, mas, como já referido, a primeira aplicação industrial só surgiu em 1974, com a síntese da L-DOPA. Na Tabela 1, apresentam-se alguns exemplos da aplicação da catálise enantioselectiva homogénea para fins comerciais.

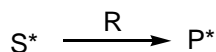
**Tabela 1** - Algumas aplicações comerciais da catálise enantioselectiva homogénea na área da química fina<sup>14</sup>.

Reacção	Catalisador	Produto	Aplicação
Hidrogenação	Ru/(S)-BINAP	(S)-Naproxen	Farmacêutica
Hidrogenação de enamidas	Rh/DIPAMP	L-DOPA L-Fenilalanina	Farmacêutica Aditivo de comida
Isomerização de aminas alílicas	Rh/ (S)-BINAP	L-mentol	Aroma químico
Epoxidação de álcoois alílicos	Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> / <sup>t</sup> BuOOH Tartarato de di-isopropilo	Glicidol de disparture	Intermediário da síntese de um atrante de insectos
Ciclopropanação	Cu/base de Schiff quiral	Cilastatina	Farmacêutica

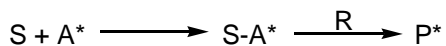
### 1.3 - Síntese Assimétrica: Estratégias, Ligandos e Metais

A síntese assimétrica envolve a formação de um novo centro quiral num substrato sob a influência de um outro grupo quiral. Existem vários métodos pelos quais se pode gerar um centro quiral, que se podem dividir em quatro classes principais<sup>13</sup>:

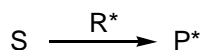
- 1) Métodos controlados pelo substrato



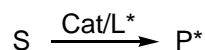
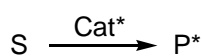
2) Métodos controlados por um auxiliar



3) Métodos controlados pelo reagente



4) Métodos controlados pelo catalisador



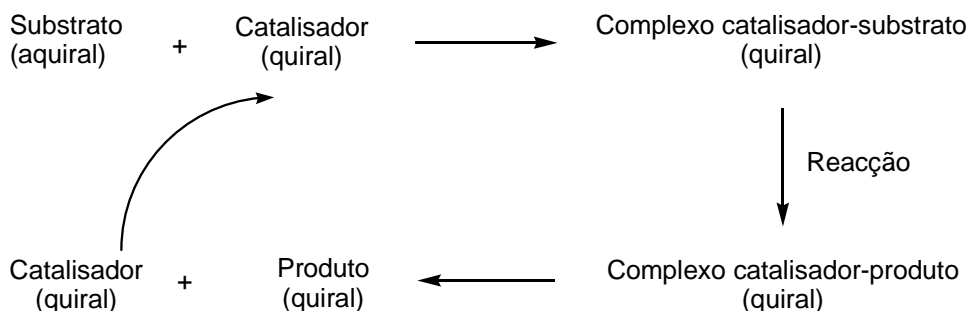
Nos dois primeiros métodos (designados por métodos de síntese assimétrica de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> geração, respectivamente) a indução de quiralidade no produto é conseguida através da reacção de um reagente aquiral com um substrato quiral, ou com um substrato aquiral ao qual foi acoplado um reagente quiral. A formação do novo centro quiral ocorre, em ambos os casos, por reacção do substrato com um reagente aquiral num local diastereotópico, em que a indução de quiralidade é controlada pelo centro quiral pré-existente. Quando se utiliza um auxiliar quiral é necessário efectuar a sua remoção no final da transformação enantioselectiva, o que torna este método de síntese mais moroso.

Nos métodos controlados pelo reagente, ou de 3<sup>a</sup> geração, um substrato aquiral é directamente convertido num produto quiral por reacção com um reagente quiral. Ao contrário dos métodos de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> geração, em que a indução de quiralidade é intramolecular, nos de 3<sup>a</sup> geração, o controlo estereo é conseguido intermolecularmente.

Em todos os métodos anteriormente referidos são necessárias quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros, o que de um modo geral encarece o produto final.

Nas últimas três décadas foram conseguidos avanços mais significativos, com a aplicação de catalisadores quirais que induzem a conversão de substratos proquirais em produtos quirais. Nalguns processos catalíticos a utilização de um ligando quiral aumenta a velocidade de uma transformação catalítica já existente. O ligando e o processo catalítico pré-existente actuam em sinergia e simultaneamente. A natureza do ligando e a sua interacção com outros componentes, usualmente um complexo metálico, afectam sempre a selectividade e a velocidade da reacção por eles catalisada. A vantagem óbvia da síntese

catalítica assimétrica é que apenas pequenas quantidades de catalisador quiral são necessárias para gerar grandes quantidades de produtos quirais. A Figura 1 apresenta um esquema simplificado da catálise enantioselectiva<sup>15</sup>.



**Figura 1** - Representação esquemática da catálise enantioselectiva.

Do exposto ressalta que a escolha do ligando é fulcral para a obtenção de bons excessos enantioméricos. Na larga maioria dos trabalhos publicados, a síntese de novos ligandos quirais é efectuada utilizando como matéria prima compostos quirais, que são posteriormente modificados. Os compostos quirais de ocorrência natural representam uma fonte enorme e diversificada de materiais de partida. No entanto, para poderem ser úteis em síntese assimétrica estes devem ser economicamente acessíveis, sendo também desejável, em algumas aplicações, que os dois enantiómeros estejam acessíveis. Na literatura os compostos de partida mais usuais para a obtenção de ligandos quirais são aminoácidos<sup>16-20</sup>, hidroxíácidos naturais<sup>21-23</sup>, hidratos de carbono<sup>24-26</sup>, terpenos<sup>27-30</sup> e alcalóides<sup>31-33</sup>. Embora a pureza óptica do ligando seja importante têm sido publicados alguns exemplos da utilização de ligandos com um grau de pureza óptica baixa, que conduzem à obtenção de produtos com elevado grau de pureza, um fenómeno designado por amplificação quiral<sup>34</sup>.

A escolha do ligando a utilizar numa determinada reacção é muita vezes efectuada pelo método de tentativa e erro, embora em algumas reacções catalíticas enantioselectivas o mecanismo pelo qual se processa a indução de quiralidade esteja estabelecido. Sabe-se, no entanto, que factores como o impedimento estereoquímico em torno do(s) átomos que coordenam ao metal, a proximidade do centro quiral ao metal, etc afectam a enantioselectividade do processo catalítico. Estes e outros factores serão discutidos mais pormenorizadamente em contexto.

Muitas das reacções de síntese assimétrica, são catalisadas por complexos organometálicos. O metal utilizado depende da reacção catalítica em causa e deve ser

aquele que apresente conversões mais elevadas e melhor indução de quiralidade, embora em muitos casos se utilize o mesmo metal que já era usado nos processos não estereoespecíficos. Por exemplo, as reacções de redução enantiosselectiva de cetonas, de que trataremos mais á frente, podem ser catalisadas por complexos de Rh, Ru, ou Ir. A escolha do metal mais adequado é feita, neste caso, com base nas características dos ligandos e no tipo de substratos a reduzir: os complexos de Rh e Ru são mais utilizados na hidrogenação assimétrica de cetonas funcionalizadas e quando os ligandos são fosfinas; quando o substrato é uma  $\beta$ -dicetona, ou quando os ligandos possuem nitrogénio os melhores resultados são obtidos com Ru e Ir. Factores como a geometria de coordenação, os estados de oxidação, a acidez do metal, a capacidade de transferência de electrões e a estabilidade das espécies catalíticas podem ser determinantes na escolha do metal mais adequado para uma dada transformação.

Neste trabalho propusemo-nos sintetizar ligandos do tipo diaminas, aminossulfonamidas, dissulfonamidas e aminoálcoois que pudessem ser utilizados em reacções de hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogénio de cetonas proquirais e em reacções de alquilação assimétrica de aldeídos. Assim, apenas estes dois tipos de reacções serão discutidas com mais pormenor.

## **1.4 - Hidrogenação Assimétrica de Cetonas Proquirais**

### **1.4.1 - Introdução**

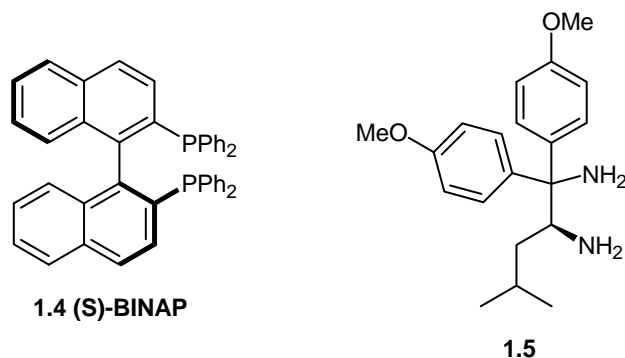
Os álcoois secundários quirais são muito utilizados com materiais de partida para a síntese de compostos biologicamente activos, uma vez que o grupo hidroxilo pode ser facilmente convertido noutros grupos funcionais. A redução assimétrica de cetonas proquirais é uma das formas de obter álcoois secundários quirais. Na natureza as oxireductases, como por exemplo a álcool reductase, catalisam a hidrogenação de compostos de carbonilo a álcoois. Estas reacções são normalmente muito estereoesselectivas. No entanto, em síntese orgânica, são quase sempre necessários métodos mais viáveis do ponto de vista económico e tecnológico e com um espectro mais genérico de aplicabilidade<sup>35</sup>. Não surpreende, portanto, que a hidrogenação assimétrica de

cetonas tenha sido objecto de inúmeras publicações, principalmente desde o final da década de 80 e até aos nossos dias<sup>36</sup>.

As oxazaborolidinas que foram desenvolvidas por Corey<sup>37</sup> no final da década de 80 revelaram-se catalisadores muito eficientes para a redução de cetonas proquirais por hidretos. A quantidade de catalisador necessário, geralmente 10 mol%, e a sua não compatibilidade com alguns grupos funcionais limita, no entanto, a sua utilidade.

O primeiro trabalho utilizando uma difosfina quiral como ligando para a hidrogenação de cetonas proquirais foi publicado em 1987, por Noyori et al., quando estes verificaram que complexos de Ru-BINAP (**1.4**), com substituintes halogenados eram eficientes na hidrogenação assimétrica de várias cetonas funcionalizadas<sup>38</sup>, com ee até 100%. No entanto, a redução de  $\alpha$ -dicetonas e cetonas simples, sem heteroátomos que coordenassem ao metal, era difícil de efectuar. Para estes compostos a utilização de ligandos de nitrogénio quirais, complexados com Rh e Ir pareciam ser mais eficientes. Em meados dos anos 90, Noyori et al., verificaram que complexos de Ru-BINAP (**1.4**) e de uma diamina quiral (**1.5**), como ligando adicional, eram eficientes na hidrogenação assimétrica de cetonas simples com ee até 99%<sup>39</sup>. Este trabalho veio solucionar um dos problemas da hidrogenação assimétrica, o da redução selectiva de cetonas, na presença de ligações duplas<sup>40</sup>.

A redução assimétrica de grupos carbonilo pode ser efectuada por três vias de síntese distintas: i) redução enantiosselectiva por hidretos; ii) hidrogenação enantiosselectiva e iii) hidrogenação enantiosselectiva por transferência de hidrogénio.

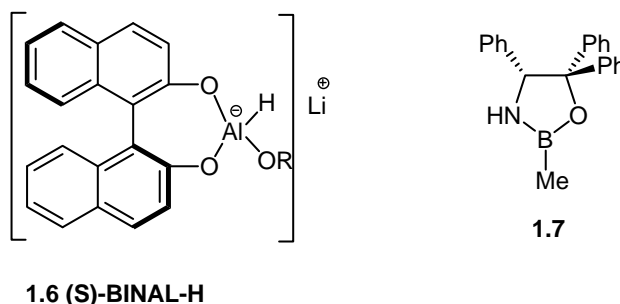


Um dos objectivos do nosso trabalho visava a síntese de ligandos quirais e a sua utilização em reacções de redução enantiosselectiva de cetonas por transferência de hidrogénio, pelo que será dado ênfase particular a este tipo de redução, e se discutirão os outros dois processos de redução assimétrica de grupos carbonilo apenas de forma sucinta.

## 1.4.2 - Hidrogenação Enantioselectiva com Hidretos e Hidrogénio Molecular

Uma das formas de reduzir grupos carbonilo é pela utilização de hidretos metálicos, nomeadamente  $\text{LiAlH}_4$  e  $\text{NaBH}_4$ . O hidreto de alumínio e lítio embora seja um redutor extremamente útil apresenta pouca quimiosselectividade. A substituição de alguns átomos de hidrogénio por grupos alcóxido tornam este agente redutor menos reactivo e mais selectivo<sup>13</sup>. De forma similar, o  $\text{LiAlH}_4$ , o  $\text{NaBH}_4$  e o  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  podem ser modificados com ligandos quirais, para obter uma melhor diferenciação de uma das faces de uma cetona proquiral, durante a redução. Embora a primeira tentativa de modificação de  $\text{LiAlH}_4$  com ligandos quirais tenha sido efectuada em 1951<sup>41</sup>, só mais tarde quando Noyori desenvolveu um reagente de hidreto de alumínio e lítio modificado com um binaftol (BINAL-H **1.6**) é que se obtiveram os primeiros excessos enantioméricos bons na redução de cetonas proquirais, principalmente aromáticas.

A adição de borano ou catecolborano a aminoálcoois quirais, permite a obtenção de oxazaborolidinas, que são capazes de transferir hidretos, através de um mecanismo concertado. Este tipo de compostos contém um local que actua como ácido de Lewis e um outro que actua como base de Lewis, lado a lado, capazes de activar o grupo carbonilo e o borano. Esta propriedade única explica a elevada reactividade do sistema para a redução e a impossibilidade de existir um sistema análogo de fósforo<sup>42</sup>. O ligando **1.7** permitiu obter um ee de 99% para a redução da acetofenona e de 72% para a 2-octilcetona, o que é considerado um bom ee para cetonas alifáticas<sup>43</sup>.



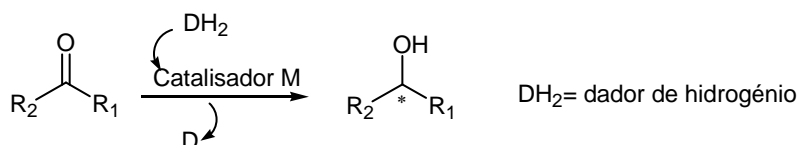
Em termos genéricos utiliza-se 5-10 mol% de catalisador e uma quantidade estequiométrica de agente redutor, borano ou catecolborano. De entre os vários parâmetros de que depende esta reacção, a temperatura parece assumir especial importância<sup>44</sup>.

A redução de cetonas pode também ser efectuada com boro-hidretos inorgânicos, na presença de complexos de cobalto com ligandos quirais.

O hidrogénio molecular é utilizado para a redução assimétrica de cetonas funcionalizadas e não funcionalizadas. Este agente redutor é barato, facilmente acessível e não ocorre formação de produtos secundários de reacção. Apresenta, no entanto, a desvantagem de ser um gás extremamente inflamável, o que torna perigosa a sua utilização, principalmente quando as pressões são elevadas. Na redução de cetonas as pressões a utilizar podem variar entre 1 a 100 atm, aproximadamente, dependendo da maior ou menor facilidade de redução do substrato. Os complexos metálicos que se usam são os mesmos da hidrogenação por transferência (Rh, Ru, Ir), assim como o tipo de ligandos, pelo que serão discutidos no subcapítulo seguinte.

### 1.4.3 - Hidrogenação Enantioselectiva por Transferência

A hidrogenação por transferência é definida como a redução de ligações múltiplas, com a ajuda de um dador de hidrogénio e de um catalisador metálico (Esquema 1)<sup>45</sup>.



Esquema 1

#### Dadores e metais

As reacções por transferência de hidrogénio utilizam outras fontes de hidrogénio, que não o molecular, de que são exemplos o ciclo-hexeno, ciclo-hexadieno, álcoois, ácido fórmico, hidrazina, etc. Os dadores de hidrogénio mais comuns para a redução de grupos carbonilo são o ácido fórmico e o isopropanol, sendo este último o mais utilizado. O isopropanol possui uma série de vantagens em relação a outros dadores como sejam: elevada estabilidade, fácil de manusear, não tóxico, barato, dissolve muitos dos compostos orgânicos, o que o torna numa fonte de hidrogénio privilegiada. Além disso o produto da transferência é a acetona que é facilmente removível do meio<sup>35</sup>. Possui também algumas desvantagens, sendo a reversibilidade desta reacção o aspecto mais negativo. Este facto pode ser minimizado pela utilização do isopropanol como dador e solvente



simultaneamente. A utilização de outros álcoois, como metanol, etanol ou *t*-butanol torna a reacção mais lenta<sup>39</sup>, pelo que não são muito usados.

A utilização de ácido fórmico como dador de hidrogénio<sup>46</sup> em vez do isopropanol permite colmatar a questão da reversibilidade da reacção. Este dador, que é um aducto de H<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, permite efectuar a redução de forma irreversível, devido à libertação do CO<sub>2</sub>, o que, à partida, permitiria obter conversões completas dos substratos. Em resultado desta irreversibilidade as concentrações dos substratos podem ser maiores e as temperaturas de reacção também<sup>47</sup>. No entanto, até ao final da década de 90, a sua utilização na redução de cetonas não era possível devido à falta de um metal de transição adequado como catalisador. Uma vez mais Noyori et al. descobriram que os complexos de Ru(II) modificados com arenos e 1,2-diaminas *N*-tosiladas eram eficientes na redução assimétrica de cetonas<sup>48</sup> e iminas<sup>49</sup> utilizando uma mistura azeotrópica de ácido fórmico/trietilamina (5:2). Este sistema permitiu obter álcoois e aminas com conversões praticamente completas e ee até 99% e 97% para os álcoois e aminas, respectivamente. Este dador apresenta a desvantagem de não ser compatível com ligandos do tipo aminoálcool<sup>50</sup> e também com alguns substratos, como é o caso de algumas iminas acíclicas, provavelmente porque não são muito estáveis nas condições de reacção.

Algumas das vantagens da transferência de hidrogénio sobre os outros métodos são a simplicidade dos procedimentos, a não utilização de reagentes perigosos como o hidrogénio molecular e o borano, além de uma reactividade e selectividade diferentes, o que pode tornar este método complementar dos outros. A escolha do dador apropriado para cada tipo de substrato e o ajuste das condições de reacção são essenciais para que se consigam boas conversões por este método<sup>45</sup>.

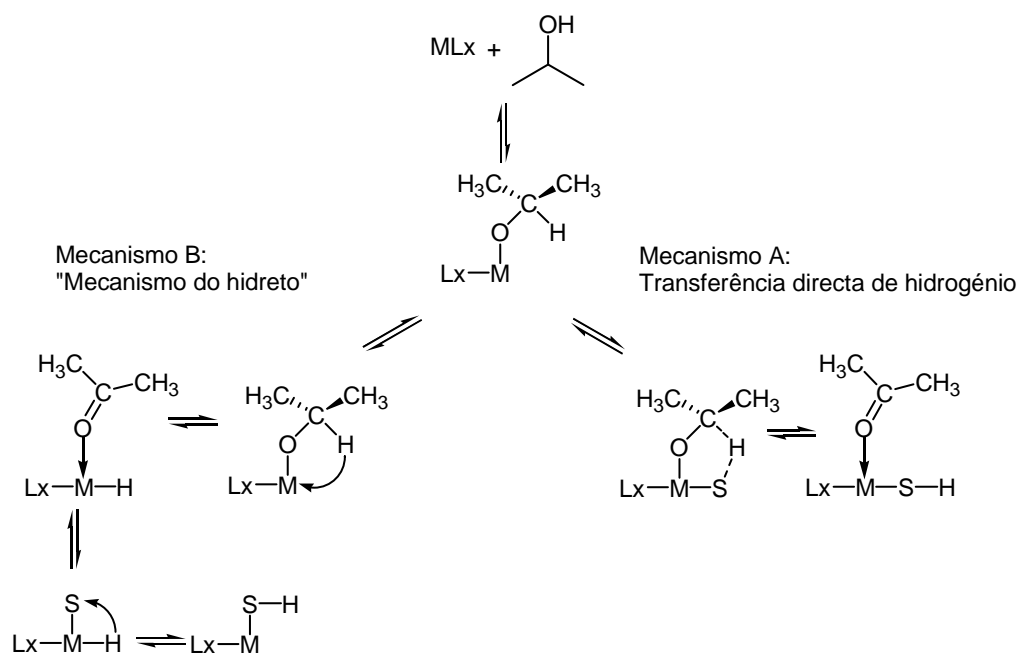
Na hidrogenação por transferência de cetonas, têm sido utilizados complexos metálicos de samário<sup>51</sup>, ródio<sup>52-54</sup>, irídio<sup>47</sup>, ruténio, ósmio<sup>55</sup>, etc. Os catalisadores de Ru(II) são os mais utilizados (também se encontra referenciada a utilização de um complexo de Ru(III)<sup>56</sup>), principalmente desde que Backvall<sup>57</sup>, em 1991, observou que a adição de uma quantidade catalítica de NaOH ao complexo de RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> aumentava a velocidade da hidrogenação de cetonas pelo isopropanol cerca de 10<sup>3</sup> a 10<sup>4</sup> vezes. Por exemplo, a utilização de 0,1 mol% de RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, na presença de 2,4 mol% de NaOH permitiu obter a conversão completa do substrato (ciclohexanona), em refluxo de isopropanol, ao fim de 1 h. Sem base a conversão era inferior a 1% ao fim de 6h. Segundo este autor<sup>58</sup> este mesmo efeito já havia sido observado por outros investigadores para reacções catalisadas por Ir e Rh, mas não desta ordem de grandeza. É devido a este efeito, de aumento da velocidade de reacção, que se utiliza uma base nas reacções de hidrogenação por

transferência com isopropanol. É também corrente o uso de KOH<sup>59</sup>, <sup>t</sup>BuOK<sup>60</sup> e <sup>i</sup>PrOK<sup>61</sup>. Alguns autores<sup>55,62</sup> tentaram a utilização de trietilamina como base, mas as conversões obtidas foram decepcionantes.

Conjuntamente com este efeito da adição de base, o facto de o Ru possuir baixos potenciais redox, uma elevada afinidade para heteroátomos<sup>63</sup>, boa capacidade de transferência de electrões, elevada acidez de Lewis e elevada estabilidade dos intermediários metálicos reactivos<sup>64</sup>, tornam-no bastante eficiente neste tipo de reacções.

### Mecanismo e enantioselectividade

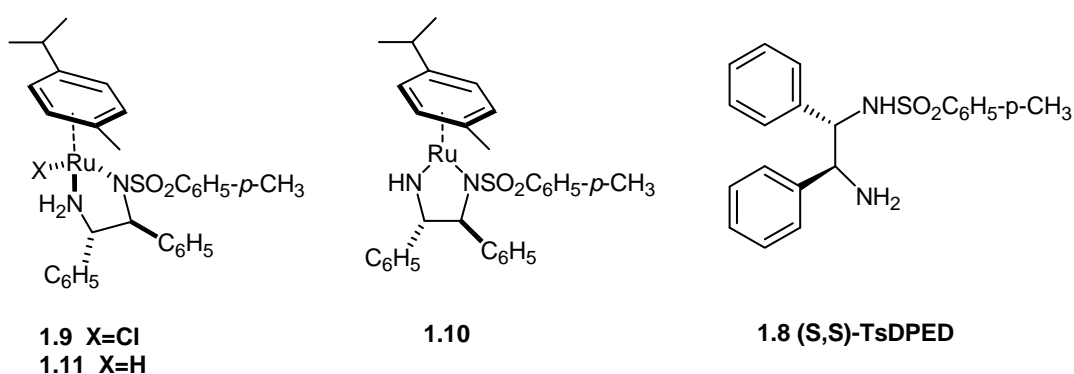
O mecanismo pelo qual se processa a hidrogenação por transferência de cetonas tem sido objecto de alguma especulação. Um dos mecanismos propostos, que se baseia no mecanismo genericamente aceite para a redução de cetonas com alcóxidos metálicos, é um processo concertado em que um hidrogénio é directamente transferido do álcool secundário para o substrato (Mecanismo A)<sup>65,66</sup>. O outro mecanismo, proposto por Noyori<sup>35,67</sup>, envolve a formação de um hidreto metálico intermediário, pelo que é designado “mecanismo do hidreto” (Mecanismo B) - Esquema 2. Quando o precursor catalítico é um complexo com metais de transição, o mecanismo genericamente aceite é o do “hidreto”.



Esquema 2

Noyori et al., conseguiram preparar e isolar um precursor catalítico de Ru(II) (**1.9**) com o ligando TsDPEN (**1.8**), o verdadeiro catalisador (**1.10**) e um intermediário reactivo

(1.11). Estes autores propõem que o complexo de Ru(II) de 18 electrões **1.9**, é apenas um precursor catalítico, que sofre eliminação de HCl, por tratamento com a base (KOH), gerando o verdadeiro catalisador, **1.10**, um complexo de Ru(II) de 16 electrões, com uma geometria planar-quadrada. O isolamento destas duas espécies catalíticas veio assim provar que a base é necessária para que se forme o catalisador activo. Já o isolamento de **1.11** confirma que a transferência ocorre por via da formação de hidreto metálico e não por um alcóxido do metal, com sugere o mecanismo A. Também parece que nesta reacção é crucial a presença de pelo menos um hidrogénio ligado ao nitrogénio, para obter produtos com elevados rendimentos e enantioselectividades.

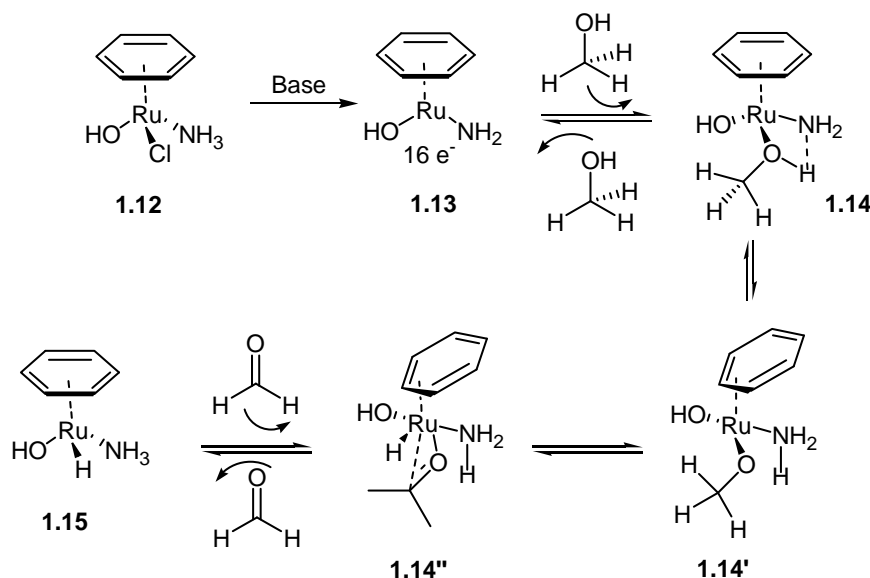


Este trabalho, embora esclareça alguns dos aspectos mecanísticos da reacção de transferência, não permite resolver a questão de qual é o verdadeiro processo de transferência do hidrogénio do metal para o substrato, uma vez que é este passo que determina a enantioselectividade do processo. Vários trabalhos posteriores, de Andersson et al.<sup>68</sup>, van Leewen et al.<sup>69</sup> e de Noyori et al.<sup>70,71</sup> permitiram esclarecer o mecanismo pelo qual se processa a transferência do hidreto, para além de alguns aspectos relevantes da estrutura dos ligandos quirais e axiais que condicionam a reactividade e selectividade do processo catalítico. Esses estudos baseavam-se em cálculos teóricos das energias dos vários estados de transição e intermediários, bem com do comprimento e ângulos das ligações, aplicados a ligandos modelo simples (do tipo aminoálcool ou diamina).

van Leewan et al.<sup>69</sup>, compararam duas vias mecanísticas para a transferência de hidrogénio do isopropanol para o ligando e deste para o substrato, uma com base no mecanismo de inserção migratória proposto por Backvall et al.<sup>72</sup> (Esquema 3), e outra com base na formação do estado de transição de 6 membros, como proposto por Noyori, designado por mecanismo de formação de ligações de hidrogénio (Esquema 4).

No caso de ligandos fosfínicos o mecanismo de inserção migratória é genericamente aceite, mas quando os ligandos são diaminas, seus derivados ou

aminoálcoois, o mesmo não se aplica. Com o objectivo de esclarecer qual o mecanismo por que se processa a reacção quando os ligandos pertencem a este último grupo, van Leewan et al., utilizaram  $\text{NH}_3$  e um grupo hidroxilo para simular um ligando do tipo aminoálcool. O precursor de Ru(II) utilizado foi o dimero de  $[\text{RuCl}_2(\text{benzeno})]_2$ . Em ambos os mecanismos se considera, tal como já referido, que ocorre a formação do intermediário **1.13**, por tratamento de **1.12** com uma base.

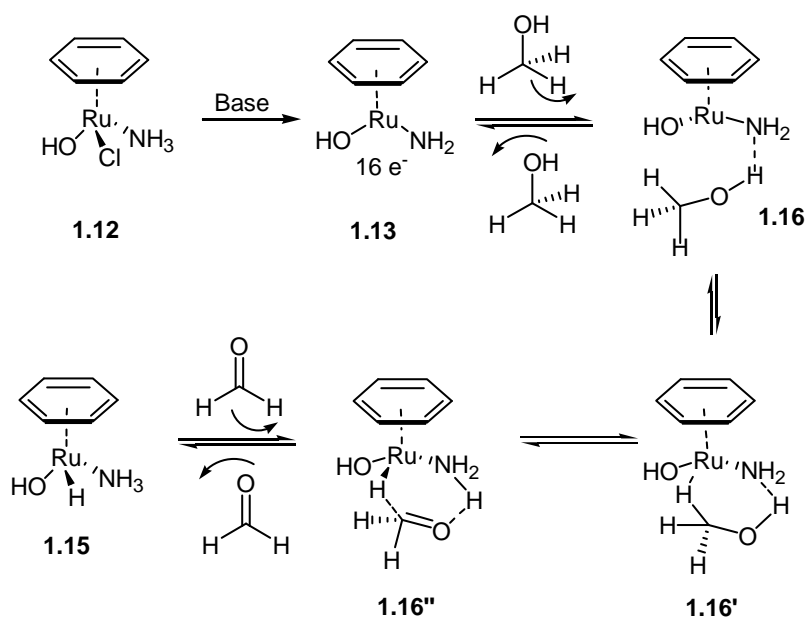


Esquema 3

No complexo **1.13**, o comprimento da ligação Ru-N é menor do que nos outros intermediários, o que sugere a existência de uma ligação forte entre o ruténio e o átomo de nitrogénio. Na presença de um álcool o complexo **1.15** é formado espontaneamente e é libertado o composto de carbonilo. A redução do carbonilo do substrato ocorre por transferência do hidreto e do protão do complexo **1.15** para o composto de carbonilo, pelo processo inverso ao da oxidação do álcool.

A energia relativa calculada para o intermediário **1.16''** (Esquema 4), em que ocorre formação de uma ligação de hidrogénio entre um dos pares de electrões livres do oxigénio do carbonilo e o protão da amina, é inferior à calculada para o complexo **1.15**. Também o comprimento da ligação C=O...H calculado é de 2,1 Å, suficientemente curto para que ocorra a formação de uma ligação de hidrogénio. Para o intermediário **1.16'** o comprimento da ligação C=O...H é de 1,6 Å, e o da ligação C=O é maior, o que indica uma diminuição do carácter de ligação dupla. Para o estado de transição **1.16** o comprimento da ligação C-O calculado é intermédio entre o de uma ligação simples e de uma ligação dupla e a

energia relativa deste estado de transição é baixa. A libertação do álcool produto resulta na formação do complexo **1.13**. Para o mecanismo de inserção migratória os valores das energias relativas dos intermediários **1.14''**, **1.14'** e do estado de transição **1.14** são sempre superiores aos calculados para o outro mecanismo proposto. O carbonilo coordena com o ruténio pelo sistema  $\pi$ , para gerar o intermediário **1.14''**, ao mesmo tempo que o anel aromático é obrigado a mudar de coordenação de  $\eta^6$  para  $\eta^2$ . Este intermediário possui uma energia relativa elevada o que sugere que o mecanismo de inserção migratória é menos favorável do que o mecanismo de formação de ligações de hidrogénio.

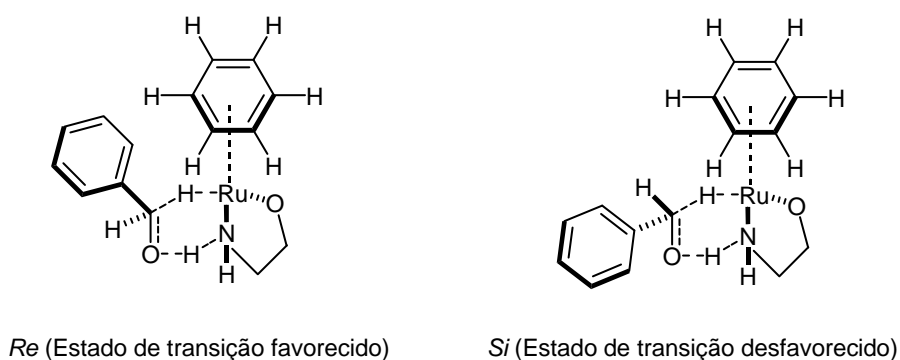


Esquema 4

Tratando-se de um ligando quiral, a enantioselectividade do processo depende da forma com a cetona se aproxima do complexo análogo a **1.16''**, pelo que a posição dos substituintes da cetona em relação ao ligando aminoálcool nos passos análogos a **1.16''**, **1.16'** e **1.16** é de extrema importância. O substrato aproximar-se-á do complexo de ruténio de tal forma que seja capaz de efectuar uma ligação de hidrogénio entre o protão da amina e o par de electrões livre do carbonilo, e uma ligação entre o carbono carbonílico e o hidreto do ruténio. A informação quiral presente no catalisador permitirá diferenciar entre a face *Si* e a face *Re* do substrato.

Enquanto van Leewan et al.<sup>73,69</sup> sugerem que o impedimento estérico é o factor que mais contribui para a determinação da enantioselectividade, Noyori et al.<sup>71,74</sup> propõem que a quiralidade do estado de transição seja devida não só à geometria do quelato

formado pelo metal e pelo auxiliar quiral mas também à interacção CH/ $\pi$  entre o ligando  $\eta^6$ -areno do catalisador de Ru e o grupo arilo do substrato (Figura 2). Esta interacção conduz a uma maior estabilização de um dos estados de transição, que desta forma determina a enantioselectividade do processo. Será provavelmente esta a razão porque a reacção com substratos alifáticos conduz quase sempre a ee menores do que no caso dos substratos aromáticos<sup>75</sup>. Noyori et al., através de alguns estudos teóricos, demonstraram também que grupos alquilo no ligando  $\eta^6$ -areno alteram as propriedades do complexo de ruténio e que substituintes dadores de electrões contribuem para uma estabilização adicional do estado de transição, daí que, para algumas cetonas aromáticas se obtenham melhores ee com complexos de Ru(II) de *p*-cimeno<sup>62</sup>. Também a presença de grupos substituintes dadores de electrões no anel benzénico do substrato conduzem à obtenção de ee mais elevados, devido a uma maior interacção CH/ $\pi$ . Substituintes sacadores de electrões tendem a diminuir o ee.



**Figura 2** - Interacção CH/ $\pi$  entre o ligando  $\eta^6$ -areno do catalisador e o grupo arilo do substrato.

Um trabalho mais recente de Andersson et al.<sup>76</sup> refere que embora as interacções electrostáticas entre os substratos aromáticos e o anel aromático do catalisador sejam importantes, existem outros factores cuja contribuição para a enantioselectividade é também importante, como as interacções de dispersão e os efeitos de solvatação.

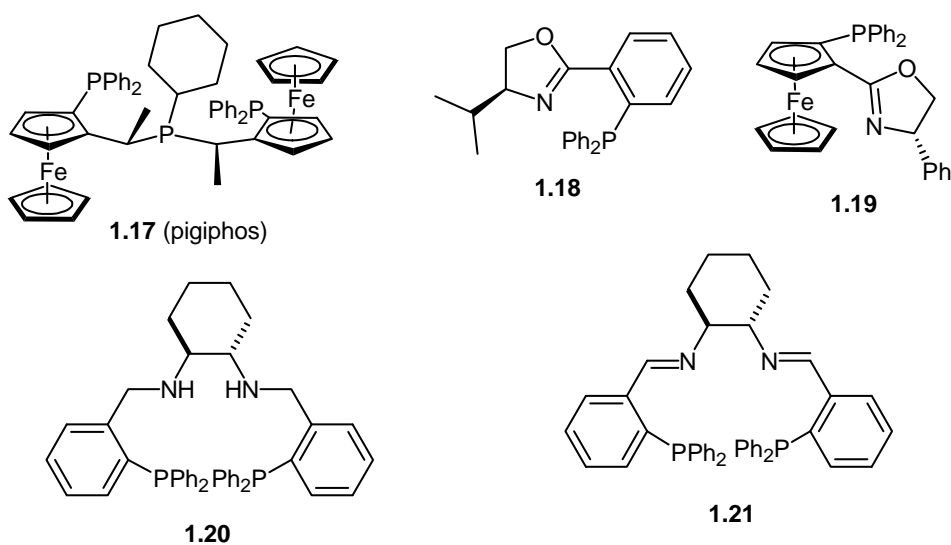
Em conclusão, parece que a enantioselectividade das reacções de hidrogenação catalisadas por ruténio resulta da conjugação de uma série de efeitos de natureza estereoquímica, electrostática, de dispersão e também do solvente.

## Ligandos quirais

Têm sido utilizados vários tipos de ligandos quirais para a hidrogenação enantioselectiva de cetonas por transferência, nomeadamente fosfinas, piridinas, diiminas, diaminas e derivados, aminoálcoois, etc.

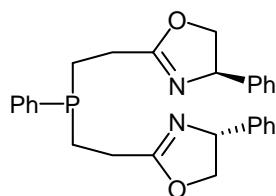
Historicamente, os ligandos de fósforo foram os primeiros a serem utilizados na hidrogenação por transferência, mas, em geral as conversões e enantioselectividades eram baixas, sendo necessária a utilização de condições bastante drásticas<sup>45</sup>.

Uma das poucas excepções é o ligando **1.17**, uma fosfina derivada de um diferroceno, em que o complexo de Ru(II) deu lugar a ee até 72%<sup>77</sup>. A introdução de átomos de nitrogénio na estrutura dos ligandos fosfínicos veio aumentar a utilidade deste tipo de compostos nas reacções de hidrogenação<sup>42</sup>. Por exemplo a utilização de complexos de Ru de fosfino-oxazolinas permitiram obter álcoois com ee de 94% para a acetofenona e de 60% para a ciclo-hexilmetilcetona, com o ligando **1.18**<sup>78</sup> e um ee de 94% para a acetofenona, com o ligando **1.19**<sup>79</sup>.

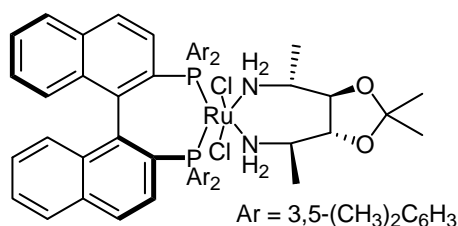


Também se encontra descrita a utilização de ligandos tetradentados difosfina/diamina, como é exemplo o ligando **1.20**, com ee até 97% na redução de várias cetonas proquirais. Já o ligando **1.21**, estruturalmente semelhante, mas sem a função NH, é praticamente inactivo<sup>80</sup>. Os ligandos **1.22**<sup>81</sup> e **1.23**<sup>82</sup>, tridentados, permitiram obter produtos com ee até 92% (para cetonas alifáticas) e ee até 94% (para cetonas aromáticas). A utilização de complexos de Ru com uma difosfina e uma diamina quirais, permite reduzir vários substratos com ee elevados, nomeadamente arilo, heteroarilo, alquinilo e algumas cetonas alifáticas. Recentemente, Noyori et al<sup>83</sup> publicaram um trabalho em que, com o complexo **1.24** conseguem reduzir várias tetralonas com ee até 99%. Já anteriormente este

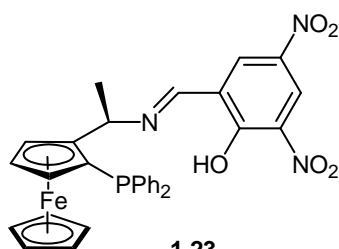
mesmo autor<sup>84</sup> havia utilizado um outro complexo deste tipo, **1.25**, para a redução de amino-cetonas, com ee até 99,8%.



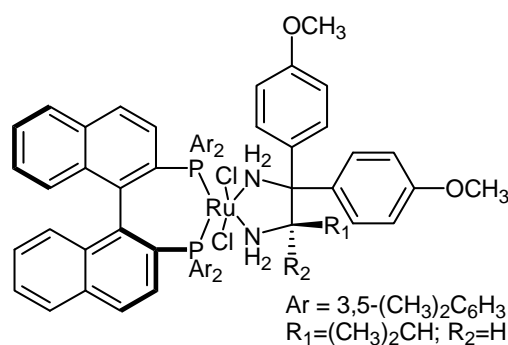
1.22



1.24



1.23



1.25

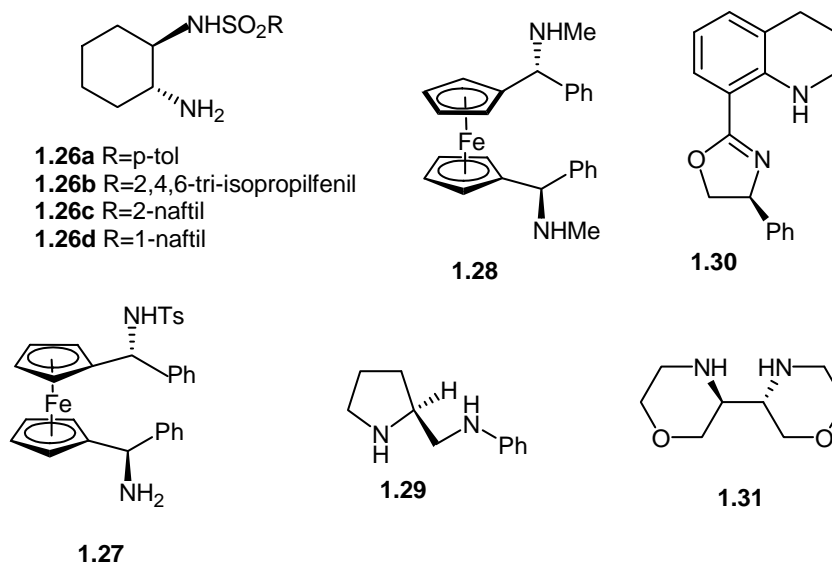
A utilização de ligandos que não incluem fósforo na estrutura, para a redução de cetonas proquirais através da hidrogenação por transferência veio revolucionar a pesquisa nesta área. Estes ligandos mostraram ser bastante eficientes nestas reações e para um gama alargado de substratos. Possuem a vantagem de ser fáceis de manipular, ao contrário das fosfinas, que sendo facilmente oxidadas exigem quase sempre condições inertes na síntese e armazenamento. Estes compostos são também facilmente acessíveis, uma vez que existem numerosos compostos quirais de ocorrência natural e intermediários da indústria química que possuem a função amina. Podem também ser obtidos por resolução de racematos, que para as aminas é geralmente um processo simples. Além disso a química dos compostos de nitrogênio encontra-se bem estudada e documentada, pelo que é quase sempre possível encontrar vias de síntese adequadas a uma determinada transformação<sup>42</sup>.

Embora se encontre descrita a utilização de complexos de Ru(II) com biperidinas<sup>85</sup>, fenantrolinas<sup>52</sup> e diïminas<sup>86</sup>, os ee obtidos foram sempre baixos. A ausência de uma função NH parece ser determinante neste tipo de ligandos.

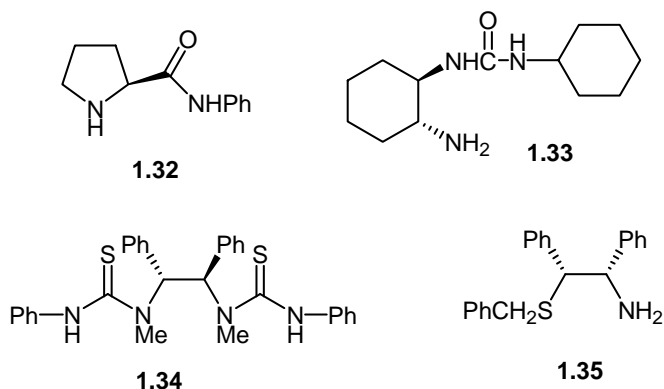
As diaminas e seus derivados tem sido muito utilizadas como ligandos, desde que Noyori et al desenvolveram o ligando TsDPED (**1.8**), uma aminossulfonamida, que na



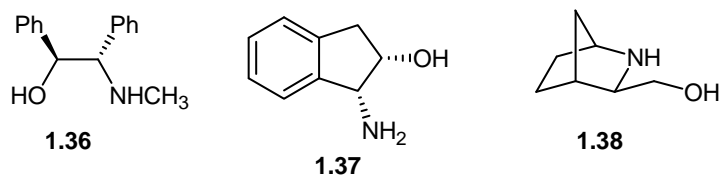
redução de várias cetonas aromáticas e não aromáticas permitiu obter ee até 98%, utilizando isopropanol como dador<sup>87</sup>, e até 99% para o sistema ácido fórmico/trietilamina<sup>48</sup>. Knochel et al.<sup>88</sup> publicaram um trabalho, em 1996, em que utilizam várias aminossulfonamidas derivadas do 1,2-diaminociclo-hexano (**1.26**) na redução de cetonas aromáticas. O melhor ee obtido foi de 96% para a redução da acetofenona, com o ligando **1.26d** utilizando ácido fórmico/trietilamina como dador. Neste mesmo artigo é referida a utilização de um ligando derivado do ferroceno, **1.27**, que apresenta um ee de 83% para a acetofenona, com o mesmo dador. Posteriormente, em 1998, este mesmo autor et al.<sup>89</sup> utilizam um outro ligando derivado do ferroceno **1.28**, que permitiu obter produtos com ee até 90% (para a 1-acetonaftona). Têm sido publicados outros exemplos da aplicação de diaminas como ligandos, com as mais diversificadas estruturas. São exemplos o ligando **1.29**<sup>90</sup> (um derivado da prolina, que apresenta ee até 95% na redução de várias cetonas aromáticas), o ligando **1.30**<sup>91</sup> (uma tetra-hidroquinoliniloxazolina, com ee até 83% na redução da acetofenona) e o ligando **1.31**<sup>92</sup> (uma bimorfolina, com ee até 75% na redução de cetonas aromáticas). Também se encontram referenciados outros ligandos derivados de aminas, como amino-amidas (**1.32** com ee até 98,8% na redução de cetonas aromáticas) e amino-ureias (**1.33** com ee até 82% na redução de acetofenona).



Lemaire et al. têm publicados vários exemplos da utilização de ligandos que contêm nitrogénio e enxofre na sua constituição, nomeadamente tioureias<sup>93,94</sup>, amino-tióis<sup>47,95</sup> e amino-sulfóxidos<sup>47</sup>. A tioureia **1.34** apresenta ee até 94% na redução de cetonas aromáticas com Ru(II) e o amino-tiol **1.35** apresenta ee até 97%, para cetonas aromáticas e utilizando um precursor de Ir(I).

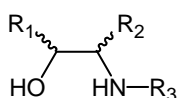


Noyori et al.<sup>96</sup>, observaram que a utilização de ligandos do tipo  $\beta$ -aminoálcool tinham um efeito de aceleração na redução de cetonas aromáticas com isopropanol e que se conseguia obter uma elevada enantiosseletividade utilizando um auxiliar quiral com uma configuração adequada. Estes autores utilizaram vários ligandos derivados do 2-amino-1,2-difeniletanol, tendo obtido um ee de 92%, na redução da acetofenona, para o ligando **1.36**. Wills et al.<sup>97</sup>, em 1997, utilizaram o ligando **1.37**, de estrutura mais rígida, na redução de várias cetonas proquirais, com ee até 98% (na redução da 1-tetralona, utilizando um complexo de Ru (II) com *p*-cimeno).



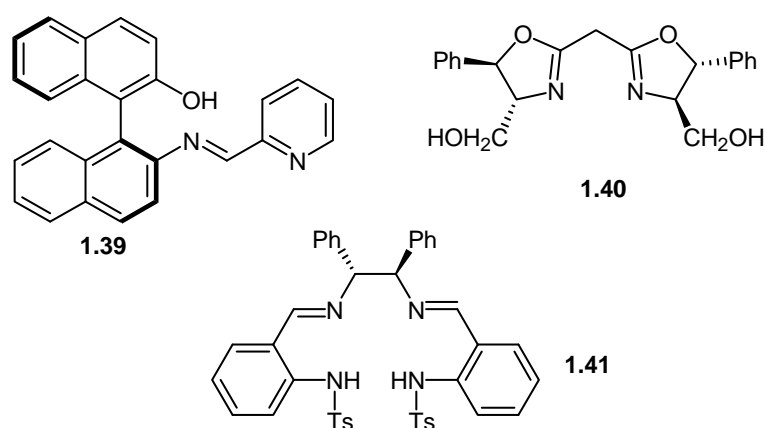
Também Andersson et al.<sup>50</sup>, utilizando um aminoálcool de estrutura biciclíca, **1.38**, conseguiram obter ee até 97% na redução de diversas cetonas.

Para os ligandos do tipo  $\beta$ -aminoálcoois encontram-se bem estudados os factores estruturais que influenciam a enantiosseletividade das reacções catalíticas. Existem vários trabalhos publicados em que, por alterações sistemáticas na estrutura de um ligando base, se consegue determinar qual(is) os substituintes mais adequados para maximizar a indução de quiralidade, o que permite fazer algumas generalizações. A estrutura geral de um  $\beta$ -aminoálcool é dada na Figura 3.



**Figura 3** - Estrutura geral de um  $\beta$ -aminoálcool.

A configuração do produto da redução é geralmente determinado pela configuração do carbono que contém o grupo hidroxilo<sup>98</sup>. Impedimento no carbono que contém o grupo hidroxilo conduz, quase sempre, a ee mais elevados do que o impedimento no carbono da amina<sup>99</sup>. Um aumento do impedimento no carbono da amina pode também conduzir a uma melhoria do ee, embora menos significativa<sup>69</sup>. Aminas secundárias conduzem a melhores ee do que as aminas primárias. Um aumento do impedimento em R<sub>3</sub> conduz, por regra, a melhores enantioselectividades: quando comparado com substituintes alquílicos, o grupo benzilo, mais volumoso, conduz a ee mais elevados. No entanto, substituintes aromáticos muito volumosos podem diminuir a selectividade e a enantioselectividade<sup>100</sup>.



Recentemente, têm sido publicados alguns trabalhos em que se utilizam bases de Schiff quirais para catálise enantioselectiva, nomeadamente em reacções de hidrogenação por transferência. Em 2002, Brunner et al.<sup>101</sup>, utilizando a base de Schiff **1.39**, obtêm um ee de 97% na redução da acetofenona, utilizando como precursor o Ru(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>. Em 2004 surgiram publicados dois outros trabalhos, de Debono et al.<sup>102</sup> e Lemaire et al.<sup>103</sup> com este tipo de ligandos apresentando, respectivamente, ee de 89% para o ligando **1.40** e de 76% para o ligando **1.41**, na redução da acetofenona.

Nos últimos anos surgiram alguns exemplos da utilização de ligandos imobilizados em vários suportes com o objectivo de heterogenizar estes sistemas e que permitem uma mais fácil separação, bem como uma possível recuperação e reutilização dos ligandos. Encontra-se referida, por exemplo, a utilização de um diamina quiral ligada a poliestireno reticulado<sup>104</sup> e também a imobilização de diaminas quirais em sílica<sup>100</sup>. Liu et al.<sup>105</sup>, imobilizaram o ligando TsDPEN **1.8** em sílica gel com excelentes resultados. Este sistema permitiu reduzir a acetofenona com conversões >99% e ee até 98%. O catalisador pode ser recuperado por centrifugação e reutilizado pelo menos cinco vezes, com um decréscimo de actividade pouco significativo.

Uma das desvantagens da utilização de sistemas heterogéneos é que o acesso dos substratos ao catalisador pode ser difícil, diminuindo consideravelmente a velocidade da reacção. Uma das formas de conseguir separar e reciclar os catalisadores, sem no entanto perder as vantagens de um sistema homogéneo, consiste na utilização de sistemas de imobilização que sejam solúveis no meio reaccional. Recentemente surgiram publicados alguns exemplos deste tipo de sistemas. Por exemplo, Li et al.<sup>106</sup> utilizam poli(etilenoglicol) para imobilizar o ligando **1.8**. Este pode ser recuperado após a reacção pela adição de um solvente de baixa polaridade. São obtidos com este sistema ee até 95%, na redução de várias cetonas. Wills et al.<sup>107</sup> utilizaram um copolímero de metacrilato de metilo com um aminoálcool quiral para reduzir várias cetonas, tendo obtido ee até 87%.

### Substratos

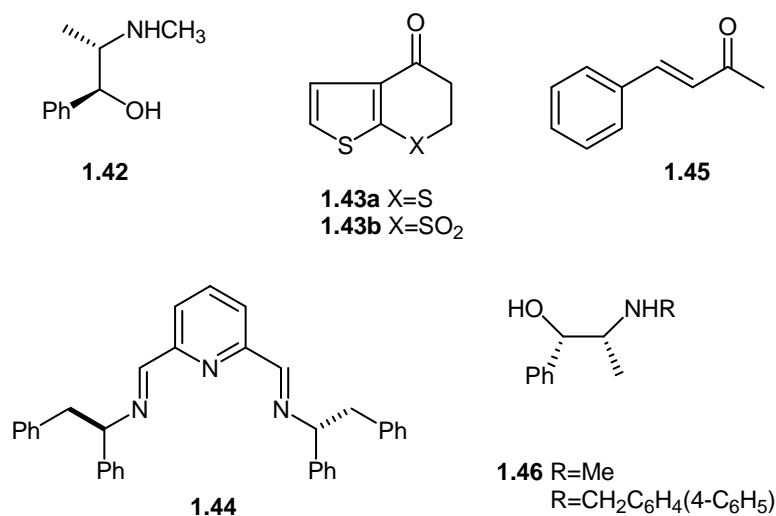
A hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogénio é um método utilizado para a redução de ligações C=C, C=O e C=N. Os substratos utilizados podem ser alcenos, cetonas ou iminas proquirais simples ou funcionalizados.

No caso das cetonas proquirais são vários os substratos que podem ser reduzidos por transferência de hidrogénio, com elevadas enantiosselectividades, desde que se seleccionem catalisadores quirais apropriados.

As cetonas simples podem ser reduzidas por hidrogenação por transferência de hidrogénio, utilizando catalisadores quirais de Rh, Ru e Ir. Ao contrário da hidrogenação assimétrica com hidrogénio molecular, em que os ligandos difosfínicos quirais apresentam uma elevada eficiência, na hidrogenação por transferência de cetonas simples os melhores resultados são obtidos com ligandos de nitrogénio. Na redução de alquil-aril cetonas a velocidade e a enantiosselectividade das reacções podem ser afectadas por propriedades estéreas e electrónicas dos substratos<sup>108</sup>. Cetonas com maior impedimento estéreo conduzem quase sempre a velocidades de reacção menores e menores ee. Na redução de alquil-aril cetonas de cadeia linear obtêm-se álcoois com valores de ee e conversão mais elevados do que no caso de grupos alquilo ramificados<sup>50</sup>. Substituintes dadores de electrões no anel aromático tendem a diminuir ligeiramente a velocidade das reacções, não afectando, todavia, o ee<sup>53</sup>. A introdução de substituintes sacadores de electrões resulta, por norma, em velocidades de reacção mais elevadas, mas em ee mais baixos<sup>91</sup>.

Para cetonas alifáticas simples é difícil obter boas enantiosselectividades. No entanto um catalisador preparado a partir de  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$  com o ligando **1.22**, reduziu a pinacolona em isopropanol com um ee de 92% e uma conversão de 85%<sup>81</sup>. A ciclo-

hexilmetilcetona foi reduzida com o ligando **1.42** com um ee de 75% e uma conversão de 93%<sup>96</sup>.



Complexos de Ru(II) com o ligando **1.8** demonstraram ser muito eficientes na redução de  $\alpha$ -tetralona e  $\alpha$ -indanona com ee até 99% e conversões de 99%<sup>35</sup>. A redução assimétrica de cetonas contendo enxofre **1.43a** e **b** catalisada por (*R,R*)-**1.8** permitiu obter os álcoois respectivos de configuração *R* com ee >98%<sup>48</sup>.

São poucos os exemplos de sistemas catalíticos que apresentam elevada selectividade para grupos carbonilo assim como enantioselectividade. Um complexo de Ir(I) com o ligando **1.44** mostrou-se útil na redução de benzalacetona (**1.45**), um substrato  $\alpha,\beta$ -olefínico, com ee de 82%<sup>109</sup>. O ligando **1.8**, foi utilizado na redução de várias cetonas  $\alpha,\beta$ -acetilénicas conduzindo à obtenção de álcoois propagílicos com conversões e ee >99%<sup>110</sup>.

Foram reduzidas dicetonas 1,3 com o ligando **1.8** com diastereoselectividades até 98.5% e enantioselectividades até 99.8%<sup>111</sup>.

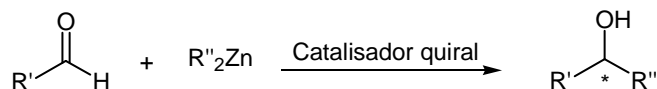
Ao contrário da hidrogenação assimétrica, em que a utilização de ligandos difosfínicos quirais permite obter ee e conversões muito elevadas na redução de cetonas funcionalizadas, na hidrogenação por transferência os exemplos de reduções estereoselectivas com estes substratos são menos frequentes. Para substratos do tipo 5-hidroxi-3-cetoésteres, o ligando **1.46** mostrou-se eficiente, conduzindo a *sin*-3,5-dihidroxiésteres com elevados rendimentos e boas diastereoselectividades<sup>112</sup>. Também alguns ligandos derivados de **1.8**, com diferentes grupos sulfonilo, apresentam conversões completas e ee até 98% na redução de vários  $\alpha$ -cetoésteres<sup>113</sup>.

## 1.5 - Alquilação Assimétrica de Aldeídos

### 1.5.1 - Introdução

A construção de ligações carbono-carbono é uma operação fundamental em síntese orgânica. A adição de reagentes organometálicos a compostos de carbonilo é uma das reacções mais comuns para esse efeito, conduzindo à obtenção de álcoois secundários.

A alquilação enantioselectiva de aldeídos com reagentes organometálicos, na presença de ligandos quirais, permite obter álcoois secundários opticamente activos (Esquema 5). As vantagens deste método em relação à redução enantioselectiva de cetonas prendem-se com a possibilidade de promover a elongação da cadeia carbonada, concomitante com a geração de um centro quiral. Acresce ainda que os excessos enantioméricos obtidos na alquilação de aldeídos alifáticos são geralmente superiores aos obtidos na redução de cetonas alifáticas<sup>114</sup>. Os álcoois secundários quirais são componentes de vários compostos de ocorrência natural e tem ainda interesse na preparação de materiais como os cristais líquidos<sup>115</sup>. São também precursores importantes na síntese de outros compostos quirais como halogenetos, aminas, ésteres, éteres, etc.



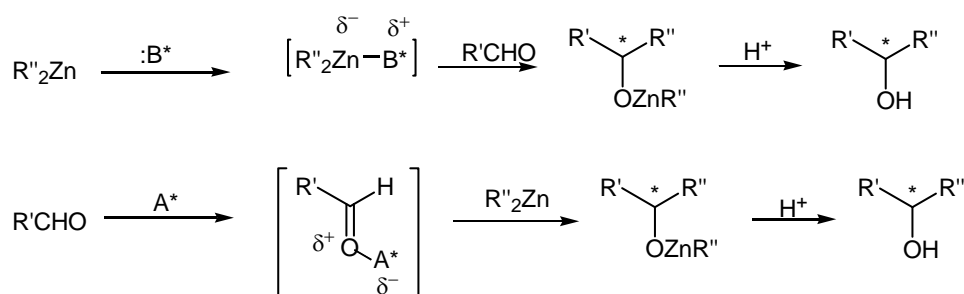
**Esquema 5**

O primeiro exemplo de uma reacção de alquilação com ee elevados (superiores a 90%) data de 1979 e foi publicado por Mukaiyama et al<sup>116</sup>. Estes autores utilizaram um sal de lítio de um aminoálcool quiral derivado da (S)-prolina para a adição de alquil-lítio e dialquilmagnésio a aldeídos. Posteriormente, foram publicados outros trabalhos com ee também elevados, em que se utilizavam reagentes de Grignard, alquil-lítio e alquil-titânio para promover a alquilação de aldeídos. Estes métodos são, no entanto, de utilização limitada porque requerem quantidades estequiométricas de ligandos para que se consigam ee elevados, uma vez que estes reagentes organometálicos não necessitam da presença de ligandos para reagirem com aldeídos, originando produtos racémicos<sup>117</sup>.

Ao contrário dos compostos acima referidos, os reagentes de dialquilzínco são praticamente inertes nas reacções com aldeídos, porque a sua nucleofilicidade é baixa, mas a presença de determinados aditivos pode aumentar a sua reactividade, tornando-os assim úteis em reacções de alquilação. Alguns estudos demonstraram que a coordenação de ligandos ao dimetilzínco convertem a sua estrutura linear numa estrutura aproximadamente tetraédrica. Esta coordenação reduz a ordem de ligação do Zn-C e aumenta a nucleofilicidade dos grupos alquilo do zinco<sup>118</sup>. Átomos dadores de electrões do ligando quiral, como o nitrogénio e o oxigénio, coordenam com os reagentes organometálicos de zinco gerando complexos capazes de diferenciar as faces enantiotópicas dos aldeídos. Estes ligandos quirais permitem assim controlar não só a estereoquímica da adição dos reagentes de organozinco como também activar os reagentes de zinco.

### 1.5.2 - Mecanismos da Alquilação Enantioselectiva de Aldeídos

As reacções de alquilação enantioselectiva de aldeídos com reagentes de dialquilzínco podem processar-se por dois mecanismos distintos. Um deles é promovido por bases de Lewis (:B\*) e o outro por ácidos de Lewis (A\*).



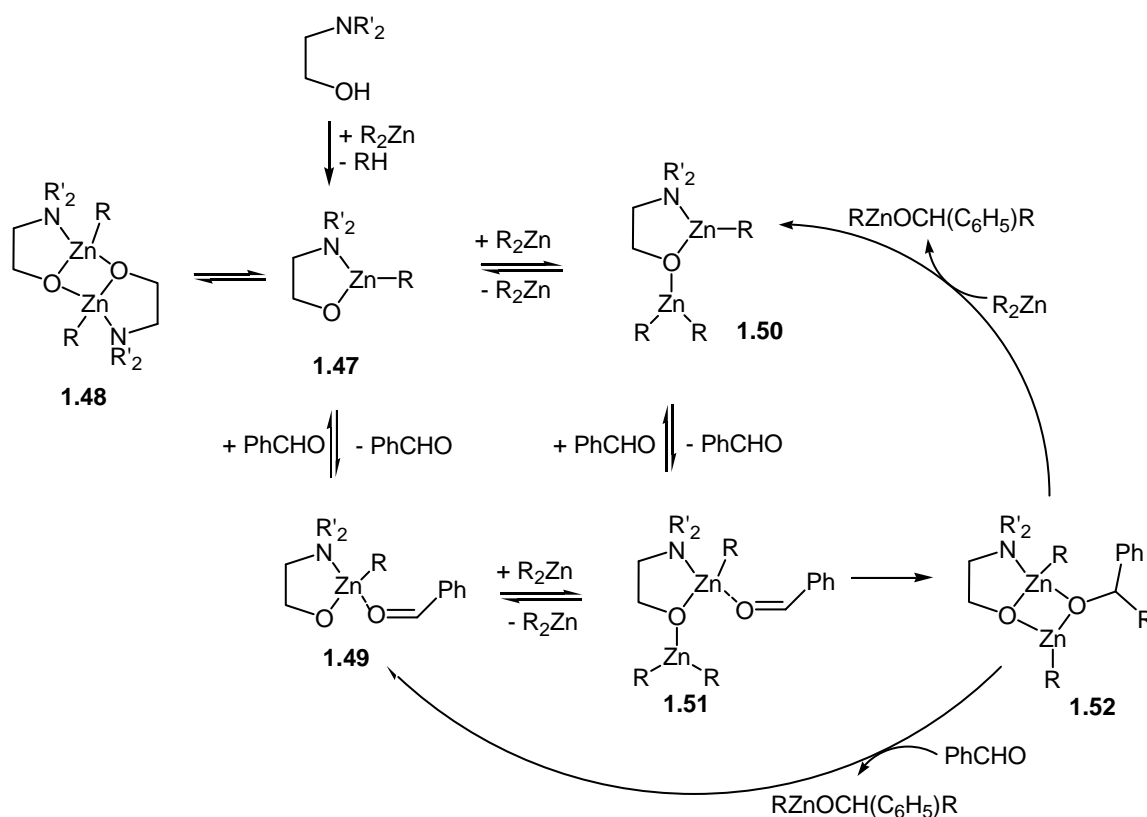
Esquema 6

Quando o catalisador é uma base de Lewis (principalmente compostos de nitrogénio, oxigénio e enxofre), como por exemplo os aminoálcoois, activa os reagentes de dialquilzínco, pela formação de zincatos, que são capazes de reagir com aldeídos, induzindo a formação de álcoois secundários quirais. Quando o catalisador é um ácido de Lewis quiral, este aumenta a electrofilicidade do aldeído, pela coordenação ao seu átomo de oxigénio, facilitando o ataque do reagente de dialquilzínco e promovendo igualmente a formação de um álcool secundário quiral. (Esquema 6).

### Mecanismo da alquilação de aldeídos promovida por bases de Lewis

Os primeiros ligandos a serem utilizados com sucesso na alquilação do benzaldeído com dietilzinco foram  $\beta$ -aminoálcoois, o que justifica o facto de quase toda a bibliografia referente aos aspectos mecanísticos desta reacção utilizar este tipo de compostos como modelo.

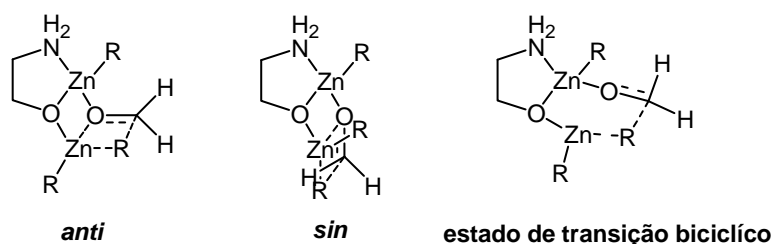
Noyori et al.<sup>119</sup>, verificaram que a reacção de alquilação do benzaldeído com dietilzinco era afectada pela estequiometria do aldeído, do alquilzinco e do ligando quiral, (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol (DAIB), e que a reacção só ocorria quando a relação dialquilzinco/DAIB era superior a 1. Este resultado indica o envolvimento de dois átomos de zinco por aldeído. Este autor<sup>120</sup> propõe que na reacção do aminoálcool com o dialquilzinco se forma um alcóxido de zinco (Esquema 7) **1.47**, que é estabilizado por dimerização **1.48**, ou por adição subsequente de um equivalente de benzaldeído, **1.49** ou por uma segunda molécula de dialquilzinco, **1.50**. Todas estas espécies se encontram em equilíbrio, em solução. Quer partindo de **1.49** quer de **1.50**, formar-se-á o intermediário **1.51** que, de forma lenta, permite obter **1.52**. O intermediário **1.52** é estável e é convertido no alcóxido do produto e no precursor catalítico **1.47**.



Esquema 7

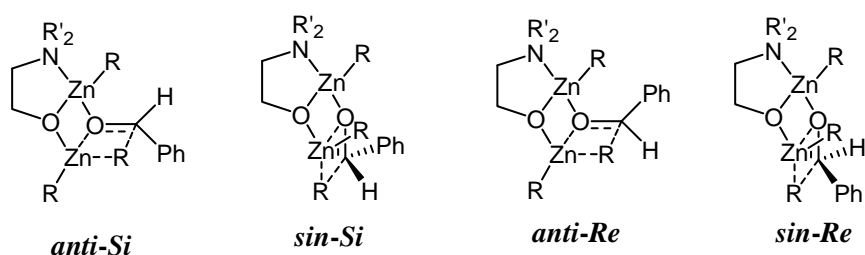


O átomo de zinco do intermediário **1.47** tem uma estrutura planar e actua como um ácido de Lewis, activando o aldeído, por interacção com as orbitais não ligantes do oxigénio. O átomo de oxigénio do ligando coordena com o dialquilzinco, aumentando o carácter nucleofílico dos grupos alquílicos, por forma a permitir a transferência de um grupo alquilo para o substrato<sup>120</sup>.



**Figura 4** - Estados de transição caracterizados por Yamakawa e Noyori<sup>120</sup>.

O processo correspondente à transformação **1.51** → **1.52** é o passo limitante da reacção e também aquele que determina a estereosselectividade do processo catalítico. Foram propostos na literatura vários tipos de estados de transição para esta transformação<sup>121-123</sup>. Em 1995, Yamakawa e Noyori<sup>120</sup> propõem um modelo caracterizado por dois estados de transição tricíclicos 5/4/4, com orientações *sin* e *anti* dos anéis terminais e um estado de transição bicíclico (Figura 4). Os estados de transição tricíclicos *sin* e *anti* apresentam cada um deles duas formas, *Si* ou *Re*, consoante a face com que o aldeído coordena ao zinco, originando produtos de reacção *S* ou *R* (Figura 5). Vários estudos teóricos<sup>124-126</sup>, permitiram concluir que os estados de transição tricíclicos *anti* são por norma mais estáveis do que os *sin* e que estes, por sua vez, são mais estáveis do que o bicíclico.



**Figura 5** - Estados de transição possíveis para a alquilação do benzaldeído na presença de um aminoálcool.

Os estados de transição *sin* são geralmente mais desfavoráveis devido às repulsões estéricas entre o ligando e o aldeído e entre o primeiro e o grupo alquilo migrante<sup>127</sup>. A estereoquímica e a enantioselectividade da reacção irão depender das energias relativas dos quatro estados de transição, que por sua vez dependem das propriedades electrónicas e do impedimento do ligando<sup>128</sup>.

### Mecanismo da alquilação de aldeídos promovida por ácidos de Lewis

Têm sido publicados vários trabalhos em que se utilizam complexos quirais de titânio em alquilação assimétrica<sup>129</sup>. Baseando-se no facto de que a coordenação de um ligando quiral sacador de electrões a um ácido de Lewis aumenta a actividade catalítica, Ohno et al.<sup>130</sup>, desenvolveram um processo de alquilação enantioselectiva utilizando, como ligandos quirais, dissulfonamidas com simetria  $C_2$ . Também Seebach<sup>131</sup>, utilizando como ligando um diol quiral (TADDOL), **1.85**, efectuou a adição de dietilzinco a vários aldeídos, na presença de titânio.

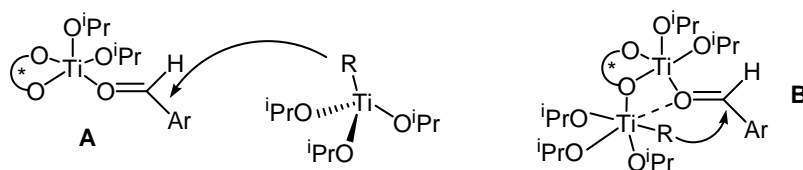
Embora alguns ligandos, como por exemplo os  $\beta$ -aminoálcoois, activem os reagentes de dialquilzinco outros, como os dióis e as dissulfonamidas, não o fazem, necessitando da presença de aditivos, nomeadamente compostos organometálicos de titânio, para se obterem boas conversões e enantioselectividade.

Para a alquilação assimétrica com dietilzinco, na presença de titânio, o catalisador é gerado *in situ*, misturando o ligando quiral com um excesso de  $Ti(OR)_4$ . Por forma a determinar qual o papel da concentração de  $Ti(OR)_4$  e qual a espécie catalítica activa foram preparados uma série de complexos quirais de titânio (IV). Foram examinadas várias estruturas, que se mostraram ineficientes sem a presença de um excesso de  $Ti(OR)_4$ <sup>132</sup>. Walsh et al.<sup>133</sup> sugerem que este excesso poderia ser necessário para efectuar a troca de um grupo alquilo do dialquilzinco por um grupo alcóxido do  $Ti(OR)_4$ , seguido da transferência do grupo alquilo para o aldeído ligado ao complexo quiral de titânio. Outros autores sugerem que esse excesso serve para formar uma espécie binuclear, que será a espécie activa<sup>134</sup>.

Walsh et al.<sup>133</sup>, com base em estudos realizados com  $Ti(O^iPr)_4$  e BINOL, como ligando quiral, propõem que no mecanismo de adição de dietilzinco a aldeídos estejam envolvidas duas moléculas de  $Ti(O^iPr)_4$ . A primeira é utilizada para a formação de um complexo com o ligando quiral. O titânio forma ligações fortes com o oxigénio, estabilizando o complexo ligando-titânio. O aldeído é activado por este complexo, que é um ácido de Lewis, e a transferência do grupo alquilo ocorrerá, provavelmente, a partir de um segundo complexo de titânio, para o qual se terá transferido o grupo alquilo do zinco. Esta

hipótese é suportada por algum trabalho experimental realizado por estes autores: verificaram que utilizando um  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  modificado com um grupo alquilo não era necessária a presença do reagente de dialquilzínco para que se desse a alquilação do aldeído. O grupo alquilo era transferido do reagente de titânio modificado.

Estes autores propõem, então, que o mecanismo da alquilação com titânio, na presença de dióis quirais, siga uma de duas propostas (A ou B), Figura 6. Devido à tendência dos complexos de titânio com BINOL para associar, estes autores consideram que o intermediário B, binuclear, será favorecido.

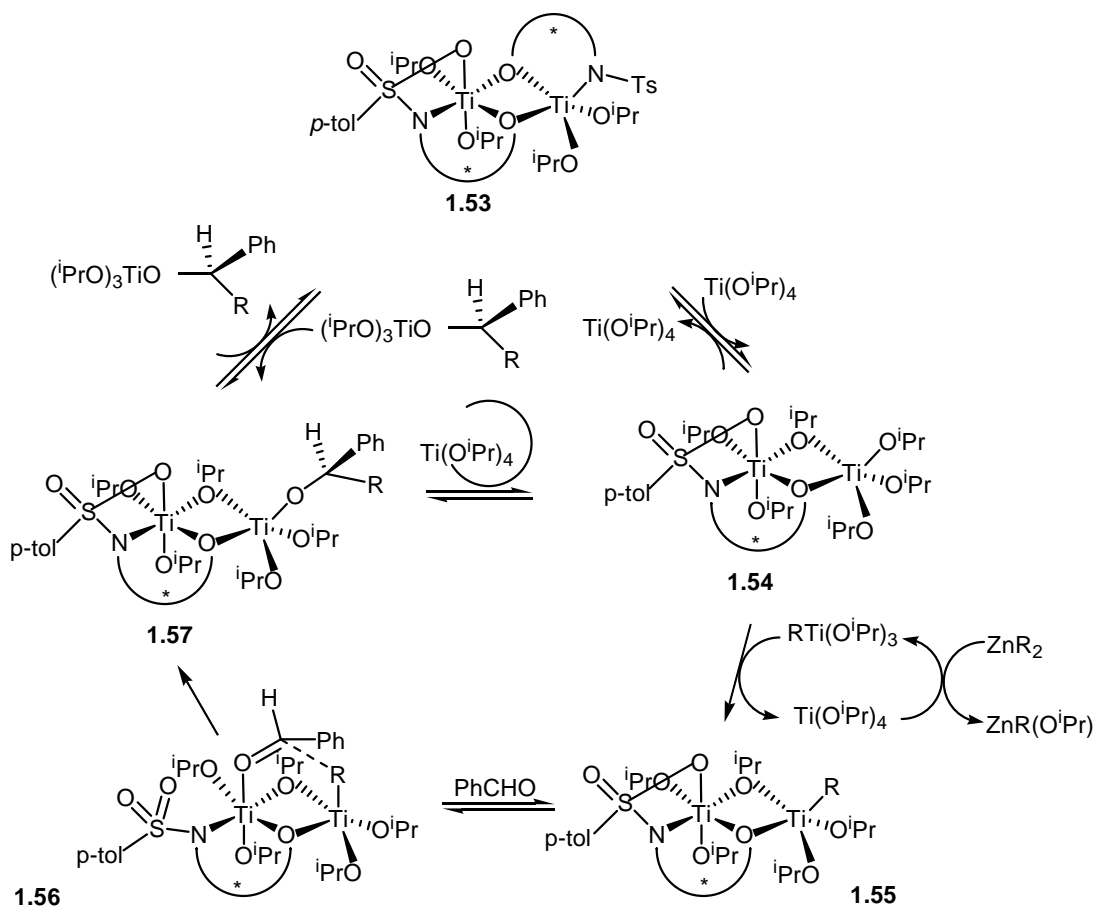


**Figura 6** - Propostas mecanísticas para a alquilação de aldeídos com titânio, na presença de ligandos do tipo diol.

Recentemente Gau et al.<sup>135</sup> propuseram um mecanismo para a alquilação de aldeídos, catalisada por complexos de  $\text{Ti}(\text{IV})$  de  $\beta$ -aminoálcoois *N*-sulfonados, em que a espécie catalítica activa seria um complexo binuclear de  $\text{Ti}$ . Os elevados ee obtidos, com este tipo de ligandos, resultariam de uma coordenação adicional do oxigénio de um dos grupos sulfonilo ao titânio. Esta proposta é apresentada no Esquema 8.

O complexo **1.53**, reage com um equivalente molar de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , para gerar um outro complexo dimérico, **1.54**. Este, por sua vez, reage com  $\text{RTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ , que resulta da reacção entre o  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  e o dialquilzínco, obtendo-se **1.55**. A coordenação entre o titânio e o oxigénio do sulfonilo é fraca (como comprovado pelo comprimento relativamente longo desta ligação), pelo que esta ligação se dissocia para abrir um local de coordenação para o aldeído, **1.56**. O grupo alquilo ligado ao titânio transfere-se para o carbono carbonílico sugerindo que o oxigénio do benzaldeído se mova simultaneamente para o segundo centro metálico de titânio, originando o complexo **1.57**. Este complexo, por eliminação do produto, encontra-se em equilíbrio com **1.53** e, por reacção com  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  ou  $\text{RTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ , gera **1.54** ou **1.55**, para continuar os ciclos seguintes.

O verdadeiro mecanismo pelo qual se processam as reacções de alquilação enantiosselectiva com dialquilzínco na presença de titânio é ainda uma proposta que necessita de comprovação definitiva.



Esquema 8

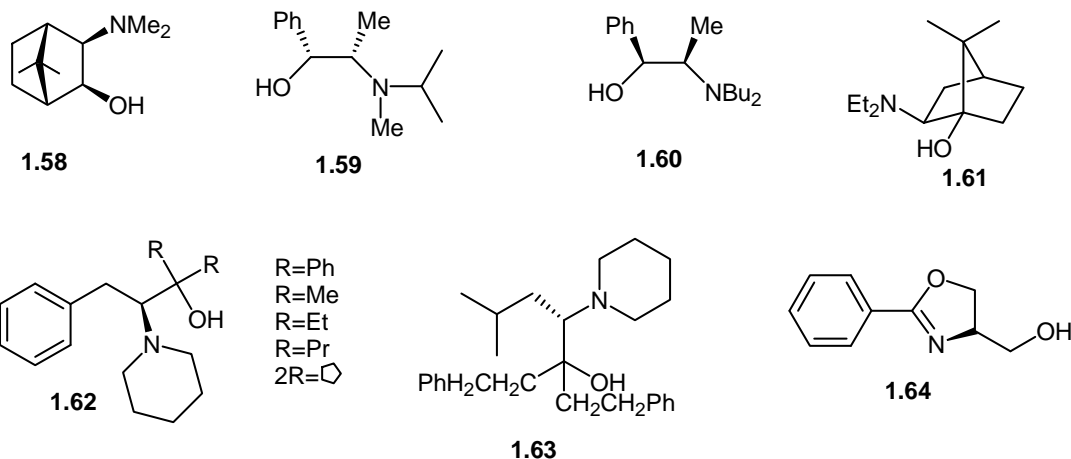
### 1.5.3 - Ligandos Quirais em Alquilação Enantioselectiva de Aldeídos

Tal como nas reacções de hidrogenação por transferência, também nas alquilações foram identificadas características estruturais do ligando que condicionam a enantioselectividade do processo. Para ligandos do tipo  $\beta$ -aminoálcool, a estereoquímica do álcool obtido em maior quantidade é determinada, regra geral, pela configuração do átomo de carbono que contém o grupo hidroxilo<sup>136</sup>. Já os centros quirais adjacentes ao nitrogénio, bem como os seus substituintes, contribuem de forma menos significativa para a determinação da estereoquímica do produto. Os substituintes no C(O) interagem de forma mais eficiente com os grupos  $ZnR_2$ , coordenados ao oxigénio do que os substituintes C(N)<sup>137</sup>. A presença de algum impedimento em C(O) tende a melhorar o ee<sup>138</sup>.

Substituintes mais volumosos no nitrogénio aumentam, por norma, o excesso enantiomérico obtido.

O primeiro exemplo de alquilação enantiosselectiva com dialquilzinco data de 1984, quando Oguni e Omi<sup>139</sup> referem que a alquilação do benzaldeído, com dietilzinco, na presença de uma quantidade catalítica de (S)-leucinol, como ligando quiral, permite obter (R)-1-fenilpropan-1-ol com um ee de 49%. Em 1986, Noyori et al.<sup>140</sup>, apresentam o primeiro exemplo de uma alquilação com ee elevados (95%, na alquilação de benzaldeído) utilizando o (-)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol (DAIB), **1.58**, como ligando quiral.

Nestas últimas décadas tem sido desenvolvido um vasto número de ligandos quirais, que apresentam elevados excessos enantioméricos na alquilação de aldeídos com dietilzinco<sup>118</sup>. Os β-aminoálcoois constituem a classe de ligandos que mais tem sido utilizada nas reacções de alquilação. De entre eles, os derivados de produtos naturais como a efedrina, a norefedrina<sup>32,123,141</sup> a cânfora<sup>119,140,142</sup>, a fenchona<sup>143</sup>, o limoneno<sup>28</sup>, os aminoácidos<sup>144,145</sup>, etc, têm recebido particular atenção.

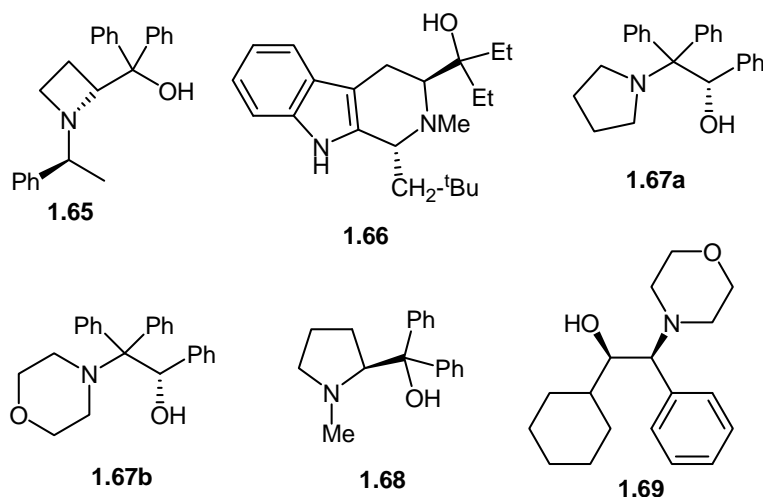


O ligando **1.59**, derivado da efedrina, permitiu obter o (R)-1-fenilpropanol com um ee de 80%<sup>146</sup>. Soai et al<sup>123</sup>, sintetizaram vários ligandos derivados da norefedrina, com diferentes grupos alquila substituintes no nitrogénio, tendo verificado que o ee obtido na alquilação do nonanal apresenta um máximo para o ligando **1.60** (87 % ee), com uma cadeia alquílica de quatro carbonos. Com o ligando **1.61**, derivado da (1R)-fenchona<sup>143</sup>, foi possível obter um ee de 93% na alquilação do benzaldeído com dietilzinco.

Os aminoácidos constituem uma fonte privilegiada para a síntese de β-aminoálcoois com as mais diversificadas estruturas. Encontra-se na literatura referência à utilização de ligandos quirais deste tipo derivados da L-fenilalanina<sup>147-149</sup>, (S)-leucina<sup>150</sup>, (S)-tirosina<sup>151</sup>, (S)-serina<sup>152</sup>, etc.

Da et al.<sup>147</sup>, sintetizaram vários ligandos derivados da L-fenilalanina, com diferentes substituintes no carbono do hidroxilo, **1.62**, tendo verificado que os melhores ee eram obtidos quando os substituintes eram grupos etilo. Este ligando foi utilizado na alquilação de vários aldeídos proquirais, com ee até 97%. O ligando **1.63**, um derivado da (S)-leucina<sup>150</sup>, mostrou-se muito eficiente na alquilação de aldeídos aromáticos e alifáticos com ee até 97%.

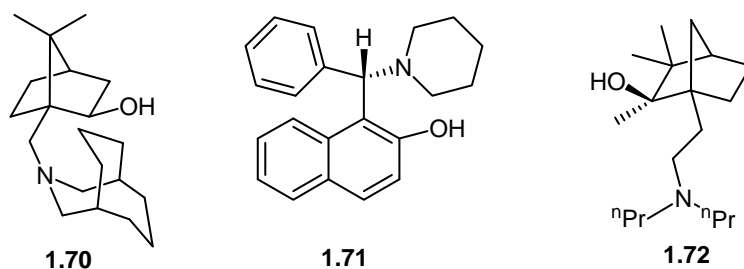
Para além dos compostos já citados, encontram-se publicados muitos outros exemplos de ligandos do tipo  $\beta$ -aminoálcool, derivados ou não de produtos naturais, que apresentam elevados ee na alquilação de aldeídos. Assim, o ligando **1.64**, uma oxazolina<sup>153</sup>, apresenta um ee >99% na alquilação de vários aldeídos aromáticos. O ligando **1.65**<sup>154</sup>, em que o nitrogénio é terciário e se encontra num anel de 4 membros, o que lhe confere uma elevada rigidez conformacional, conduz à obtenção de ee muito elevados para aldeídos aromáticos e alifáticos (95% para o benzaldeído e 97% para o ciclo-hexilcarboxaldeído). É de salientar que uma das características comum a vários ligandos que apresentam ee elevados é o facto de a amina ser terciária e se encontrar em anéis, quase sempre de cinco e seis membros. Como exemplos podemos citar os ligandos **1.66**<sup>155</sup> (ee até 99,5% na alquilação de vários aldeídos), o ligando **1.67a** e **1.67b**<sup>156</sup> (ee de 97% na alquilação de benzaldeído), **1.68**<sup>157,158</sup> (ee de 92,6% para o benzaldeído) e o ligando **1.69** (com ee de 99% para o benzaldeído).



Também se encontra na literatura referência à utilização de ligandos do tipo 1,3-aminoálcool<sup>24,25,159-161</sup> e 1,4-aminoálcool<sup>162,163</sup>, o que conduz à formação de quelatos de zinco de 6 e 7 membros, mais flexíveis. Neste caso a rigidez do aminoálcool quiral assume especial importância, por forma a limitar a liberdade conformacional das espécies

catalíticas, particularmente em torno dos átomos de oxigénio e nitrogénio<sup>163</sup>. Não surpreende, portanto, que compostos quirais de estrutura bicíclica, como o norbornano<sup>29</sup> o isoborneol<sup>164,165</sup> e a cânfora<sup>166-169</sup>, que apresentam uma elevada rigidez imposta pelo sistema de anéis fundidos, tenham sido os precursores de eleição para a síntese destes ligandos.

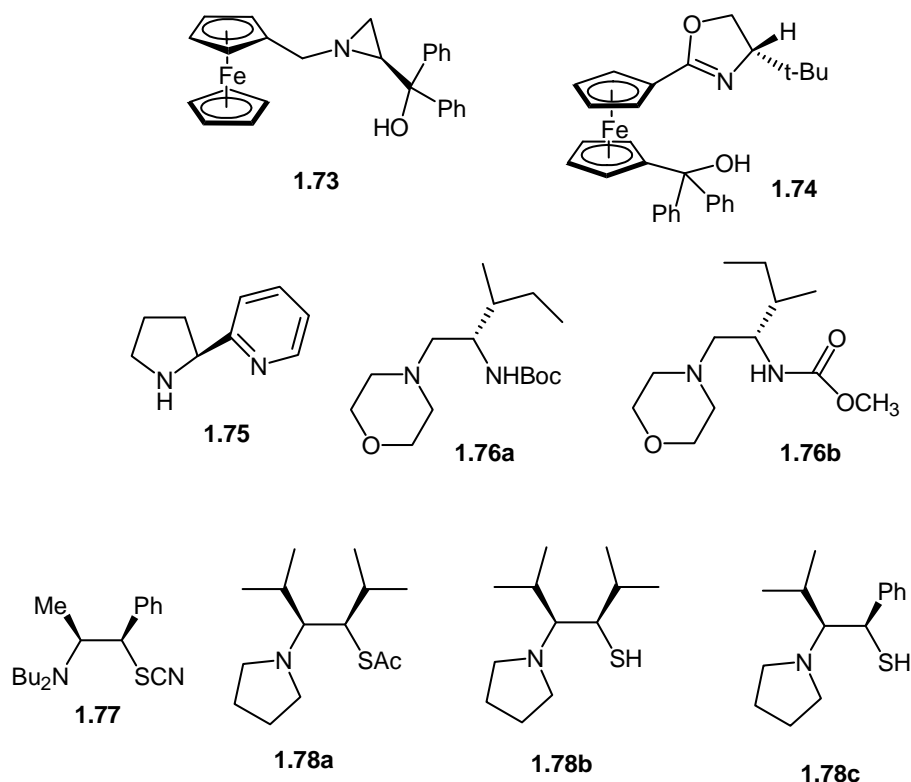
A título de exemplo apresentam-se os ligandos **1.70**<sup>165</sup> (ee 94% na alquilação do benzaldeído) e **1.71**<sup>160</sup> (ee até 99% na alquilação de vários aldeídos aromático) do tipo 1,3-aminoálcool e o ligando **1.72**<sup>166</sup> (ee de 95% para o benzaldeído), um 1,4-aminoálcool.



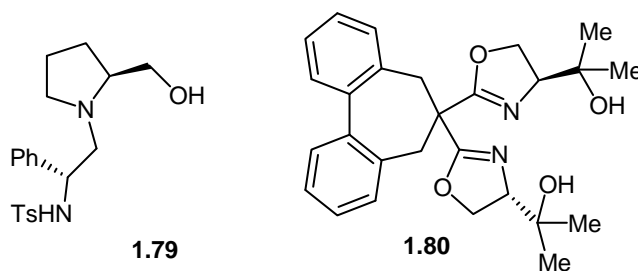
Ligandos do tipo aminoálcool contendo ferroceno na sua estrutura base, encontram-se referenciados em várias publicações<sup>30,170-173</sup> e em alguns casos catalisam eficientemente a alquilação de vários aldeídos. O ligando **1.73**, um aziridinoálcool, derivado do ferroceno<sup>16</sup>, permitiu obter álcoois secundários quirais com ee até 98,8%. Também o ligando **1.74**<sup>174</sup>, se mostrou eficiente na alquilação de vários aldeídos aromáticos com ee até 96%.

Ligandos do tipo diamina<sup>175,176</sup> ou derivados são menos utilizados em alquilação de aldeídos com dialquilzincos, na ausência de titânio, embora existam alguns exemplos publicados com ee muito elevados. Por exemplo a (*S*)-2-(2'-pirrolidinil)piridina (**1.75**) catalisa a adição de dietilzinc a aldeídos aromáticos com ee até 100%<sup>177</sup>. Surgiu recentemente um trabalho em que se utilizam aminocarbamatos e aminoamidas na alquilação de vários aldeídos tendo-se verificado que os ligandos **1.76a** e **1.76b**, dois aminocarbamatos, apresentam ee de 99% na alquilação do ciclo-hexilcarboxaldeído<sup>178</sup>.

Compostos quirais de nitrogénio e enxofre também são utilizados nestas reacções catalíticas<sup>179-181</sup>. O ligando **1.77**<sup>182</sup> permitiu obter o (*R*)-1-fenilpropanol com um ee de 96%. Os ligandos **1.78a**, **1.78b** e **1.78c**<sup>20</sup> mostraram-se extremamente eficientes na alquilação do benzaldeído (ee superiores a 99,5%), assim como em outros aldeídos aromáticos e alifáticos (ee superiores a 90.6%).



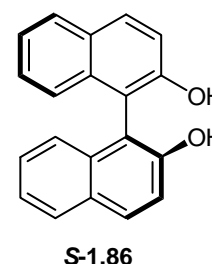
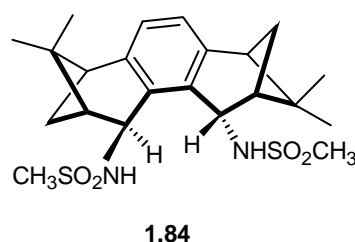
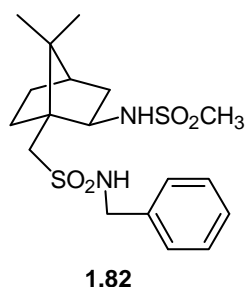
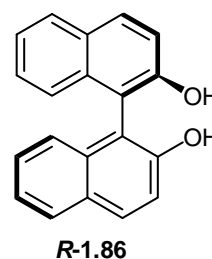
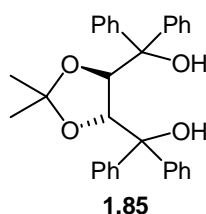
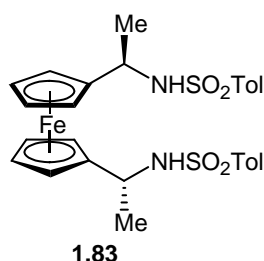
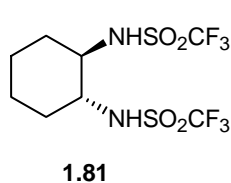
Para além das classes de ligandos quirais atrás mencionadas, existem pelo menos mais duas que merecem referência pelo número de publicações de que são alvo: os ligandos tridentados<sup>183,184</sup> e tetradentados<sup>185-187</sup>.



Mao et al.<sup>188</sup> sugerem que o ligando **1.79**, do tipo sulfonamida-aminoálcool, se liga ao Zn de uma forma tridentada, em que o nitrogénio da sulfonamida serve como um outro local de coordenação mais fraco (por ser um dador pobre). Esta coordenação tridentada reduz, provavelmente, o número de estados de transição, aumentando a sua eficiência na transferência de quiralidade. De facto, este ligando apresenta ee superiores a 99% quer para o benzaldeído, quer para alguns aldeídos alifáticos (isobutilaldeído e ciclohexilcarboxaldeído). O ligando **1.80**, tetradentado, do tipo bis(oxazolinona)<sup>189</sup>, apresenta ee até 96% na alquilação de vários aldeídos aromáticos.



O facto de nas alquilações com dietilzinc, o complexo de zinco actuar simultaneamente como um ácido de Lewis, activando o grupo carbonilo, e como base, transferindo o grupo alquilo, introduziu a ideia de que se poderiam utilizar ácidos de Lewis quirais para a activação dos grupos carbonilo, como as oxazaborolidinas e os complexos de titânio<sup>190</sup>. No caso dos derivados do titânio, os ligandos bidentados, como os dióis, as dissulfonamidas, as hidroxissulfonamidas, etc., e os respectivos ligandos tetradentados têm sido utilizados com sucesso na adição catalítica enantioselectiva de dialquilzincos a aldeídos.

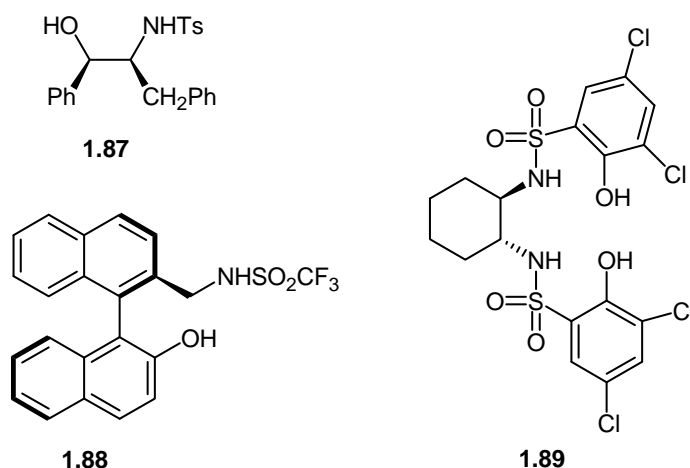


Ohno et al.<sup>191,192</sup>, desenvolveram uma alquilação assimétrica utilizando uma dissulfonamida quiral **1.81**, com simetria  $C_2$ , baseada no conceito de que a coordenação de um ligando quiral sacador de electrões a um ácido de Lewis,  $Ti(O^iPr)_4$ , aumentaria a actividade catalítica. De facto a acidez das dissulfonamidas quirais permite aumentar a acidez do titânio, ao mesmo tempo que cria um ambiente quiral. Esta dissulfonamida permitiu obter um ee de 98% na alquilação do benzaldeído e de 99% na alquilação do *n*-pentilaldeído. Uma outra dissulfonamida **1.82**, de estrutura bicíclica, embora apresente ee baixos na alquilação de aldeídos aromáticos, mostrou-se bastante eficiente na alquilação de substratos alifáticos, com ee até 96%<sup>193</sup>. O ligando **1.83**, uma dissulfonamida derivada do ferroceno, permite obter álcoois secundários aromáticos com ee até 100%<sup>194</sup>. Um outro ligando deste tipo, derivado da (+)-verberona **1.84**<sup>195</sup>, apresenta ee até 98% para aldeídos aromáticos e até 96% para alifáticos.

Seebach et al.<sup>196-198</sup>, utilizaram vários dióis quirais, derivados do ácido tartárico, para a alquilação de vários aldeídos com dietilzinc e titânio. Com o ligando **1.85**

(TADDOL) obtiveram álcoois quirais com ee até 99%. O BINOL **1.86** e outros dióis com esta estrutura base<sup>199-201</sup>, tem sido objecto de inúmeras publicações em que são utilizados como ligandos na alquilação de aldeídos, com ee bastante elevados. Este ligando possui a vantagem de ser facilmente sintetizado e de se encontrarem acessíveis os dois enantiómeros.

Uma outra classe de ligandos que apresenta ee elevados nesta reacção são as hidroxissulfonamidas. O ligando **1.87**, é muito eficiente na redução de aldeídos aromáticos com ee superior a 99% na redução do benzaldeído<sup>202</sup>. O ligando **1.88**, uma hidroxissulfonamida derivada do BINOL<sup>203</sup>, revelou-se excelente na alquilação de substratos quer aromáticos, quer alifáticos (ee de 99% para benzaldeído e de 98 e 99% para o hexanal e ciclo-hexilcarboxaldeído, respectivamente).



Os ligandos tetradentados utilizados em alquilações com titânio, apresentam estruturas diversificadas, do tipo bis(N,O)<sup>204-207</sup>; bis(O,O)<sup>208</sup> e bis (N,N)<sup>209</sup>. Os mais utilizados são do tipo bis(hidroxissulfonamida)<sup>210-212</sup>. O ligando **1.89**, uma bis(hidroxissulfonamida), derivada do 1,2-diaminociclo-hexano, apresenta ee até 99% na alquilação de aldeídos aromáticos e de 95% na redução do ciclo-hexilcarboxaldeído<sup>213,214</sup>. Em relação aos ligandos tridentados, são poucas as referências na literatura à sua utilização em complexos de titânio<sup>215,216</sup>.

Tal como na redução assimétrica de cetonas, também na alquilação têm surgido exemplos da imobilização de catalisadores quirais em vários suportes, a fim de permitir a sua recuperação e reutilização. Os polímeros mais utilizados são os derivados do poliestireno<sup>217,218</sup>, nomeadamente a resina de Merrifield<sup>219,220</sup> e o poli(aminometilostireno) reticulado<sup>221,222</sup>. Anayanwu et al.<sup>223</sup>, referem a utilização de complexos de um ligando do tipo Salen imobilizado num polímero solúvel (polietilenoglicol), com diferentes espaçadores,

na alquilação de vários aldeídos com ee até 82%. Este catalisador pode ser reutilizado, mantendo as vantagens da catálise em fase homogénea. Em relação aos suportes inorgânicos encontramos referência à utilização de silicatos<sup>224,225</sup> e de sílica<sup>226,227</sup> como suportes.

#### 1.5.4 - Substratos em Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos

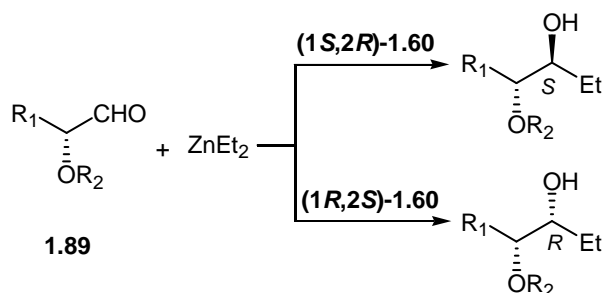
Na alquilação enantiosselectiva de aldeídos o benzaldeído é o substrato modelo e são muitos os ligandos com os quais se conseguem obter ee elevados, como referimos anteriormente. Para além do benzaldeído são muitos os aldeídos aromáticos estudados em reacções de alquilação, quer com substituintes dadores quer sacadores de electrões.

Genericamente, a adição de dietilzinco a aldeídos com grupos sacadores de electrões na posição *para* do anel aromático, tende a dar ee mais elevados do que a adição a aldeídos com grupos dadores de electrões<sup>20,150,153,188</sup>. Este aumento de enantiosselectividade sabe-se ser devido a efeitos electrónicos, embora a sua origem não se encontre ainda esclarecida<sup>228</sup>. Também, por norma, no caso de substituintes dadores de electrões, são obtidas melhores enantiosselectividades com *para*-substituintes no anel aromático do aldeído do que com os correspondentes *orto*- ou *meta*-substituintes<sup>153,189</sup>.

Os aldeídos aromáticos conduzem quase sempre a melhores ee do que os alifáticos, porque nos últimos a diferença de energia entre os vários estados de transição é usualmente menor, por ser menor a interacção estérea entre o substrato e os substituintes do ligando. Este facto pode ser colmatado pela modelação da geometria do ligando, de modo a favorecer claramente a aproximação do aldeído por apenas uma das faces<sup>229</sup>. Embora com a maioria dos ligandos os substratos alifáticos apresentem ee baixos, existem alguns capazes de catalisar eficientemente a sua alquilação, com ee bastante elevados, como fomos referindo no subcapítulo anterior. De salientar os ligandos **1.75** e **1.76** com ee de 99% na alquilação do ciclohexilcarboxaldeído, o **1.79** com ee superiores a 99% na alquilação do isobutilaldeído e ciclohexilcarboxaldeído, o **1.81** com ee de 99% para o pentilaldeído e o ligando **1.88** com ee de 98% para o hexanal.

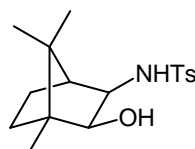
Além dos aldeídos acima referidos, também se encontra descrita a alquilação de alcoialdeídos<sup>230</sup>. O ligando **1.60**<sup>231</sup> e o seu enantiómero catalisam a adição de dietilzinco a substratos do tipo **1.89**, com boa diastereoselectividade, sendo a configuração dos produtos quirais controlada pelo ligando quiral e não pelo centro quiral adjacente ao grupo

carbonilo dos substratos (Esquema 9). Este ligando foi também utilizado na alquilação de ceto-aldeídos<sup>232</sup>.



**Esquema 9**

Uma outra estratégia para a obtenção de álcoois secundários quirais de estrutura diversificada passa pela adição de outros reagentes de zinco, que não dialquilzincos, a aldeídos. Poder-se-á utilizar outros composto de zinco, como por exemplo o difenilzinco<sup>233</sup>, ou modificar os reagentes de dialquilzinco, criando um composto de zinco assimétrico. Como nas alquilações apenas um dos grupos é transferido, o mais reactivo será o agente alquilante. Como exemplos destacam-se as adições de compostos de zinco contendo grupos alquenilo e alquinilo a aldeídos. A adição de grupos alquenilo permite obter álcoois alílicos que são intermediários importantes na síntese de produtos naturais e de compostos biologicamente activos.



**1.90**

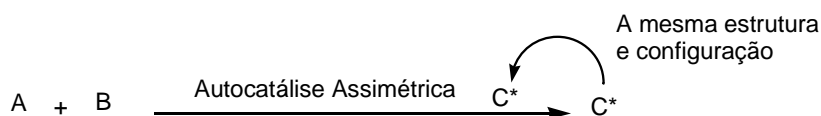
Por exemplo, Tseng et al.<sup>234</sup> utilizaram os ligandos **1.78b** e **1.78c** na alquenação de vários aldeídos com ee até 99,5%. Álcoois propagílicos secundários quirais, são precursores de produtos naturais e de composto farmacêuticos e podem ser obtidos por alquinação de aldeídos. Os ligandos derivados do BINOL têm sido os mais utilizados para esta reacção<sup>235-237</sup>. Recentemente Xu et al.<sup>27</sup>, referem a utilização do ligando **1.90** na alquinação de vários aldeídos aromáticos com ee até 97%.

Além dos substratos já aqui referidos, existe ainda uma outra classe que merece referência especial pelo facto de o seu produto de alquilação assimétrica actuar com

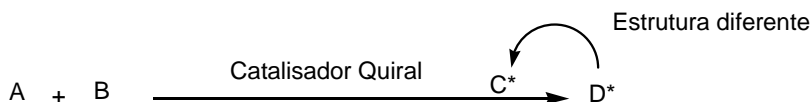
catalisador na sua própria produção, num processo que é designado por autocatálise assimétrica (Esquema 10).

Este método de síntese é recente e apresenta diversas vantagens em relação às reacções assimétricas convencionais, como sejam: um número de ciclos quase infinito; o catalisador quiral encontrar-se quase permanentemente activo, sem deterioração; e também o facto de não ser necessário efectuar a separação do catalisador e do produto no fim da reacção<sup>114</sup>.

#### Reacções Assimétricas de Autocatálise



#### Reacções Assimétricas Convencionais

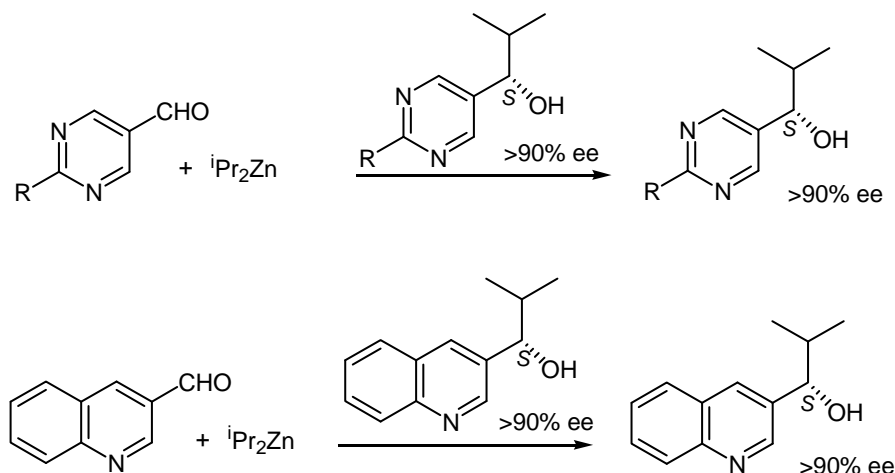


### Esquema 10

Este fenómeno de autoamplificação quiral tem atraído o interesse científico pelo facto de poder servir como modelo para explicar a origem da homoquiralidade das biomoléculas<sup>238</sup>. O primeiro exemplo desta reacção deve-se a um trabalho pioneiro de Soai et al.<sup>239</sup>. Estes autores verificaram que na alquilação assimétrica de 3-carbaldeído-piridina com reagentes de dialquilzinco, o 3-piridilalcanol funciona como um autocatalisador desta reacção, gerando o 3-piridilalcanol com a mesma configuração do catalisador.

Em 1996, Soai et al.<sup>240,241</sup>, obtiveram ee superiores a 90% na autocatálise enantiosselectiva com isopropilzinco de 5-carbaldeído-pirimidina e de 3-carbaldeído-quinolina, utilizando 0,2 equivalentes dos respectivos álcoois quirais (Esquema 11). Mais recentemente, este autor e colaboradores<sup>242</sup> referem a possibilidade de se obterem pirimidilalcanóis enantiomericamente enriquecidos com configurações *R* ou *S*, a partir de 5-carbaldeído-pirimidina, utilizando uma mistura racémica do álcool como catalisador. Estatisticamente, mesmo uma mistura racémica possui um pequeno excesso de um dos

enantiômeros, que foi calculado como 0,21%, sendo este responsável por este fenômeno de auto-amplificação quiral.



**Esquema 11**

## 1.6 - Referências

- (1) Kagan, H. B. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. I, p 9-27.
- (2) Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*; American Chemical Society: Washington, 1976.
- (3) Doering, W.; Young, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 631.
- (4) Jackman, L. M.; Mills, J. A.; Shannon, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4814-4815.
- (5) Mosher, H. S.; Combe, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3994-3999.
- (6) Mosher, H. S.; Combe, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4991-4994.
- (7) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5851-4859.
- (8) Osborn, J. A.; Jardine, F. S.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc.* **1966**, 1711-1732.
- (9) Horner, L.; Siegel, H.; Buthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.

- (10) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445-1146.
- (11) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481.
- (12) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.
- (13) Lin, G. Q.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001.
- (14) Whyman, R. *Applied Organometallic Chemistry and Catalysis*; Oxford University Press: Oxford, 2001.
- (15) Proctor, G. *Stereoselectivity in Organic Synthesis*; Oxford University Press: Oxford, 1998.
- (16) Wang, M. C.; Liu, L. T.; Zhang, J. S.; Shi, Y. Y.; Wang, D. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3853-3859.
- (17) Han, Z.; Da, C.; Xu, Z.; Ni, M.; Wang, R. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, *236*, 32-37.
- (18) Wang, W.; Wang, J.; Li, H.; Liao, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7235-7238.
- (19) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Hibino, K.; Shoji, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5966-5973.
- (20) Tseng, S. L.; Yang, T. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3375-3380.
- (21) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92-138.
- (22) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Philips, A. M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1820-1829.
- (23) Kotian, P. L.; Chand, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3327-3330.
- (24) Huang, H.; Zheng, Z.; Chen, H.; Bai, C.; Wang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1285-1289.
- (25) Huang, H.; Chen, H.; Hu, X.; Bai, C.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 297-304.
- (26) Domingos, J. L. O.; Lima, E. C.; Dias, A. G.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2313-2314.
- (27) Xu, Z.; Chen, C.; Xu, J.; Miao, M.; Yan, W.; Wang, R. *Organic Letters* **2004**, *6*, 1193-1195.
- (28) Steiner, D.; Sethofer, S. G.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1477-1483.
- (29) Martínez, A. G.; Vilar, E.T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Maroto, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 30055-3064.

- (30) Vilaplana, M. J.; Molina, P.; Arques, A.; Andrés, C.; Pedroso, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 5-8.
- (31) Mao, J.; Wan, B.; Wu, F.; Lu, S. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, *237*, 126-131.
- (32) Bastin, S.; Brocard, J.; Péliniski, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7303-7307.
- (33) Zhu, H. J.; Jiang, J. X.; Saebo, S.; Pittman Jr., C. U. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 261-267.
- (34) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49-69.
- (35) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.
- (36) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3069.
- (37) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
- (38) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.
- (39) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675-2676.
- (40) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417-10418.
- (41) Bothner-By, A. A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 846.
- (42) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231.
- (43) Berenguer, R.; Garcia, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 165-168.
- (44) Xu, J.; Wei, T.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10146-10151.
- (45) Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045-2061.
- (46) Leitner, W.; Brown, J. M.; Brunner, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 152-159.
- (47) Petra, D. G. I.; Kamer, P. C. J.; Spek, A. I.; Schoemaker, H. E.; Leeuwan, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3010-3017.
- (48) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
- (49) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.
- (50) Alonso, D. A.; Nordin, S. J. M.; Roth, P.; Tarnai, T.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3116-3122.



- (51) Evans, D. A.; Nelson, S.G.; Gagné, M. R.; Muci, A. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800-9801.
- (52) Gladiali, S., Pinna, L.; Delogu, G.; De Martin, S.; Zassinovich, G., Mestroni, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 635-648.
- (53) Thorpe, T.; Blacker, J.; Brown, S. M.; Bubert, C.; Crosby, J.; Fitzjohn, S.; Muxworthy, J. P.; Willians, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4041-4043.
- (54) Ajjou, A. N.; Pinet, J. L. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2004**, *214*, 203-206.
- (55) Faller, J. W.; Lavoie, A. R.; *Organic Letters* **2001**, *3*, 3703-3706.
- (56) Cross, D. J.; Houson, I.; Kawamoto, M.; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 843-846.
- (57) Chowdhury, R. L.; Backvall, J. E.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1063-1064.
- (58) Backvall, J. E. *J. Organometal. Chem.* **2002**, *652*, 105-111.
- (59) Martínez, R.; Brand, G. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3683-3686.
- (60) Sortais, J. B.; Ritleng, V.; Voelklin, A.; Holuigue, A.; Smail, H.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Verzijl, G. K. M.; Boogers, J. A. F.; Vries, A. H. M.; Vries, J. G.; Pfeffer, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1247-1250.
- (61) McManus, H. A.; Barry, S. M.; Andersson, P. G.; Guiry, P.J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3405-3416.
- (62) Ohta, T.; Nakahara, S.; Shigemura, Y.; Hattori, K.; Furukawa, I. *Appl. Organometal. Chem.* **2001**, *15*, 699-709.
- (63) Marson, C. M.; Schwarz, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8999-9003.
- (64) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599-2660.
- (65) Shiner, V. J.; Whittaker, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 394-398.
- (66) Moulton, W. N.; Van Atta, R. E. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 290-292.
- (67) Haack, K. J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285-288.
- (68) Alonso, D. A.; Brandt, P.; Nordin, S. J. M.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9580-9588.
- (69) Petra, D. G. I.; Reek, J. N. H.; Handgraf, J. W.; Meijer, E. J.; Dierkes, P.; Kamer, P. C. J.; Brussee, J.; Schoemaker, H. E.; Leeuwan, P. W. N. M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2818-2829.
- (70) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466-1478.

- (71) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944.
- (72) Aranyos, A.; Csajernyk, G.; Szabó, K.; Backvall, J. E. *Chem. Commun.* **1999**, 351-352.
- (73) Petra, D. G. I.; Kamer, P. C. J.; Leeuwan, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Loon, A. M.; Vries, J.G.; Schoemaker, H. E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2335-2341.
- (74) Yamakawa, M.; Yamada, I.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818-2821.
- (75) Wills, M.; Palmer, M.; Smith, A.; Kenny, J.; Walsgrove, T. *Molecules* **2002**, *5*, 4-18.
- (76) Brandt, P.; Roth, P.; Andersson, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4885-4890.
- (77) Barbaro, P.; Bianchini, C.; Togni, A. *Organometallics* **1997**, *16*, 30043014.
- (78) Langer, T.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381-1384.
- (79) Sammakia, T.; Strangeland, E.L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6104-6105.
- (80) Gao, J. X.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Organometallics* **1996**, *15*, 1087-1089.
- (81) Jiang, Y.; Jiang, Q.; Zhu, G.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 215-218.
- (82) Dai, H.; Hu, X.; Chen, H.; Bai, C.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1467-1472.
- (83) Ohkuma, T.; Hattori, T.; Ooka, H.; Inoue, T.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2681-2683.
- (84) Ohkuma, T.; Ishii, D.; Takeno, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510-6511.
- (85) Botteghi, C.; Chelucci, G.; Chessa, G.; Delogu, G.; Gladiali, S.; Soccolini, F. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *304*, 217-225.
- (86) Krasik, P.; Alper, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4347-4354.
- (87) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.
- (88) Puntener, K.; Schwink, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8165-8168.
- (89) Schwink, L.; Ireland, T.; Puntener, K.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1143-1163.
- (90) Aitali, M.; Allaoud, S.; Karim, A.; Meliet, C.; Mortreux, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1367-1374.
- (91) Zhou, Y. B.; Tang, F. Y.; Xu, H. D.; Wu, X. Y.; Ma, J. A.; Zhou, Q. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 469-473.

- (92) Kriis, K.; Kanger, T.; Muurisepp, A. M.; Lopp, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2271-2275.
- (93) Touchard, F.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3319-3326.
- (94) Touchard, F.; Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2275-2278.
- (95) Harfouche, J.; Héroult, D.; Tommasino, M. L.; Pellet-Rostaing, S.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3413-3418.
- (96) Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1996**, 233-234.
- (97) Palmer, M.; Walsgrove, T.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5226-5228.
- (98) Hayes, A.; Clarkson, G.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2079-2084.
- (99) Frost, C. G.; Mendonça, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1845-1848.
- (100) Brethon, A.; Moreau, J. J. E.; Man, M. W. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 495-502.
- (101) Brunner, H.; Henning, F.; Weber, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 37-42.
- (102) Debono, N.; Besson, M.; Pinel, C.; Djakovitch, L.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2235-2238.
- (103) Karamé, I.; Jahjah, M.; Messaoudi, A.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1569-1581.
- (104) Itsuno, S.; Tsuji, A.; Takahashi, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3825-3828.
- (105) Liu, P. N.; Gu, P. M.; Wang, F.; Tu, Y.Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 165-168.
- (106) Li, X.; Chen, W.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 951-953.
- (107) Bastin, S.; Eaves, R. J.; Edwards, C. W.; Ichihara, O.; Whittaker, M.; Wills, M.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5405-5412.
- (108) Ohkuma, T.; Noyori, R. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. I, p 200-265.
- (109) De Martin, S.; Zassinovich, G.; Mestroni, G. *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *174*, 9-11.
- (110) Matsumura, K.; Hashigushi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739.
- (111) Cossy, J.; Eustache, F.; Dalko, P. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5005-5007.

- (112) Evaraere, K.; Franceschini, N.; Mortreux, A.; Carpentier, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2569-2571.
- (113) Sterk, D.; Stephan, M. S.; Mohar, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 535-537.
- (114) Soai, K.; Shibata, T. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. II, p 911-922.
- (115) Seto, K.; Shimojitosho, H.; Imazaki, H.; Matsubara, H.; Takahashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1020-1025.
- (116) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Susuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455-1460.
- (117) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 833-856.
- (118) Pu, L.; Yu, H. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824.
- (119) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Koyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036.
- (120) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335.
- (121) Itasuno, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4140-4142.
- (122) Corey, E.J.; Yuen, P. W.; Hannon, F. J.; Wierda, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 784-786.
- (123) Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264-4268.
- (124) Vásquez, J.; Pericàs, M. A.; Maseras, F.; Lledós, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7303-7309.
- (125) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128-133.
- (126) Rasmussen, T.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2464-2465.
- (127) Rasmussen, T.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5130-5138.
- (128) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773-8776.
- (129) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807-832.
- (130) Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657-1660.
- (131) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320-1367.
- (132) Davis, T. J.; Balsells, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 699-702.
- (133) Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336-10348.
- (134) Wu, K. H.; Gau, H. M. *Organometallics* **2003**, *22*, 5193-5200.
- (135) Wu, K. H.; Gau, H. M. *Organometallics* **2004**, *23*, 580-588.
- (136) Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Martínez-Ruiz, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1457-1460.

- (137) Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998-9006.
- (138) Superchi, S.; Mecco, T.; Giorgio, E.; Rosini, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1235-1239.
- (139) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823-2824.
- (140) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072.
- (141) Wolf, C.; Hawes, P. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2727-2729.
- (142) Dimitrov, V.; Dobrikov, G.; Genovi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1323-1329.
- (143) Martínez, C.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Martínez-Ruiz, P.; Villas, P. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1-4.
- (144) Bauer, T.; Gajewiak, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9163-9170.
- (145) Bauer, T.; Tarasiuk, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 687-689.
- (146) Chaloner, P. A.; Perera, S. A. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3013-3014.
- (147) Da, C.; Han, Z.; Ni, M.; Yang, F.; Liu, D.; Zhou, Y.; Wang, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 659-665.
- (148) Xu, Q.; Yang, H.; Pan, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 945-951.
- (149) Ionescu, R. D.; Blom, A.; Frejd, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2369-2380.
- (150) Kawanami, Y.; Mitsuie, T.; Miki, M.; Sakamoto, T.; Nishitani, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 175-178.
- (151) Wolf, C.; Francis, C. J.; Hawes, P. A.; Shah, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1733-1741.
- (152) Jones, G.; Richards, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 653-664.
- (153) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291-3295.
- (154) Hermsen, P. J.; Cremers, J. G. O.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4243-4245.
- (155) Zhu, H. J.; Zhao, B. T.; Zuo, G. Y.; Pittman Jr., C. U.; Dai, W. M.; Hao, X. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2613-2619.
- (156) Reddy, K. S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3969-3974.
- (157) Zhao, G.; Li, X. G.; Wang, X. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399-403.
- (158) Nugent, W. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2133-2136.

- (159) Panev, S.; Linden, A.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1313-1321.
- (160) Lu, J.; Xu, X.; Wang, C.; He, J.; Hu, Y.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8367-8369.
- (161) Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2417-2426.
- (162) Scarpi, D.; Galbo, F. L.; Occhiato, E. G.; Guarna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1319-1324.
- (163) Martínez, A. G.; Vilar, E.T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Maroto, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 753-756.
- (164) Martínez, A. G.; Vilar, E.T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Maroto, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1959-1963.
- (165) Hari, Y.; Aoyama, T. *Synthesis* **2005**, *4*, 583-587.
- (166) Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4127-4136.
- (167) Hanyu, N.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4587-4590.
- (168) Nevalainen, M.; Nevalainen, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1771-1777.
- (169) Xu, Q.; Wang, G.; Pan, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 381-385.
- (170) Arroyo, N.; Haslinger, U.; Mereiter, K.; Widhalm, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4207-4219.
- (171) Bastin, S.; Agbossou-Niedercorn, F.; Brocard, J.; Péliniski, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2399-2408.
- (172) Bastin, S.; Ginj, M.; Brocard, J.; Péliniski, L.; Novogrocki, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1701-1708.
- (173) Faux, N.; Razafimahefa, D.; Picart-Goetgheluck, S.; Brocard, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1189-1197.
- (174) Li, M.; Yuan, K.; Li, Y. Y.; Cao, B. X.; Sun, J.; Hou, X. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3347-3352.
- (175) Brunel, J. M.; Constantieux, T.; Legrand, O.; Bouno, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2961-2964.
- (176) Saravanan, P.; Bisai, A.; Baktharaman, S.; Chandrasekhar, M.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4693-4706.

- (177) Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Soccolini, F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8993-9000.
- (178) Richmond, M. L.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7505-7508.
- (179) Braga, A. L.; Vargas, F.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335-2337.
- (180) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588-594.
- (181) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W.; Schneider, P. H. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, 47-50.
- (182) Jin, M. J.; Kim, Y. M.; Lee, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2695-2696.
- (183) Chergn, Y. J.; Fang, J. M.; Lu, T. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3207-3212.
- (184) Goanvic, D. L.; Holler, M.; Pale, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 119-121.
- (185) Cobb, A. J. A.; Marson, C. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1547-1550.
- (186) Shi, M.; Wang, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2161-2166.
- (187) Fonseca, M. H.; Eibler, E.; Zabel, M.; Konig, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1989-1994.
- (188) Mao, j.; Wan, B.; Wang, R.; Wu, F.; Lu, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9123-9127.
- (189) Fu, B.; Du, D. M.; Wang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 119-126.
- (190) Ramón, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2479-2496.
- (191) Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657-1660.
- (192) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691-5700.
- (193) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1629-1644.
- (194) Kim, T. J.; Lee, H. Y.; Ryu, E. S.; Park, D. K.; Cho, C. S.; Shim, S. C.; Jeong, J. H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *649*, 258-267.
- (195) Paquette, L. A.; Zhou, R. *J. Org. Chem* **1999**, *64*, 7929-7934.
- (196) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99-101.
- (197) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1321-1323.
- (198) Seebach, D.; Plattner, D. A.; Beck, A K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D.; Petter, W. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2171-2208.
- (199) Zhang, F. Y.; Yip, C. W.; Cao, R.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 585-589.
- (200) Shen, X.; Guo, H.; Ding, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4321-4327.

- (201) Kostova, K.; Genov, M.; Philipova, I.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3253-3256.
- (202) You, J. S.; Shao, M. Y.; Gau, H. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2971-2975.
- (203) Kang, S. W.; Ko, D. H.; Kim, K. H.; Ha, D. C. *Org. Lett.* **2003**, 4517-4519.
- (204) Chen, Y.; Yang, L.; Li, Y.; Zhou, Z.; Lam, K.; Chan, A. S. C.; Kwong, H. *Chirality* **2000**, *12*, 510-510.
- (205) Kodoma, H.; Ito, J.; Nagaki, A.; Ohto, T.; Furukawa, I. *Appl. Organometal. Chem.* **2000**, *14*, 709-714.
- (206) Chen, Y. J.; Lin, R. X.; Chen, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3561-3571.
- (207) Blay, G.; Fernández, I.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1207-1213.
- (208) Harada, T.; Kanda, K.; Hiraoka, Y.; Marutani, Y.; Nakatsugawa, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3879-3883.
- (209) Pastor, I. M.; Adolffson, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1743-1746.
- (210) Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1573-1579.
- (211) Bauer, T.; Gajewiak, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10009-10012.
- (212) Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1103-1114.
- (213) Zhang, X.; Guo, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4947-4950.
- (214) Qiu, J.; Guo, C.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2665-2668.
- (215) Lake, F.; Moberg, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 755-760.
- (216) Mao, J.; Wan, B.; Zhang, Z.; Wang, R.; Wu, F.; Lu, S. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, *225*, 33-37.
- (217) Lipshutz, B. H.; Shin, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9515-9521.
- (218) Jayaprakash, D.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2589-2595.
- (219) Burguete, M. I.; Collado, M.; García-Verdugo, E.; Vicent, M. J.; Luis, S. V.; Keyserling, N. G.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1797-1804.
- (220) Lesma, G.; Danieli, B.; Passarelle, D.; Sacchetti, A.; Silvani, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2453-2458.
- (221) Yang, X.; Su, W.; Liu, D.; Wang, H.; Shen, J.; Da, C.; Wang, R.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3511-3516.
- (222) Yang, X.; Sheng, J. H.; Da, C. S.; Wang, H. S.; Su, W.; Wang, R.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 295-296.



- (223) Anyanwu, U. K.; Venkataraman *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6445-6448.
- (224) Abramson, S.; Laspéras, M.; Chiche, B. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2001**, *165*, 231-242.
- (225) Abramson, S.; Laspéras, M.; Brunel, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 357-367.
- (226) Heckel, A.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 163-165.
- (227) Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Serrano, J.; Pericàs, M. A.; Solá, L.; Castellnou, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4333-4335.
- (228) Zhang, H.; Xue, F.; Mak, T. C. W.; Chan, K. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8002-8003.
- (229) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3002-3005.
- (230) Soai, K.; Hatanaka, T.; Yamashita, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 927-929.
- (231) Soai, K.; Shimada, C.; Takeuchi, M.; Itabashi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 567-568.
- (232) Watanabe, M.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3125-3128.
- (233) Huang, W. S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222-4223.
- (234) Tseng, S.; Yang, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 773-782.
- (235) Moore, D.; Huang, W. S.; Xu, M. H.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8831-8834.
- (236) Li, Z. B.; Pu, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1065-1068.
- (237) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873-9886.
- (238) Buhse, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1055-1061.
- (239) Soai, K.; Niwa, S.; Hori, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 982-983.
- (240) Shibata, T.; Morioka, H.; Hayase, T.; Choji, K.; Soai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 471-472.
- (241) Shibata, T.; Choji, K.; Morioka, H.; Hayase, T.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 751-752.
- (242) Soai, K.; Sato, I.; Shibata, T.; Komiya, S.; Hayashi, M.; Matsueda, Y.; Imamura, H.; Hayase, T.; Morioka, V.; Tabira, V.; Yamamoto, J.; Kowata, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 185-188.

## CAPÍTULO 2

### Síntese de Ligandos Quirais

O trabalho que deu lugar a esta dissertação apresentava por objectivo sintetizar ligandos quirais que pudessem ser úteis em reacções de alquilação de aldeídos e de redução de cetonas proquirais. Para este efeito é mais cómodo partir de compostos que já possuem quiralidade definida e modificá-los por forma a construir estruturas diversificadas que possam ser úteis em catálise enantioselectiva. A fonte mais acessível de precursores quirais é sem dúvida os compostos naturais, que podem ser obtidos comercialmente na sua forma enantiomericamente pura. Assim, no decurso deste trabalho, partimos sempre de compostos de ocorrência natural, ou dos seus derivados, para a síntese dos nossos ligandos, sendo-lhes introduzidas diversas modificações estruturais susceptíveis de os dotar das funcionalidades requeridas. O nosso objectivo era obter ligandos com grupos amina, sulfonamida e hidroxilo que pudessem ser utilizados nas reacções de catálise que nos propúnhamos estudar.

Neste capítulo descreve-se a síntese dos ligandos por nós preparados, encontrando-se estes agrupados, regra geral, em função do composto base que lhes deu origem.

## 2.1 - Síntese de Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico

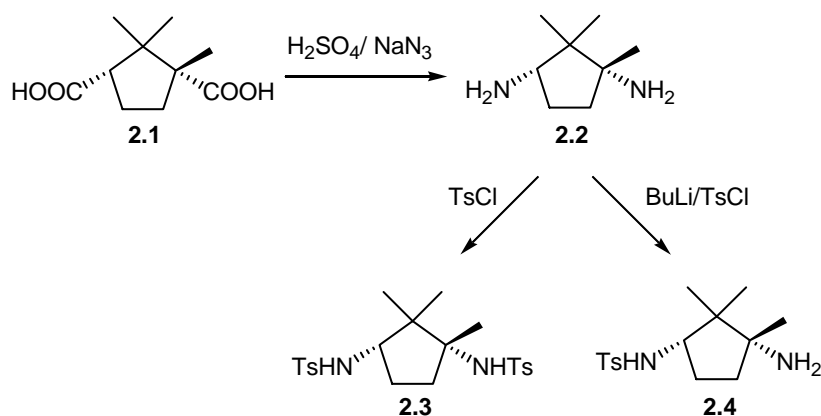
O ácido (+)-canfórico [ácido (1R,3S)-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-dicarboxílico] (**2.1**) foi isolado pela primeira vez por um químico francês, Vauquelin. Este químico isolou também o primeiro aminoácido a ser descoberto, a asparagina, bem como outros compostos de que são exemplos o ácido málico e a pectina.

O ácido (+)-canfórico pode ser obtido da cânfora por oxidação com ácido nítrico. Substitui a cânfora em algumas aplicações farmacêuticas uma vez que a sua toxicidade é baixa e pode ser usado em doses relativamente elevadas, até 4 g, sem efeitos muito perigosos. Este composto paralisa as terminações nervosas das glândulas sudoríferas, pelo que é útil no tratamento deste tipo de distúrbios. A sua solução alcoólica é utilizada como anti-séptico local de nariz e garganta.

Têm sido publicados numerosos trabalhos em que os derivados da cânfora são utilizados como auxiliares quirais em catálise enantioselectiva, nomeadamente em reacções de alquilação<sup>1-5</sup>, redução de cetonas<sup>6</sup> e sililcianação<sup>7</sup>.

Neste trabalho propusemo-nos sintetizar alguns ligandos derivados do ácido (+)-canfórico para utilizar em reacções de catálise enantioselectiva. Pareceu-nos interessante obter diaminas, aminosulfonamidas e dissulfonamidas derivadas deste composto.

Embora a diamina **2.2** já se encontre descrita e alguns dos seus derivados tenham sido utilizados em reacções de alquilação<sup>5</sup>, não é do nosso conhecimento que ela mesma, ou os seus novos derivados por nós sintetizados, tivessem sido utilizados em reacções de alquilação de aldeídos ou de redução de cetonas.



Esquema 2.1

O primeiro passo da sequência sintética, apresentada no Esquema 2.1, diz respeito à síntese da diamina **2.2**, a partir do ácido (+)-canfórico (**2.1**), por tratamento deste com azida de sódio e ácido sulfúrico, denominada por reacção de Schmidt. Urabe et al.<sup>5</sup> prepararam esta mesma diamina, mas remetem o seu método de síntese para um trabalho de Meinwald e Gassman<sup>8</sup>. Estes últimos sintetizaram uma amina estruturalmente semelhante à nossa, a partir do ácido carboxílico correspondente, utilizando uma mistura do reagente, ácido sulfúrico concentrado e clorofórmio, à qual era adicionada azida de sódio a 45-50 °C. Urabe et al. referem que para a preparação da diamina **2.2**, a reacção foi efectuada a 55-60 °C, durante 1h, pelo que efectuámos a nossa reacção a esta temperatura. Obtivemos o produto desejado, embora com um rendimento muito inferior ao descrito (14%), que era de 76%. Um aumento do tempo de reacção para 4h, não melhorou o rendimento obtido. Como estávamos a utilizar 3,5 equivalentes molar de azida decidimos aumentar um pouco a quantidade de azida de sódio para 4 equivalentes molar. De facto, o rendimento melhorou um pouco, 43%, mas estava ainda longe do descrito. Um segundo aumento da quantidade de azida de sódio, para 6 equivalentes molar, não conduziu a um rendimento mais elevado. Uma das hipóteses que poderia justificar o baixo rendimento era o facto de o ácido hidrazoico gerado *in situ*, não se estar a formar em quantidade suficiente, pelo que decidimos prepará-lo previamente e adicioná-lo à mistura reaccional. O rendimento obtido foi da ordem dos 40%, semelhante ao anterior, pelo que não parecia ser este o problema. Só mais tarde, quando tivemos acesso a um trabalho de Yang et al.<sup>7</sup>, publicado em 2001, e procedemos novamente à síntese deste composto, conforme ali descrito, é que conseguimos melhorar o rendimento desta síntese para 78%. Estes autores adicionam a azida de sódio a intervalos, mas referem que deixam a reacção prosseguir até que cesse a evolução de gás. Uma outra diferença na síntese reside no facto de o produto ser extraído com clorofórmio e não éter etílico.

A reacção de Schmidt envolve a adição de ácido hidrazoico a ácidos carboxílicos, aldeídos ou cetonas, assim como a álcoois e olefinas. A reacção mais comum é com ácidos carboxílicos, sendo o catalisador mais utilizado o ácido sulfúrico. Este método de formação de aminas pode ser vantajoso porque a reacção é efectuada num só passo, obtendo-se bons rendimentos, principalmente quando o ácido é alifático. O mecanismo proposto para esta reacção (Figura 2.1) sugere a formação de um ião acílio, por eliminação de água, seguido de um ataque do ácido hidrazoico ao ião acílio formado. Seguidamente ocorre um rearranjo, com migração de R para o nitrogénio e eliminação simultânea de N<sub>2</sub><sup>9</sup>.

O mecanismo pelo qual se processa esta reacção tem sido objecto de alguma polémica<sup>10</sup> e, embora alguns autores refiram que pode ocorrer primeiro a eliminação de N<sub>2</sub>, com formação de um ião nitreno intermediário, e só depois a migração de R, estudos mais

recentes apontam que não há evidência da formação de nitreno intermediário, pelo que o mecanismo deverá ser concertado<sup>11</sup>. O último passo deste mecanismo é uma hidrólise, sendo o produto final a amina.

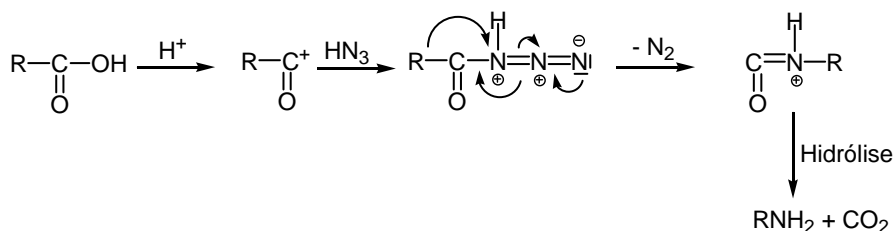


Figura 2.1

De referir que o rearranjo ocorre com retenção de configuração, pelo que a amina **2.2** possui a mesma configuração do ácido de partida.

A dissulfonamida **2.3** foi sintetizada por reacção da diamina **2.2** com 2,2 equivalentes molar de cloreto de tosilo, em diclorometano e trietilamina, com um rendimento moderado.

Quando tentámos sintetizar a aminossulfonamida **2.4** utilizando um equivalente molar de cloreto de tosilo, nas condições de **2.3**, obtivemos como produto principal o composto dissubstituído e recuperámos diamina de partida. Embora alguns autores refiram que as aminossulfonamidas podem ser sintetizadas nestas condições<sup>12-14</sup>, com esta diamina tal não foi possível, pelo que tentámos modificar as condições de reacção, quer diminuindo a quantidade de cloreto de tosilo, quer fazendo a sua adição lenta à amina, por forma a favorecer a formação do produto requerido. Obtivemos, sempre, maioritariamente o produto dissubstituído e amina não reagida. Foi ainda tentada a síntese deste composto em piridina, a 0°C, também sem sucesso.

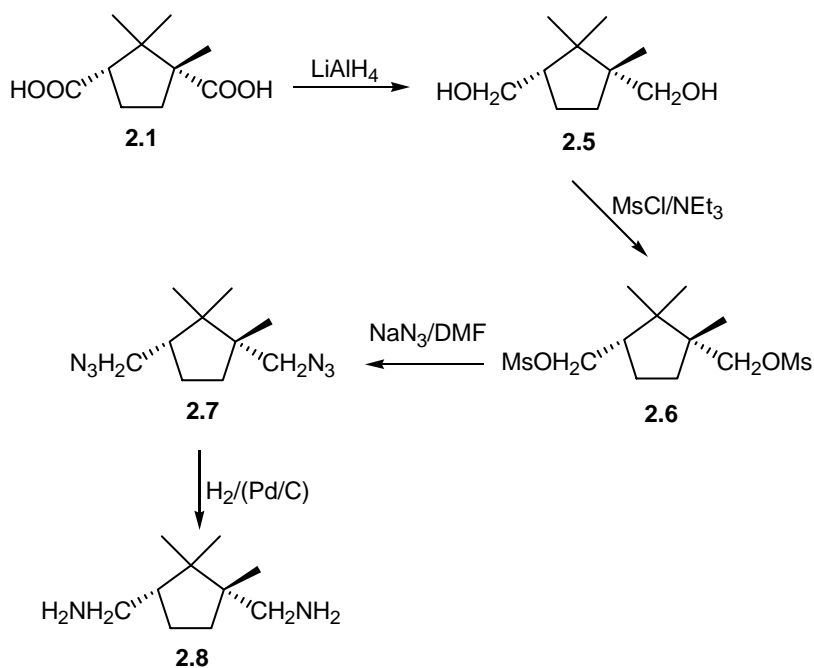
Em 1999, Wang e colaboradores<sup>15</sup> publicaram um trabalho em que faziam reagir 2,2 equivalentes molar de butil-lítio com 1 equivalente molar de várias diaminas, para obter os respectivos sais de lítio, que por reacção com 0,95 equivalentes molar de cloreto de benzoílo, permitiam obter produtos monoacilados. Utilizando a mesma estratégia, mas fazendo reagir o sal de lítio de **2.2** com cloreto de tosilo conseguimos sintetizar a aminossulfonamida **2.4**, com um rendimento de 44%. Embora fosse possível a formação de dois produtos monossubstituídos, verificou-se que a tosilação ocorria apenas no grupo amina menos impedido, como foi comprovado por espectroscopia de RMN.

Wang et al. sugerem que a formação preferencial do produto dibenzoilado, mesmo quando se utiliza um largo excesso de diamina, se possa dever ao facto de o intermediário

monobenzoilado ser mais solúvel no solvente da reacção do que a diamina, pelo que reagirá preferencialmente com o cloreto de benzoílo, obtendo-se assim com maior predominância o produto dissustituído. Esta poderá ser também uma explicação plausível para os nossos resultados.

Para efeito de comparação foi sintetizada a diamina **2.8**, com mais dois grupos metileno do que a diamina **2.2**, e em que os grupos amina não se encontram directamente ligados aos centros quirais. Pretendia-se, assim, aferir de que forma estas alterações estruturais no ligando conduziram, ou não, a diferenças na enantioselectividade dos processos catalíticos a estudar.

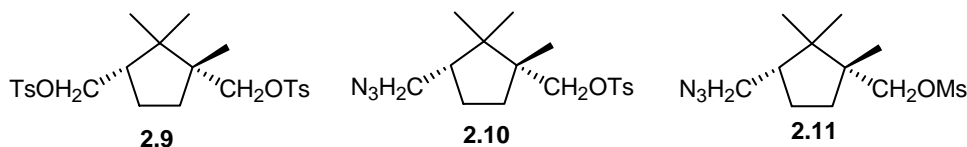
A redução do diácido **2.1** ao diol **2.5** foi efectuada com hidreto de alumínio e lítio, em tetra-hidrofurano seco, seguindo o procedimento descrito por Klein<sup>16</sup>, resultando o produto com um rendimento de 89% (Esquema 2.2).



**Esquema 2.2**

Na primeira tentativa de síntese da diamina **2.8** seguimos um trabalho de Sadeghi e colaboradores<sup>17</sup>, em que se convertem álcoois directamente em amins. O primeiro passo é uma reacção de Mitsunobu (conversão de álcoois em azidas, utilizando dietilazodicarboxilato - DEAD, trifenilfosfina e ácido hidrazoico como reagentes), seguida por uma reacção de Staudinger *in situ* (reacção de azidas com trifenilfosfina, com formação de um intermediário iminofosforano, após perda de nitrogénio), que por hidrólise ácida dá o hidrocloreto da amina. Com este método não conseguimos obter o produto pretendido,

tendo-se apenas isolado o complexo do DEAD com trifenilfosfina. Como a síntese directa da diamina não resultou, optámos por seguir outra estratégia de síntese. Tratámos o diol **2.5** com cloreto de tosilo, em piridina, a 0 °C, dando origem ao composto **2.9** com um rendimento de 74%. Quando fizemos reagir este composto com azida de sódio em DMF, a 90°C, obtivemos o composto monossubstituído **2.10**, com um rendimento de 54%. O grupo tosilo é relativamente volumoso pelo que é difícil de deslocar pela azida, como comprovado por RMN. Optámos então por tentar preparar o derivado dimesilado **2.6**, uma vez que o grupo mesilo é menos volumoso, o que, à partida, deveria facilitar o acesso do nucleófilo. A reacção foi efectuada em DMF a 110 °C. O produto obtido desta reacção foi novamente um produto monossubstituído **2.11**. Para forçar a entrada do segundo grupo azida subimos a temperatura de reacção para 130 °C e utilizámos 1,2-dimetoxietano para libertar o nucleófilo. Nestas condições foi possível obter a diazida pretendida.



Ao tentar reduzir a diazida **2.7** com hidreto de alumínio e lítio, verificámos que a reacção não era muito limpa e que o produto era difícil de purificar, pelo que optámos por efectuar a reacção com hidrogénio molecular, à pressão atmosférica e utilizando Pd/C a 10%, como catalisador. O produto obtido, a diamina **2.8**, é praticamente puro. Este segundo método, embora utilize hidrogénio molecular, só necessita de uma pressão muito baixa, pelo que não é perigoso. Além disso, o isolamento do produto é simples e a reacção é limpa, o que torna este método mais vantajoso.

## 2.2 - Síntese de Ligandos Derivados do Ácido L-Tartárico

O ácido L-tartárico, presente em muitas plantas, era conhecido pelos gregos e pelos romanos sob a forma de tartarato de hidrogénio e potássio, obtido como depósito da fermentação das uvas<sup>18</sup>. Este ácido foi isolado pela primeira vez em 1769 pelo químico sueco Scheele. Na indústria é utilizado na preparação de bebidas efervescentes e como condimento de comida.

A mistura racémica do sal de sódio e amónio do ácido tartárico foi a primeira a ser resolvida, por Pasteur, em 1848, levando à descoberta da enantiomeria. O ácido *L*-tartárico, por ser uma fonte quiral de baixo custo, tem sido muito utilizado na resolução de compostos racémicos, com os quais forma sais diastereoisoméricos de fácil separação. Também por este motivo tem sido largamente utilizado como matéria prima para a preparação de ligandos quirais.

Neste trabalho, e dando continuidade a algum trabalho já efectuado no grupo de investigação em que estamos integrados<sup>19</sup>, sintetizámos vários ligandos do tipo diamina, dissulfonamida, aminoálcool e hidroxipirrolidina derivados do ácido *L*-tartárico para serem utilizados em reacções enantiosselectivas de alquilação de aldeídos e redução de cetonas.

Preparámos ligandos com esqueletos base de (*2R,3R*)-2,3-dibenziloxissuccinato de dietilo, (*2S,3S*)-2,3-*O*-isopropilideno-tartarato de dietilo e (*3R,4R*)-di-hidroxi-2,5-dioxipirrolidina. Seguidamente serão discutidas, em pormenor, cada uma das sequências sintéticas desenvolvidas.

### 2.2.1 - Ligandos de Base (*2R,3R*)-Dibenziloxissuccinato de Dietilo

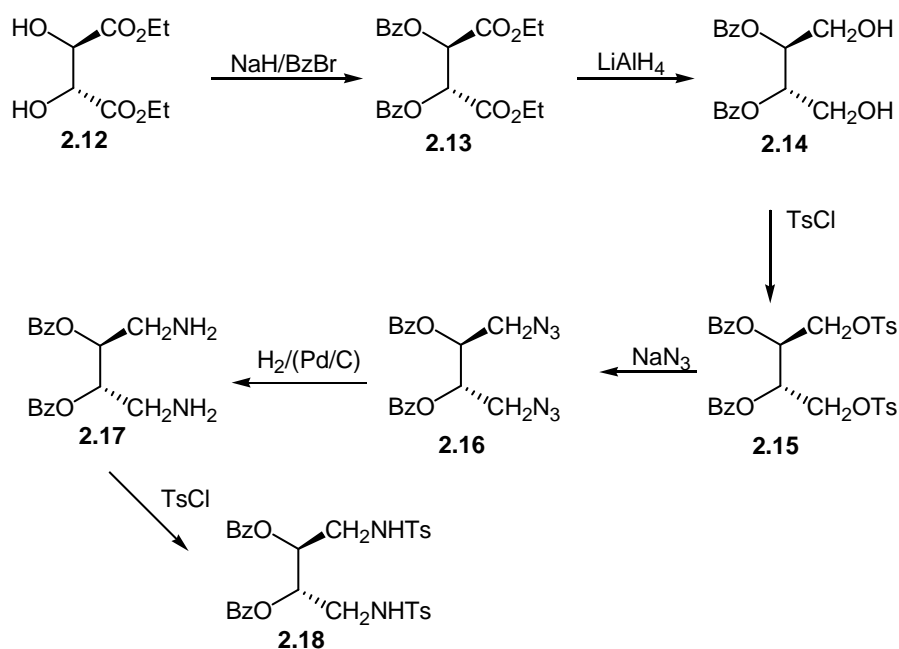
Alguns passos iniciais desta sequência sintética são comuns a sequências sintéticas já efectuadas no grupo (protecção dos grupos hidroxilo, redução e tosilacção) e conducentes à síntese de difosfinas quirais. Os restantes passos da sequência foram por nós estabelecidos, por forma a obter uma diamina e uma dissulfonamida quirais, susceptíveis de serem usadas nas reacções de catálise enantiosselectiva.

O primeiro passo da síntese consistiu na protecção dos grupos hidroxilo do tartarato de dietilo, para formar o diéter benzílico, seguindo o método descrito por Nemoto et al.<sup>20</sup>. O tartarato de dietilo **2.12** foi tratado com hidreto de sódio, para gerar o alcóxido respectivo, sendo posteriormente adicionado brometo de benzilo, na presença de éter-18-coroa-6 e de iodeto de tetrabutylamónio, obtendo-se o composto **2.13** (Esquema 2.3), com um rendimento de 97%. Embora este composto se encontre descrito como um óleo, conseguimos obtê-lo sob a forma de um sólido de baixo ponto de fusão. Todos os dados de caracterização, RMN de próton, IV e análise elemental, mostram que o composto por nós obtido é o mesmo que se encontra descrito. Só o valor da rotação específica é superior ao valor descrito na literatura, indicando maior pureza do nosso composto.

O segundo passo de reacção seguiu o procedimento de Cunningham<sup>21</sup>, sendo o composto **2.13** reduzido ao diol respectivo (**2.14**) com hidreto de alumínio e lítio em refluxo



de éter etílico. O produto obtido, após isolamento, foi utilizado directamente no passo seguinte da reacção. Como o nosso objectivo era transformar os grupos hidroxilo em grupos amina, os primeiros foram transformados em grupos tosilo, bons grupos abandonantes, por reacção com cloreto de tosilo a 0 °C e em piridina. Os rendimentos destes dois passos de reacção foram moderados: 68% para a redução e 71% para a tosilação.



Esquema 2.3

A diazida **2.16** foi obtida a partir do composto ditosilado **2.15** por reacção deste com excesso de azida de sódio, em DMF a 90 °C. O evoluir da reacção foi controlado por TLC, estando a reacção completa ao fim de aproximadamente 18 h. De salientar que, ao contrário do ácido canfórico, este composto ditosilado é menos impedido, pelo que se conseguem substituir os dois grupos tosilo em condições mais suaves.

Foi finalmente obtida a diamina **2.17** por redução com hidrogénio molecular, à pressão atmosférica, na presença de Pd/C a 10%. A reacção está completa ao fim de 2-3 horas e a diamina obtida, quase quantitativamente, é um óleo que apresenta uma coloração amarelo pálido.

A dissulfonamida, **2.18** foi sintetizada por reacção da diamina **2.17** com cloreto de tosilo, em diclorometano e na presença de trietilamina, com um rendimento de 44%.

Para além destes dois ligandos tentámos ainda sintetizar a monosulfonamida respectiva. Tal como descrito para a síntese da monosulfonamida **2.4**, derivada do ácido (+)-canfórico, começamos por fazer reagir a diamina **2.17** com um equivalente de cloreto

de tosilo, em diclorometano, usando trietilamina para reagir com o ácido libertado. Também aqui não conseguimos obter o produto desejado. Tentámos depois efectuar a reacção gerando o sal de lítio da diamina, mas não conseguimos isolar qualquer produto. Como os resultados das catálises com os ligandos **2.17** e **2.18** não se mostraram promissores, o que veremos adiante, decidimos não retomar a síntese desta aminosulfonamida.

### 2.2.2 - Ligandos de Base (2*R*,3*R*)-2,3-O-Isopropilideno-tartarato de Dietilo

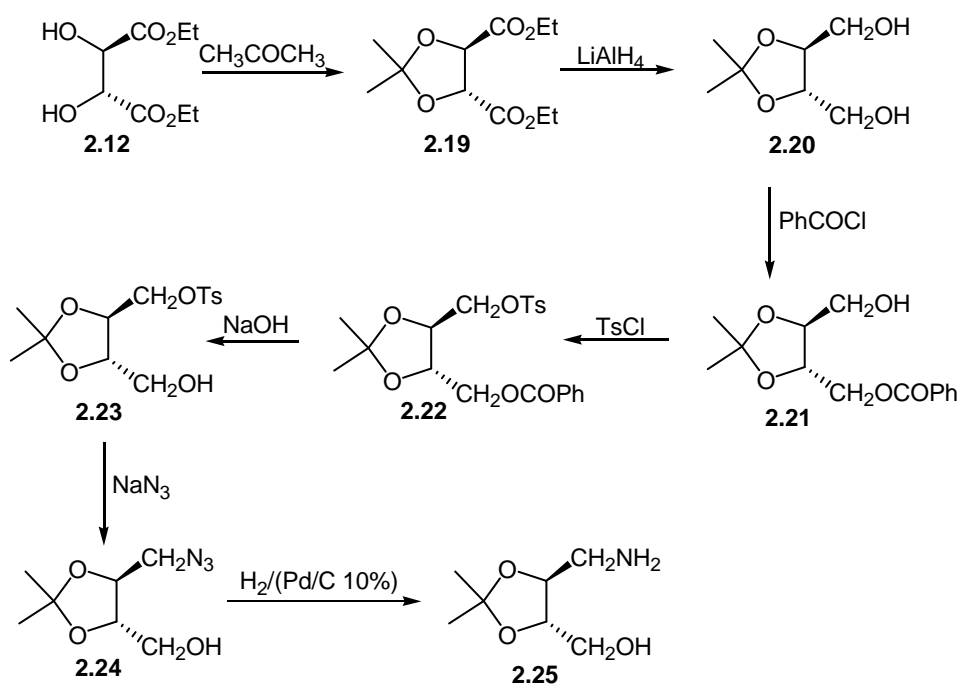
Existem bastantes exemplos na literatura da utilização de ligandos de base (2*R*,3*R*)-2,3-O-isopropilideno-tartarato de dietilo que, após várias transformações, deram origem a fosfinas, aminas, etc e que foram utilizados em diversas reacções catalíticas<sup>22,23</sup>. O nosso interesse nestes ligandos prendia-se com o facto de uma parte da síntese já se encontrar estabelecida, e na qual já possuíamos experiência no grupo, e porque este tipo de ligandos tinha conduzido à obtenção de bons excessos enantioméricos em várias reacções de catálise enantioselectiva.

Propusemo-nos partir desta mesma base quiral, mas para sintetizar aminoálcoois que, tanto quanto sabemos, não se encontram ainda descritos. Tal como referido na introdução deste trabalho, ligandos do tipo aminoálcool têm conduzido a muito bons resultados em reacções de alquilação e hidrogenação por transferência, o que aumentava o nosso interesse neste tipo de compostos.

O primeiro passo desta síntese (Esquema 2.4), em que o reagente de partida é o L-(+)-tartarato de dietilo, **2.12**, consistiu na protecção dos dois grupos hidroxilo com acetona, utilizando trietilortoformato e uma quantidade catalítica de TsOH. A reacção foi acompanhada por GC e encontra-se completa ao fim de aproximadamente 24 h. O produto **2.20** foi em seguida reduzido ao diol respectivo, com hidreto de alumínio e lítio, em THF e à temperatura ambiente. Estes dois primeiros passos da síntese já se encontravam descritos<sup>19</sup>.

A fim de efectuar a síntese dos aminoálcoois precisávamos de um método que protegesse selectivamente um dos grupos hidroxilo. O método mais simples passaria pela síntese do derivado monotosilado, utilizando um equivalente de cloreto de tosilo, que nos permitiria a obtenção dos aminoálcoois com apenas mais dois passos de reacção. No entanto, dada a nossa experiência na síntese de aminosulfonamidas, sabíamos que esta estratégia leva quase sempre à formação do produto ditosilado e à recuperação do reagente de partida. Após uma pesquisa na literatura verificámos que vários autores

utilizavam óxido de dibutilestanho para proteger apenas um de dois grupos hidroxilo equivalentes<sup>24-26</sup>. O óxido de dibutilestanho reage com dióis do tipo 1,2 para formar acetais que podem posteriormente reagir com cloreto de benzoílo, para originar produtos monobenzoilados. Encontrámos também uma outra referência de Iwasaki et al.<sup>27</sup>, mais recente, em que se utilizava dicloreto de dimetilestanho para efectuar a mesma reacção. Estes autores salientavam o facto do seu método de síntese ser mais suave, porque a reacção é efectuada à temperatura ambiente, ao contrário da reacção com o óxido de dibutilestanho que ocorre em refluxo de tolueno. Além disso, esta reacção utiliza apenas uma quantidade catalítica do reagente de estanho, o que facilita o isolamento dos produtos, enquanto que os procedimentos com óxido de dibutilestanho utilizam uma quantidade equimolar deste reagente.



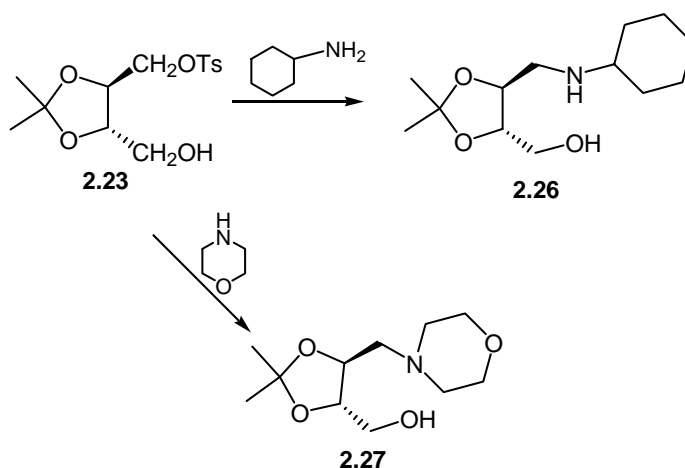
Esquema 2.4

Optámos, obviamente, por utilizar dicloreto de dimetilestanho como catalisador, uma vez que nos permitiria efectuar a reacção à temperatura ambiente e utilizar uma quantidade menor de catalisador. Começámos por efectuar alguns ensaios preliminares, para testar a reacção, com outro substrato, o diol **2.5**, mais acessível pois pode ser obtido com apenas um passo de síntese. A reacção foi efectuada não com cloreto de benzoílo como descrito, mas com cloreto de tosilo, o que tornaria mais curta a via de síntese. Utilizámos 0,01 equivalente molar de catalisador, carbonato de potássio como base e THF como solvente,

uma vez serem estas as melhores condições experimentais descritas. Não conseguimos obter produto da reacção, tendo-se isolado somente reagente. Pensámos que a quantidade de catalisador utilizada pudesse ser pequena e fizemos uma segunda reacção com 0,1 equivalente molar. Uma vez mais não obtivemos o produto desejado.

Tentámos então efectuar a reacção com cloreto de mesilo, uma vez que este é mais reactivo, novamente sem sucesso. Finalmente, decidimos fazer reagir o diol **2.5** com o cloreto de benzoílo, conforme descrito, para averiguar se o problema estaria na reactividade do grupo a introduzir ou no diol precursor. Nestas condições, conseguimos obter o produto monobenzoilado. Aplicando as mesmas condições ao diol **2.20**, obtivemos o composto **2.21** com um rendimento moderado (50%). No caso do diol **2.20** verificámos que eram necessários tempos de reacção muito mais longos do que os descritos (12 h). Ao fim de 4 dias a reagir ainda permanecia reagente, mas tempos mais longos de reacção não conduziram a rendimentos mais elevados.

Face à impossibilidade de obter directamente o produto monotosilado fomos forçados a optar por uma via de síntese mais longa (Esquema 2.4). Assim, protegemos um dos grupos hidroxilo com o cloreto de benzoílo e fizemos reagir o outro com cloreto de tosilo, em piridina seca e a 0 °C, por forma a obter o produto **2.22**, com um rendimento de 58%. O grupo benzoílo foi removido por hidrólise, à temperatura ambiente, utilizando uma solução básica de metanol. Obtivemos o composto **2.23**, com um rendimento de 91%, que posteriormente, por reacção com azida de sódio em DMF a 100° C, deu o produto **2.24**, com um rendimento de 91%.



Esquema 2.5

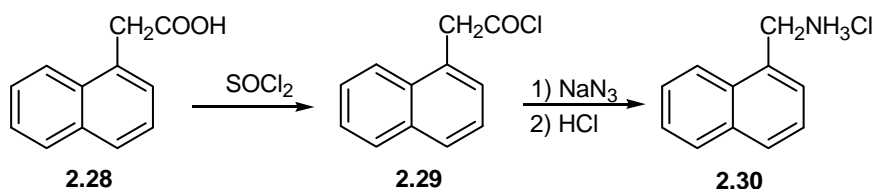
O aminoálcool **2.25** foi obtido por hidrogenação do composto anterior com hidrogénio molecular, utilizando Pd/C 10 % como catalisador.

Os ligandos **2.26** e **2.27** (Esquema 2.5) foram obtidos a partir do composto **2.23** por reacção com excesso de ciclo-hexilamina e morfolina, respectivamente, em refluxo de isopropanol, seguindo o método descrito por Cho et al.<sup>28</sup> para a síntese de aminas derivadas de açúcares. Os rendimentos destas duas reacções são modestos, da ordem dos 40%.

Estes três novos  $\delta$ -aminoálcoois por nós sintetizados foram utilizados em reacções enantioselectivas de alquilação de aldeídos e de redução de cetonas.

### 2.2.3 - Ligandos de Base Di-hidroxi-pirrolidina

São vários os exemplos da literatura da utilização de ligandos quirais de base pirrolidina em reacções de catálise enantioselectiva. De entre eles destaca-se o DEGUPHOS (*N*-benzil-3,4-*bis*(difenilfosfino)pirrolidina), um ligando difosfínico, muito utilizado na hidrogenação enantioselectiva de alcenos, cuja síntese se encontra descrita por Nagel<sup>29</sup>. Num trabalho desenvolvido pelo nosso grupo de investigação foi sintetizado este mesmo ligando e outras difosfinas de base pirrolidina para serem utilizados em reacções enantioselectivas de hidrogenação por transferência<sup>30</sup>. Ao verificarmos que no segundo passo da síntese destes compostos estávamos na presença de  $\beta$ -aminoálcoois, decidimos experimentá-los na alquilação assimétrica de aldeídos. Como os primeiros resultados foram promissores, sintetizamos mais alguns ligandos deste tipo. Um deles foi o ligando **2.33**, um  $\beta$ -aminoálcool de base pirrolidina com o grupo naftilmetilo com substituinte no nitrogénio do anel pirrolidínico. Este ligando foi utilizado na alquilação do benzaldeído e conduziu à obtenção do melhor excesso enantiomérico para este tipo de ligandos<sup>31</sup>.



Esquema 2.6

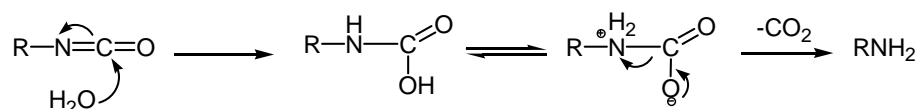
A amina utilizada para a obtenção de **2.33** foi sintetizada a partir do ácido 1-naftilacético **2.28**. O primeiro passo consiste na preparação do cloreto de ácido respectivo

**2.29**, por reacção com cloreto de tionilo. Após evaporação do excesso de cloreto de tionilo o produto deve ser bem seco, pois caso permaneçam vestígios de cloreto de tionilo não se forma o isocianato no passo seguinte da reacção. O cloreto de ácido **2.28** reage, em seguida, com azida de sódio, em refluxo de tolueno, formando-se a acilazida correspondente, que por pirólise dá o isocianato.

O mecanismo deste rearranjo, conhecido por rearranjo de Curtius, é análogo ao descrito para a reacção de Schmidt (Figura 2.1). Também neste caso se julga que o mecanismo é concertado, sem formação de nitreno intermediário.

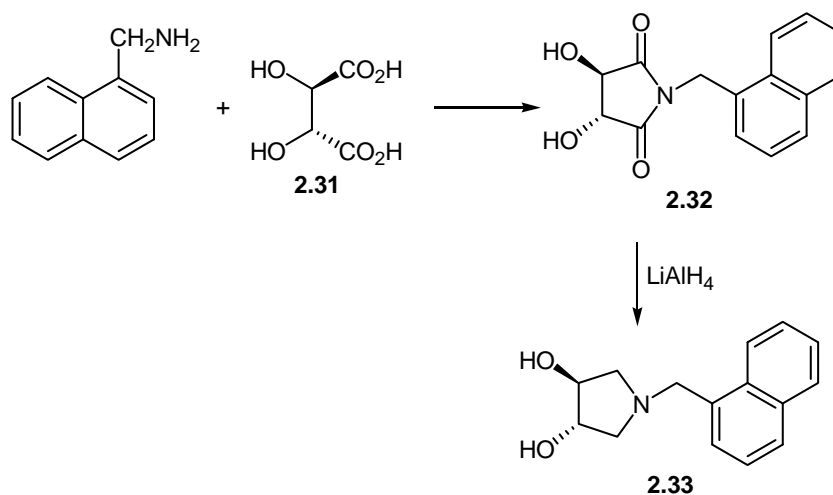
Após filtração do excesso de azida de sódio, o produto foi tratado com ácido clorídrico, conduzindo à formação do hidrocloreto da amina, **2.30**.

Os isocianatos podem ser facilmente hidrolizados a aminas, pelo ataque da água ao grupo carbonilo, com formação de ácido carbâmico, que se decompõe para dar a amina, com libertação de CO<sub>2</sub> (Figura 2.2).



**Figura 2.2** – Reacção de hidrólise de isocianatos.

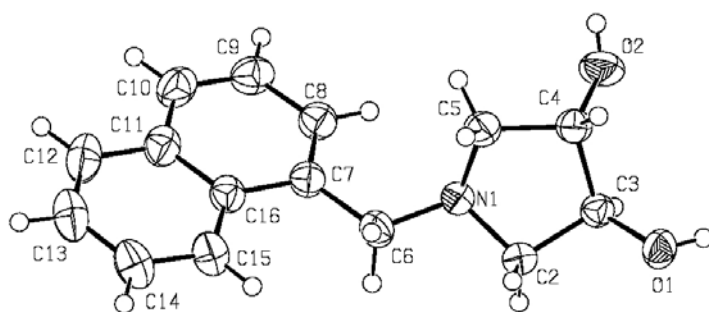
A di-hidroxipirrolidona **2.32** foi preparada por reacção do ácido tartárico com a 1-naftilmetilamina, em refluxo de xileno, e utilizando um Dean-Stark para recolher a água formada no decurso na reacção (Esquema 2.7). A reacção está completa quando se recolhe a quantidade apropriada de água. O produto da reacção, que precipita após arrefecimento, foi obtido com um rendimento de 66%.



**Esquema 2.7**

O composto **2.32** foi reduzido à di-hidroxi-pirrolidina **2.33** por reacção com hidreto de alumínio e lítio em refluxo de éter etílico. De salientar que o rendimento desta reacção é quase sempre baixo, e que o melhor resultado por nós obtido foi de 48%. O baixo rendimento pode ser atribuído ao facto de a redução de amidas com hidreto de alumínio e lítio poder conduzir à formação de outros produtos, além da amina, como álcoois e aldeídos. Estes últimos podem ser favorecidos pela presença de grupos volumosos directamente ligados ao anel da pirrolidina<sup>32,33</sup>, como é o caso deste derivado.

A estrutura de **2.33** foi determinada por cristalografia de raios-X (Figura 2.3).

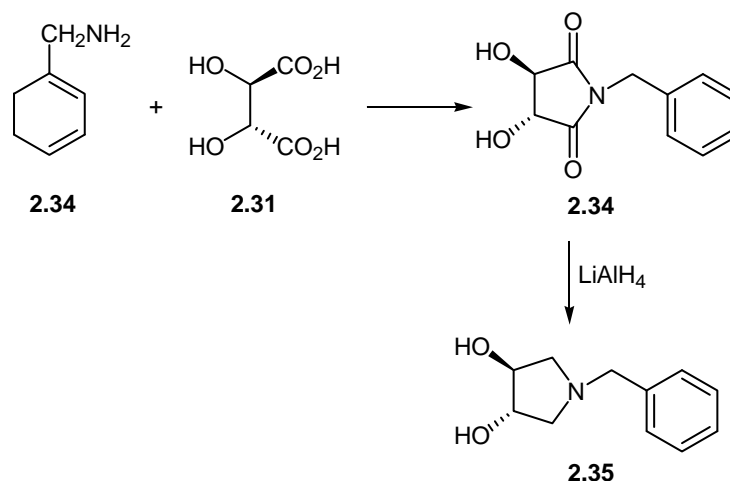


**Figura 2.3** – Estrutura de Raio-X do composto **2.33**

O anel da pirrolidina apresenta uma conformação em meia-cadeira torcida. Os comprimentos e ângulos de ligação da pirrolidina são os normais para este tipo de compostos. A geometria em torno do nitrogénio é piramidal, com um comprimento de ligação N-C médio de 1,47 Å e um ângulo de ligação C-N-C de 109°. Os anéis fundidos do naftaleno são planares com um comprimento médio de ligação C-C de 1,4 Å. O ângulo entre os planos dos mínimos quadrados do grupo naftilo e do anel da pirrolidina é de 61,4°. Os ângulos torcionais N1-C6-C7-C8 e C5-N1-C6-C7 são de 14,2° e 76,78° respectivamente.

Para efeitos de comparação e também para estudar alguns dos parâmetros que afectam as reacções de alquilação assimétrica de aldeídos com dietilzinco, sintetizamos também a pirrolidina **2.35** partindo do ácido tartárico e da benzilamina, conforme já descrito<sup>19</sup>.

Os rendimentos por nós obtidos para esta reacção foram de 95% para o primeiro passo e de 48% para o segundo.



Esquema 2.8

### 2.3 - Síntese de Ligandos Derivados Ácido *L*-Málico

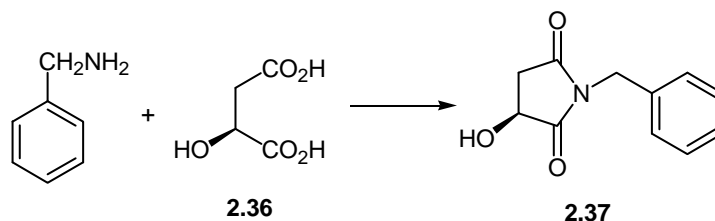
O ácido málico **2.36**, também conhecido como o ácido das maçãs, ácido hidroxibutanodióico ou hidroxisuccínico, encontra-se no sumo de diversas frutos, não só das maçãs mas também de cerejas, uvas, etc. O sal de potássio deste ácido também está presente nas folhas de algumas plantas. O estereoisómero mais abundante é o *L*, que na forma do seu anião é um intermediário chave no ciclo bioquímico de produção de energia, ciclo de Krebs.

Alguns estudos preliminares apontam que o ácido málico, em combinação com magnésio, apresenta alguma actividade antifibromialgica. O mecanismo desta actividade é, no entanto, ainda desconhecido.

O ácido málico pode ser obtido na sua forma racémica por aquecimento do ácido fumário com água ou pela acção do ácido nítrico sobre ácido aspártico.

Neste trabalho propusemo-nos sintetizar uma série de ligandos derivados de **2.36**, hidroxipirrolidinas, de forma a compararmos estes ligandos com as di-hidroxipirrolidinas derivadas do ácido tartárico. Pretendíamos saber qual o efeito da presença de um segundo grupo hidroxilo nas reacções de catálise enantioselectiva estudadas, bem como de que forma a alteração dos grupos substituintes no nitrogénio condicionariam essas mesmas reacções.





Esquema 2.8

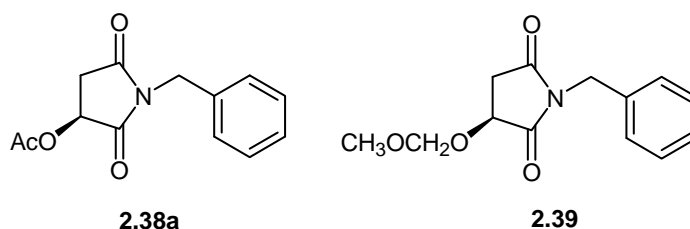
Começámos por tentar sintetizar a hidroxipirrolidina **2.41**, seguindo o método utilizado na síntese da di-hidroxipirrolidina **2.33**: ciclização do ácido málico **2.36** com benzilamina, em refluxo de xileno, utilizando um Dean-Stark para recolher a água formada (Esquema 2.8). O primeiro passo desta reacção decorreu sem problemas e formou-se o produto desejado **2.37** com um rendimento de 66%. Quando tentámos reduzir este composto verificámos por TLC que se formavam vários produtos. Tentámos modificar o método de redução, reduzindo o tempo de reacção de 48 h para 4-5 h, mas não obtivemos novamente o produto requerido. Numa outra experiência, alterámos o solvente para THF e fizemos a redução à temperatura ambiente. Uma vez mais não obtivemos o produto desejado. De entre os várias produtos formados no decurso destas tentativas de redução pudemos identificar um deles como sendo o produto da eliminação de uma molécula de água.

Fizemos ainda mais algumas tentativas de redução, utilizando boro-hidreto de sódio e *t*-butanol ou boro-hidreto de sódio e iodo, como agentes redutores, uma vez mais sem sucesso. Em ambos os casos recuperámos essencialmente reagente.

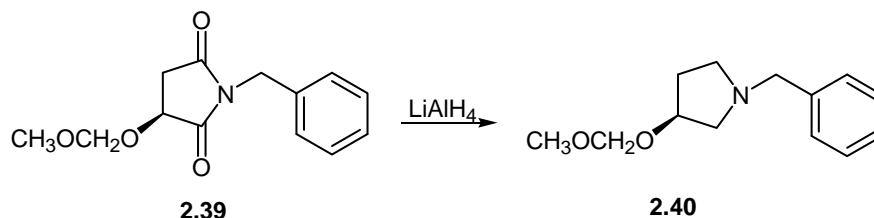
Devido às dificuldades encontradas para reduzir a hidroxipirrolidona **2.37**, decidimos proteger o seu grupo hidroxilo com anidrido acético. O produto foi o composto **2.38a**, com um rendimento da ordem dos 90%. Embora este grupo seja susceptível de ser reduzido conjuntamente com a amida, pretendíamos apenas tentar minimizar a eliminação de água. Efectuámos a redução deste composto com hidreto de alumínio e lítio, em refluxo de éter. Cromatografia em gel de sílica do óleo resultante permitiu-nos isolar vários produtos. A fracção mais abundante era um óleo acastanhado, que por RMN protónico parecia ser produto, embora não totalmente puro e com um rendimento negligenciável.

Optámos então por utilizar um outro grupo protector que resistisse à redução, o dimetoximetano. Numa primeira tentativa de síntese do composto **2.39** efectuámos a reacção em refluxo de diclorometano, utilizando ácido *p*-toluenossulfónico como catalisador e peneiros moleculares para remover o metanol formado. Após 24 h de reacção, recuperámos apenas reagente. Numa segunda tentativa e, seguindo um procedimento

descrito por Dulphy et al.<sup>34</sup>, fez-se reagir **2.37** com 5 equivalentes de dimetoximetano, em diclorometano, à temperatura ambiente, e na presença de pentóxido de fósforo. Esta reacção resultou essencialmente na recuperação do reagente e na formação de uma pequena quantidade do produto **2.39**. Utilizámos então um outro procedimento, descrito por Ballini et al.<sup>35</sup>, em que a reacção era efectuada utilizando dimetoximetano como solvente e reagente. A adição do pentóxido de fósforo era efectuada a 0 °C, durante o período de 1h. A reacção prosseguia à temperatura ambiente durante 48 h. Nestas condições obtivemos o produto **2.39**, com um rendimento de 94%. Este produto foi posteriormente reduzido com hidreto de alumínio e lítio, em refluxo de éter etílico, até ao desaparecimento do reagente por TLC (aproximadamente 3 h). O produto **2.40** foi obtido com um rendimento de 49%.



Quando tentámos desproteger o composto **2.40**, deparámo-nos novamente com algumas dificuldades. A desprotecção com uma mistura de HCl 6M/metanol (1:1), em refluxo, conforme descrita por Ballini e al.<sup>35</sup>, conduziu à obtenção de produtos de degradação. Numa outra tentativa de redução com ácido acético a 50% e uma gota de ácido sulfúrico concentrado, em refluxo, recuperou-se apenas o reagente. Com ácido perclórico em diclorometano, ocorreu degradação. A utilização de uma resina de troca iónica, Dowex 50 W-X8 (H), fortemente ácida, em refluxo de metanol durante 24 h, resultou na recuperação do reagente.



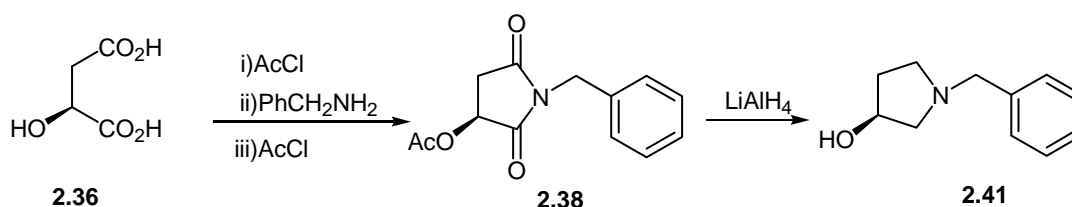
### Esquema 2.9

Quando estávamos para optar por outra via de síntese encontrámos na literatura dois artigos relativos à síntese deste mesmo composto, por dois métodos distintos.

Um dos artigos, de Naylor et al.<sup>36</sup>, referia que a reacção directa do ácido *L*-málico com benzilamina, em refluxo de xileno, composto **2.37**, seguido de redução com hidreto de alumínio e lítio conduzia à obtenção do produto **2.41** com um grau de pureza óptica de apenas 84%. Também Nagel et al.<sup>37</sup> referem que embora no passo de ciclização não ocorra epimerização, as tentativas efectuadas para reduzir o composto **2.37** conduziram sempre a uma diminuição da pureza óptica do produto.

Naylor et al., utilizando a via de síntese apresentada no Esquema 2.10, prepararam **2.41** em dois passos, obtendo um produto com uma pureza óptica >98%. Nagel et al. sintetizam **2.41**, com um ee de 99 ± 1%, utilizando uma via de síntese um pouco mais longa, Esquema 2.12. A fim de verificar qual a melhor estratégia de síntese, decidimos preparar o ligando **2.41** pelas duas vias e comparar quer os rendimentos das duas sequências sintéticas quer a pureza óptica dos dois produtos (através da comparação dos valores da rotação óptica).

Seguindo o trabalho de Naylor et al., Esquema 2.10, fez-se reagir ácido *L*-málico com cloreto de acetilo, em refluxo. Após remoção do excesso de cloreto de acetilo, o resíduo é dissolvido em diclorometano e adiciona-se benzilamina. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 18 h, após o que se adiciona mais cloreto de acetilo, sendo a mistura aquecida à temperatura de refluxo durante mais 5h. O produto **2.38**, assim obtido, é reduzido à pirrolidina **2.41** com hidreto de alumínio e lítio, em refluxo de tetra-hidrofurano, durante 2 h.



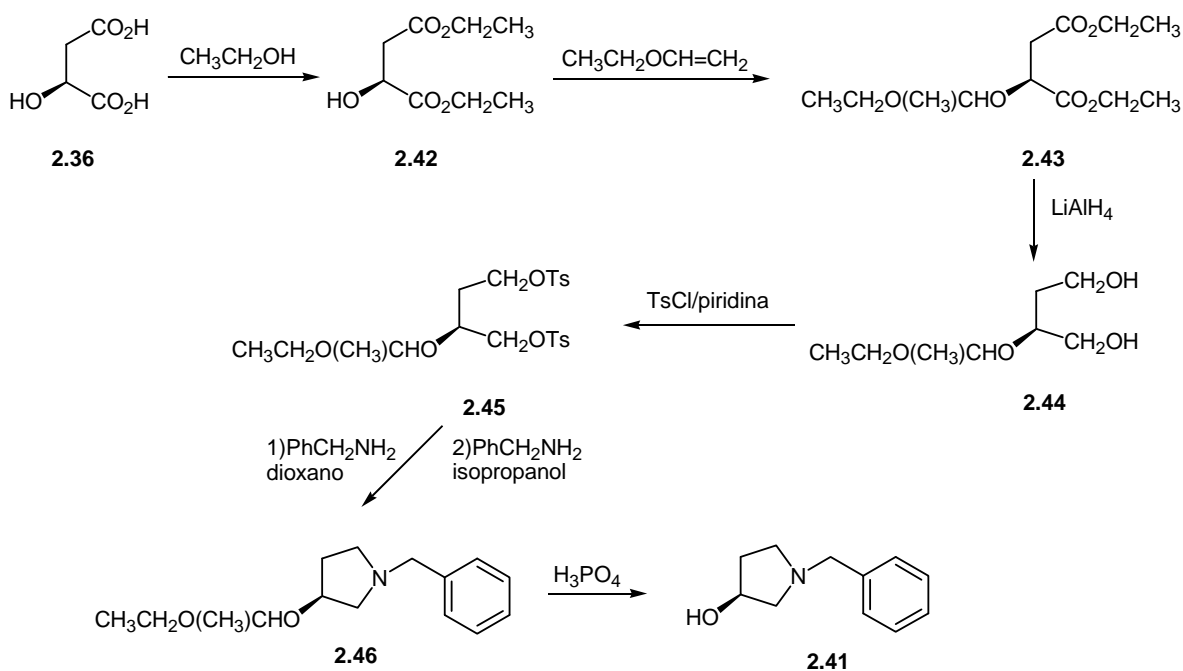
Esquema 2.10

Reportando-nos ao trabalho por nós efectuado nas várias tentativas de síntese deste ligando, parece-nos que, para além da possibilidade de ocorrência de racemização no passo da redução que conduzia à obtenção do composto **2.41**, as tentativas que fizemos de redução deste foram infrutíferas porque os tempos de reacção eram demasiado longos (cerca de 4 h), quando comparados com os tempos utilizados por Naylor (2h). É também possível que o isolamento tenha sido feito de forma incorrecta. Quando sintetizamos o composto **2.38a**, por acetilação com anidrido acético, e o tentámos reduzir parece-nos que o problema residiu, neste caso, no isolamento menos correcto. É possível

que o eluente por nós utilizado para fazer a cromatografia em gel de sílica fosse pouco polar, quando comparado com o utilizado por Naylor, pelo que, provavelmente, teremos deixado uma boa parte do produto na coluna.

O primeiro passo da via de síntese de Nagel et al. (Esquema 2.12), consiste na esterificação do ácido málico com etanol, para obter o diéster **2.42**. Este procedimento não se encontra descrito no trabalho Nagel et al. pelo que decidimos efectuar uma esterificação de Fisher, em refluxo de etanol e utilizando ácido sulfúrico como catalisador. O composto **2.42** foi assim obtido com um rendimento de 80%.

No segundo passo foi efectuada a protecção do grupo hidroxilo com éter etílico e vinílico como solvente e reagente. O produto desta reacção é uma mistura de diastereoisómeros, **2.43**. O diol **2.44** foi obtido por redução de **2.43**, com hidreto de alumínio e lítio, em éter seco e à temperatura ambiente. De salientar que esta redução, ao contrário da redução efectuada pelo método de Naylor et al., é à temperatura ambiente, o que diminui a possibilidade de ocorrência de epimerização. Os compostos **2.43** e **2.44** foram sintetizados segundo o procedimento de Seebach et al.<sup>38</sup>.



Esquema 2.12

O diol **2.44** foi tratado com cloreto de tosilo em piridina, sendo a adição efectuada a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  e a reacção à temperatura ambiente. A primeira vez que fizemos esta reacção purificámos o produto por cromatografia em gel de sílica, e obtivemos o produto

desprotegido. Quando repetimos esta síntese optámos por fazer como descrito e utilizámos o produto directamente no passo seguinte de reacção.

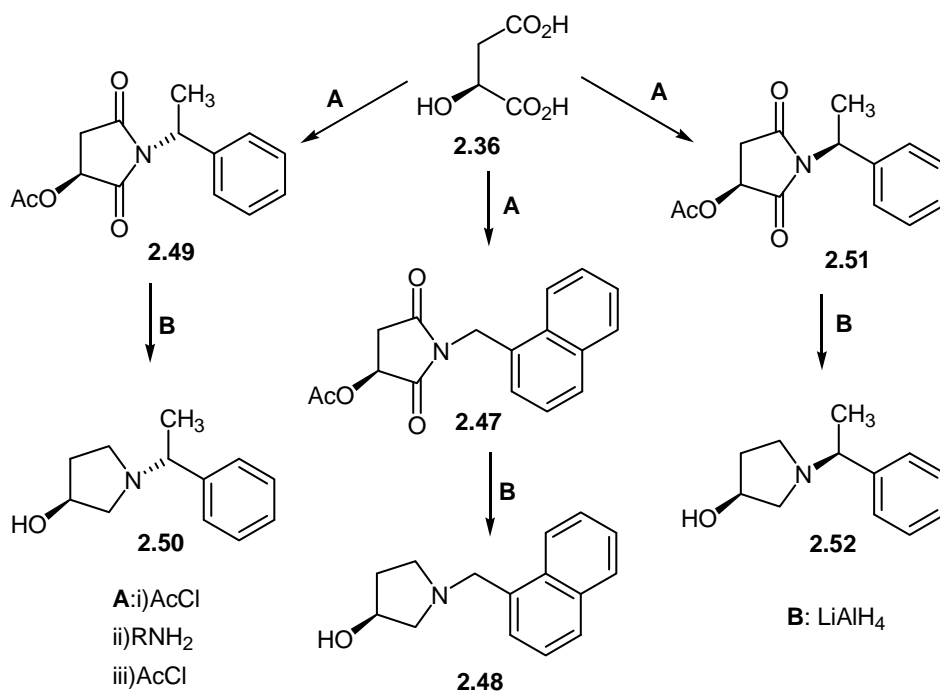
Segundo o método de Nagel et al. a ciclização com benzilamina é efectuada em dioxano, à temperatura de 95 °C durante 3h, após o que reage à temperatura ambiente durante dois dias. Como já possuíamos alguma experiência neste tipo de reacções, decidimos também efectuar a ciclização em refluxo de isopropanol durante 24h e ver se o rendimento era semelhante. Este procedimento implica um menor tempo de reacção e um isolamento mais simples. Quando comparámos os dois métodos verificámos que o rendimento era o mesmo (55%), pelo que passámos a efectuar o passo de ciclização em isopropanol. A pirrolidina **2.46**, assim obtida, é desprotegida em ácido fosfórico para originar o  $\beta$ -pirrolidinoálcool **2.41**.

Justificava-se a comparação dos valores da rotação óptica do composto **2.41**, obtido pelas duas vias de síntese, para verificar se a pureza óptica dos dois produtos era de facto semelhante. O valor da rotação óptica do produto sintetizado por Nagel et al. era de -3,25 ( $c=3,685$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) e o de Naylor et al. de -1,02 ( $c=0,7$ , MeOH). Pelo facto de o valor da rotação óptica apresentada por este composto ser baixa, fomos obrigados a utilizar uma concentração elevada ( $c=3,77$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), ainda assim próxima da utilizada por Nagel et al. O valor da rotação óptica permaneceu ainda assim baixo, mas não nos foi possível aumentar mais a concentração porque o produto é um óleo ligeiramente acastanhado e uma maior concentração não permitia a estabilização do aparelho. Quando medimos a rotação óptica de **2.41**, preparado pelo método de Naylor et al., verificámos que o seu valor era idêntico ao obtido com o composto sintetizado pelo método de Nagel et al.

Além dos valores da rotação óptica comparámos também os rendimentos das duas sequências sintéticas por nós reproduzidas. Na sequência de Nagel et al., embora os primeiros passos da síntese possuam rendimentos bastante elevados, os dois últimos apresentam valores baixos, respectivamente 55% para a obtenção de **2.46** e 32% para o passo da desprotecção, composto **2.41**. Estes dois rendimentos fazem baixar o rendimento global da sequência sintética para aproximadamente 10%. Pelo método de Naylor et al. os dois rendimentos são baixos, 31% para a obtenção da dioxipirrolidina **2.38** e 54% para o **2.41**, mas, como a síntese é efectuada apenas em dois passos, o rendimento global é de aproximadamente 17%.

Face ao exposto decidimos efectuar a síntese dos outros derivados do ácido málico com diferentes substituintes no nitrogénio (Esquema 2.13), utilizando o método de Naylor et al. Para além do derivado com um grupo substituinte benzilo no nitrogénio, **2.41**, sintetizamos outro, com um grupo naftilmetilo como substituinte, **2.48**, para analisar o efeito do aumento do impedimento do ligando nas reacções de catálise enantioselectiva

estudadas. Com o objectivo de verificar se a presença de um segundo centro quiral, neste caso no grupo substituinte do nitrogénio, aumentava ou não a indução de quiralidade nos substratos estudados, preparámos dois outros derivados por reacção do ácido *L*-málico com (*R*)-feniletilamina e (*S*)-feniletilamina. Deste modo poderíamos também analisar o efeito da configuração deste centro quiral adicional nas reacções de catálise enantioselectiva estudadas.



Esquema 2.13

A síntese da dioxopirrolidina **2.47** foi efectuada por reacção do ácido málico com a naftilmetilamina **2.30**, por nós sintetizada. O ligando **2.48**, foi obtido por redução de **2.47**. O rendimento global desta síntese é um pouco superior à do ligando **2.41**, 49% para o primeiro passo e 44% para o segundo.

As dioxopirrolidinas **2.49** e **2.51**, obtidas por reacção do ácido málico com os dois enantiómeros da  $\alpha$ -feniletilamina deram origem a dois diastereoisómeros, com propriedades diferentes. Enquanto a dioxopirrolidina de configuração (*S,R*), **2.49**, é um óleo que não conseguimos cristalizar, a dioxopirrolidina de configuração (*S,S*), **2.51**, é um sólido, tal como todas as outras dioxopirrolidinas sintetizadas. A redução destes compostos permitiu-nos obter os ligandos **2.50** e **2.52**, com rendimentos moderados.

Esta série de ligandos foi usada em reacções enantioselectivas de alquilação de aldeídos e redução de cetonas, cujos resultados serão apresentados nos capítulos 3 e 4.

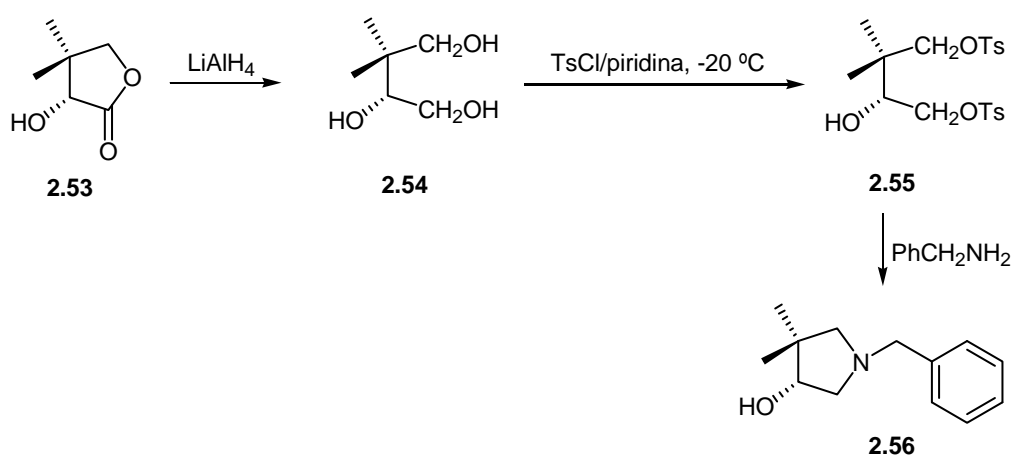
## 2.4 - Síntese de Ligandos Derivados da D-Pantolactona e do Ácido L-Citramálico

A D-pantolactona **2.53** é um precursor importante na síntese do ácido D-pantanoíco que é utilizado na indústria farmacêutica e alimentar. A DL-pantolactona é sintetizada a partir de formaldeído, isobutilaldeído e cianeto de sódio, em vários passos, sendo depois a mistura sujeita a resolução, para obter a D-pantolactona. Este composto é condensado com  $\beta$ -alanina por forma a obter o ácido D-pantanóico. A D-pantolactona, à semelhança do ácido D-pantanóico, é utilizada como aditivo alimentar e em algumas aplicações farmacêuticas.

O ácido citramálico **2.57** encontra-se presente em alguns frutos, embora em quantidades diminutas. Este composto também aparece no vinho, como produto secundário proveniente do ácido píruvico, em resultado da fermentação.

Os ligandos de base pantolactona e ácido citramálico por nós sintetizados são também pirrolidinas e foram preparados com o objectivo de verificar se colocando impedimento no carbono adjacente ao grupo hidroxilo (ligando derivado da pantolactona) ou no carbono que contém esse mesmo grupo (ligando derivado do ácido citramálico) se observava uma melhoria da enantioselectividade das nossas reacções catalíticas.

O Esquema 2.14 ilustra a via de síntese da pirrolidina **2.56**, derivada da pantolactona.



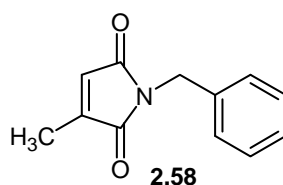
Esquema 2.14

O primeiro passo desta síntese consistiu na redução do composto **2.53**, (R)-(-)-pantolactona, com hidreto de alumínio e lítio em refluxo de tetra-hidrofurano, conforme descrito por Broquet e Bedin<sup>39</sup>. O produto obtido **2.54** foi utilizado directamente no passo seguinte da reacção, sem qualquer purificação adicional.

O composto **2.55** foi obtido por reacção do triol **2.54**, em piridina a -20 °C, com cloreto de tosilo, utilizando 1,5 equivalentes por grupo hidroxilo a tosilar<sup>40</sup>. Nestas condições obtivemos maioritariamente produto dissustituído, embora se tenha obtido também algum produto trissustituído. Quando tentámos baixar o número de equivalentes de cloreto de tosilo por grupo hidroxilo, para evitar a formação de produto trissustituído, verificámos que o rendimento da reacção baixava significativamente. Como a quantidade de composto trissustituído não é muito significativa, o produto obtido da reacção passou a ser utilizado sem purificação no passo seguinte de reacção.

O último passo desta sequência, conducente à obtenção do ligando **2.56** é uma reacção de ciclização com benzilamina, comum a várias outras sequências já descritas, e que decorreu sem qualquer problema. O produto é um óleo, obtido com um rendimento de 40%.

Procedemos também à síntese da pirrolidina **2.63** derivada do ácido citramálico. Devido à semelhança estrutural entre este ácido e o ácido málico tentámos efectuar a síntese desta pirrolidina segundo o método de Naylor et al. Assim, tratámos o ácido citramálico **2.57** com cloreto de acetilo, seguido de benzilamina e novamente cloreto de acetilo. A análise por RMN de protão do produto obtido levou-nos a concluir que o produto formado foi o **2.58**, resultante da eliminação de uma molécula de água.



Face à impossibilidade de sintetizar o ligando por esta via, optámos por seguir um procedimento análogo ao da síntese de Nagel et al. para a pirrolidina derivada do ácido málico (Esquema 2.15).

Enquanto que para o ácido málico fizemos uma esterificação com etanol, em refluxo, aqui a esterificação foi efectuada em condições mais suaves. A reacção foi feita com metanol, à temperatura ambiente, utilizando ácido sulfúrico como catalisador. Obtivemos o diéster **2.59** com um rendimento de 70%.

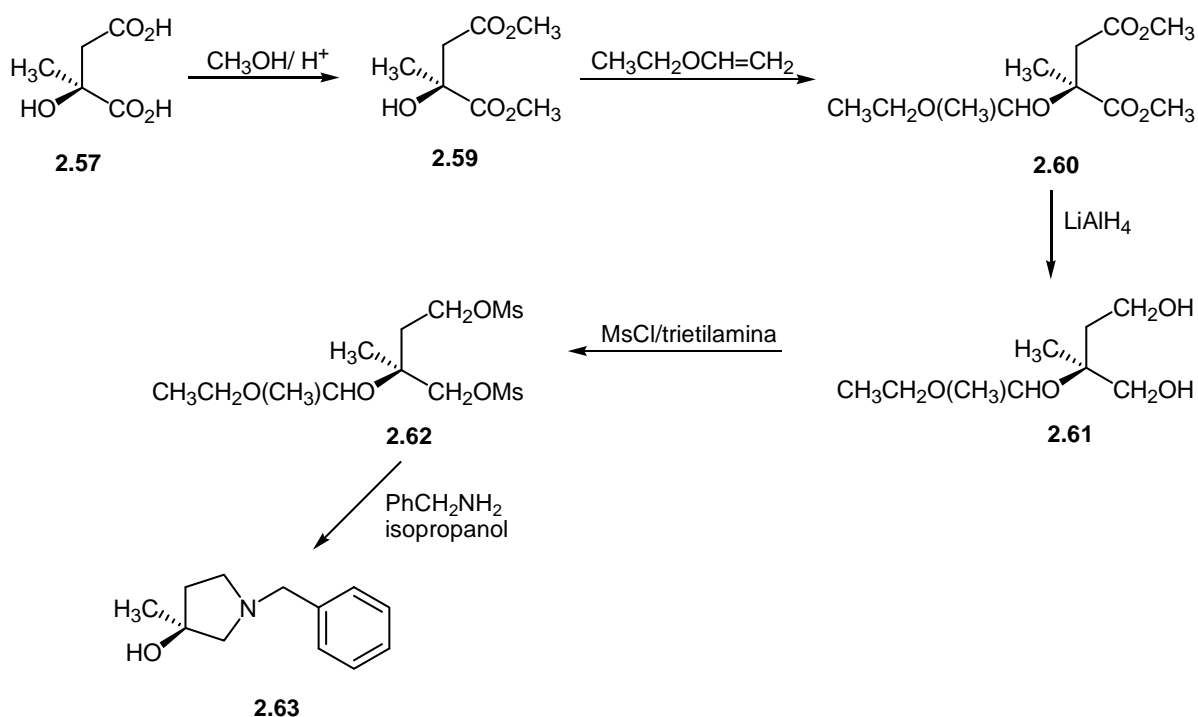


O grupo hidroxilo do composto **2.59** é protegido com éter etílico e vinílico, na presença de ácido trifluoracético, à temperatura ambiente e durante 72 h, para originar **2.60**, com um rendimento de 87%.

Com o grupo hidroxilo protegido foi então possível proceder à redução do diéster por reacção com hidreto de alumínio e lítio, em éter etílico seco e à temperatura ambiente. Obtivemos o composto **2.61** com um rendimento elevado, 90%.

Para a síntese de **2.63**, e numa tentativa de melhorar o rendimento da sequência sintética, fizemos reagir **2.61** à temperatura ambiente, com cloreto de mesilo, em diclorometano seco e na presença de trietilamina, por forma a obter o derivado dimesilado **2.62**. Como este grupo é melhor abandonante do que o grupo tosilo, pensámos que poderíamos, desta forma, melhorar o rendimento do passo final de ciclização.

A hidroxipirrolidina **2.63** foi obtida por reacção de **2.62** com benzilamina, em refluxo de isopropanol. Após 18 h de reacção não se detecta a presença de reagente por TLC.



A análise do espectro de RMN protónico deste produto permitiu-nos concluir que tinha ocorrido a desprotecção do grupo hidroxilo ou no decurso da reacção ou na sílica, pelo que o composto isolado foi o ligando **2.63**, contaminado com benzilamina. Foi necessário efectuar uma segunda cromatografia para obter o composto puro. O rendimento desta reacção foi de 60%. O facto de as manchas do produto e da benzilamina se

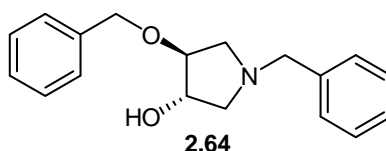
encontrarem relativamente próximas dificultou a separação do produto de forma conveniente, na primeira cromatografia.

Parece-nos que a reacção com o composto mesilado é mais eficiente do que com o tosilado, embora a necessidade de efectuar uma segunda purificação tenha levado a que no final a quantidade de produto puro fosse inferior à obtida nas outras reacções de ciclização.

## 2.5 - Síntese do Ligando (3S, 4S)-N-Benzil-3-hidroxi-4-metiloximetoxipirrolidina

No final deste trabalho e para tentar esclarecer qual a influência do segundo grupo hidroxilo das di-hidroxipirrolidinas **2.33** e **2.35** na reacção de alquilação do benzaldeído, decidimos sintetizar um outro ligando com um dos grupos hidroxilo protegido. Pretendíamos desta forma compreender as diferenças na indução de quiralidade entre as pirrolidinas derivadas do ácido málico e tartárico, e se essa diferença se devia à presença de um segundo centro quiral nos ligandos derivados do ácido tartárico ou se devia ao facto de termos um grupo hidroxilo livre.

Partindo do ligando **2.35** tentámos sintetizar o composto **2.64**, através de um procedimento experimental análogo ao utilizado para a obtenção do composto **2.21**. Em vez de cloreto de benzoílo usámos brometo de benzilo para monobenzilar um dos produtos. Ao fim de 4 dias a reagir não se observou formação de qualquer produto.



Simas et al.<sup>25</sup>, publicaram um método para a O-monobenzilação de dióis, que referem ser particularmente indicado para substratos do tipo *trans*-1,2-dióis derivados do ciclo-hexano, em que utilizam óxido de dibutilestanho para gerar o acetal de estanho do diol, que posteriormente reage com o brometo de benzilo, originando o produto monossustituído. Utilizando as mesmas condições de reacção tentámos sintetizar **2.64**. Conseguimos isolar por cromatografia em coluna uma pequena quantidade de um

composto que por RMN de  $^1\text{H}$  nos parecia que poderia ter produto, mas que se encontrava contaminado com brometo de benzilo não reagido. Fizemos uma purificação adicional e, após novo RMN de  $^1\text{H}$ , concluímos que era produto dissustituído.

Na sequência sintética que conduz ao ligando **2.17**, o primeiro passo consiste na introdução do grupo benziloxilo no composto **2.13**, utilizando hidreto de sódio e brometo de benzilo. Tentámos adoptar este método para a síntese de **2.64**, mas usando apenas um equivalente molar de brometo de benzilo, sem sucesso.

Um trabalho de Rao e colaboradores<sup>41</sup> refere a preparação de vários éteres benzílicos a partir de álcoois e fenóis por reacção com brometo de benzilo e hidróxido de potássio à temperatura ambiente. Seguindo este trabalho, obtivemos um produto de reacção cuja análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  nos suscitava algumas dúvidas. O espectro apresentava menos protões na zona não aromática do que o produto pretendido, embora o padrão fosse semelhante ao das outras pirrolidinas por nós preparadas. A análise do espectro de  $^{13}\text{C}$  também não foi conclusivo porque os carbonos não aromáticos eram apenas 4 e não 6 como esperávamos, atendendo à assimetria que deveria ser introduzida com a monossustituição de um dos hidroxilos. Finalmente, a análise por Raio-X (Figura 2.4) dos cristais obtidos permitiu-nos concluir que o composto sintetizado era o **2.65**, um sal de amónio da pirrolidina, e não o pretendido.

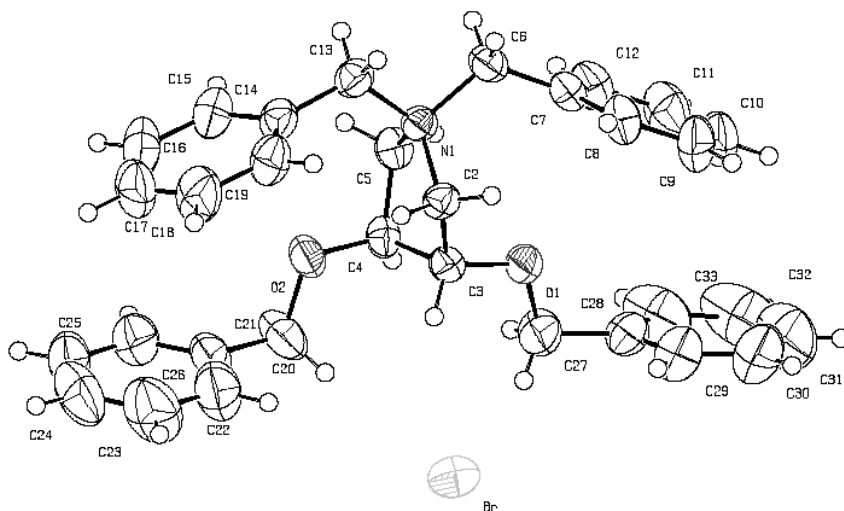
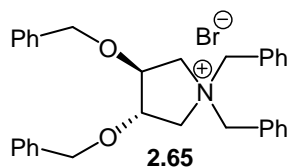
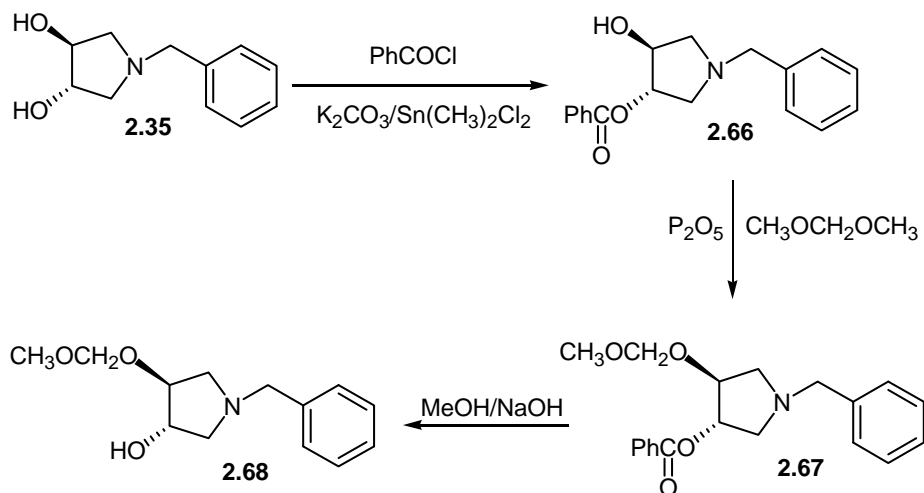


Figura 2.4 – Estrutura de Raio-X do composto **2.65**.



Face às dificuldades encontradas para preparar o composto monossubstituído decidimos optar por uma via de síntese alternativa: proteger um dos grupos hidroxilo com cloreto de benzoílo, fazer reagir o outro grupo OH livre com brometo de benzilo e finalmente hidrolizar o grupo benzoílo.

A síntese do composto **2.66** foi fácil, utilizando as condições descritas para **2.21**, embora o rendimento seja moderado (50%). Já a introdução do grupo benzilo não decorreu como esperávamos: da reacção de **2.66** com brometo de benzilo e NaH ou BuLi não conseguimos obter o produto desejado. Optámos por introduzir outro grupo protector, o metoximetano, seguindo o método que já tínhamos utilizado para proteger **2.37**, um derivado do ácido málico (dimetoximetano com solvente e reagente na presença de pentóxido de fósforo). Obtivemos **2.67**, com um rendimento de 58%. A hidrólise do grupo benzoílo com hidróxido de sódio, em metanol, permitiu-nos obter **2.68** (Esquema 2.16), com um rendimento de 82%.



## 2.6 – Conclusões

Partindo do ácido canfórico, ácido tartárico e derivados, ácido málico, pantolactona e ácido citramálico foram sintetizados vários ligandos do tipo diamina, aminossulfonamida, dissulfonamida e aminoálcoois, para serem utilizados em reacções de alquilação assimétrica de aldeídos e na redução de cetonas proquirais.

Utilizando ácido canfórico como reagente sintetizámos três novos ligandos, a diamina **2.8**, a aminossulfonamida **2.4** e a dissulfonamida **2.3**. A diamina **2.2** já se encontrava descrita, embora, ao que sabemos, não tenha sido utilizada nas reacções de catálise por nós estudadas. Na síntese da aminossulfonamida **2.4** deparámo-nos com algumas dificuldades. Só através da formação do sal de lítio da diamina (com butil-lítio) e posterior reacção com cloreto de tosilo é que foi possível preparar o composto monossubstituído.

O ácido tartárico e o tartarato de dietilo foram utilizados como precursores para síntese de vários ligandos.

Partindo do tartarato de dietilo e utilizando uma metodologia sintética simples foram preparados dois novos ligandos, uma diamina e uma dissulfonamida, de esqueleto base (2*R*, 3*R*)-dibenziloxissuccinato de dietilo. Alguns passos desta sequência sintética já se encontravam descritos, até à formação do composto ditosilado **2.15**, e os restantes foram por nós estabelecidos.

Utilizando como base o (2*R*, 3*R*)-2,3-*O*-isopropilideno-tartarato de dietilo sintetizámos três novos ligandos do tipo aminoálcool. A maior dificuldade encontrada nesta síntese prendeu-se com a obtenção de um método eficaz para a monoprotecção de dióis, o que foi conseguido através da reacção com cloreto de benzoílo, utilizando dicloreto de dimetilestanho como catalisador. Sintetizámos três aminoálcoois com diferentes substituintes no nitrogénio.

O ácido tartárico foi utilizado como precursor para a síntese de duas di-hidroxipirrolidinas, uma com um grupo naftilmetilo como substituinte no nitrogénio da pirrolidina e outra com um grupo benzilo, já descrita. A 1-naftilmetilamina necessária para a síntese da primeira foi preparada seguindo um procedimento da literatura. A via de síntese da di-hidroxipirrolidina **2.33** é similar à de outras já sintetizadas pelo nosso grupo de investigação.

A partir do ácido málico preparámos uma hidroxipirrolidina cuja síntese é conhecida e três outras que, tanto quanto sabemos, não se encontram descritas. A hidroxipirrolidina

**2.41** foi sintetizada por duas vias de síntese alternativas, a fim de comparar a pureza óptica dos dois produtos e o rendimento das sequências sintéticas. As novas hidroxipirrolidinas foram preparadas seguindo um procedimento análogo ao descrito para **2.41**.

Foram ainda sintetizadas duas novas hidroxipirrolidinas, estruturalmente semelhantes a **2.41**, derivadas da pantolactona e do ácido citramálico. A primeira possui dois grupos metilo no carbono 4 do anel pirrolidínico e a segunda um grupo metilo no carbono 3, o mesmo do grupo hidroxilo. Os dois primeiros passos da síntese do ligando derivado da pantolactona correspondem a compostos já descritos na literatura e o passo de ciclização é semelhante a outros por nós efectuados. Tentámos sintetizar a hidroxipirrolidina **2.63**, derivada do ácido citramálico, utilizando um método análogo ao descrito para os ligandos derivados do ácido málico mas, devido ao facto de ocorrer eliminação de água, fomos obrigados a utilizar condições de síntese mais suaves.

Já no final deste trabalho preparámos ainda um outro ligando derivado do ácido tartárico, também uma hidroxipirrolidina, com o objectivo de esclarecer alguns resultados obtidos nas reacções de alquilação assimétrica de aldeídos. Partimos da di-hidroxipirrolidina **2.35** e protegemos um dos grupos hidroxilo com dimetoximetano, utilizando uma metodologia em que já possuíamos alguma experiência: protecção de um dos grupos hidroxilo com cloreto de benzoílo, seguida de reacção do hidroxilo livre com dimetoximetano e desprotecção por hidrólise do benzoílo.

Em resumo, neste trabalho foram sintetizados vários ligandos novos, com diversas funcionalidades e que foram depois estudados em reacções de catálise enantioselectiva. Os resultados desses estudos são apresentados nos dois capítulos seguintes.

## 2.7 – Referências

- (1) Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4127-4136.
- (2) Nevalainen, M.; Nevalainen, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1771-1777.
- (3) Dimitrov, V.; Dobrikov, G.; Genovi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1323-1329.
- (4) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1629-1644.

- (5) Urabe, H.; Yamakawa, T.; Sato, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 5-8.
- (6) Santhi, V.; Rao, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3553-3560.
- (7) Yang, Z. H.; Wang, L. X.; Zhou, Z. H.; Zhou, Q. L.; Tang, C. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1579-1582.
- (8) Gassman, J. Meinwald; P.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2857-2866.
- (9) March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions. Mechanisms and Structure*; 4<sup>o</sup> ed.; John Wiley & Sons: New York, 1992.
- (10) Vogler, E. A.; Hayes, J. M. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3682-3686.
- (11) Bruckner, R. *Advanced Organic Chemistry : Reaction Mechanisms*; Academic Press: San Diego, 2002.
- (12) Meuzelaar, G. J.; Vliet, M. C. A.; Maat, L.; Sheldon, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2315-2321.
- (13) Schwink, L.; Ireland, T.; Puntener, K.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1143-1163.
- (14) Puntener, K.; Schwink, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8165-8168.
- (15) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7661-7662.
- (16) Johnson, T. H.; Klein, K. C. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 461-462.
- (17) Fabiano, E.; Golding, B. T.; Sadeghi, M. M. *Synthesis* **1987**, 190-192.
- (18) Kauffman, G. B.; Myers, R. D. *J. Chem. Ed.* **1975**, 52, 777-781.
- (19) Serra, Maria Elisa da Silva *Tese de Doutorado*, Coimbra, 1997.
- (20) Nemoto, H.; Takamatsu, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1321.
- (21) Cunningham, A. F.; Kundig, E. P. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1823.
- (22) Holz, J.; Kless, A.; Borner, A. *Synlett* **1996**, 267-269.
- (23) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92-138.
- (24) David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, 41, 643-663.
- (25) Simas, A. B. C.; Pais, K. C.; Silva, A. A. T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5426-5428.
- (26) Green, J.; Woodward, S. *Synlett* **1995**, 155-156.
- (27) Iwasaki, F.; Maki, T.; Onomura, O.; Nakashima, W.; Matsumura, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 996-1002.
- (28) Cho, B. T.; Kim, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2901-2907.
- (29) Nagel, U.; Kinzel, E.; Andrade, J.; Prescher, G. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 3326-3343.

- (30) Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Silva Serra, M. E.; Ramos Silva, M.; Matos Beja, A.; Paixão, J. A.; Alte da Veiga, L. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2001**, *168*, 53-59.
- (31) Rocha Gonsalves, A. M. d'A. Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Silva, V. F.; Matos Beja, A.; Paixão, J. A.; Ramos Silva, M.; Alte da Veiga, L. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2003**, *195*, 1-9.
- (32) Micovic, V.M.; Mihailovic, M. L. J. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1190-1120.
- (33) Johnstone, R. A. W. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991.
- (34) Dulphy, H.; Gras, J. L.; Lejon, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8517-8524.
- (35) Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1316-1318.
- (36) Naylor, A.; Judd, D. B.; Scopes, D. I. C.; Hayes, A.G.; Birch, P.J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2138-2144.
- (37) Nagel, U.; Nedden, G. *Chem. Ber./Recueil* **1997**, *130*, 385-397.
- (38) Hungerbuhler, E.; Naef, R.; Wasmuth, D.; Seebach, D. *Helvetica Chimica Acta* **1980**, *63*, 1960-1971.
- (39) Broquet, C.; Bedin, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1909-1913.
- (40) Brunner, H.; Lautenschlager, H. J. *Synthesis* **1989**, 706-709.
- (41) Rao, H. S. P.; Senthilkumar, S. P. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **2001**, *113*, 191-196.



## CAPÍTULO 3

### Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos

A alquilação enantiosselectiva de aldeídos utilizando reagentes orgânicos de zinco, na presença de catalisadores quirais, permite obter álcoois secundários quirais. A cadeia original do aldeído é acrescida com adição de átomos de carbono. Neste trabalho propusemo-nos desenvolver alguns ligandos quirais aplicáveis a este tipo de reacções. Era nosso objectivo obter ligandos com estruturas diversificadas, utilizando sempre compostos quirais de partida acessíveis, e modificando-os de forma a obter aminoálcoois, diaminas, dissulfonamidas ou aminossulfonamidas.

Todos os ligandos por nós sintetizados foram ensaiados na alquilação com dietilzinco, independentemente das suas características electrónicas. Os ligandos do tipo diamina, dissulfonamida e aminossulfonamida, foram também ensaiados na presença de um ácido de Lewis,  $Ti(O^iPr)_4$ .

### 3.1 - Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos com Dietilzinco

Ligandos do tipo bases de Lewis, como por exemplo os aminoálcoois, activam os reagentes de dialquilzinco, aumentando o seu carácter de nucleófilo e, por conseguinte, tornando-os capazes de reagir com aldeídos. Embora sejam vários os reagentes de dialquilzinco capazes de promover este tipo de reacções, o mais utilizado tem sido o dietilzinco, que também seleccionámos como reagente de alquilação nos nossos estudos.

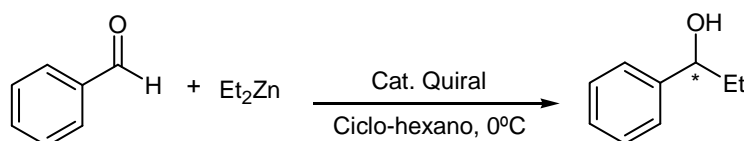
Por sua vez, o benzaldeído surge na literatura como substrato padrão para este tipo de reacções, pelo que também foi o substrato por nós utilizado. Com o ligando que apresentou melhores resultados na alquilação do benzaldeído foi posteriormente efectuada a alquilação de outros substratos de modo a ensaiar a sua eficácia mais genérica.

São numerosos os estudos em que se faz variar a temperatura da reacção de alquilação<sup>1-3</sup>, tendo-se constatado que a temperatura óptima de reacção depende das características do ligando e resulta de um compromisso entre conversões elevadas e excessos enantioméricos também elevados. A temperaturas mais baixas, observa-se, quase sempre, uma melhoria do ee, mas as conversões podem ser muito baixas ou os tempos de reacção demasiado longos. Pelo contrário, a temperaturas mais elevadas as percentagens de conversão aumentam mas ocorre degradação do ee<sup>4,5</sup>. As nossas reacções foram efectuadas à temperatura de 0°C, que, de acordo com numerosos exemplos da literatura<sup>6-11</sup>, apresenta uma boa relação conversão/ee.

Uma das condições que tem sido objecto de inúmeros estudos é o solvente seleccionado para meio de reacção. Têm sido utilizados nomeadamente tolueno, hexano, ciclo-hexano, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, diclorometano, éter dietílico, etc.<sup>12-17</sup>. De entre estes os que conduzem, quase sempre, a melhores valores de conversão e enantiosselectividade são o hexano e tolueno, meios apolares. Muitas vezes o meio é efectivamente uma mistura de solventes, uma vez que o dietilzinco é comercializado em solução de hexano. Neste trabalho optámos por utilizar como solvente o ciclo-hexano, seguindo um trabalho de Asami et al.<sup>18</sup>. Este autor utiliza uma pirrolidina derivada da prolina para a alquilação de aldeídos, caso em que o melhor solvente é uma mistura de ciclo-hexano e hexano. Esta foi, por isso, a mistura por nós utilizada para as reacções de alquilação. Para alguns dos nossos ligandos usámos, porém, outros solventes, como se descreverá oportunamente.

### 3.1.1 - Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico

Inicialmente preparámos alguns ligandos derivados do ácido (+)-canfórico, do tipo diamina, aminosulfonamida e dissulfonamida, cuja síntese se encontra descrita no Capítulo 2, e que foram utilizados em reacções de alquilação do benzaldeído com dietilzinco (Tabela 3.1). As condições de reacção foram: temperatura de 0 °C, solvente ciclo-hexano e 15 mol% de catalisador.



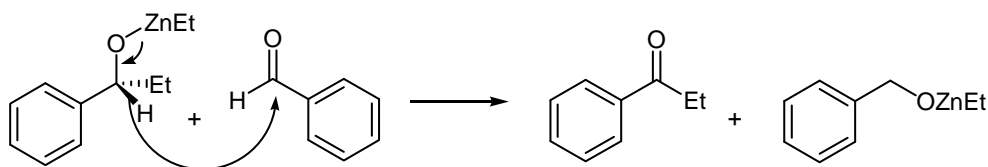
**Tabela 3.1** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco na presença de ligandos derivados do ácido (+)-canfórico.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	1-Fenilpropan-1-ol <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
 2.2	24	60	58	16 (S)
	48	75	47	
 2.3	24	49	64	21 (S)
	48	62	57	
 2.4	24	48	65	10 (S)
	48	51	59	
 2.8	24	60	60	1 (S)
	48	n.d.	n.d.	

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

As reacções foram seguidas por cromatografia gasosa, tendo-se determinado a percentagem de conversão ao fim de vários intervalos de tempo, verificando-se que, para estes ligandos, ao fim de 48 h ainda não tinha ocorrido conversão completa do reagente. A análise dos resultados da Tabela 3.1 permite também constatar que embora a percentagem de conversão aumente ligeiramente das 24 para as 48h, a percentagem de produto quiral diminui. Devido a este facto optámos por parar as reacções de alquilação às 24h.

Nas reacções de alquilação pode formar-se um produto secundário, o álcool benzílico, resultante da reacção lenta do produto de etilação, 1-fenilprop-1-óxido(etil)zinco, com o benzaldeído, originando propiofenona e benzilóxido(etil)zinco (Esquema 3.1)<sup>9,19,20</sup>.



Esquema 3.1

Regra geral, a quantidade de produto secundário formado aumenta com a razão aldeído/dialquilzinco<sup>20</sup> e diminui com o aumento da temperatura de reacção<sup>9</sup>.

A quantidade de produto secundário formado permite tirar ilações acerca da eficiência do sistema catalítico, já que esta reacção secundária é favorecida pelo facto da reacção principal ser lenta. No caso da aminossulfonamida e da dissulfonamida a presença de um grupo sulfonilo, um forte sacador de electrões, torna o nitrogénio da sulfonamida ácido, pelo que este é um dador pobre, e o complexo resultante tem características de ácido de Lewis<sup>21</sup>. Assim, provavelmente o reagente de dietilzinco não se encontra suficientemente activado, pelo que os valores das percentagens de conversão são apenas moderadas. Estes ligandos foram também ensaiados na alquilação com dietilzinco, mas na presença de  $Ti(O^iPr)_4$ , um ácido de Lewis.

Em relação aos ee obtidos, eles foram modestos, sendo que o melhor ee para este conjunto de ligandos foi obtido para a dissulfonamida (ee 21%). O facto deste ligando possuir dois grupos mais volumosos, próximos do centro de coordenação contribui para que a aproximação do aldeído seja um pouco favorecida pela face *Si*. Os ligandos **2.2**, **2.3** e **2.4** formam no estado de transição um quelato de 6 membros com o zinco, que é pouco rígido, o que pode também justificar os baixos ee obtidos<sup>22</sup>. No caso do ligando **2.8**, o estado de transição será do tipo 8:4:4, formando o ligando um quelato de 8 membros com

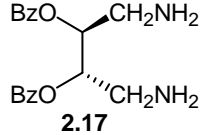
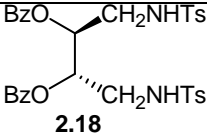
o zinco, o que torna este sistema catalítico ainda menos eficiente, como é visível pelo ee obtido (1%). Para além disso, o facto do centro quiral se encontrar muito afastado do local de coordenação do aldeído pode também contribuir para que não haja uma boa diferenciação das duas faces enantióticas do aldeídos.

### 3.1.2 - Ligandos Derivados do Ácido *L*-Tartárico: ligandos de base (3*R*,4*R*)-dibenziloxissuccinato de dietilo

Foram sintetizados dois ligandos, uma diamina e uma dissulfonamida derivados do (3*R*,4*R*)-dibenziloxissuccinato de dietilo. Era nosso objectivo, de forma análogo ao que efectuámos para o ácido canfórico, sintetizar a aminossulfonamida correspondente. Como tal não foi possível, e como este tipo de ligandos se mostraram pouco eficientes em alquilação, optámos por utilizar apenas os dois derivados.

Os resultados obtidos na alquilação, com dietilzinco encontram-se na Tabela 3.2.

**Tabela 3.2** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco na presença de ligandos de base (3*R*,4*R*)-dibenziloxissuccinato de dietilo.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	1-Fenilpropan-1-ol <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
 <p><b>2.17</b></p>	24	65	49	<1
 <p><b>2.18</b></p>	24	67	89	<1

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral.

Para estes dois ligandos obtivemos conversões moderadas ao fim de 24 h de reacção e no caso do ligando **2.17** formou-se uma quantidade muito significativa de produto secundário, o que demonstra que este ligando é muito pouco eficiente na alquilação do benzaldeído. Em relação aos ee obtidos, ambos foram inferiores a 1%, o que significa que o estado de transição é, provavelmente, pouco rígido não conduzindo à formação preferencial de um dos enantiómeros do 1-fenil-propan-1-ol. De realçar que estes ligandos

formam quelatos de 7 membros no estado de transição, o que, conjuntamente com o facto de os dois centros quirais do ligando se encontrarem afastados do local de coordenação do aldeído, parece ser decisivo para a não indução de quiralidade por parte destes sistemas catalíticos.

Em virtude dos resultados, menos bons, obtidos com estes ligandos e com os derivados do ácido canfórico quer na alquilação quer na redução de cetonas, optámos por sintetizar alguns aminoálcoois que geralmente conduzem a melhores resultados neste tipo de reacções. Assim, começamos por sintetizar aminoálcoois de estrutura análoga ao ligando DIOP (que conduziu a ee elevados para a redução de alcenos funcionalizados<sup>23</sup>), partindo também do ácido *L*-tartárico.

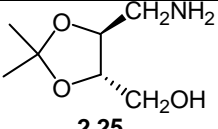
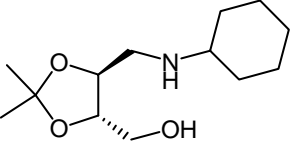
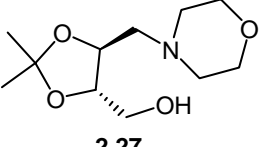
### 3.1.3 - Ligandos Derivados do Ácido *L*-Tartárico: ligandos de base (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-isopropilideno-tartarato de dietilo

Os ligandos **2.25**, **2.26** e **2.27**, foram ensaiados na alquilação do benzaldeído com dietilzínco e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 3.3.

A análise da tabela de resultados permite verificar que as percentagens de conversão foram moderadas. Para todos os ligandos ocorreu formação de produto secundário, sendo a sua quantidade mais expressiva para o ligando **2.27**. Quanto aos ee obtidos, eles foram baixos, embora seja de notar que os ligandos **2.26** e **2.27** apresentaram ee mais elevados do que **2.25**. De realçar o facto da configuração do álcool obtido com o ligando **2.27** ser oposta às dos outros dois ligandos.

Este conjunto de ligandos são  $\delta$ -aminoálcoois, pelo que formam quelatos de sete membros com o zinco. É sabido que a flexibilidade conformacional aumenta quando se passa dos  $\beta$ -aminoálcoois para os  $\gamma$  e  $\delta$ , como se mostra na Figura 3.1<sup>22</sup>. Nestes casos a rigidez do ligando assume um papel primordial na limitação da liberdade conformacional das espécies catalíticas. Martínez et al.<sup>22,24,25</sup>, têm publicado vários trabalhos sobre a utilização de  $\delta$ -aminoálcoois para alquilação enantiosselectiva, tendo estudado alguns dos aspectos que parecem contribuir para que estes ligandos possam apresentar bons resultados em alquilação. Assim, a rigidez parece ser determinante para a obtenção de ee elevados.  $\delta$ -Aminoálcoois derivados do norbornanol e isoborneol, devido à rigidez imposta pelo sistema bicíclico, revelaram-se eficientes neste tipo de reacções.

**Tabela 3.3** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinc na presença de ligandos de base (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-isopropilideno-tartarato de dietilo.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	1-Fenilpropan-1-ol <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
 2.25	24	57	74	3 ( <i>S</i> )
 2.26	24	65	77	8 ( <i>S</i> )
 2.27	24	56	61	9 ( <i>R</i> )

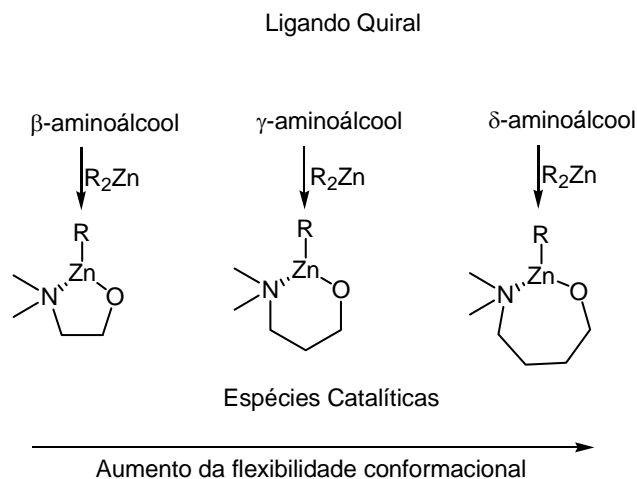
<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

Também a existência de um ângulo de torção restrito no quelato, por exemplo entre as ligações O-C e carbonos adjacentes, parece favorecer a obtenção de ee mais elevados.

Em relação aos nossos ligandos podemos verificar que a sua estrutura não é suficientemente rígida pelo que a flexibilidade conformacional do quelato deve ser elevada, conduzindo à obtenção de ee baixos. Também o facto de não existir impedimento em torno do grupo OH, parece ser determinante para os resultados obtidos, uma vez que ligandos análogos, mais impedidos no carbono que contém grupo hidroxilo, como o TADDOL (**1.85**) e seus derivados, permitiram obter ee muito elevados em reacções de alquilação<sup>26</sup>.

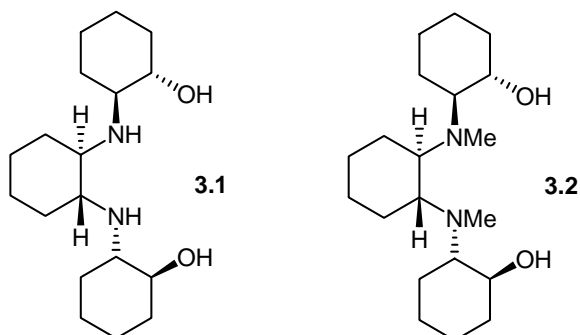
Foi com o intuito de aumentar o impedimento estereoquímico em torno do nitrogénio que sintetizámos os ligandos **2.26** e **2.27**. A escolha da ciclo-hexilamina e da morfolina teve por objectivo obter uma amina secundária e uma terciária mais impedidas, que nos permitissem tirar algumas conclusões sobre a influência deste parâmetro nas reacções de alquilação. A morfolina foi seleccionada com base em vários trabalhos que referem que a presença deste grupo substituinte conduz à obtenção de ee elevados<sup>27-29</sup>. Nugent et al<sup>30</sup>, publicaram um trabalho em que estudaram a relação estrutura-actividade catalítica para vários β-aminoálcoois em catálise assimétrica, tendo verificado que para aminas terciárias

anéis de seis membros no nitrogénio (piperidinilo ou morfolinilo) conduziam sempre a melhores ee. No caso dos nossos ligandos, a presença de grupos substituintes mais volumosos conduziu apenas a um ligeiro incremento do ee.



**Figura 3.1** - Relação entre o tipo de aminoálcool e a flexibilidade da espécie catalítica.

Para o ligando **2.27** observou-se uma inversão na configuração do produto obtido. A configuração de todos os ligandos desta série é (2*S*,3*S*), o que significa que a configuração do centro quiral próximo do grupo OH é *S*, pelo que seria de esperar que todos os produtos tivessem essa mesma configuração, tal como acontece, regra geral, com os aminoálcoois. Na literatura encontramos alguns exemplos de ligandos em que modificações nos grupos substituintes do nitrogénio conduziram à obtenção de produtos com configurações opostas<sup>31,32</sup>. Cobb et al.<sup>2</sup>, sintetizaram vários ligandos tetradentados do tipo aminoálcool tendo verificado que enquanto o ligando **3.1** apresenta um ee de 80% e um produto de configuração *R*, na alquilação do benzaldeído com dietilzinco, o ligando **3.2**, *N*-metilado apresenta um ee de 92%, sendo o produto de configuração *S*.



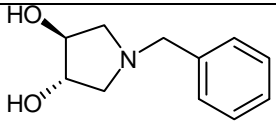
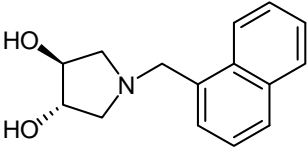


Também González-Sabín et al.<sup>33</sup>, ao utilizarem vários  $\beta$ -aminociclo-hexanóis na alquilação assimétrica do benzaldeído com dietilzinco, observaram que ocorria uma indução de quiralidade oposta quando se utilizavam ligandos contendo aminas ciclícas.

### 3.1.4 - Ligandos Derivados do Ácido *L*-Tartárico: ligandos de base di-hidroxipirrolidina

Foram sintetizados dois ligandos de base pirrolidina derivados do ácido tartárico, o ligando **2.33** e **2.35**, que foram ensaiados na alquilação assimétrica. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 3.4. Entre parênteses, na coluna do ee, encontram-se os valores obtido por comparação da rotação específica do produto, após isolamento em placas de cromatografia de gel de sílica, com o valor do enantiómero puro, (*R*)-1-fenilpropan-1-ol,  $[\alpha]_D = +47$  (c2,2, hexano)<sup>34</sup>.

**Tabela 3.4** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco na presença de ligandos de base (3*S*,4*S*)-*N*-(arilmetil)-3,4-di-hidroxipirrolidina.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	1-Fenilpropan-1-ol <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c,d</sup> (%)
 <b>2.35</b>	24	84	82	61 ( <i>R</i> ) (72)
 <b>2.33</b>	24	97	90	71 ( <i>R</i> ) (80)

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral) <sup>d</sup>(ee obtido por comparação da rotação específica do produto isolado com o enantiómero puro).

As percentagens de conversão e de álcool quiral obtidas foram elevadas, principalmente para o ligando **2.33**. Em relação aos ee obtidos verificamos que quando o substituinte no nitrogénio é o grupo naftilmetilo, mais volumoso que o benzilo, o ee aumenta. Este facto está em consonância com diversos trabalhos publicados na literatura,

em que um maior impedimento no nitrogénio de ligandos do tipo  $\beta$ -aminoálcool, conduz, regra geral, à obtenção de ee mais elevados <sup>6,35</sup>. Um outro factor que contribui para que estes ligandos sejam eficientes nas reacções de alquilação de aldeídos resulta provavelmente do facto de a amina ser terciária e se encontrar num anel pirrolidínico de 5 membros, o que confere uma certa rigidez ao ligando, essencial para uma boa indução de quiralidade. Como estamos perante dois exemplos de  $\beta$ -aminoálcoois, o estado de transição tricíclico é do tipo 5:4:4, o que também deverá favorecer uma melhor diferenciação das faces enantiotópicas do benzaldeído. De salientar que os valores dos ee obtidos por determinação da rotação específica são superiores aos determinados por cromatografia gasosa, utilizando uma coluna quiral, o que nos leva a supor que pode ter existido uma pequena contaminação do produto quando foi efectuada a separação nas placas de cromatografia.

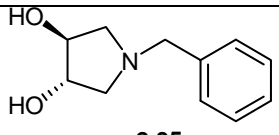
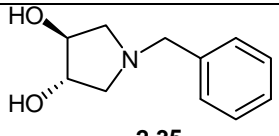
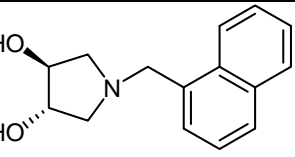
O álcool quiral obtido em maior percentagem possui a configuração *R*, que é a configuração oposta à dos carbonos  $\alpha$  que os grupos hidroxilo se encontram ligados. Já anteriormente referimos que as aminas terciárias podem conduzir à obtenção de álcoois de configuração oposta à do carbono do grupo OH. Para este ligando o estado de transição mais estável deverá ser então o anti-*Re*, conduzindo à formação de uma maior percentagem de produto *R*.

Como estes dois ligandos apresentavam um bom ee, decidimos verificar de que forma alguns dos parâmetros que influenciam as reacções de alquilação, nomeadamente o solvente e a temperatura de reacção, afectariam os nossos resultados.

Alguns autores efectuem as reacções de alquilação à temperatura ambiente, pelo que também ensaiámos a eficácia dos nossos ligandos a essa mesma temperatura. Efectuámos ainda um reacção a uma temperatura intermédia (10 °C) para o ligando **2.35**. A adição do dietilzinco foi sempre feita a 0 °C, mantendo essa mesma temperatura durante 1 h, para que se formasse o complexo activo do ligando, de acordo com o que é a descrição corrente na literatura. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 3.5.

A análise da tabela permite concluir que quando a reacção foi efectuada à temperatura ambiente, a percentagem de conversão do benzaldeído aumentava para os dois ligandos, tendo-se obtido conversão praticamente completa com o ligando **2.33**. Já a quantidade de produto quiral foi praticamente a mesma a 0 °C e à temperatura ambiente. Na experiência efectuada a 10 °C, as percentagens de conversão e produto quiral não variaram significativamente em relação aos resultados obtidos a 0 °C. Quanto aos ee verificámos que ocorreu uma diminuição significativa do seu valor, para os dois ligandos e às diferentes temperaturas, como observado por outros autores<sup>4,5</sup>.

**Tabela 3.5** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinc na presença de ligandos de base (3*S*,4*S*)-*N*-(arilmetil)-3,4-di-hidroxi-pirrolidina, a diferentes temperaturas.

Ligando	Temperatura de Reacção (°C)	Conversão <sup>a</sup> (%)	1-Fenilpropan-1-ol <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
 2.35	t.a.	97	81	20 ( <i>R</i> )
 2.35	10	83	89	16 ( <i>R</i> )
 2.33	t.a.	>99	94	30 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>ee obtido por comparação da rotação específica do produto isolado com o enantiómero puro.

A fim de verificar qual o melhor solvente para a reacção de alquilação com estes ligandos, ensaiámos um conjunto de solventes escolhidos de entre os mais comumente referidos na literatura. Começámos por efectuar este estudo com o ligando **2.35**, por ser mais fácil a sua síntese e, em função dos resultados obtidos, testámos alguns desses solventes com o ligando **2.33**. As experiências foram efectuadas a 0 °C, para tempos de reacção de 24 h e os resultados obtidos encontram-se na Tabela 3.6. A coluna de Al. Quiral refere-se ao 1-fenilpropan-1-ol.

Para o ligando **2.35** observou-se um aumento da percentagem de produto quiral quando utilizámos tolueno ou éter dietílico como solvente, em relação ao ciclo-hexano, embora com tolueno a percentagem de conversão tenha diminuído ligeiramente. Os ee obtidos aumentaram de 61% (ciclo-hexano) para 67% quando o solvente foi o tolueno e para 69% quando o solvente foi o éter dietílico. Em diclorometano e em tetra-hidrofurano, a reacção de alquilação mostrou-se pouco eficiente, tendo-se observado uma diminuição acentuada da percentagem de conversão para o THF, uma baixa formação de produto quiral para o diclorometano e nos dois casos ee modestos. Embora em relação ao tolueno estivéssemos à espera que este solvente também fosse eficiente para estas reacções, uma vez que, tal como referimos anteriormente, ele é um dos solventes que melhores

resultados tem apresentado neste tipo de catálises, já em relação ao éter dietílico estes resultados constituíram uma surpresa.

**Tabela 3.6** - Alquilação do benzaldeído com dietilzínco na presença de ligandos de base (3*S*,4*S*)-*N*-(arilmetil)-3,4-di-hidroxipirrolidina, utilizando vários solventes.

Solvente	Ligando 2.35			Ligando 2.33		
	Conv. <sup>a</sup> (%)	Al. Quiral <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)	Conv. <sup>a</sup> (%)	Al. Quiral <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
Ciclo-hexano	84	82	61 ( <i>R</i> )	97	90	71 ( <i>R</i> )
Tolueno	73	89	67 ( <i>R</i> )	89	91	70 ( <i>R</i> )
Éter dietílico	84	98	69 ( <i>R</i> )	88	97	74 ( <i>R</i> )
Diclorometano	74	56	24 ( <i>R</i> )	---	---	---
Tetra-hidrofurano	10	76	12 ( <i>R</i> )	---	---	---

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

Por exemplo, Tseng et al.<sup>36</sup> e também Seto et al.<sup>11</sup> referem que solventes menos polares, que não coordenam com o complexo metálico, como o tolueno, hexano, benzeno ou o diclorometano, dão reacções mais rápidas e ee mais elevados, quando comparados com solventes que coordenam como o THF ou o éter dietílico. Embora em relação ao THF os nossos resultados estejam de acordo com o verificado por estes autores, já em relação ao éter dietílico obtivemos um resultado bastante diferente.

Uma hipótese por nós considerada para explicar este aumento de enantiosselectividade prende-se com a possibilidade de formação de interacções dipolares entre o éter dietílico e o grupo hidroxilo do ligando não coordenado com o zinco, dificultando a aproximação do aldeído pela face *Si*. Em relação ao THF, pode ser que o facto de o sistema anelar ser mais rígido, torne o estado de transição de tal forma impedido que dificulte a aproximação do benzaldeído ao complexo metálico, o que poderia justificar o baixo valor de conversão por nós obtido.

Soai et al.<sup>37</sup> utilizando um ligando de base pirrolidina derivado da prolina na alquilação do benzaldeído com *n*-butil-lítio, verificaram que o melhor ee era obtido quando a reacção era efectuada em dimetoximetano. Mais recentemente, este mesmo autor<sup>38</sup>,

numa reacção de auto-catálise assimétrica de alquilação de aldeídos, refere que o éter dietílico é o solvente que conduz a ee mais elevados. Soai et al. justificam o melhor desempenho deste solvente em relação ao tolueno devido ao facto de a solvatação do intermediário reactivo ser diferente para estes dois sistemas, uma vez que o éter dietílico é capaz de coordenar mais fortemente ao zinco do que o tolueno. Ainda segundo este autor, esta diferença de solvatação pode alterar a estrutura do intermediário reactivo, conduzindo a diferenças significativas nos ee obtidos.

Em relação ao ligando **2.33**, observou-se também um aumento do ee quando se utilizou éter dietílico como solvente, embora menos significativo do que com o ligando **2.35**. Para **2.33** não se observou melhoria do ee quando a reacção foi efectuada em tolueno, em comparação com o ciclo-hexano.

Como o ligando **2.33** conduziu à obtenção dos melhores ee, foi utilizado na alquilação de vários aldeídos com dietilzinco. Os resultados apresentam-se na Tabela 3.7. Todas as reacções foram efectuadas à temperatura de 0°C, utilizando éter dietílico como solvente, e para tempos de reacção de 24 horas.

**Tabela 3.7** - Alquilação de vários aldeídos com dietilzinco na presença de (3*S*,4*S*)-*N*-(1-naftilmetil)-3,4-di-hidroxipirrolidina.

Aldeído	Conversão <sup>a</sup> (%)	Ee <sup>b</sup> (%)
Benzaldeído	88	74 ( <i>R</i> )
<i>o</i> -Metoxibenzaldeído	94	63 ( <i>R</i> )
<i>m</i> -Metoxibenzaldeído	46	67 ( <i>R</i> )
<i>p</i> -Metoxibenzaldeído	65	67 ( <i>R</i> )
<i>o</i> -Clorobenzaldeído	84	49 ( <i>R</i> )
<i>o</i> -Bromobenzaldeído	54	37 ( <i>R</i> )
<i>o</i> -Nitrobenzaldeído	74	34 ( <i>R</i> )
<i>p</i> -Nitrobenzaldeído	62	40 ( <i>R</i> )
1-Naftaldeído	26	57 ( <i>R</i> )
2-Naftaldeído	51	68 ( <i>R</i> )
Difenilacetaldeído	---	---

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

A configuração de cada um dos álcoois quirais majoritários foi atribuída por comparação do sinal da rotação óptica do produto com dados da literatura<sup>39-42</sup>.

A análise dos resultados permitiu-nos verificar que a presença de grupos sacadores de electrões no anel aromático conduziram a uma diminuição do excesso enantiomérico, tal como observado por outros autores<sup>13,15,43,44</sup>. Observou-se ainda que a substituição do anel em *para*, quando comparada com a substituição em *orto*, conduziu a uma diminuição da conversão e a um ligeiro aumento do ee, pelo menos nos dois exemplos estudados.

De referir que o 2-naftaldeído conduziu à obtenção de uma maior percentagem de conversão e ee do que o 1-naftaldeído, o que poderá dever-se a factores estereoquímicos.

Da tabela consta ainda o difenilacetaldéido como substrato, mas neste caso não se detectou formação de álcool quiral.

### 3.1.5 - Ligandos Derivados do Ácido L-Málico

Ao atendermos à estrutura dos ligandos **2.35** e **2.33** surge uma questão, se eles se comportam de facto como  $\beta$ -aminoálcoois, e portanto como ligandos bidentados, ou se estamos perante ligandos tridentados. Parece-nos que o facto dos dois grupos hidroxilo se encontrarem em posição *trans* um em relação ao outro, deverá impedir a coordenação de um deles ao zinco, pelo que, muito provavelmente, estes ligandos se comportam como ligandos bidentados. Caso coordenem então como um  $\beta$ -aminoálcool, levanta-se outra questão, saber qual é o papel, se algum, desempenhado pelo grupo hidroxilo livre. Com o intuito de esclarecer este facto propusemo-nos sintetizar ligandos estruturalmente análogos, derivado do ácido L-málico, em que o anel pirrolidínico possui apenas um grupo hidroxilo.

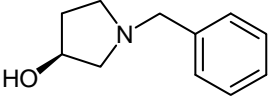
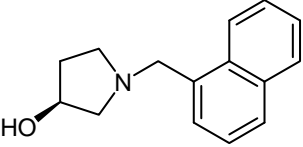
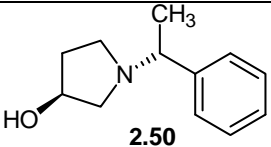
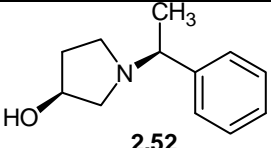
Inicialmente sintetizaram-se os ligandos **2.41** e **2.48** com o objectivo de serem comparados com os ligandos **2.35** e **2.33**. Os resultados obtidos para estes ligandos encontram-se na Tabela 3.8. As reacções foram efectuadas à temperatura de 0 °C, utilizando o ciclo-hexano como solvente.

A comparação destes resultados com os da Tabela 3.4 evidencia que as conversões obtidas para os ligandos **2.41** e **2.48** foram inferiores às obtidas para os ligandos **2.35** e **2.33**, o mesmo sucedendo em relação à percentagem de produto quiral e aos excessos enantioméricos.

De salientar que, com estes ligandos, ao contrário das di-hidroxi-pirrolidinas, o produto quiral obtido em maior percentagem possui a configuração S, que é a configuração do centro quiral a que o grupo OH se encontra ligado, de acordo com o que se observa na

maioria dos trabalhos publicados com  $\beta$ -aminoálcoois<sup>45</sup>. Como no estado de transição o grupo etilo que se transfere se encontra no átomo de zinco ligado apenas ao oxigénio do ligando, segundo o modelo proposto por Noyori et al.<sup>46</sup> e genericamente aceite, esta proximidade parece ser determinante na definição da estereoquímica do produto obtido. O estado de transição mais favorável deverá ser então o *anti-Si*.

**Tabela 3.8** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco na presença de ligandos de base ácido L-málico.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	1-Fenilpropan-1-ol <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
 2.41	24	78	77	53 (S)
 2.48	24	63	86	54 (S)
 2.50	24	69	65	56 (S)
 2.52	24	67	82	38 (S)

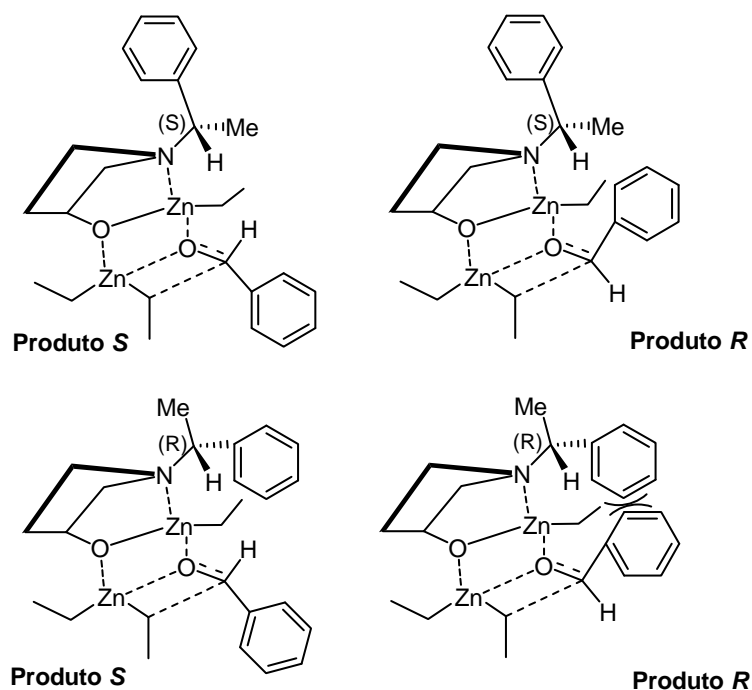
<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

Estes resultados provam claramente que para os ligandos **2.35** e **2.33** a presença de um outro grupo hidroxilo, ou de um segundo centro quiral, conduz à formação de um estado de transição mais impedido, que permite uma melhor diferenciação das faces enantiotópicas do benzaldeído.

Para o ligando **2.48**, o aumento do impedimento na amina, com a substituição de um grupo fenilo por um grupo naftilo, não conduziu a uma melhoria do ee obtido, contrariamente ao que se tinha verificado para as pirrolidinas derivadas do ácido tartárico.

Perante estes resultados considerou-se que seria útil verificar se esta diminuição dos ee se devia ou não à presença de um segundo centro quiral na molécula do ligando. Na impossibilidade de colocar um segundo centro quiral no carbono 4 do anel pirrolidínico (que não pela introdução de um grupo hidroxilo), por não se ter disponível nenhum reagente de partida adequado, optou-se por sintetizar os ligandos **2.50** e **2.52**, com o segundo centro quiral situado no carbono da amina. Assim, os dois centros quirais do ligando estariam perto do local de coordenação do zinco, o que poderia favorecer o ee obtido. As aminas utilizadas foram a (*R*)-1-feniletilamina e a (*S*)-1-feniletilamina, por serem facilmente acessíveis. Os resultados obtidos nas reacções de catálise com estes dois ligandos encontram-se na Tabela 3.8.

As percentagens de conversão obtidas com os ligandos **2.50** e **2.52** foram moderadas e da mesma ordem de grandeza das obtidas para os outros dois ligandos derivados do ácido L-málico. A percentagem de formação de produto quiral foi maior para o ligando **2.52** do que para o **2.50**. O ee obtido para o ligando **2.50** foi semelhante aos obtidos com os ligandos **2.41** e **2.48**. Já o ligando **2.52**, de configuração (*S,S*) apresentou um ee substancialmente mais baixo do que os outros. Estes resultados revelam que, de facto, é o centro quiral do carbono do grupo OH que determina, para estes ligandos, a configuração do produto majoritário: *S* em ambos os casos.



**Figura 3.1** - Estados de transição anti-*Re* e anti-*Si* para os ligandos **2.50** e **2.52**.



A introdução do segundo centro quiral no carbono da amina não conduziu a uma melhoria do ee, como pretendíamos. Quando a configuração do centro quiral da amina é S observa-se até uma diminuição do valor, o que pode eventualmente ser explicado pela forma como o grupo fenilo se encontra disposto espacialmente no estado de transição. Quando a configuração do centro quiral da amina é S, a orientação espacial do grupo fenilo poderá originar um estado de transição menos impedido, permitindo a aproximação do benzaldeído quer pela face *Si* quer pela face *Re*. Tendo em conta o resultado obtido, e se atendermos à Figura 3.1, meramente ilustrativa, em que se apresentam os estados de transição anti-*Re* e anti-*Si* para o ligando **2.52**, o impedimento deverá ser um pouco menor quando substrato se aproxima pela face *Si*.

Quando a configuração do centro quiral da amina é *R*, é provável que haja uma maior interferência estereoquímica entre os grupos fenilo do ligando e do benzaldeído (Figura 3.1), dificultando mais a aproximação do aldeído pela face *Re*, pelo que se obtém uma percentagem maior de produto com configuração S.

O ligando **2.41**, foi ensaiado com outros solventes, à semelhança do que se efectuou para as di-hidroxi-pirrolidinas (Tabela 3.9).

**Tabela 3.9** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco na presença de (*S*)-*N*-benzil-3-hidroxi-pirrolidina utilizando vários solventes.

Solvente	Conversão <sup>a</sup> (%)	1-Fenilpropan-1-ol <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
Ciclo-hexano	78	77	53 (S)
Tolueno	50	52	48 (S)
Éter dietílico	44	53	31 (S)
Diclorometano	21	43	21 (S)
Tetra-hidrofurano	9	61	6 (S)

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

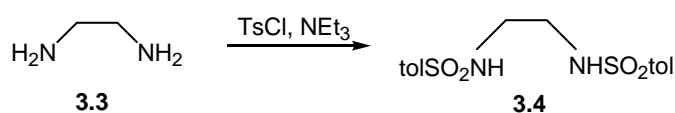
A análise da tabela permite verificar que os melhores resultados foram obtidos quando se utilizou o ciclo-hexano como solvente. Em tolueno as percentagens de conversão e de produto quiral foram mais baixas, embora o ee fosse da mesma ordem de grandeza. Contrariamente ao verificado para os ligandos **2.33** e **2.35**, o éter dietílico apresentou para este ligando percentagens de conversão, produto quiral e ee mais baixas do que o ciclo-hexano. Parece-nos, pelo que atrás referimos, que estes resultados podem

ser explicados pelo facto de este ligando não possuir um grupo OH livre, que possa formar interacções dipolares com o éter dietílico, e desta forma condicionar o modo como o substrato se aproxima do complexo metálico intermediário. Assim, parece seguir a regra de que solventes polares que não coordenam com o complexo metálico dão reacções mais rápidas e ee mais elevados do que os solventes polares que podem coordenar com o complexo metálico<sup>11,36</sup>.

Uma vez mais quer o diclorometano quer o THF apresentaram conversões e ee baixos, o que demonstra que estes solventes não são eficientes para as reacções de catálise com estas pirrolidinas.

Alguns trabalhos recentes demonstraram que podem ser utilizados ligandos aquirais conjuntamente com ligandos quirais enantiomericamente puros para obter catalisadores assimétricos otimizados<sup>47-49</sup>. É sabido que para muitos ligandos quirais, variações na sua estrutura (muitas das vezes nos seus grupos aquirais) apresentam um impacto bastante acentuado na enantiosselectividade do catalisador. Este facto levou alguns autores a utilizar conjuntamente ligandos quirais e aquirais para promover reacções de catálise assimétrica. Segundo Walsh et al.<sup>50</sup>, o ligando quiral serve como uma fonte de assimetria e interage com o ligando aquiral, fazendo com que este último adopte uma conformação assimétrica que é maioritariamente responsável pela definição do ambiente quiral. Esta interacção serve para transmitir e amplificar a assimetria do ligando quiral. Um dos requisitos do ligando aquiral é que este seja flexível do ponto de vista conformacional para que, quando na esfera de coordenação do complexo metal-ligando quiral, conduza à formação de complexos diastereoisoméricos.

Juaristi et al.<sup>51</sup>, utilizaram uma bis(sulfonamida) aquiral conjuntamente com vários ligandos quirais para efectuar reacções de alquilação do benzaldeído com dietilzinco, tendo observado que a utilização conjunta destes dois ligandos conduzia a tempos de reacção mais curtos e a percentagens de conversão e enantiosselectividade mais elevadas. O efeito amplificador do ligando aquiral conduziu a aumentos do ee até 64% superiores aos ee obtidos só com os ligandos quirais. Assim, e na sequência deste trabalho, decidimos utilizar o ligando **2.50** e conjuntamente a bis(sulfonamida) utilizada por estes autores, 2-bis(*p*-toluenosulfonamido)etano, **3.4**, na alquilação do benzaldeído com dietilzinco. Este composto foi sintetizado a partir da etilenodiamina **3.3**, por reacção com cloreto de tosilo, em diclorometano e na presença de trietilamina.



Numa primeira experiência utilizámos as condições de reacção descritas por Juaristi et al., em que se adiciona o  $\text{ZnEt}_2$  à solução do ligando a 0 °C, e depois agita 30 min à temperatura ambiente para formar o complexo. Seguidamente foi adicionada a solução de bis(sulfonamida) em tolueno e agita novamente 30 min à temperatura ambiente. O benzaldeído foi depois adicionado a 0 °C e a reacção efectuada à temperatura ambiente durante 24 h. Numa segunda experiência, a ordem das adições foi mantida, bem como os intervalos de tempo, mas a reacção foi sempre efectuada a 0° C. Os resultados obtidos constam da Tabela 3.10.

**Tabela 3.10** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco utilizando o ligando quiral **2.50** e **3.4** como ligando aquiral.

Temperatura de reacção (°C)	Conversão <sup>a</sup> (%)	1-Fenilpropan-1-ol <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
25	84	70	39 (S)
0	56	60	23 (S)

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

À temperatura ambiente verificou-se que ocorreu um aumento da percentagem de conversão e de produto quiral, quando comparado com a reacção efectuada sem aditivo aquiral (Tabela 3.8), no entanto, o ee obtido foi significativamente menor (39% versus 56%). Quando a reacção foi efectuada a 0°C, observou-se uma diminuição acentuada da percentagem de conversão e de produto quiral e ocorreu também diminuição do ee. Contrariamente ao que ocorre, regra geral, nas reacções de alquilação com dietilzinco, na presença deste aditivo o ee diminuiu com a diminuição da temperatura de reacção. Conclui-se então que para este ligando e com este aditivo aquiral não se obteve o efeito desejado, de amplificação quiral, já que o ee obtido com o aditivo foi inferior ao obtido só com o ligando.

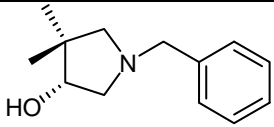
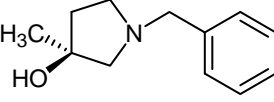
### 3.1.6 - Ligandos Derivados da *D*-Pantolactona e do Ácido *L*-Citramálico

O ligando **2.56**, derivado da pantolactona é estruturalmente análogo ao ligando **2.41**, derivado do ácido málico, excepto pelo facto de possuir dois grupos metilo no carbono adjacente ao carbono do grupo hidroxilo. Este ligando foi sintetizado com o

objectivo de verificar se os melhores ee obtido com as di-hidroxi-pirrolidinas se deviam, não à presença de um grupo hidroxilo especificamente, mas ao maior impedimento no carbono adjacente ao do grupo hidroxilo. Os resultados obtidos com este ligando na reacção de alquilação do benzaldeído com dietilzinco encontram-se na Tabela 3.11. Se compararmos estes resultados com os obtidos para o ligando **2.41** (Tabela 3.8) verificamos que ocorreu um aumento significativo da percentagem de conversão (de 78 % para 94%) e também da percentagem de produto quiral (de 77% para 92%) para o ligando **2.56**. No entanto, ao contrário das nossas expectativas, o ligando derivado da pantolactona não apresentou uma melhoria do ee. O seu valor é da mesma ordem de grandeza do encontrado para o ligando **2.41**, e inferior ao obtido com o ligando **2.35**. De salientar que a configuração do 1-fenilpropan-1-ol obtido em maior percentagem foi *R*, por ser também *R* a configuração do centro quiral do grupo hidroxilo.

Como alguns autores referem que um maior impedimento no carbono do grupo hidroxilo conduz, por regra, à obtenção de excessos enantioméricos mais elevados<sup>52</sup>, sintetizamos ainda um outro ligando do tipo hidroxipirrolidina, **2.63**, mas com um grupo metilo adicional no carbono do grupo hidroxilo, partindo para este efeito do ácido L-citramálico.

**Tabela 3.11** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco na presença de ligandos de base D-pantolactona e ácido L-citramálico.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	1-Fenilpropan-1-ol <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
 <b>2.56</b>	24	94	92	56 ( <i>R</i> )
 <b>2.63</b>	24	73	56	34 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

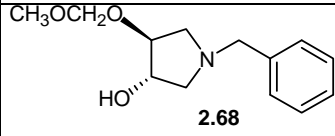
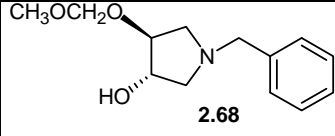
Este ligando foi ensaiado na alquilação do benzaldeído com dietilzinco, e os resultados obtidos constam da Tabela 3.11. Para este ligando a percentagem de conversão

foi moderada, a percentagem de formação de produto secundário foi bastante elevada, e o ee obtido baixo. A introdução de maior impedimento junto ao grupo hidroxilo, conduziu, neste caso, a uma diminuição do ee, talvez porque a presença de um grupo metilo naquela posição dificultou a formação do complexo com o zinco, o que explicaria a elevada formação de produto secundário e o baixo excesso enantiomérico obtido. Wu et al.<sup>53</sup> observaram este mesmo facto, ao utilizarem vários derivados do paraciclofano para alquilação enantiosselectiva, tendo verificado que a inclusão de grupos mais volumosos no carbono do grupo hidroxilo conduzia a uma diminuição da enantiosselectividade da reacção. Estes autores atribuíram esta diminuição do ee à elevada rigidez da estrutura do ciclofano, pelo que a introdução de grupos demasiado volumosos tornaria o ligando ainda mais rígido, o que o impediria de assumir a conformação mais favorável na reacção.

### 3.1.7 - Ligando (3*S*, 4*S*)-*N*-Benzil-3-hidroxi-4-metiloximetoxipirrolidina

O ligando **2.68** foi sintetizado, tal como referimos no capítulo anterior, no final deste trabalho para tentar racionalizar o efeito do segundo grupo hidroxilo das pirrolidinas **2.33** e **2.35** na reacção de alquilação. Assim, protegemos um dos grupos hidroxilo do ligando **2.35** com um grupo metoximetano e ensaiámos este ligando na alquilação do benzaldeído com dietilzinco. A reacção foi efectuada em dois solventes: éter dietílico e ciclo-hexano (Tabela 3.12).

**Tabela 3.12** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco na presença do ligando **2.68** (tempo de reacção de 24 horas).

Ligando	Solvente	Conversão <sup>a</sup> (%)	1-Fenilpropan-1-ol <sup>a,b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
 2.68	Éter dietílico	39	63	33 ( <i>R</i> )
 2.68	Ciclo-hexano	80	64	43 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

A análise dos resultados obtidos com este ligando sugerem que de facto é o grupo hidroxilo o responsável pelos melhores resultados obtidos com as di-hidroxi-pirrolidinas e não a presença de um segundo centro quiral. Os resultados das conversões e ee obtidos com estes ligandos estão mais próximos dos resultados obtidos com o ligando **2.41** (derivado do ácido málico) do que com o ligando **2.35** (derivado do ácido tartárico). Tal como com o ligando **2.41** os melhores resultados verificaram-se em ciclo-hexano e não em éter. A presença de um grupo OH livre no ligando parece contribuir para que, no estado de transição, haja uma melhor diferenciação das faces enantiotópicas do benzaldeído que coordena com o complexo formado. Uma explicação possível poderá ser o facto de os ligandos **2.35** e **2.33**, pelo menos no estado sólido, como se verificou por cristalografia de raio-X para o ligando **2.33**, formarem ligações por pontes de hidrogénio, originando uma rede bidimensional, em que o átomo de nitrogénio funciona como aceitador de uma destas ligações, enquanto o outro hidrogénio liga dois hidroxilos<sup>34</sup>. Esta possibilidade de formação de rede poderia ocorrer no complexo metálico de zinco, em que o grupo hidroxilo livre permitiria a formação de ligações de hidrogénio entre as várias moléculas do complexo o que tornaria o estado de transição mais impedido, favorecendo a aproximação do substrato por apenas uma das faces. Uma outra hipótese para a explicação destes resultados poderá residir no facto de utilizarmos excesso de dietilzinco para a reacção, abrindo a possibilidade de o grupo hidroxilo livre reagir com outra molécula de dietilzinco, o que poderia condicionar o acesso do substrato ao complexo, conduzindo à obtenção de um ee mais elevado para estes ligandos. Estas duas hipóteses avançadas são meramente especulativas e carecem de comprovação experimental, o que pode ser possível pela preparação, isolamento e caracterização dos complexos metálicos formados por cristalografia de Raio-X. Independentemente do mecanismo, o facto é que o segundo grupo hidroxilo é o responsável pelo aumento de enantiosselectividade verificado com as di-hidroxi-pirrolidinas.

### **3.2 - Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos com Dietilzinco, na Presença de um Ácido de Lewis, $Ti(O^iPr)_4$**

Quando as características electrónicas do ligando não permitem uma boa activação dos reagentes de dialquilzinco, por serem dadores de electrões mais pobres, é necessário

utilizar outros metais para promover as reacções de alquilação. É corrente a utilização de compostos de titânio para este efeito. Os reagentes de titânio são ácidos de Lewis e, como tal, activam o aldeído por se ligarem ao seu oxigénio, aumentando assim a electrofilicidade do carbono carbonílico e facilitando o ataque dos reagentes de dialquilzinco.

As dissulfonamidas foram os primeiros ligandos quirais a serem utilizados para promover a alquilação assimétrica de aldeídos na presença de ácidos de Lewis. Posteriormente também os dióis, as aminossulfonamidas e, mais recentemente, as bases de Schiff, foram utilizados na alquilação de aldeídos com compostos de titânio.

Uma das vantagens da utilização de complexos de titânio para efectuar a alquilação assimétrica de aldeídos reside no facto de esta reacção não apresentar formação de produtos secundários, o que decorre do mecanismo da própria reacção, que já foi discutido no 1º capítulo desta tese. Um outro aspecto importante é que, por regra, estas reacções apresentam velocidades mais elevadas que as reacções de alquilação só com dietilzinco.

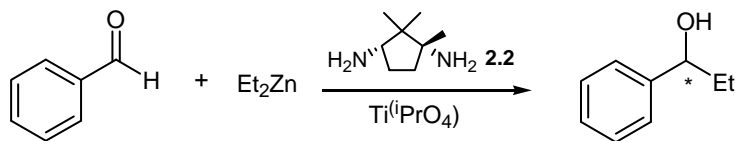
Quando decidimos ensaiar os nossos ligandos em reacções de alquilação assimétrica, Prieto et al.<sup>54</sup> publicaram um trabalho em que utilizavam várias dissulfonamidas derivadas da cânfora na alquilação de aldeídos. Estes autores estudaram alguns dos parâmetros que afectam esta reacção, nomeadamente a temperatura de reacção, o solvente e a natureza do alcóxido de titânio utilizado. Verificaram que o excesso enantiomérico máximo era obtido a uma temperatura de -20 °C, usando tolueno com solvente, e que o tetraisopropóxido de titânio era o alcóxido que conduzia a melhores resultados para as condições estudadas. Uma vez que os primeiros ligandos por nós sintetizados tinham como base o ácido canfórico e eram uma dissulfonamida e uma aminossulfonamida, decidimos utilizar as condições optimizadas por estes autores para testar os nossos compostos.

Os ligandos testados na presença de  $Ti(O^iPr)_4$  foram as diaminas **2.2** e **2.8**, a dissulfonamida **2.3**, a aminossulfonamida **2.4**, assim como o diol **2.5**, obtidos a partir do ácido canfórico. Também a diamina **2.17** e a dissulfonamida **2.18**, obtidas a partir do ácido tartárico, foram usadas na alquilação do benzaldeído com titânio. Os resultados obtidos são discutidos nos dois subcapítulos seguintes.

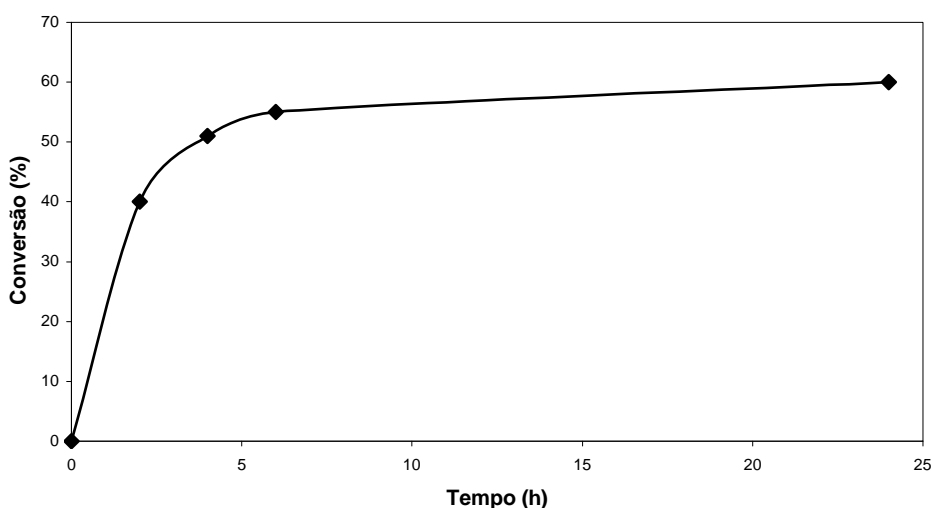
### 3.2.1 - Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico

Em primeiro lugar foi estudada a variação da percentagem de conversão em função do tempo de reacção. Os resultados obtidos na alquilação do benzaldeído, utilizando dietilzinco e tetraisopropóxido de titânio, com o ligando quiral **2.2** são apresentados na

Figura 3.2. A reacção foi efectuada à temperatura de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , em tolueno, conforme descrito na secção experimental deste trabalho.



A observação do gráfico permite concluir que a velocidade da reacção foi muito elevada para a primeira fase da reacção, principalmente nas duas primeiras horas, após as quais a percentagem de conversão apresentou um aumento menos acentuado. Para tempos de reacção superiores a 6 h a percentagem da conversão quase não aumentou. Esta mesma tendência foi observada com outros ligandos, pelo que os resultados apresentados se reportam sempre a tempos de reacção de 6h.



**Figura 3.2** - Variação da percentagem de conversão em função do tempo de reacção para a alquilação assimétrica do benzaldeído a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , com dietilzinco na presença de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  e para o ligando **2.2**.

A análise do gráfico permite ainda verificar que a percentagem de conversão obtida para este ligando foi moderada: ao fim de 24 h de reacção a conversão foi de apenas 60%. Face a este resultado decidiu-se efectuar a reacção com este ligando à temperatura de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 3.13.



**Tabela 3.13** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco e  $Ti(O^iPr)_4$ , para o ligando **2.2**.

Temperatura de reacção (°C)	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	Excesso Enantiomérico <sup>c</sup> (%)
-20	6	55	5 (S)
0	6	92	< 1 <sup>*</sup>

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral), \*ee obtido por comparação da rotação específica do produto isolado com o enantiómero puro.

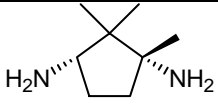
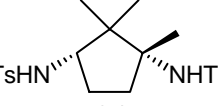
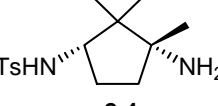
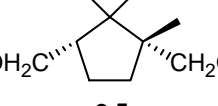
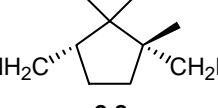
À temperatura de 0 °C a percentagem de conversão foi bastante mais elevada do que a -20 °C, como se constata da leitura de resultados, sendo de salientar que ao fim de 2h de reacção a percentagem de conversão era já de 84%. No entanto, o aumento da temperatura conduziu a uma diminuição considerável do ee, já pequeno, obtido para este ligando, como também já tinha sido observado por outros autores<sup>54-56</sup>.

Após estes ensaios preliminares, foram ensaiados os outros ligandos derivados do ácido canfórico, à temperatura de -20 °C, cujos resultados constam da Tabela 3.14.

Os ligandos **2.3**, **2.4** e **2.5** apresentaram boas percentagens de conversão, enquanto as diaminas **2.2** e **2.8** apresentaram conversões um pouco mais baixas. Estes resultados podem dever-se às características electrónicas dos ligandos: compostos quirais com grupos sacadores de electrões, ao coordenarem com um ácido de Lewis ( $Ti(O^iPr)_4$ ), aumentam a actividade catalítica deste último<sup>57</sup>. Nas sulfonamidas, o nitrogénio possui características acídicas, devido à natureza altamente sacadora de electrões do grupo sulfonilo<sup>58,59</sup>, pelo que estes ligandos são ácidos de Lewis. Já as diaminas **2.2** e **2.8**, que não são substituídas, apresentam características de bases de Lewis, não activando tão eficazmente os compostos de titânio, conduzindo assim à formação de complexos menos activos.

Embora alguns destes ligandos sejam eficientes, do ponto de vista da formação de produto desejado, os excessos enantioméricos obtidos foram todos baixos, o que revela que os complexos formados não permitem uma boa diferenciação das faces enantiotópicas do benzaldeído. Estes reacções apresentaram velocidades e conversões mais elevadas do que as verificadas com estes mesmo ligandos para a alquilação só com dietilzinco (Tabela 3.1), no entanto a sua selectividade foi menor.

**Tabela 3.14** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco e  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , para os ligandos de base ácido canfórico.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	Excesso Enantiomérico <sup>c</sup> (%)
 <b>2.2</b>	6	55	5 (S)
 <b>2.3</b>	6	84	2 (S)
 <b>2.4</b>	6	97	3 (S)
 <b>2.5</b>	6	84	4 (R)
 <b>2.8</b>	6	73	1 (S)

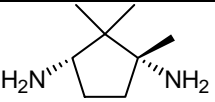
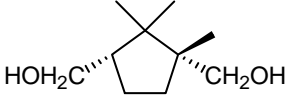
<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

Os solventes mais utilizados nas reacções de alquilação utilizando o titânio como ácido de Lewis, são o tolueno<sup>44,55,60</sup> e também o diclorometano<sup>58,61-63</sup>. Utilizando os ligandos **2.2** e **2.5** e diclorometano como solvente, efectuaram-se duas experiências a temperaturas distintas (Tabela 3.15). Numa tentativa de melhorar simultaneamente a conversão, por aumento da temperatura, e o ee, por alteração do solvente, a reacção foi efectuada a 0 °C em diclorometano, com o ligando **2.2**. No caso do ligando **2.5**, a conversão foi boa a -20 °C, pelo que alterámos apenas o solvente da reacção.

Para o ligando **2.2** a percentagem de conversão ao fim de 6 h de reacção era de apenas 49%. Como a reacção ainda não tinha parado ao fim deste tempo, ao contrário de que ocorria em tolueno, deixámos reagir durante 24 h. Os resultados obtidos demonstraram que para este ligando o tolueno é melhor solvente uma vez que a

percentagem de conversão obtida a 0 °C (92%) foi superior à obtida em diclorometano (67%). Porém a reacção não foi estereosselectiva em nenhum dos solventes.

**Tabela 3.15** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco e  $Ti(O^iPr)_4$ , para os ligando **2.2** e **2.5** em diclorometano.

Ligando	Temperatura de reacção (°C)	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
 <p><b>2.2</b></p>	0	24	67	< 1
 <p><b>2.5</b></p>	-20	24	79	5 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>ee obtido por comparação da rotação específica do produto isolado com o enantiómero puro.

Em relação ao ligando **2.5**, a reacção foi também mais lenta, pelo que reagiu igualmente 24h. Para este ligando o ee obtido foi baixo e da mesma ordem de grandeza do obtido para a reacção com tolueno. Podemos portanto concluir que a velocidade da reacção é menor em diclorometano para estes ligandos e que não ocorre alteração dos ee obtidos.

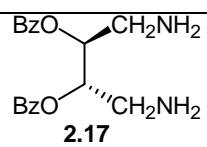
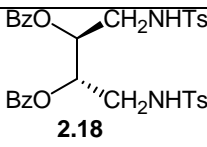
Com o ligando **2.5** efectuámos ainda uma reacção a -35 °C, para verificar se uma diminuição de temperatura conduzia a uma melhor enantiosselectividade. Ao fim de 24 h de reacção a percentagem de conversão obtida foi de 72% e o ee de 4 % (*R*), o que nos permitiu concluir que, para este ligando, a diminuição da temperatura não conduziu a um aumento do ee.

### 3.2.2 - Ligandos Derivados do Ácido *L*-Tartárico: ligandos de base (*3R,4R*)-dibenziloxissuccinato de dietilo

A diamina **2.17** e a dissulfonamida **2.18** derivadas do ácido tartárico foram também ensaiadas na alquilação do benzaldeído com dietilzinco, na presença de  $Ti(O^iPr)_4$  como ácido de Lewis (Tabela 3.16).

As percentagens de conversão obtidas foram moderadas para os dois ligandos e da mesma ordem de grandeza das obtidas na alquilação só com dietilzinco. A diamina **2.17** conduziu à obtenção de 1-fenilpropan-1-ol racémico e a dissulfonamida **2.18** apresentou um ee muito baixo, de apenas 4%.

**Tabela 3.16** - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco e  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , para os ligandos de base (3*R*,4*R*)-dibenziloxissuccinato de dietilo.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	Excesso Enantiomérico <sup>c</sup> (%)
 <p><b>2.17</b></p>	6	67	< 1
 <p><b>2.18</b></p>	6	79	4 (S)

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>% Relativa ao benzaldeído convertido. <sup>c</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

A configuração do produto obtido com **2.18** foi S, o mesmo da alquilação na ausência de titânio, e corresponde à configuração dos dois centros quirais da dissulfonamida. A reacção com titânio apresenta aqui uma ligeira melhoria em relação à reacção na sua ausência, em que o ee obtido foi inferior a 1%.

### 3.3 - Conclusões

Os ligandos derivados do ácido canfórico, duas diaminas (**2.2** e **2.8**), uma dissulfonamida (**2.3**) e uma aminossulfonamida (**2.4**), revelaram-se pouco eficientes na alquilação do benzaldeído com dietilzinco, apresentando conversões moderadas e excessos enantioméricos baixos. Relativamente a **2.2**, a introdução de dois carbonos adicionais em **2.8**, conduziu a uma diminuição do ee, por formar no estado de transição um

quelato de 8 membros com o zinco, menos rígido, e também porque o centro quiral se encontra mais afastado do local de coordenação do aldeído.

A diamina **2.17** e a dissulfonamida **2.18**, derivadas do (3*R*, 4*R*)-dibenziloxissuccinato de dietilo mostraram-se pouco promissoras na alquilação do benzaldeído, apresentando conversões moderadas e ee inferiores a 1%.

Os ligandos de base (2*R*, 3*R*)-2,3-O-isopropilideno-tartarato de dietilo do tipo  $\delta$ -aminoálcool, possuem elevada flexibilidade conformacional pelo que o ee obtido com estes ligandos foi baixo.

Dos compostos cujas estruturas seleccionámos e sintetizámos para obter uma indução de quiralidade na reacção de alquilação redutiva de aldeídos, as di-hidroxi-pirrolidinas derivadas do ácido tartárico (**2.35** e **2.33**) foram os ligandos que apresentaram os melhores resultados na alquilação do benzaldeído, com ee até 71% (para o ligando **2.33**). Estes ligandos são  $\beta$ -aminoálcoois, pelo que formam no estado de transição complexos do tipo 5:4:4, que apresentam elevada rigidez conformacional, conduzindo à formação preferencial do enantiómero R do 1-fenilpropan-1-ol. Estes mesmos ligandos foram utilizados para estudar alguns dos parâmetros que afectam as reacções de alquilação, nomeadamente a temperatura e o solvente. Verificámos que um aumento da temperatura conduz à degradação do ee obtido. De entre os vários solventes estudados, verificou-se que o melhor era o éter dietílico. Com este solvente o ligando **2.33** originou um produto com um ee de 74%. Este ligando foi também utilizado na alquilação de vários aldeídos com dietilzinco. Com substratos que possuem grupos doadores de electrões obtiveram-se ee da mesma ordem de grandeza dos obtidos com o benzaldeído e com substratos que possuem grupos sacadores de electrões no anel aromático observou-se uma diminuição considerável do ee.

Com o objectivo de verificar qual o efeito do segundo grupo hidroxilo das di-hidroxi-pirrolidinas nas reacções de alquilação, sintetizámos dois ligandos análogos a **2.33** e **2.35**, derivados do ácido málico, contendo apenas um hidroxilo. Os ligandos **2.41** e **2.48** apresentaram conversões mais baixas e ee também menores, do que os seus homólogos com dois grupos hidroxilo, 53 e 54% respectivamente. Este resultado indicava que a presença de outro hidroxilo ou de um segundo centro quiral era importante. Assim, sintetizámos mais dois novos ligandos derivados do ácido málico, com um segundo centro quiral, situado no substituinte do nitrogénio da pirrolidina, tendo-se verificado que quando o segundo centro quiral é R, o ee obtido foi semelhante ao dos outros derivados do ácido málico e que quando esse mesmo centro quiral possui a configuração S, o ee diminui. Esta diminuição foi atribuída ao facto de, provavelmente, este ligando conduzir à formação de um estado de transição menos impedido, o que faz com que haja uma menor diferenciação

das faces enantiotópicas do benzaldeído. O ligando **2.41** foi ensaiado com outros solventes, à semelhança do que tínhamos feito com as di-hidroxi-pirrolidinas, tendo-se observado que para estes ligandos o melhor solvente é o ciclo-hexano e não o éter dietílico. Este facto veio reforçar a ideia de que o segundo hidroxilo estaria envolvido na formação de um estado de transição que conduzia à obtenção de produtos com ee mais elevados.

O ligando **2.50**, uma hidroxipirrolidina derivada do ácido málico, foi utilizando conjuntamente com um ligando aquiral na alquilação do benzaldeído, mas contrariamente à nossa expectativa não houve melhoria na enantiosselectividade da reacção.

Foram ainda sintetizados dois outros ligandos do tipo pirrolidina, um derivado da pantolactona, **2.56** e outro do ácido citramálico, **2.63**, para tentar racionalizar o papel do segundo hidroxilo e, obviamente, também com o objectivo de conseguir ee mais elevados. O primeiro possui dois grupos metilo no carbono adjacente ao grupo hidroxilo e o segundo um metilo no mesmo carbono do hidroxilo. Com o ligando **2.56** não se observou melhoria do ee obtido, o que revela que o impedimento no carbono adjacente ao hidroxilo não é o factor responsável pelo ee mais elevado obtido com as di-hidroxi-pirrolidinas. Ao contrário do esperado, o aumento do impedimento no carbono que contém o grupo hidroxilo, conduziu a uma diminuição do ee obtido.

Finalmente, foi utilizado o ligando **2.68**, que é um derivado da di-hidroxi-pirrolidina **2.35**, obtido através da protecção de um dos grupos hidroxilo com dimetoximetano. O ee do 1-fenilpropan-1-ol obtido com este ligando foi de 43%, evidenciando que a presença do grupo hidroxilo livre é o responsável pelos bons resultados das di-hidroxi-pirrolidinas na alquilação do benzaldeído. Uma justificação para estes resultados poderá ser a possibilidade de formação de pontes de hidrogénio entre as várias moléculas do complexo de zinco, formando uma rede, o que tornaria o estado de transição mais impedido. Também o facto de utilizarmos um excesso de dietilzinco na reacção pode permitir a reacção de uma segunda molécula de dietilzinco com o hidroxilo livre, conduzindo assim à formação de um estado de transição mais impedido.

Os ligandos derivados do ácido canfórico e do (3*R*, 4*R*)-dibenziloxissuccinato de dietilo foram ainda ensaiados na alquilação com titânio, por apresentarem características mais acídicas, com é o caso das dissulfonamidas e da aminossulfonamida. Para efeito de comparação foram também ensaiadas as aminas precursoras destes ligandos, bem como o diol **2.5**, derivado do ácido canfórico. Alguns destes ligandos apresentaram conversões bastante elevadas mas os ee foram baixos. As conversões mais baixas foram obtidas com as diaminas, o que não deve ser alheio ao facto de apresentarem características electrónicas mais básicas. O facto de estes ligandos não serem  $\beta$ -funcionalizados, poderá

ser o factor determinante para a baixa enantiosselectividade apresentada, uma vez que formam quelatos de 6, 7 ou 8 membros com o titânio, que apresentam pouca rigidez.

Em resumo, alguns dos nossos ligandos mostraram-se eficientes na alquilação do benzaldeído, embora os ee que conseguimos não sejam muito elevados. De entre os vários tipos de ligandos estudados verificámos que os  $\beta$ -aminoálcoois foram os que conduziram a melhores resultados. Algumas modificações estruturais introduzidas nos ligandos de base pirrolidina permitiram-nos racionalizar qual o efeito dessas modificações na alquilação do benzaldeído com dietilzinco. Verificámos também que o melhor solvente para as reacções de alquilação depende das características estruturais do ligando.

### 3.4 – Referências

- (1) Zhao, G.; Li, X. G.; Wang, X. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399-403.
- (2) Cobb, A. J. A.; Marson, C. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1547-1550.
- (3) Wang, M. C.; Liu, L. T.; Zhang, J. S.; Shi, Y. Y.; Wang, D. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3853-3859.
- (4) Zhong, Y. W.; Jiang, C. S.; Xu, M. H.; Lin, G. Q. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8861-8868.
- (5) Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1103-1114.
- (6) Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3353-3356.
- (7) Da, C.; Han, Z. ; Ni, M.; Yang, F. ; Liu, D.; Zhou, Y.; Wang, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 659-665.
- (8) García-Delgado, N.; Fontes, M.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2085-2090.
- (9) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Philips, A. M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1820-1829.
- (10) Wipf, P.; Pierce, J. G.; Wang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *14*, 3605-3611.
- (11) Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7788-7794.

- (12) Yang, X.; Shen, J.; Da, C.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Yang, L.; Wong, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *19*, 133-138.
- (13) Xu, Q.; Wang, G.; Pan, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 381-385.
- (14) Hari, Y.; Aoyama, T. *Synthesis* **2005**, *4*, 583-587.
- (15) Fu, B.; Du, D. M.; Wang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 119-126.
- (16) Bai, X. L.; Kang, C. Q.; Liu, X. D.; Gao, L. X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 727-731.
- (17) Tanyeli, C.; Stunbul, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2039-2043.
- (18) Asami, M.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1687-1690.
- (19) Itasuno, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4140-4142.
- (20) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1991**, *30*, 49-69.
- (21) Pritchett, S.; Gantzel, P.; Walsh, P. J. *Organometallics* **1997**, *16*, 5130-5132.
- (22) Martínez, A. G.; Vilar, E.T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Maroto, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 753-756.
- (23) Serra, Maria Elisa da Silva *Tese de Doutorado*, Coimbra, 1997.
- (24) Martínez, A. G.; Vilar, E.T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Maroto, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1959-1963.
- (25) Martínez, A. G.; Vilar, E.T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Maroto, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 30055-3064.
- (26) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92-138.
- (27) Cho, B. T.; Kim, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2901-2907.
- (28) Saravanan, P.; Bisai, A.; Baktharaman, S.; Chandrasekhar, M.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4693-4706.
- (29) Nugent, W. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2133-2136.
- (30) Nugent, W. A.; Licini, G.; Bonchio, M.; Bortolini, O.; Finn, M. G.; McClelland, B. W. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1041-1046.
- (31) Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Martínez-Ruiz, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1457-1460.
- (32) Kimura, K.; Sugiyama, E.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3147-3150.



- (33) González-Sabín, J.; Gotor, V.; Rebolledo, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1335-1341.
- (34) Rocha Gonsalves, A. M. d'A. Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Silva, V. F.; Matos Beja, A.; Paixão, J. A.; Ramos Silva, M.; Alte da Veiga, L. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2003**, *195*, 1-9.
- (35) Steiner, D.; Sethofer, S. G.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1477-1483.
- (36) Tseng, S. L.; Yang, T. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3375-3380.
- (37) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Susuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455-1460.
- (38) Soai, K.; Sato, I.; Shibata, T.; Komiya, S.; Hayashi, M.; Matsueda, Y.; Imamura, H.; Hayase, T.; Morioka, V.; Tabira, V.; Yamamoto, J.; Kowata, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 185-188.
- (39) Vyskocil, S.; Jaracz, S.; Smrcina, M.; Stícha, M.; Hanus, V.; Polásek, M.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7727-7737.
- (40) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072.
- (41) Asami, M.; Watanaba, H.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4165-4173.
- (42) Blay, G.; Fernández, I.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1207-1213.
- (43) Joshi, S. N.; Malhotra, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1763-1766.
- (44) Fonseca, M. H.; Eibler, E.; Zabel, M.; Konig, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1989-1994.
- (45) Casey, M.; Smyth, M. *Synlett* **2003**, 102-106.
- (46) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335.
- (47) Matsukawa, S.; Mikami, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 815-816.
- (48) Davis, T. J.; Balsells, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2161-2164.
- (49) Costa, A. M.; Jimeno, C.; Gavenonis, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6929-6941.
- (50) Balsells, J.; Walsh, P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1802-1803.
- (51) Muñoz-Muñiz, O.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3781-3785.

- (52) Superchi, S.; Mecco, T.; Giorgio, E.; Rosini, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1235-1239.
- (53) Wu, X. W.; Zhang, T.Z.; Yuan, K.; Hou, X. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2357-2365.
- (54) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1629-1644.
- (55) Chen, Y. J.; Lin, R. X.; Chen, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3561-3571.
- (56) Pastor, I. M.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1743-1746.
- (57) Soai, K.; Shibata, T. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. II, p 911-922.
- (58) Xu, Z.; Chen, C.; Xu, J.; Miao, M.; Yan, W.; Wang, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1193-1195.
- (59) Mao, J.; Wan, B.; Zhang, Z.; Wang, R.; Wu, F.; Lu, S. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, *225*, 33-37.
- (60) Muñoz, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3547-3549.
- (61) Bauer, T.; Tarasiuk, J.; Pasniczek, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 77-82.
- (62) Harada, T.; Kanda, K.; Hiraoka, Y.; Marutani, Y.; Nakatsugawa, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3879-3883.
- (63) Kang, S. W.; Ko, D. H.; Kim, K. H.; Ha, D. C. *Org. Lett.* **2003**, 4517-4519.

## CAPÍTULO 4

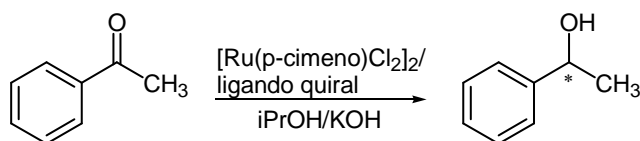
### Hidrogenação Assimétrica de Cetonas Proquirais por Transferência

A hidrogenação assimétrica de cetonas é um método muito útil para a síntese de álcoois enantiomericamente puros e pode ser efectuada com hidrogénio molecular ou por transferência de dadores de hidrogénio. O dador de hidrogénio mais utilizado é o isopropanol, que permite uma reacção em condições suaves. Constitui desta forma uma excelente alternativa à redução clássica de cetonas com hidrogénio molecular<sup>1</sup> particularmente em reacções de pequena e média escala. Esta reacção é reversível, sendo designada por redução de Meerwein-Ponndorf-Verley, em que o isopropanol funciona simultaneamente como solvente (barato, seguro, fácil de manusear) e como agente redutor. É transformado em acetona, que pode ser facilmente removida da mistura reaccional<sup>2</sup>.

Um dos objectivos iniciais deste trabalho visava o desenvolvimento de novos ligandos quirais, nomeadamente diaminas, aminossulfonamidas, dissulfonamidas e aminoálcoois, que pudessem ser utilizados na redução por transferência de cetonas proquirais. Pretendíamos, assim, obter ligandos alternativos às fosfinas, que fossem

estáveis ao ar, em que a metodologia de síntese fosse simples. Os ligandos por nós sintetizados e descritos no Capítulo 2, foram ensaiados na redução da acetofenona utilizando  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  como precursor metálico e isopropanol como dador de hidrogénio.

Os complexos metálicos mais utilizados na redução de cetonas proquirais são os complexos de ródio, irídio e ruténio<sup>3</sup>. A nossa escolha do Ru (II) como precursor metálico advém do facto de os trabalhos pioneiros de Noyori et al.<sup>4</sup>, Wills et al.<sup>5</sup>, e também Andersson et al.<sup>6</sup> utilizarem complexos deste metal para redução de cetonas proquirais por transferência, com excelentes resultados. O facto de se encontrarem comercialmente disponíveis os complexos de  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  e de  $[\text{Ru}(\text{benzeno})\text{Cl}_2]_2$  leva a que a larga maioria dos trabalhos publicados utilizem estes dois precursores. Com base em alguns estudos em que se varia o areno ligado ao ruténio<sup>6-8</sup>, verificou-se que geralmente é o *p*-cimeno que conduz a melhores resultados, pelo que foi também este o precursor por nós seleccionado. Utilizámos como base o KOH e a acetofenona como substrato padrão (Esquema 1).



**Esquema 4.1**

As condições de reacção foram as descritas por Wills et al.<sup>5</sup> (secção experimental). É de salientar que a solução de KOH não deve ser armazenada por mais do que dois dias, pois verificámos que soluções mais antigas conduzem a uma diminuição muito significativa das percentagens de conversão.

Foram efectuados alguns estudos preliminares com a diamina **2.2** para definir qual a temperatura e o tempo de reacção a utilizar. O catalisador activo foi preparado por reacção do  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  com a diamina **2.2** a 80 °C, tal como descrito por Wills et al. Após arrefecimento adicionou-se uma solução de acetofenona em isopropanol, o KOH e a reacção prosseguiu à temperatura ambiente, sendo controlada por cromatografia gasosa. Como a percentagem de conversão se manteve muito baixa, mesmo a fim de 24 h de reacção, fizemos uma nova experiência a 50 °C e posteriormente uma outra a 80°C, cujos resultados se encontram na Tabela 4.1. Os resultados apresentados referem-se a tempos de reacção de 24 h.

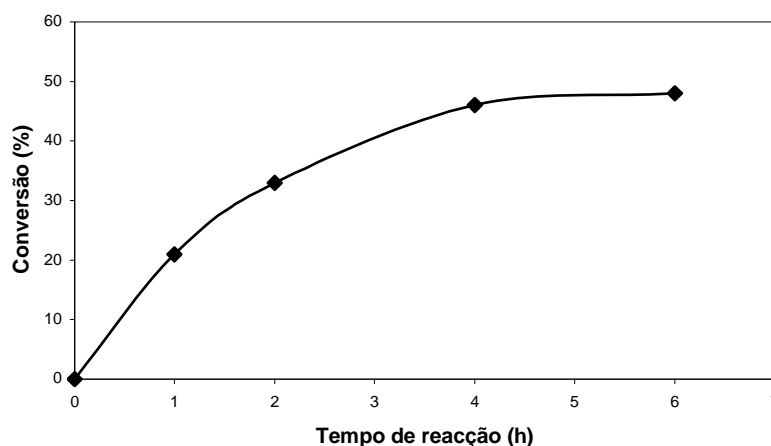
A análise dos resultados permite concluir que o ligando **2.2** é pouco activo para a redução assimétrica da acetofenona por transferência, uma vez que é necessária uma temperatura elevada para que a reacção se dê (praticamente refluxo de isopropanol). Mesmo a 80 °C a percentagem de conversão é moderada, o que demonstra que este ligando não forma um complexo suficientemente activo com o  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ .

**Tabela 4.1** - Efeito da temperatura na percentagem de conversão para a redução por transferência da acetofenona na presença do ligando **2.2**.

Temperatura de Reacção (°C)	Conversão <sup>a</sup> (%)
Temp. ambiente	2
50	3
80	41

<sup>a</sup>Determinada por GC.

A fim de determinar qual o tempo necessário para efectuar a reacção analisou-se por cromatografia gasosa a evolução da percentagem de conversão, em função do tempo de reacção, à temperatura de 80 °C (Gráfico 4.1).



**Gráfico 4.1** - Variação da percentagem de conversão com o tempo de reacção para o ligando **2.2**.

Da análise do gráfico verifica-se que com este ligando a percentagem de conversão entre as 4h e as 6h de reacção varia pouco (apenas 2%), o que sugere que a reacção pára ao fim deste tempo.

Na tentativa de melhorar os resultados obtidos efectuámos a redução da acetofenona, com o ligando **2.2**, mas reduzindo a metade a quantidade de substrato, tendo verificado que a percentagem de conversão se mantém da mesma ordem de grandeza.

Uma das desvantagens da utilização do isopropanol como dador de hidrogénio é a reversibilidade do processo catalítico, por se tratar de um equilíbrio entre dois álcoois (isopropanol e 1-feniletanol) e duas cetonas (acetona e acetofenona). Pode assim ocorrer uma diminuição da pureza óptica do produto. Uma das formas de contornar este problema consiste em utilizar concentrações baixas de substrato<sup>9</sup>. Ainda assim, alguns autores<sup>10</sup> referem que ocorre diminuição do excesso enantiomérico para tempos prolongados de reacção. De forma a minimizar a reversibilidade das reacções, optimizámos as condições de reacção para cada conjunto de ligandos.

As reacções descritas neste capítulo foram todas efectuadas à temperatura de 80 °C, por termos verificado que a temperaturas inferiores as conversões obtidas com os nossos ligandos eram demasiado baixas.

No decurso deste trabalho experimentámos utilizar o sistema ácido fórmico/trietilamina como dador de hidrogénio. Este dador de hidrogénio não é compatível com a utilização de ligandos do tipo aminoálcool<sup>11</sup>, pelo que apenas se utiliza com ligandos do tipo diaminas, aminossulfonamidas e dissulfonamidas. Assim, utilizando a diamina **2.2**, derivada do ácido (+)-canfórico, e seguindo o procedimento descrito por Noyori et al.<sup>12</sup> preparámos o catalisador activo por reacção do  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  com o ligando, em acetonitrilo, a 80 °C. Após arrefecimento adicionou-se a acetofenona, a trietilamina e o ácido fórmico e deixou-se reagir à temperatura ambiente, sob agitação. Como não se observava formação do produto de redução por GC, após 24 h de reacção, elevámos a temperatura a 40°C (24 h), 60 °C (24 h) e finalmente 80 °C, temperatura esta a que permaneceu durante 3 dias. Só a 80 °C é que se observou conversão do reagente, mas apenas 3%. Como poderia ter ocorrido degradação do catalisador, devido ao elevado tempo de reacção, decidimos efectuar uma outra experiência cuja temperatura inicial foi de 80 °C. Ao fim de 24 h de reacção a conversão foi de 5%. Como alguns autores referem a utilização de outros solventes para estas reacções, como o THF<sup>13</sup> e o DMSO<sup>12</sup>, estes foram também ensaiados. Em THF a conversão ao fim de 24 h de reacção foi de 8% e em DMSO não houve sequer reacção. Tentámos também efectuar a reacção sem solvente (o catalisador é previamente preparado em isopropanol/trietilamina e o solvente evaporado antes da adição da mistura ácido fórmico/trietilamina<sup>14</sup>), mas os resultados obtidos foram uma vez mais decepcionantes, com conversões inferiores a 5%.

Como com a aminossulfonamida **2.4** a conversão utilizando como dador isopropanol era um pouco melhor (ver Tabela 4.2), ainda ensaiámos este ligando na redução da

acetofenona utilizando o sistema ácido fórmico/trietilamina, com solvente e sem solvente, uma vez mais sem êxito.

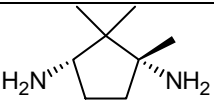
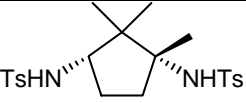
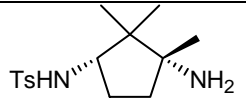
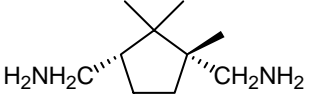
Atendendo aos resultados pouco promissores obtidos com o ácido fórmico/trietilamina, optámos por não efectuar mais ensaios neste sistema.

Os resultados que a seguir se apresentam respeitam somente à utilização de isopropanol como dador de hidrogénio.

#### 4.1. - Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico

As diaminas **2.2** e **2.8**, a dissulfonamida **2.3** e a aminossulfonamida **2.4**, derivadas do ácido (+)-canfórico foram ensaiadas na hidrogenação por transferência da acetofenona (Tabela 4.2).

**Tabela 4.2** - Hidrogenação por transferência da acetofenona na presença dos ligandos derivados do ácido (+)-canfórico.

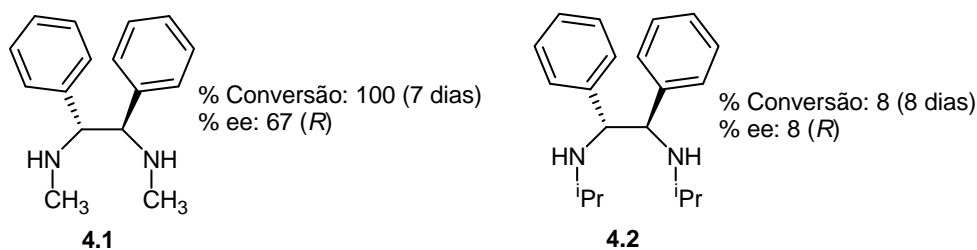
Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
 <b>2.2</b>	6	48	2 (S)
 <b>2.3</b>	6	8	<1
 <b>2.4</b>	6	58	8 (S)
 <b>2.8</b>	6	37	1 (S)

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

As reacções com estes ligandos foram paradas às 6 h de reacção porque a percentagem de conversão não variava significativamente entre as 4 e as 6 h de reacção. A análise da Tabela 4.2 permite verificar que a percentagem de 1-feniletanol obtida com a dissulfonamida **2.3** é baixa, enquanto que as diaminas **2.2** e **2.8** e a aminosulfonamida **2.4** apresentam valores moderados de conversão. A melhor percentagem de conversão e também o melhor ee são obtidos com a aminosulfonamida **2.4**.

Moreau et al.<sup>15</sup>, efectuaram um trabalho em que utilizaram amino-ureias e bis-ureias para a redução por transferência da acetofenona pelo isopropanol, tendo verificado que as reacções com as bis-ureias são mais lentas e conduzem a enantioselectividades mais baixas do que as amino-ureias correspondentes. Este resultado, assim como os nossos, com a dissulfonamida e a aminosulfonamida, indicia que os complexos de ruténio formados com as bis-ureias e as dissulfonamidas são menos estáveis do que os obtidos com as aminosulfonamidas, talvez devido ao volume dos substituintes, que poderá originar demasiado atravancamento estéreo.

Lemaire et al.<sup>16,17</sup>, ao estudaram o efeito da estrutura dos ligandos na redução por transferência de cetonas aromáticas, catalisada por metais de transição, concluíram que os ligandos com grupos amina primários conduzem, regra geral, a percentagens de conversão e ee baixos, qualquer que seja a sua estrutura base. Este autor refere que estes compostos são menos básicos e também menos impedidos do que os ligandos com o nitrogénio substituído, pelo que um destes factores, ou os dois, podem explicar a baixa actividade e/ou selectividade deste tipo de ligandos. Este autor também verificou que o volume dos substituintes afecta quer a conversão quer a enantioselectividade da reacção de transferência. Por exemplo, a substituição de um grupo metilo na amina do ligando **4.1** por um grupo isopropilo, **4.2**, conduz a uma diminuição significativa da conversão e ee obtidos (Figura 4.2).



**Figura 4.1** - Influência do substituinte no nitrogénio do ligando, na reacção de redução por transferência da acetofenona com um precursor de ródio.



Estas observações estão de acordo com os resultados por nós obtidos. As diaminas apresentam conversões apenas moderadas e não são selectivas, provavelmente por serem pouco impedidas; a dissulfonamida apresenta grupos substituintes muito volumosos pelo que as conversões são demasiado baixas; a aminosulfonamida apresenta uma percentagem de conversão moderada, mas a sua selectividade é baixa.

## 4.2 - Ligandos Derivados do Ácido *L*-Tartárico

Os ligandos derivados do ácido tartárico, cuja síntese foi descrita no capítulo 2, foram ensaiados na redução da acetofenona. Os resultados obtidos são descritos nos sub-capítulos seguintes.

### 4.2.1 - Ligandos de base (*3R,4R*)-dibenziloxissuccinato de dietilo

A diamina **2.17** e a dissulfonamida **2.18**, derivadas do (*3R,4R*)-dibenziloxissuccinato de dietilo, foram ensaiadas na hidrogenação por transferência. Estes ligandos são bidentados e actuam como *N,N*-doadores ao complexarem com o Ru(II).

**Tabela 4.2** - Hidrogenação por transferência da acetofenona, na presença dos ligandos de base (*3R,4R*)-dibenziloxissuccinato de dietilo.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
<p><b>2.17</b></p>	24	5	---
<p><b>2.18</b></p>	24	5	---

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>Não determinado.

As reacções utilizando estes ligandos foram paradas ao fim de 24 h, porque às 6h de reacção as conversões eram demasiado baixas.

Os resultados obtidos (Tabela 4.2) mostram que estes dois ligandos apresentam conversões muito baixas, mesmo ao fim das 24 h de reacção, provavelmente devido à labilidade dos complexos formados<sup>18</sup>. É de salientar que, tal como já se havia verificado para a reacção de alquilação do benzaldeído com dietilzinc, também aqui estes ligandos se mostraram pouco eficientes. Não foram determinados os valores dos excessos enantioméricos para estes ligandos devido às baixas conversões das reduções.

#### 4.2.2 - Ligandos de Base (2*R*,3*R*)-2,3-O-Isopropilideno-tartarato de Dietilo

Noyori et al.<sup>19</sup> utilizaram vários auxiliares bifuncionais aquirais simples (diaminas, dióis, aminosulfonamidas, difosfinas aminoálcoois, etc) na hidrogenação de cetonas por transferência, catalisada por ruténio, tendo verificado que os  $\beta$ -aminoálcoois conduziam a uma maior aceleração das reacções de redução. Com base neste estudo, este, e outros autores têm utilizado  $\beta$ -aminoálcoois quirais de estruturas diversificadas com excelentes resultados em termos de velocidade e enantiosselectividade das reacções de hidrogenação por transferência<sup>3</sup>.

Neste trabalho propusemo-nos sintetizar também alguns aminoálcoois que pudessem ser utilizados neste tipo de reacções. Partindo do tartarato de dietilo (Esquema 2.4 e 2.5) sintetizamos três aminoálcoois com diferentes substituintes no nitrogénio (**2.25**, **2.26** e **2.27**) que foram ensaiados na redução por transferência (Tabela 4.3).

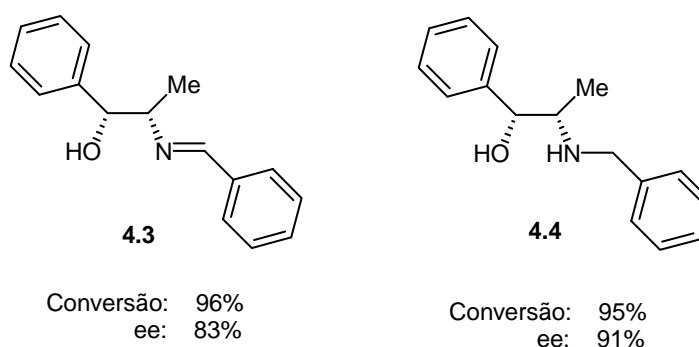
Este conjunto de ligandos são  $\delta$ -aminoálcoois e, embora se encontre referenciada a utilização deste tipo de ligandos em reacções de alquilação enantiosselectiva, não encontramos qualquer referência à sua utilização em reacções de redução enantiosselectiva por transferência.

A estrutura base destes três ligandos é semelhante mas os resultados obtidos para os vários grupos substituintes na amina foram substancialmente diferentes.

Diversos autores têm estudado o efeito dos grupos substituintes da amina na redução de cetonas, tendo verificado que a natureza deste grupo afecta a reactividade e selectividade das reacções. Por exemplo, Mortreux et al.<sup>2</sup> ao utilizarem vários ligandos derivados da efedrina, verificaram que quando a amina deste ligando era primária a

velocidade de reacção e o ee obtido eram significativamente menores do que os obtidos com aminas secundárias *N*-alquiladas.

Sabe-se também que a presença de uma função NH ou NH<sub>2</sub> é crucial para a actividade catalítica<sup>20,21</sup>. Ligandos sem esta função são menos eficientes em termos da selectividade das reacções. Por exemplo, Frost et al.<sup>22</sup>, comparam o iminoálcool **4.3** com o respectivo aminoálcool **4.4**, tendo verificado que o ee obtido é significativamente menor com o ligando **4.3** (Figura 4.2).



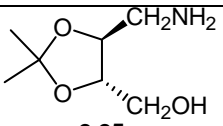
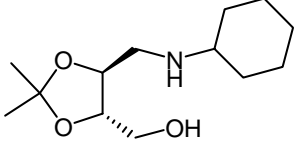
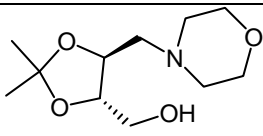
**Figura 4.2** - Influência da função NH, na reacção de redução por transferência da acetofenona com um precursor de ruténio.

Também Lemaire et al.<sup>16</sup>, no trabalho atrás descrito, utilizaram um ligando análogo ao **4.1**, mas com os dois grupos amina dimetilados, consequentemente sem função NH, tendo verificado que ao fim de 4 dias a conversão era de 93%, mas o excesso enantiomérico era de apenas 6%. Este autor sugere que a capacidade dos ligandos formarem ligações por pontes de hidrogénio com a acetofenona pode explicar as diferenças de actividade e selectividade. Ligandos com hidrogénios ligados ao nitrogénio podem ser dadores e aceitadores de ligações de hidrogénio, enquanto que ligandos sem função NH podem funcionar apenas como aceitadores. A formação de ligações de hidrogénio com a acetofenona diminui o número de possibilidades de aproximação do substrato à espécie catalítica, o que favorece a enantioselectividade da reacção.

A análise da Tabela 4.3 revela que o aminoálcool **2.25** (com um grupo amina primário) apresenta conversões muito baixas, mesmo ao fim de 24 h de reacção, e que os aminoálcoois **2.26** e **2.27** (com grupo grupo amina secundário e terciário, respectivamente) apresentam conversões mais elevadas. Este facto está de acordo com o observado por outros autores<sup>2,23</sup> para  $\beta$ -aminoálcoois, tal como referimos: aminas substituídas apresentam, regra geral, velocidades de reacção mais elevadas do que as não

substituídas. No nosso caso observamos ainda que o ligando **2.26** é mais activo do que o ligando **2.27**.

**Tabela 4.3** - Hidrogenação por transferência da acetofenona, na presença dos ligandos de base (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-isopropilideno-tartarato de dietilo.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
 <b>2.25</b>	6	5	
	24	6	1 ( <i>R</i> )
 <b>2.26</b>	6	74	1 ( <i>R</i> )
	24	81	1 ( <i>R</i> )
 <b>2.27</b>	6	48	<1
	24	56	<1

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

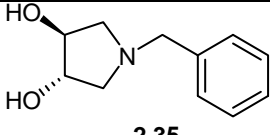
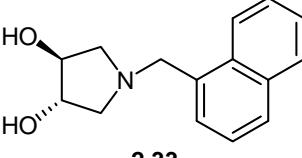
Este conjunto de ligandos conduz à obtenção de 1-feniletanol praticamente racémico, o que pode ser consequência do facto de serem  $\delta$ -aminoálcoois, pelo que formam com o Ru quelatos de 7 membros, menos rígidos do que os quelatos formados pelos  $\beta$ -aminoálcoois, que são de 5 membros. Acresce a este facto, que os dois centros quirais do ligando se encontram afastados do local de coordenação com o Ru, o que também pode contribuir para a não indução de quiralidade observada.

### 4.2.3 - Ligandos de Base Di-hidroxi-pirrolidina

As di-hidroxi-pirrolidinas **2.33** e **2.35**, que apresentaram bons resultados nas reacções de alquilação enantioselectiva do benzaldeído foram também ensaiadas na redução por transferência, com os resultados que se apresentam na Tabela 4.4.

Os resultados da tabela mostram que as percentagens de conversão obtidas com estas di-hidroxi-pirrolidinas são baixas. Verifica-se também que um aumento do tempo de reacção para 24 h não conduziu a uma melhoria das percentagens de conversão. O facto de estes ligandos possuírem dois grupos hidroxilo e um grupo amina, três grupos coordenantes, poderá, eventualmente, ser responsável pela baixa conversão obtida.

**Tabela 4.4** - Hidrogenação por transferência da acetofenona, na presença dos ligandos de base di-hidroxi-pirrolidina.

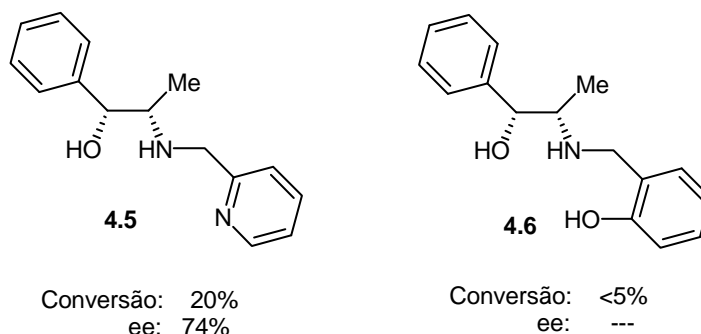
Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
 <b>2.35</b>	6	21	4 ( <i>R</i> )
	24	20	4 ( <i>R</i> )
 <b>2.33</b>	6	33	3 ( <i>R</i> )
	24	36	3 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

Frost e Mendonça<sup>22</sup>, no mesmo trabalho que atrás referimos, sintetizaram ligandos com um terceiro grupo coordenante, **4.5** e **4.6**, observando uma diminuição considerável dos valores das percentagens de conversão, assim como dos excessos enantioméricos (Figura 4.3). Para o ligando **4.6**, que possui um segundo grupo hidroxilo o efeito da introdução desta terceira coordenação é ainda mais drástico. Estes autores atribuem estes resultados ao facto de o terceiro grupo poder bloquear um local de coordenação do ruténio, impedindo assim a entrada do substrato. Também Wills e colaboradores<sup>24</sup> verificaram este

mesmo efeito, mas quando tentaram reduzir alguns substratos com um segundo grupo coordenante, além do carbonilo (como por exemplo a  $\alpha$ -metoxiacetofenona). Este autor sugere que o substrato ou o seu produto reduzido podem inibir o processo de redução, pela formação de um quelato com o rutênio, o que desactiva o catalisador.

No caso dos nossos ligandos parece-nos que o processo que conduz à desactivação do catalisador poderá ser um pouco diferente, uma vez que os dois grupos hidroxilo se encontram em posição *trans*, o que poderá dificultar uma terceira coordenação, pelo menos com o mesmo átomo de rutênio. Tal não invalida, contudo, que uma terceira coordenação se possa fazer com um outro átomo de rutênio, o que conduziria também a uma desactivação parcial do catalisador.



**Figura 4.3** - Influência da introdução de um terceiro grupo coordenante, na reacção de redução por transferência da acetofenona com um precursor de rutênio.

Os ee obtidos com estes ligandos são muito baixos, sendo, no entanto, de notar que não ocorre degradação do ee quando o tempo de reacção é de 24h. De salientar ainda que, tal como já se havia observado na alquilação do benzaldeído com estes mesmos ligandos, a configuração do produto obtido em maior percentagem é *R*. Geralmente, nas reacções de redução de cetonas, quando os ligandos são do tipo  $\beta$ -aminoálcois, a configuração do produto da redução é determinado pela configuração do carbono que contém o grupo hidroxilo<sup>25-27</sup>, o que não se verifica com estas di-hidroxipirrolidinas.

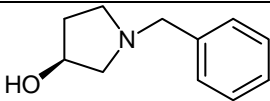
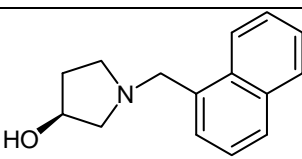
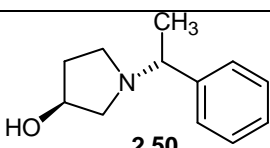
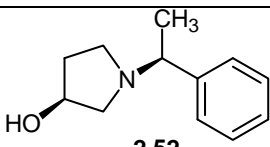
Ao contrário da reacção de alquilação do benzaldeído, em que o aumento do impedimento no nitrogénio no ligando **2.33** conduziu a uma melhoria do ee observado, na redução da acetofenona, a introdução de um grupo naftilo não permitiu melhorar a enantioselectividade da reacção.

### 4.3 - Ligandos Derivados do Ácido *L*-Málico

Este conjunto de ligandos foi sintetizado com o objectivo de estudar o efeito de algumas modificações estruturais das hidroxipirrolidinas nas reacções de alquilação de aldeídos. Embora os resultados obtidos com os ligandos **2.33** e **2.35** na redução da acetofenona tenham sido bastante modestos e muito inferiores aos obtidos nas reacções de alquilação de aldeídos, mesmo assim, pensámos ser interessante ver como as diferentes variações estruturais que efectuámos poderiam também afectar as reacções de redução de cetonas proquirais.

Os ligandos **2.41**, **2.48**, **2.50** e **2.52**, derivados do ácido *L*-málico, foram utilizados na redução da acetofenona e os resultados obtidos encontram-se na Tabela 4.5.

**Tabela 4.5** - Hidrogenação por transferência da acetofenona, na presença dos ligandos derivados do ácido *L*-málico.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
 <b>2.41</b>	24	46	<1
 <b>2.48</b>	24	65	<1
 <b>2.50</b>	24	57	<1
 <b>2.52</b>	24	65	<1

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

Para este conjunto de ligandos as reacções só foram paradas às 24 h porque observámos que as reacções ao fim das 6 h ainda progrediam. Por exemplo, para o ligando **2.41** a percentagem de conversão ao fim de 4 h era de 26%, ao fim de 6h de 36% e às 24 h foi de 46%. Tendo em consideração que com as di-hidroxi-pirrolidinas **2.33** e **2.35** não ocorria degradação do ee com o aumento do tempo de reacção de 6 h para 24 h, optámos aqui por determinar somente o ee para as 24 h de reacção.

Os ligandos **2.41** e **2.48**, estruturalmente análogos a **2.33** e **2.35**, mas possuindo apenas um grupo hidroxilo, apresentam conversões superiores ao seus homólogos (em ambos os casos os valores obtidos para as pirrolidinas derivadas do ácido málico são o dobro dos obtidos para as derivadas do ácido tartárico). Este aumento da conversão poderá dever-se ao facto de estes ligandos apenas possuírem dois grupos coordenantes, pelo que o catalisador formado deverá ser mais activo. A introdução do grupo naftilo, mais volumoso, em **2.48**, conduziu a um aumento da percentagem de conversão, tal como observado com **2.33**. No entanto, contrariamente à nossa expectativa inicial, o maior impedimento estérico não melhorou a enantioselectividade da reacção.

A introdução de um segundo centro quiral nos ligandos **2.50** e **2.52** (de configuração *R* e *S*, respectivamente) também não melhorou nem a conversão nem o ee obtidos.

Em todos estes ligandos de base ácido málico a amina é terciária, pelo que não possui função NH. Este poderá ser o factor determinante para os fracos resultados obtidos com estes ligandos, como discutimos anteriormente.

#### 4.4 - Ligandos Derivados da *D*-Pantolactona, do Ácido *L*-Citramálico e (3*S*,4*S*)-*N*-Benzil-3-hidroxi-4-metiloximetoxipirrolidina

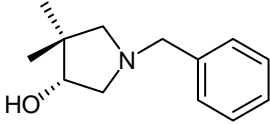
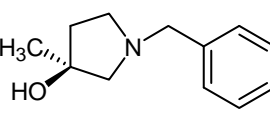
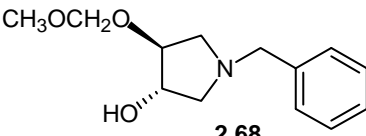
Os ligandos **2.56** e **2.63** apresentam variações estruturais em relação às hidroxipirrolidinas derivadas do ácido málico. Para o ligando **2.56** observa-se um aumento do impedimento no carbono 4 do anel da pirrolidina, adjacente ao que contém o hidroxilo, pela introdução de dois grupos metilo. No ligando **2.63**, aumentou-se o impedimento em torno do carbono do grupo hidroxilo, pela introdução de um grupo metilo. O ligando **2.68**, derivado do ligando **2.35**, com um dos grupos hidroxilo protegido é aqui incluído porque pode ser analisado com um derivado do ácido málico, com maior impedimento no carbono



4 do anel pirrolidínico. Os resultados obtidos com estas hidroxipirrolidinas na hidrogenação por transferência da acetofenona encontram-se sumariados na Tabela 4.6.

A análise dos resultados permite concluir que a introdução de impedimento nas hidroxipirrolidinas conduziu a uma diminuição significativa das percentagens de conversão obtidas, quando comparadas com a de **2.41**. Para os ligandos **2.56** e **2.68** quase não ocorre conversão do substrato, o que nos faz ponderar a hipótese de, no complexo metálico formado, os dois grupos metilo ou o grupo metoximetano, se encontrarem numa posição tal que dificultem a aproximação do substrato ao ruténio. Uma outra hipótese é que a presença deste grupos, dificulte a ligação ao ruténio, tornado o complexo demasiado lábil, pelo que a reacção de redução praticamente não ocorre.

**Tabela 4.6** - Hidrogenação por transferência da acetofenona, na presença dos ligandos derivados da *D*-pantolactona, do ácido *L*-citramálico e (3*S*, 4*S*)-*N*-Benzil-3-hidroxi-4-metiloximetoxipirrolidina.

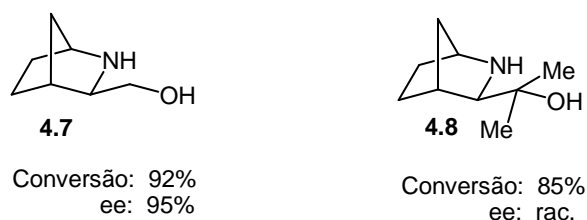
Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
 <b>2.56</b>	24	5	<1
 <b>2.63</b>	24	20	<1
 <b>2.68</b>	24	< 1	---

<sup>a</sup>Determinada por GC. <sup>b</sup>Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral e (configuração absoluta do produto quiral).

No caso do ligando **2.63**, a percentagem de conversão não é tão baixa, mas mesmo assim é claramente inferior à obtida com a hidroxipirrolidina **2.41**.

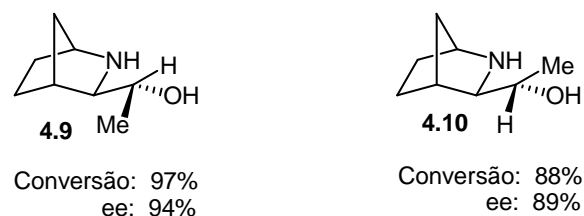
Embora, por regra, impedimento no carbono  $\alpha$  do grupo hidroxilo tenda a melhorar o ee obtido, como referimos na introdução deste trabalho, existem excepções.

Por exemplo, Anderson et al.<sup>6</sup> verificaram que para o ligando **4.8**, com dois grupos metilo no carbono  $\alpha$  do grupo hidroxilo, a percentagem de conversão e o ee eram significativamente menores do que os obtidos com o ligando **4.7**, sem impedimento no carbono do hidroxilo, conforme se apresenta na Figura 4.4.



**Figura 4.4** - Efeito da introdução de impedimento no carbono  $\alpha$  do grupo hidroxilo na reacção de redução da acetofenona com  $[\text{Ru}(\text{HMB})\text{Cl}_2]_2$  como precursor e isopropanol como dador.

Posteriormente o mesmo autor e colaboradores<sup>11,28</sup> sintetizaram outros ligandos com a mesma estrutura base, mas com um grupo metilo no carbono  $\alpha$  do álcool (Figura 4.5), tendo verificado que a posição desse grupo metilo (*R*, **4.9** ou *S*, **4.10**) também afecta a selectividade da reacção de redução. Com base em cálculos teóricos das energias dos estados de transição mais favoráveis para cada um dos ligandos e, também, tendo em conta o ângulo diedro mais favorável da ligação H-Ru-N-H, estes autores explicam os resultados em termos das interacções estéreas que ocorrem no estado de transição mais favorável. Concluíram que quando a posição do grupo metilo conduz a uma configuração *S* para carbono  $\alpha$  do álcool existe uma forte interacção estérea entre este grupo e o areno do Ru, o que aumenta a energia do estado de transição mais favorável para este ligando. Esta interacção não se verifica quando a posição do grupo metilo origina uma configuração *R*.



**Figura 4.5** - Efeito da configuração do grupo metilo na reacção de redução da acetofenona com  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  como precursor e isopropanol como dador.

Assim o ligando **4.9** apresenta percentagens de conversão e enantioselectividade superiores às do ligando **4.10**.

Podemos portanto concluir que, pelo menos no que respeita a ligandos mais impedidos, nem sempre a introdução de um maior impedimento do carbono  $\alpha$  do grupo hidroxilo conduz a melhores conversões e enantioselectividades.

## 4.5 - Conclusões

Os novos ligandos que sintetizámos foram ensaiados na redução assimétrica da acetofenona, utilizando  $[\text{Ru}(\rho\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  como precursor metálico e isopropanol como dador. Verificámos serem pouco activos pelo que as reacções foram efectuadas a 80 °C.

Os ligandos do tipo diamina, dissulfonamida e aminossulfonamida conduziram a conversões moderadas ou baixas e ee baixos. Para estes ligandos o melhor resultado foi obtido com a aminossulfonamida **2.3** derivada do ácido canfórico, com uma percentagem de conversão de 58% e um ee de 8%.

Os ligandos do tipo aminoálcool de base (*2R,3R*)-2,3-*O*-isopropilideno-tartarato de dietilo apresentaram conversões baixas, quando a amina não é substituída, moderadas, quando a amina é terciária, e mais elevadas, 81%, quando a amina é secundária. Estes resultados demonstram que impedimento na amina tende a melhorar as percentagens de conversões.

Para as hidroxipirrolidinas observámos conversões baixas no caso das di-hidroxipirrolidinas derivadas do ácido tartárico e conversões moderadas para as derivadas do ácido málico. Parece que aqui a presença de um segundo hidroxilo poderá dificultar a entrada da acetofenona no complexo formado no estado de transição, ou por bloquear um local de coordenação (o que nos parece menos provável), ou por reagir com outro átomo de ruténio, desactivando parcialmente o catalisador.

A introdução de maior impedimento ou de um segundo centro quiral no nitrogénio das hidroxipirrolidinas conduziu apenas a uma ligeira melhoria da percentagem de conversão, mas não alterou a indução de quiralidade. A configuração do segundo centro quiral também não afecta significativamente a percentagem de conversão.

Verificámos ainda que a introdução de impedimento no anel das dihidroxipirrolidinas (ligandos derivados da pantolactona ou do ácido citramálico) conduziu a uma diminuição significativa da percentagem de conversão.

Nenhuma das hidroxipirrolinas por nós estudadas apresentou enantiosseletividade significativa.

## 4.5 - Referências

- (1) Aboulaala, K.; Goux-Henry, C.; Sinou, D.; Safi, M.; Soufiaoui, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *237*, 259-266.
- (2) Evaraere, K.; Mortreux, A.; Carpentier, J. F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 67-77.
- (3) Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045-2061.
- (4) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.
- (5) Palmer, M.; Walsgrove, T.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5226-5228.
- (6) Alonso, D. A.; Guijarro, D.; Pinho, P.; Temme, O.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2749-2751.
- (7) Evaraere, K.; Carpentier, J. F.; Mortreux, A.; Bulliard, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4083-4086.
- (8) Sterk, D.; Stephan, M. S.; Mohar, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2605-2608.
- (9) Petra, D. G. I.; Kamer, P. C. J.; Spek, A. I.; Schoemaker, H. E.; Leeuwan, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3010-3017.
- (10) Aitali, M.; Allaoud, S.; Karim, A.; Meliet, C.; Mortreux, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1367-1374.
- (11) Alonso, D. A.; Nordin, S. J. M.; Roth, P.; Tarnai, T.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3116-3122.
- (12) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.
- (13) Mizushima, E.; Ohi, H.; Yamaguchi, M.; Yamagishi, T. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **1999**, *149*, 43-49.
- (14) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
- (15) Bied, C.; Moreau, J. J. E.; Man, M. W. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 329-336.

- (16) Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705-718.
- (17) Touchard, F.; Bernard, M.; Fache, F.; Lemaire, M. *J. Mol. Catal., A: Chem.* **1999**, *140*, 1-11.
- (18) Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Bonnet, M. C.; Breuzard, J. A. J.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *659*, 186-195.
- (19) Takehara, J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Inoue, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1996**, 233-234.
- (20) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466-1478.
- (21) Casey, C. P.; Singer, S. W.; Powell, D. R.; Hayashi, R. K.; Kavana, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1090-1100.
- (22) Frost, C. G.; Mendonça, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1845-1848.
- (23) Marson, C. M.; Schwarz, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8999-9003.
- (24) Kenny, J. A.; Palmer, M. J.; Smith, A. R. C.; Walsgrove, T.; Wills, M. *Synlett* **1999**, 1615-1617.
- (25) Patti, A.; Pedotti, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 597-602.
- (26) Liu, P. N.; Chen, Y. C.; Li, X. Q.; Tu, Y. Q.; Deng, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 2481-2485.
- (27) Jiang, B.; Feng, Y.; Hang, J.F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2323-2329.
- (28) Alonso, D. A.; Brandt, P.; Nordin, S. J. M.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9580-9588.

## CAPÍTULO 5

### Experimental

Neste capítulo apresentam-se os vários procedimentos experimentais utilizados para a síntese dos compostos descritos ao longo deste trabalho, assim como os procedimentos referentes às reacções de catálise enantioselectiva. Os compostos sintetizados foram identificados e caracterizados por algumas das seguintes técnicas: rotação específica, ponto de fusão, espectroscopia de ressonância magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massa e análise elemental.

#### 5.1 - Aparelhagem

##### Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados num microscópio Leitz Wetzlar modelo 799, de placa aquecida, e os seus valores não são corrigidos.

### **Rotação Específica**

Os valores da rotação específica,  $[\alpha]$ , dos compostos opticamente activos foram determinados num polarímetro digital automático Optical Activity AA-5.

### **Análise Elemental**

A análise elemental dos compostos foi efectuada num aparelho EA1108-CHNS-O da Fisons Instruments.

### **Espectros de Infravermelho**

Os espectros de infravermelho foram efectuados num espectrofotómetro Perkin Elmer 1720X FTIR. Foram utilizadas pastilhas de KBr para os sólidos e os líquidos foram analisados utilizando células de NaCl como suporte.

### **Espectros de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram efectuados num espectrometro Bruker AMX, 300 MHz ( $^1\text{H}$ ) ou 75 MHz ( $^{13}\text{C}$ ).

A referência interna utilizada foi o tetrametilsilano. Ao longo do texto os desvios químicos são indicados em ppm e os valores das constantes de acoplamento em Hz.

### **Espectros de Massa**

Os GC-MS foram obtidos num espectrómetro HP 5973 MSD com 70eV para a ionização por impacto electrónico, acoplado a um cromatógrafo Agilent 6890 Series, utilizando uma coluna HP-5 MS (30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu\text{m}$ ).

Os HPLC-MS foram obtidos num espectrómetro Fisons Instruments-Platform com sonda de APCI, acoplado a um cromatógrafo Thermo Separations, modelo Spectra Series P200.

Os HRMS foram obtidos num espectrómetro Micromass Autospec, com ionização por impacto electrónico.

### **Raios-X**

A cristalografia de raios-X foi efectuada num difractómetro de raios-X, Enraf Nonius MACH3.

### **Cromatografia**

Nas reacções cuja evolução foi acompanhada por cromatografia em camada fina, utilizaram-se placas de sílica 60 F254, com suporte de alumínio.

Para as cromatografias em coluna foi utilizado gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecido pela Merck ou Fluka.

Os cromatogramas referentes ao trabalho descrito nos capítulos 2, 3 e 4 foram efectuados num cromatógrafo Hewlett Packard 5890A acoplado a um integrador HP 3396A. O detector utilizado foi de ionização por chama e o gás arrastador o nitrogénio. A coluna utilizada foi uma coluna capilar Supelcowax 10 (30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m).

A determinação dos excessos enantioméricos dos produtos das reacções das catálises assimétricas dos capítulos 3 e 4, foi efectuada utilizando um cromatógrafo Hewlett Packard 5890A acoplado a um integrador HP 3396A, com detector de ionização por chama. O gás arrastador utilizado foi o hidrogénio e a coluna capilar quiral uma Lipodex-E, com um enchimento de  $\gamma$ -ciclodextrina (25 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m).

## 5.2 - Purificação e Secagem de Solventes

### Etanol

Este solvente foi seco pelo método de Lund e Bjerrum, sendo refluxado e posteriormente destilado a partir do respectivo alcóxido de magnésio. Após este tratamento, foi guardado sobre peneiros moleculares 4Å.

### Isopropanol

Este solvente é refluxado com hidreto de cálcio, destilado e armazenado sobre peneiros moleculares 4Å. Para as reacções de redução assimétrica de cetonas o isopropanol foi desgaseificado por ultra-sons.

### THF, Éter Etílico, Dioxano, Tolueno, Ciclo-hexano, Hexano

Foram secos por refluxo, na presença de fios de sódio e benzofenona, sendo posteriormente destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4Å.

### Dimetilformamida

Foi tratada durante 24 h com óxido de cálcio previamente activado a 500 °C. Após decantação adicionou-se NaOH e agitou-se durante 1 h. O solvente foi depois decantado, destilado e guardado sobre peneiros moleculares 4Å.



### **Clorofórmio, Diclorometano**

Foram refluxados na presença de  $\text{CaCl}_2$ , destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4Å.

### **Benzilamina, Trietilamina, Piridina, Ciclo-hexilamina, Morfolina**

Os reagentes comerciais são armazenados sobre palhetas de KOH.

### **Trietilortoformato**

O reagente comercial foi armazenado sobre peneiros moleculares 4Å.

### **Cloreto de Tosilo**

O composto foi dissolvido em clorofórmio, adicionando-se de seguida cinco vezes o volume de éter de petróleo. Filtraram-se os resíduos e reduziu-se o volume total da solução, a partir da qual cristalizou o composto puro.

### **Cloreto de Mesilo, Benzaldeído, Acetofenona, Dimetoximetano**

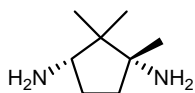
Estes reagentes foram destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4Å.

Todos os outros reagentes utilizados foram adquiridos e usados directamente, sem qualquer purificação adicional.

## **5.3 - Experimental Referente ao Capítulo 2**

Os procedimentos para a síntese dos compostos referidos no Capítulo 2 são descritos no presente subcapítulo e encontram-se agrupadas em função do reagente base que lhes deu origem.

### 5.3.1 - Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico



#### 2.2 (1R,3S)-1,3-Diamino-1,2,2-trimetilciclopentano

Este ligando foi sintetizado seguindo o procedimento de Yang et al.<sup>1</sup>, com algumas modificações no isolamento do produto da reação:

Num balão de duas tubuladuras, equipado com condensador e agitação magnética, colocar 10,15 g de ácido canfórico (50 mmol), 100 ml de clorofórmio e 30 ml de ácido sulfúrico concentrado. Adicionar, a intervalos e à temperatura de 55-60 °C, 9,3 g de azida de sódio (143 mmol). Deixar reagir até que cesse a evolução de gás. Após arrefecimento, verter a solução para um copo contendo uma mistura de água e gelo e adicionar lentamente NaOH a 20% até pH=14. Extrair a solução com várias porções de clorofórmio. Lavar a fase orgânica com água e secar com sulfato de magnésio anidro. Filtrar e evaporar. O produto obtido é um óleo.

Rendimento: 78%.

$[\alpha]_D^{19} = +30$  (c1, etanol); lit.  $[\alpha]_D^{20} = +35$  (c1, etanol)<sup>1</sup>.

Uma amostra analítica é obtida sobre a forma de hidrocloreto, por tratamento da amina com HCl. Recristaliza em metanol/éter etílico.

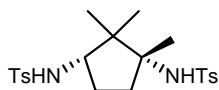
p.f.: (dec.) ~ 240 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 1,11 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,76-2,01 (m, 2H); 2,13-2,34 (m, 2H); 3,55 (t, 1H, J<sub>B,8</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD): 17,92; 21,34; 22,77; 25,73; 34,47; 46,11; 59,22; 64,58.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3427,3404, 3322, 3049, 3028, 2988, 2970, 2933, 2903, 2885, 2866, 2842, 2812, 1600, 1522.

m/z (ES+): 143[(M+1)<sup>+</sup>, 34%]; 126(100).



#### 2.3 (1R,3S)-1,2,2-Trimetil-1,3-di(p-toluenosulfonamido)ciclopentano

Dissolver 1g (5,9 mmol) da diamina **2.2** em 30 ml de diclorometano seco e adicionar 1,8 ml de trietilamina (13 mmol). Arrefecer em gelo e adicionar 2,5 g de cloreto de tosilo (13 mmol) lentamente, com agitação. Deixar agitar durante 10 min a 0 °C e à temperatura

ambiente durante uma noite. Extrair a mistura com NaOH 0,5M várias vezes e depois com água. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada. O produto é recristalizado em clorofórmio/hexano.

Rendimento: 35%.

$[\alpha]_D^{20} = +30$  (c0,5; CHCl<sub>3</sub>).

p.f.: 205-206 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,79 (s, 3H); 0,88 (s, 3H); 0,92-1,04 (m, 1H); 1,09 (s, 3H); 1,47-1,57 (m, 1H); 1,64-1,77 (m, 1H); 2,05-2,15 (m, 1H); 2,41 (s, 3H); 2,43 (s, 3H); 3,25-3,34 (m, 1H); 4,49 (s, 1H); 5,50 (d, 1H, J10,0); 7,25-7,31 (m, 4H); 7,66 (d, 2H, J8,3); 7,74 (d, 2H, J8,3).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 17,61; 21,47; 21,69; 23,06; 28,45; 33,04; 48,42; 60,81; 68,39; 76,68; 126,98; 127,01; 129,62; 129,71; 138,22; 140,06; 143,26; 143,30.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3583, 3501, 3246, 2973, 2590, 1455, 1318, 1303, 1160, 1134, 1094, 1079, 816, 708.

Análise elemental (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.0,5 H<sub>2</sub>O): calculado (%): C (57,49); H (6,80); N (6,09); S (13,95); obtido (%): C (57,12); H (6,54); N (6,41); S (13,40).

m/z (ES+): 451[(M+1)<sup>+</sup>, 100%], 434(37), 375(38); 345(27).



#### 2.4 (1R,3S)-1-Amino-1,2,2-trimetil-3-(*p*-toluenosulfonamido)ciclopentano

Num balão de duas tubuladuras, com agitação magnética e sob atmosfera inerte, colocar 0,55 g (3,87 mmol) da diamina **2.2** e adicionar 30 ml de THF seco. Arrefecer a 0 °C e adicionar lentamente 3,5 ml de uma solução de butil-lítio (2,5M em hexano). Terminada a adição, deixar reagir durante uma hora à temperatura ambiente. Preparar uma solução de cloreto de tosilo contendo 0,7 g (3,68 mmol) em 20 ml de THF seco. Adicionar esta solução de uma só vez à mistura reaccional e agitar durante 10 minutos. Decorrido esse tempo, adicionar metanol e evaporar os solventes. O resíduo é tratado com 50 ml de acetato de etilo e solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A fase orgânica é recolhida e a fase aquosa é extraída com mais duas porções de 30 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e evaporadas. Obtém-se um óleo que é sujeito a cromatografia em coluna de gel de sílica usando éter etílico/trietilamina (80:2) como eluente. O produto é recristalizado em diclorometano/hexano. Rendimento: 42%.

$[\alpha]_D^{20} = +45$  (c1, CHCl<sub>3</sub>).

p.f.: 105-108 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,79 (s, 3H); 0,88 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,40-1,80 (m, 4H); 1,93-2,04 (m, 1H); 2,43 (s, 3H); 4,18 (d, 1H, *J*2,2); 7,31 (d, 2H, *J*8,1); 7,91 (d, 2H, *J*8,1).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 9,25, 17,64; 18,28; 21,62; 27,60; 29,43; 49,28; 59,19; 68,81; 127,66; 129,55; 136,20; 144,68.

IV (cm<sup>-1</sup>): 2976, 1681, 1625, 1352, 1336, 1308, 1179, 1162, 1089, 1051, 1013, 1009, 850, 709, 679.



## 2.5 (1*R*,3*S*)-1,3-Di-(hidroximetil)-1,2,2-trimetilciclopentano

Este composto foi sintetizado seguindo o procedimento de Klein<sup>2</sup>:

Num balão de duas tubuladuras, equipado com condensador e funil de adição, colocar 250 ml de THF seco e 12,5 g (0,33 mol) de hidreto de alumínio e lítio. A esta mistura adicionar lentamente, com agitação, 20 g de ácido canfórico (0,1 mol) em 250 ml de THF seco. Terminada a adição, a mistura é colocada em refluxo durante 4 horas. Deixar arrefecer até à temperatura ambiente e adicionar lentamente 12,5 ml de água, seguido de 12,5 ml NaOH a 15% e finalmente mais 37,5 ml de água. A mistura é filtrada sobre celite e lavada com THF. O produto é seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado e, após evaporação do solvente, é seco em vácuo. O produto resultante é usado directamente no passo seguinte da reacção.

Uma amostra analítica é obtida por sublimação.

Rendimento da reacção: 89%.

$[\alpha]_D^{21} = +58,8$  (c0,85; etanol) lit. +60,8 (c2,5; etanol)<sup>2</sup>.

p.f.: 133-134 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,73 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,20-1,32 (m, 2H); 1,46-1,51 (m, 1H); 1,81-1,99 (m, 2H); 3,28 (d, 1H, *sist. AB*, *J*10,5); 3,29 (dd, 1H, *J*10,1 e 8,3); 3,40 (d, 1H, *sist. AB*, *J*10,5); 3,53 (dd, 1H, *J*10,1 e 5,2).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 18,0; 20,9; 24,2; 26,7; 33,9; 43,3; 48,41; 50,1; 62,8; 67,0.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3273, 2906, 2870, 1454, 1369, 1038, 1024.

Análise elemental (C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>): calculado (%): C (69,72); H (11,70); obtido (%): C (69,88); H (11,74).

*m/z* (IE): 154 [(M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 3%]; 139 (65); 123 (100); 109 (33); 95 (34); 85 (48); 81 (78); 69 (73); 55 (61).



## 2.6 (1R,3S)-1,3-Di(mesiloximetil)-1,2,2-trimetilciclopentano

Dissolver 5 g do diol **2.5** (29 mmol) em 100 ml de diclorometano seco. Em atmosfera inerte e a 0 °C adicionar 9,7 ml de trietilamina seca (69,6 mmol) e, lentamente, 5,4 ml (69,6 mmol) de cloreto de mesilo recentemente destilado. Deixar reagir a 0 °C durante 30 minutos e depois à temperatura ambiente durante 2-3 horas, até conversão completa do reagente, determinada por TLC. A mistura é extraída várias vezes com água. Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar. Obtém-se um óleo que é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (3:1) como eluente.

Rendimento: 93%.

$[\alpha]_D^{18} = +20$  (c1,25; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 1,38-1,52 (m, 2H); 1,63-2,23 (m, 2H); 2,31-2,39 (m, 1H); 3,02 (s, 6H); 4,02-4,30 (m, 4H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3027, 2966, 2880, 1730, 1633, 1465, 1350, 1172, 939, 824.



## 2.7 (1R,3S)-1,3-Di(azidometil)-1,2,2-trimetilciclopentano

Num balão equipado com condensador, agitação magnética e atmosfera inerte, dissolver 1,5 g do composto dimesilado **2.6** (4,57 mmol) em 30 ml de DMF seco, adicionar 1,19 g de azida de sódio (18,27 mmol) e 1,9 ml (18,27 mmol) de 1,2-dimetoxietano e colocar a reagir a 130°C durante uma noite. O DMF é evaporado e o resíduo tratado com água e acetato de etilo. A fase aquosa é extraída várias vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e evaporadas. O produto é um óleo que é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica usando acetato de etilo/hexano (1:1) com eluente.

Rendimento: 45%.

$[\alpha]_D^{19} = +66,7$  (c1,35; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,75 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,31-1,39 (m, 1H); 1,44-1,49 (m, 1H); 1,58-1,65 (m, 1H); 1,95-2,02 (m, 1H); 2,08-2,15 (m, 1H); 3,13 (dd, 1H, J12,0 e 9,0); 3,24 (d, 1H, sist. AB, J12,3); 3,27 (d, 1H, sist. AB, J12,3); 3,31 (dd, 1H, J12,0 e 5,5).

IV (cm<sup>-1</sup>): 2967, 2946, 2874, 2098, 2091, 1371, 1344, 1266.



### 2.8 (1R,3S)-1,3-Di(aminometil)-1,2,2-trimetilciclopentano

Num reactor colocar 3,73 g da diazida **2.7** e adicionar 40 ml de etanol seco e 0,54 g de Pd/C a 10%. A mistura é colocada num hidrogenador tipo Parr, com agitação mecânica, à temperatura ambiente e sob uma pressão de hidrogénio de 1atm. A reacção está completa ao fim de cerca de 3 horas. A mistura reaccional é filtrada com celite e esta lavada com etanol. O solvente é evaporado, obtendo-se um óleo.

Rendimento: 98%.

$[\alpha]_D^{19} = +20$  (c1, etanol).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,78 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 1,33-1,44 (m, 2H); 1,90-2,05 (m, 2H); 2,46-2,53 (m, 1H); 2,50 (sl, 4H); 2,80 (dd, 1H,  $J_{3,7}$  e 11,9); 3,63-3,67 (m, 1H); 4,03 (d, 1H, *sist. AB, J\_{9,3}*); 4,15 03 (d, 1H, *sist. AB, J\_{9,3}*).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 17,75; 20,25; 22,69; 25,73; 32,84; 36,37; 42,80; 43,88; 46,59; 50,45.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3511, 3463, 371, 3308, 2966, 2944, 1563, 1459, 1369, 1321.

$m/z$  (IE): 170 ( $\text{M}^+$ , 7%); 153 (16); 141(100); 124 (34); 109 (81); 95 (36); 81 (39); 69 (43); 56 (26).



### 2.9 (1R,3S)-1,2,2-Trimetil-1,3-di(tosiloximetil)ciclopentano

Colocar 5 g do diol **2.5** (29 mmol) num balão e adicionar 200 ml de piridina seca. Arrefecer em gelo e adicionar, lentamente e com agitação, 13,8 g de cloreto de tosilto recristalizado (72,5 mmol). Deixar reagir durante uma noite no frigorífico. Precipitar o produto com água e colocar novamente no frigorífico durante 2-3 horas. Filtrar o sólido formado e recristalizar em etanol.

Rendimento: 74%.

$[\alpha]_D^{20} = +20$  (c1,  $\text{CHCl}_3$ ).

p.f.: 146-147 °C.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,61 (s, 3H); 0,91 (s, 6H); 1,10-1,52 (m, 4H); 1,78-1,91 (m, 1H); 2,45 (s, 6H); 3,73-4,02 (m, 4H); 7,35 (d, 4H,  $J_{7,5}$ ); 7,77 (d, 4H,  $J_{7,5}$ ).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1480, 1431, 1092, 1026, 745, 720, 694.

Análise elemental (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>): calculado (%): C (59,98); H (6,71); S (13,34); obtido (%): C (60,06); H (6,74); S (12,47).



Num balão dissolver 1 g (2,08 mmol) do composto ditosilado **2.9** em 10 ml de DMF seco. Adicionar 0,47g (7,28 mmol) de azida de sódio. Colocar a agitar a 90 °C, em atmosfera inerte e durante uma noite. Evaporar o DMF e tratar o resíduo com éter etílico e água. A fase aquosa é lavada com várias porções de éter etílico. As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e evaporadas para dar um óleo que cristaliza em éter etílico/petróleo leve.

Rendimento: 54%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,68 (s, 3H); 0,96 (s, 6H); 1,27-1,40 (m, 2H); 1,47-1,57 (m, 1H); 1,90-2,11 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,09 (dd, 1H, J<sub>9,0</sub> e 11,9); 3,29 (dd, 1H, J<sub>5,1</sub> e 11,9); 3,79 (d, 1H, *sist. AB*, J<sub>9,3</sub>); 3,94 (d, 1H, *sist. AB*, J<sub>9,3</sub>); 7,35 (d, 2H, J<sub>8,2</sub>); 7,79 (d, 2H, J<sub>8,2</sub>).



Dissolver 2,96 g (9 mmol) de composto dimesilado **2.6** em 30 ml de DMF seco, adicionar 36 mmol (2,35 g) de azida de sódio e colocar a reagir a 110 °C durante 18 h. Deixar arrefecer, evaporar o DMF, adicionar água ao resíduo e extrair com acetato de etilo várias vezes. Secar com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar. Obtém-se um óleo que é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica usando acetato de etilo/hexano (1:5) com eluente.

Rendimento: 41%.

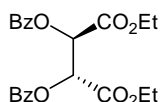
[α]<sub>D</sub><sup>19</sup> = +30 (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,82 (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 1,34-1,51 (m, 2H); 1,61-1,71 (m, 1H); 1,96-2,20 (m, 2H); 3,02 (s, 3H); 3,15 (dd, 1H, J<sub>11,9</sub> e 8,9); 3,34 (dd, 1H, J<sub>11,9</sub> e 5,2); 4,03 (d, 1H, *sist. AB*, J<sub>9,4</sub>); 4,15 (d, 1H, *sist. AB*, J<sub>9,4</sub>).

IV (cm<sup>-1</sup>): 2965, 2876, 2093, 1738, 1455, 1357, 1267, 1176, 955, 837.

### 5.3.2 - Síntese de Ligandos Derivados do Ácido *L*-Tartárico

#### Ligandos de Base (*3R,4R*)-Dibenziloxissuccinato de Dietilo



**2.13 (*2R,3R*)-2,3-Dibenziloxissuccinato de dietilo**

Este composto foi sintetizado seguindo o procedimento de Nemoto et al.<sup>3</sup>:

Num balão equipado com agitação mecânica, adicionar gota a gota uma solução de tartarato de etilo (14,63 g; 70,7 mmol) em 50 ml de THF, a uma suspensão de hidreto de sódio (5,4 g; 135,1 mmol - 60% em óleo mineral) em 70 ml de THF durante 30 minutos e a 0 °C. Após agitar a mistura uma hora a 0 °C, adicionar 5,235 g de iodeto de tetrabutilamônio (14,21 mmol) e 42 mg de éter 18-coroa-6 (0,154 mmol) de uma só vez. Seguidamente adicionar 16,1 ml de brometo de benzilo (135,1 mmol) gota a gota durante 30 minutos, com agitação e a 0 °C. Terminada a adição, a mistura é agitada uma hora à temperatura ambiente. Tratar com HCl 1M, verter para água e extrair três vezes com éter etílico. As fases orgânicas combinadas são lavadas com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> e com uma solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de magnésio anidro e concentradas em vácuo para dar um óleo incolor.

Este óleo cristaliza quando seco em vácuo.

Rendimento: 97%

$[\alpha]_D^{20} = +95$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); lit. +79,5 (puro)<sup>3</sup>

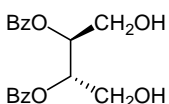
p.f.: 44-46 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,85 (t, 6H, *J*7,2); 4,02-4,23 (m, 4H); 4,39 (s, 2H); 4,45 (d, 2H, *sist. AB, J*12,0); 4,87 (d, 2H, *sist. AB, J*12,0); 7,26-7,31 (m, 10H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 2894, 1747, 1730, 1268, 1248, 1206, 1160, 1107, 1054, 1026, 745, 701.

Análise elemental (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>): calculado (%): C (68,38); H (6,78); obtido (%): C (68,38); H (7,08).





**2.14 (2S,3S)-2,3-Dibenziloxi-1,4-di-hidroxi-butano**

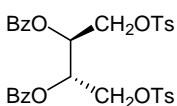
Este composto foi sintetizado seguindo o procedimento de Cunningham et al.<sup>4</sup>: Em atmosfera inerte, adicionar uma solução de 19,87g (51,6 mmol) do diéster **2.13** em éter etílico (100 ml) gota a gota, durante uma hora, a uma suspensão agitada de 4,11 g (108,4 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> em éter etílico, arrefecida a 0 °C. A mistura reaccional é colocada em refluxo durante 4 horas e agitada durante a noite à temperatura ambiente. O excesso de hidreto é destruído com acetato de etilo, depois com água (4,1 ml), NaOH 15% (4,1 ml) e novamente com água (12,3 ml). A mistura é filtrada com celite e lavada com éter etílico. O filtrado é seco com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado a pressão reduzida, obtendo-se um óleo que é utilizado directamente no passo seguinte de reacção.

Rendimento: 68%

Os dados de caracterização dizem respeito a trabalho já efectuado no grupo de investigação<sup>5</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,05 (sl, 2H); 3,63-3,77 (m, 6H); 4,58 (d, 2H, *sist. AB, J*11,7); 4,62 (d, 2H, *sist. AB, J*11,7); 7,29-7,33 (m, 10H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3387, 3088, 3063, 3030, 2932, 2876, 1497, 1455, 1397, 1354, 1210, 1051, 1028.



**2.15 (2S,3S)-2,3-Dibenziloxi-1,4-ditosiloxibutano**

Este composto foi sintetizado seguindo o procedimento de Cunningham et al.<sup>4</sup>:

Num erlenmeyer dissolver 7,39 g (24,44 mmol) do diol **2.14** em 40 ml de piridina seca. Arrefecer a 0 °C e adicionar lentamente 11,65 g (61,10 mmol) de cloreto de tosilo recristalizado. Deixar em gelo até que todo o cloreto de tosilo dissolva. A mistura reaccional é colocada no congelador durante uma noite. Verter para água para precipitar o produto que é filtrado e recristalizado em etanol.

Rendimento: 71%.

Os dados de caracterização dizem respeito a trabalho já efectuado no grupo de investigação<sup>5</sup>.

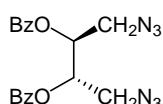
$[\alpha]_D^{20} = +14$  (c4,8; CHCl<sub>3</sub>); lit. +14,58<sup>4</sup>.

p.f.: 120-121 °C (lit.121°C) <sup>4</sup>.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,43 (s, 6H); 3,69 (m, 2H); 4,01 (dd, 2H,  $J_{10,5}$  e 5,7); 4,10 (dd, 2H,  $J_{10,5}$  e 4,2); 4,38 (d, 2H, *sist. AB*,  $J_{11,6}$ ); 4,52 (d, 2H, *sist. AB*,  $J_{11,6}$ ); 7,13-7,16 (m, 4H); 7,26-7,31 (m, 10H); 7,71 (d, 4H,  $J_{8,4}$ ).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2948, 2922, 2875, 1360, 1190, 1174, 1116, 1094.

Análise elemental ( $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{S}_2$ ): calculado (%): C (62,93); H (5,61); S (10,5); obtido (%): C (63,10); H (5,75); S (10,09).



### 2.16 (2S,3S)-1,4-Diazido-2,3-dibenziloxibutano

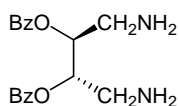
Dissolver 5 g (8,19 mmol) do composto ditosilado **2.15** em 50 ml de DMF seco. Adicionar 2,13 g (32,75 mmol) de azida de sódio e aquecer a 90 °C, durante aproximadamente 18 h (até ao desaparecimento do reagente por TLC), em atmosfera inerte. O DMF é evaporado em vácuo e o resíduo é tratado com água e éter etílico. A fase aquosa é extraída com mais duas porções de éter etílico. As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e evaporado o solvente a pressão reduzida. Obtém-se um óleo, que é filtrado por uma coluna de sílica, usando hexano/éter isopropílico/clorofórmio (4:1:1) como eluente.

Rendimento: 88%.

$[\alpha]_D^{20} = +23,4$  ( $c_{5,35}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,29 (dd, 2H,  $J_{12,5}$  e 6,0); 3,40 (dd, 2H,  $J_{12,5}$  e 3,4); 3,62-3,68 (m, 2H); 4,53 (d, 2H, *sist. AB*,  $J_{11,6}$ ); 4,63 (d, 2H, *sist. AB*,  $J_{11,6}$ ); 7,27-7,35 (m, 10H).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2903, 2848, 2098, 1496, 1278, 1454, 1099, 736, 695.



### 2.17 (2S,3S)-1,4-Diamino-2,3-dibenziloxibutano

O procedimento para a síntese deste composto é análogo ao da síntese de **2.8**, utilizando 2,75 g (8,59 mmol) da diazida **2.16**, 30 ml de etanol e 0,28 g de Pd/C a 10%. A reacção está completa ao fim de 2-3 horas. Obtém-se um óleo.

Rendimento: 98%

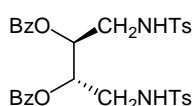
$[\alpha]_D^{18} = +20$  ( $c_1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,72 (dd, 2H,  $J_{13,1}$  e 6,6); 2,86 (dd, 2H,  $J_{13,1}$  e 3,1); 3,54-3,56 (m, 2H); 4,58 (d, 2H, *sist. AB*,  $J_{11,6}$ ); 4,67 (d, 2H, *sist. AB*,  $J_{11,6}$ ); 7,26-7,33 (m, 10H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 41,7; 68,6; 70,6; 127,1; 127,8; 128,4; 138,4.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3481, 3469, 3454, 3437, 3421, 2931, 2874, 1644, 1573, 1487, 1457, 1091, 741, 698.

$m/z$  (IE): 270 [(M- $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) $^+$ , 1%]; 207 (1); 180 (3); 162 (29); 106 (6); 91 (100); 72 (20).



**2.18 (2S,3S)-2,3-Dibenziloxi-1,4-di(*p*-toluenossulfonamido)butano**

Este composto foi sintetizado de forma análoga a **2.3**, partindo de 0,54 g (2 mmol) da diamina **2.17**, 30 ml de diclorometano seco, 0,61 ml de trietilamina (4,4 mmol) e 0,85 g (4,4 mmol) de cloreto de tosilo recristalizado. Obtém-se um óleo que é recristalizado em acetato de etilo/éter etílico.

Rendimento: 44%.

$[\alpha]_D^{18} = -5$  ( $c_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

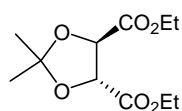
p.f.: 122-126 °C.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,41 (s, 6H); 2,91-2,97 (m, 2H); 3,02-3,06 (m, 2H); 3,59-3,61 (m, 2H); 4,41 (d, 2H, *sist. AB*,  $J_{11,5}$ ); 4,46 (d, 2H, *sist. AB*,  $J_{11,5}$ ); 4,66 (t, 2H,  $J_{6,3}$ ); 7,19-7,35 (m, 14H); 7,61-7,65 (m, 4H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 21,5; 42,2; 72,7; 76,5; 127,1; 128,2; 128,3; 128,7; 130,0; 136,6; 137,3.

$m/z$  (ES $^+$ ): 609 (M $^+$ , 52%); 591(100); 429(78); 337(29).

**Ligandos de Base (2R,3R)-2,3-O-Isopropilideno-tartarato de Dietilo**



**2.19 (2R,3R)-2,3-O-Isopropilideno-tartarato de dietilo**

Este composto foi sintetizado seguindo o procedimento de um trabalho anteriormente desenvolvido no grupo de investigação<sup>5</sup>:

A 68,4 ml (0,4 mol) de tartarato de etilo em 200 ml de acetona, adicionar 40 mg (0,23 mmol) de ácido *p*-toluenossulfónico e 133 ml (0,8 mol) de trietilortofornato. A mistura reaccional

reage em refluxo até ao desaparecimento do reagente que é determinado por GC. Evaporar a acetona, retomar o resíduo com diclorometano e lavar com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Secar a fase orgânica com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrar e evaporar o solvente a pressão reduzida. O produto obtido, um óleo, é utilizado directamente no passo seguinte.

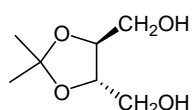
Rendimento: 91%.

Os dados de caracterização dizem respeito a trabalho já efectuado no grupo de investigação<sup>5</sup>.

$[\alpha]_D^{22} = -41,9$  (c5,25;  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,33 (t, 6H,  $J$ ,1); 1,50 (s, 6H); 4,29 (q, 4H,  $J$ ,1); 4,78 (s, 2H)

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2988, 2942, 1757, 1385, 1375, 1260, 1210, 1165, 1111, 1026.



**2.20 (2S,3S)-2,3-O-Isopropilideno-1,4-di-hidroxi-butano**

Este composto foi sintetizado seguindo o procedimento de um trabalho anteriormente desenvolvido no grupo de investigação<sup>5</sup>:

A uma solução de 33,2 g (0,13 mol) de **2.19** em 200 ml de THF seco, arrefecida em gelo, adicionar lentamente 10,8 g (0,28 mol) de hidreto de alumínio e lítio, sem que a temperatura se eleve acima de 25 °C. Agitar à temperatura ambiente durante 6 h. Adicionar acetato de etilo lentamente para destruir o excesso de hidreto. Adicionar 10,8 ml de água, 10,8 ml de NaOH a 15% e finalmente 32,4 ml de água. Agitar a mistura durante 1-2 h, filtrar com celite, secar com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrar novamente e evaporar o solvente a pressão reduzida. Obtém-se um óleo que é utilizado no passo seguinte de reacção, sem purificação adicional.

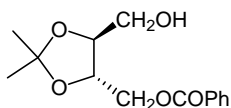
Rendimento: 70%.

Os dados de caracterização dizem respeito a trabalho já efectuado no grupo de investigação<sup>5</sup>.

$[\alpha]_D^{22} = +3,9$  (c5,  $\text{CHCl}_3$ ); lit. +4,1 (c5,  $\text{CHCl}_3$ )<sup>6</sup>.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,42 (s, 6H); 3,70-3,74 (m, 6H); 4,95 (sl, 2H).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3407, 2990, 2936, 2884, 1651, 1570, 1454, 1412, 1377, 1252, 1219.



### 2.21 (2S,3S)-2,3-O-Isopropilideno-1-benzoiloxi-4-hidroxi-butano

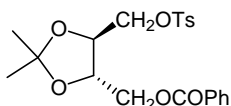
A uma solução de 10,5 g do diol **2.20** (64,5 mmol) em 100 ml de THF seco, adicionar 1,4 g de dicloreto de dimetilestanho (6,5 mmol) e 18,0 g (129 mmol) de carbonato de potássio. Colocar sob atmosfera inerte e com agitação, adicionar 9 ml de cloreto de benzoílo (77,4 mmol). Reage durante 4 dias à temperatura ambiente. Evaporar o THF e tratar o resíduo com acetato de etilo e água. Extrair a fase aquosa várias vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são secas com MgSO<sub>4</sub> anidro. O solvente é evaporado a pressão reduzida e obtém-se um óleo que é sujeito a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando AcOEt/hexano (1:1) como eluente.

Rendimento: 50%.

$[\alpha]_D^{20} = -12$  (*c*1,25; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 3,74 (dd, 1H, *J*4,2; 12,0); 3,90 (dd, 1H, *J*3,5; 12,0); 4,04-4,10 (m, 1H); 4,26-4,31 (m, 1H); 4,45 (dd, 1H, *J*4,9; 12,0); 4,53 (dd, 1H, *J*4,2; 12,0); 7,42-7,48 (m, 2H); 7,55-7,61 (m, 1H); 8,04-8,08 (m, 2H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3407, 2943, 2933, 1722, 1716, 1452, 1381, 1370, 1274, 1246, 1090, 1026, 716.



### 2.22 (2S,3S)-2,3-O-Isopropilideno-1-benzoiloxi-4-tosiloxi-butano

Dissolver 4,8 g (11,3 mmol) de **2.21** em 25 ml de piridina seca. Arrefecer a 0 °C e adicionar lentamente 2,7 g (14,1 mmol) de cloreto de tosilo. Reage durante uma noite no frigorífico. Verter a mistura para água e extrair com acetato de etilo. Lavar a fase orgânica com água e secar com MgSO<sub>4</sub> anidro. Filtrar e evaporar o solvente a pressão reduzida. O sólido obtido é recristalizado em etanol.

Rendimento: 58%.

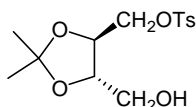
$[\alpha]_D^{20} = -10$  (*c*1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

p.f.: 80-82 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,37(s, 3H); 1,40 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 4,10-4,25 (m, 4H); 4,38 (dd, 1H, *J*4,6; 11,9); 4,46 (dd, 1H, *J*4,4; 11,9); 7,32 (d, 2H, *J*8,1); 7,43-7,48 (m, 2H); 7,56-7,62 (m, 1H); 7,77-7,80 (m, 2H); 8,02-8,05 (m, 2H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3431, 1693, 1352, 1298, 1175, 980, 817, 716, 662, 554.

Análise elemental (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>S): calculado (%): C (59,99); H (5,75); S (7,62); obtido (%): C (59,77); H (5,90); S (7,70).



### 2.23 (2S,3S)-2,3-O-Isopropilideno-4-hidroxi-1-tosiloxibutano

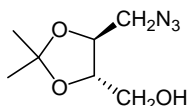
A 3,0 g do composto **2.22** (7,1 mmol) adicionar 100 ml de metanol e 2,2 g de NaOH. Agitar à temperatura ambiente durante uma noite. Evaporar o metanol, adicionar acetato de etilo e água. Extrair a fase aquosa várias vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e secas com sulfato de magnésio anidro. Filtrar o agente secante e evaporar o solvente a pressão reduzida. Obtém-se um óleo.

Rendimento: 91%.

$[\alpha]_D^{20} = -13$  (c1,15; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 3,63 (dd, 1H, J<sub>3,7</sub>; 12,1); 3,80 (dd, 1H, J<sub>3,7</sub>; 12,1); 3,95-4,00 (m, 1H); 4,07-4,18 (m, 3H); 7,36 (d, 2H, J<sub>8,0</sub>); 7,78-7,81 (m, 2H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3496, 3456, 3401, 3438, 2989, 1643, 1599, 1097, 555.



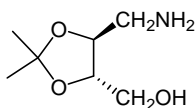
### 2.24 (2S,3S)-2,3-O-Isopropilideno-4-azido-1-hidroxibutano

A 1,2 g (3,9 mmol) de **2.23** adicionar 50 ml de dimetilformamida e 0,5 g (7,8 mmol) de azida de sódio. Agita a 100 °C, em atmosfera inerte durante a noite. Evaporar a dimetilformamida e tratar o resíduo com acetato de etilo e água. Extrair a fase aquosa várias vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de magnésio anidro. Filtrar e evaporar a pressão reduzida. O óleo resultante é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando AcOEt/hexano (3:1) como eluente.

Rendimento: 91%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,44 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 2,9 (sl, 1H); 3,34 (dd, 1H, J<sub>4,7</sub>; 13,1); 3,58 (dd, 1H, J<sub>3,9</sub>; 13,1); 3,66 (dd, 1H, J<sub>4,1</sub>; 12,0); 3,82 (dd, 1H, J<sub>3,7</sub>; 12,0); 3,98-4,03 (m, 1H); 4,07-4,13 (m, 1H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3512, 3446, 3338, 2987, 2935, 2104, 1371, 1243, 1205, 1077, 1051.



**2.25 (2S,3S)-2,3-O-Isopropilideno-4-amino-1-hidroxitbutano**

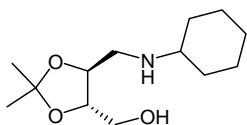
Num reactor de hidrogenação dissolver 0,47 g (2,51 mmol) da azida **2.24** em 30 ml de etanol seco, adicionar 85 mg de Pd/C a 10 % e colocar num hidrogenador do tipo Parr, à temperatura ambiente e sob uma pressão de hidrogénio de 1 atm. A reacção está completa ao fim de 2-3 horas. Filtrar a mistura sob celite e lavar com etanol. Secar o filtrado com sulfato de magnésio anidro e evaporar o solvente a pressão reduzida. Obtém-se um óleo.

Rendimento: 83%.

$[\alpha]_D^{25} = +20$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 2,80 (sl, 1H); 3,06-3,11 (m, 4H); 3,62-3,83 (m, 4H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3467, 3422, 3414, 3399, 3362, 2988, 1654, 1384, 1218, 1166, 1075.



**2.26 (2S,3S)-2,3-O-Isopropilideno-4-(ciclo-hexilamino)-1-hidroxitbutano**

A 2,7 g (6,4 mmol) do composto tosilado **2.23** em 25 ml de isopropanol seco adicionar 2,9 ml de ciclo-hexilamina (25,6 mmol). Reage à temperatura de refluxo durante 24 h. Evaporar o isopropanol a pressão reduzida e tratar o resíduo com acetato de etilo e água. Extrair a fase aquosa com mais acetato de etilo, secar com sulfato de magnésio anidro e evaporar o solvente. O produto, um óleo, é purificado por cromatografia em gel de sílica usando AcOEt/MeOH (95:5) como eluente.

Rendimento: 33%.

$[\alpha]_D^{20} = +55$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

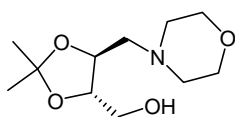
p.f.: 63-65 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,03-1,39 (m, 5H); 1,38 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,60-1,73 (m, 3H); 1,90-1,96 (m, 2H); 2,41-2,49 (m, 1H); 2,61 (dd, 1H, J<sub>9,8</sub>; 11,9); 3,18 (dd, 1H, J<sub>3,6</sub>; 11,9); 3,52 (dd, 1H, J<sub>8,3</sub>; 10,2); 3,67-3,86 (m, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 24,89; 25,80; 26,71; 26,90; 33,04; 33,45; 47,73; 56,90; 62,40; 80,93; 82,04; 108,45.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3356, 3271, 3126, 2927, 2855, 1454, 1375, 1247, 1220, 1107, 1073, 995, 849.

m/z (IE): 228 [(M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 5%], 154 (2), 142 (4), 112 (100), 83 (8), 55 (6).

**2.27 (2S,3S)-2,3-O-isopropilideno-1-hidroxi-4-morfolinobutano**

O procedimento é análogo ao descrito para a síntese de **2.26**, utilizando 1,9 g (6,3 mmol) de **2.23** e 2,2 ml de morfolina (25,2 mmol). O produto, um óleo, é purificado por cromatografia em gel de sílica usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> (150:8:1) como eluente.

Rendimento: 39%.

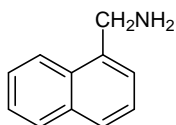
$[\alpha]_D^{25} = +15$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,39 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 2,49-2,57 (m, 3H); 2,65-2,76 (m, 3H); 3,57-3,62 (m, 1H); 3,72 (t, 4H, J<sub>4,7</sub>); 3,74-3,80 (m, 2H); 3,87-3,91 (m, 1H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3461, 2865, 1737, 1646, 1454, 1375, 1240, 1114, 1066, 860.

m/z (IE): 216 [(M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 3 %], 156 (3), 100 (100), 70 (3), 56 (5).

### Ligandos de Base Pirrolidina

**2.30 1-Naftilmetilamina**

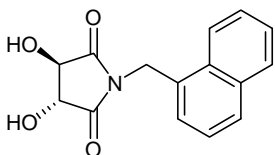
Refluxar, com torre de secagem, durante 2 h uma mistura de ácido 1-naftilacético (18,62 g, 0,1 mol) e cloreto de tionilo (55 ml). Remover o excesso de cloreto de tionilo a pressão reduzida e secar o óleo obtido. Ao cloreto de ácido adicionar 100 ml de tolueno seco e 9,75 g (0,15 mol) e azida de sódio e refluxar em atmosfera inerte durante 20 h. Após arrefecimento, filtrar o excesso de azida de sódio e lavar com tolueno. Adicionar HCl concentrado (50 ml) ao filtrado e refluxar durante 3-4h. Após arrefecimento precipita o hidrocloreto da amina que é filtrado e seco.

Rendimento: 62%.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO): 4,53 (aprox. t, 2H, J<sub>5,6</sub>); 7,49-7,76 (m, 4H); 7,92 (t, 2H, J<sub>7,3</sub>); 8,11(d, 1H, J<sub>8,3</sub>); 8,77 (sl, 3H).



A amina é obtida na forma livre por tratamento com NaOH 15 % em xileno, até que o sólido dissolva completamente. A fase orgânica é separada, lavada com água e seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e usada directamente na preparação da pirrolidona **2.32**.



**2.32 (3R,4R)-N-(1-Naftilmetil)-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina**

A uma suspensão de ácido tartárico (61,7 mmol, 9,26 g) em 150 ml de xileno, adicionar a solução de 1-naftilmetilamina (61,7 mmol em 50 ml de xileno) e colocar em refluxo num balão de fundo redondo equipado com um Dean-Stark e agitação magnética. A reacção está completa quando se recolher aproximadamente 2,22 ml de água (123,4 mmol). Após arrefecimento, o produto precipita, sendo filtrado e recristalizado em acetato de etilo/éter de petróleo.

Rendimento: 66%.

$[\alpha]_D^{20} = +120$  (c1, MeOH).

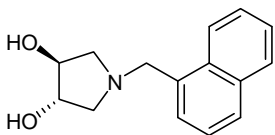
p.f.: 174-176 °C.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 4,45 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 7,41-7,55 (m, 4H); 7,79-7,89 (m, 2H); 8,22-8,25 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ): 65,13; 74,61; 122,87; 124,86; 125,54; 125,95; 126,15, 128,01, 128,27; 130,19; 130,49; 133,14; 174,38.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3475, 3415, 3295, 3194, 1709, 1164, 1105, 1019, 784.

Análise elemental ( $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ ): calculado (%): C (66,40), H (4,83), N (5,17), obtido (%): C (65,95), H (4,85), N (5,13).



**2.33 (3S,4S)-N-(1-Naftilmetil)-3,4-di-hidroxi-pirrolidina**

Adicionar lentamente, a 0 °C, 3,55 g de hidreto de alumínio e lítio (93,52 mmol) a uma solução de **2.32** (11,03 g, 40,66 mmol) em 100 ml de éter etílico seco. A suspensão resultante é refluxada durante 48 h. Deixar arrefecer e adicionar lentamente acetato de etilo até destruir o excesso de  $\text{LiAlH}_4$ , seguido de 3,6 ml de água, 3,6 ml de NaOH a 15% e

novamente 10,8 ml de água. Agitar durante 30 min, filtrar com celite e secar com sulfato de magnésio anidro. Evaporar o solvente a pressão reduzida e cristalizar em acetona.

Rendimento: 23%.

$[\alpha]_D^{20} = +30$  (c1, MeOH).

p.f.: 128-129 °C.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ): 2,51 (m, 2H); 2,96 (m, 2H); 3,18 (sl, 2H); 3,99 (m, 4H); 7,35-7,55 (m, 4H); 7,72-7,81 (m, 2H); 8,22 (sl, 1H).

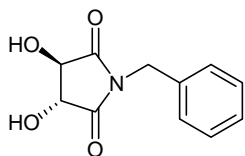
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ): 57,62; 60,04; 77,64; 123,81; 124,58; 124,88; 125,10; 126,06; 127,02; 127,64; 131,50; 132,98; 134,05.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 3409, 3378, 2790, 1128, 1082, 1049, 801, 770.

$m/z$  (IE): 243 ( $\text{M}^+$ , 22%), 182 (19), 141 (100), 115 (18), 102 (9)

Análise elemental ( $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ ): calculado (%): C (74,05); H (7,04); N (5,76); obtido (%): C (74,00); H (6,97); N (5,83).

Parâmetros de raio-X: cristal ortorrômbico,  $P2_12_12_1$ , cristal amarelo pálido,  $a=6,0773(2)$  Å,  $b=8,2433(3)$  Å,  $c=24,9246(7)$  Å,  $Z=4$ ,  $R=0,0319$ ,  $wR=0,0889$ ; GOF=1,055; 2215 reflexões, 166 parâmetros.



**2.34 (3R,4R)-N-Benzil-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina**

Este composto foi sintetizado segundo o procedimento descrito por Nagel<sup>7</sup>, e análogo a **2.32**.

Partiu-se de 22,5 g (0,15 mol) de ácido tartárico e de 16,4 ml de benzilamina (0,15 mol). Recristaliza em etanol.

Rendimento: 92%

Os dados de caracterização dizem respeito a trabalho já efectuado no grupo de investigação<sup>5</sup>.

p.f.: 200-201 °C.

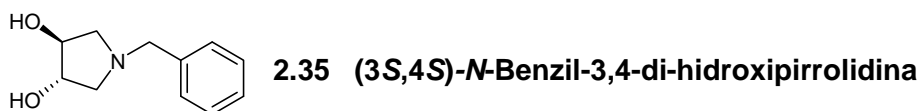
$[\alpha]_D^{22} = +137,5$  (c2, MeOH).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ): 4,40 (s, 2H); 4,58 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{14,4}$ ); 4,62 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{14,4}$ ); 6,30 (sl, 2H); 7,23-7,31 (m, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ): 41,4; 74,7; 127,5; 127,9; 128,3; 135,5; 174,3.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3287, 1711, 1455, 1435, 1395, 1352, 1343, 1329, 1161, 1099, 1076, 1044, 1011, 1109, 1003.

Análise elemental ( $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ ): calculado (%): C (59,73); H (5,01); N (6,33); obtido (%): C (59,48); H (5,05); N (6,14).



Este composto foi sintetizado segundo o procedimento descrito por M. Elisa Serra<sup>5</sup> e análogo a **2.33**, partindo de 32,76 mmol (7,24 g) de **2.34** e de 75,35 mmol (2,86 g) de  $\text{LiAlH}_4$ . Obtém-se 3,03 g de produto.

Rendimento: 48%.

Os dados de caracterização dizem respeito a trabalho já efectuado no grupo de investigação<sup>5</sup>.

$[\alpha]_D^{22} = +31$  (c4,2; MeOH).

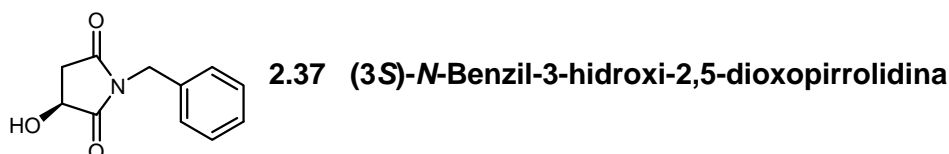
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ): 2,44 (dd, 2H,  $J_{4,1}$ ; 10,0); 2,89 (dd, 2H,  $J_{5,8}$ ; 10,0) 3,55 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{12,9}$ ); 3,64 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{12,9}$ ); 4,04 (m, 2H); 4,58 (sl, 2H); 7,21-7,33 (m, 5H)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ): 60,0; 60,1; 77,9; 126,5; 127,7; 128,5; 138,2.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3438, 2969, 2930, 2809, 2791, 1497, 1451, 1437, 1377, 1294, 1144, 1123, 1088, 1073, 1051, 1030.

Análise elemental ( $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ): calculado (%): C (68,37); H (7,82); N (7,25); obtido (%): C (68,24); H (7,77); N (7,10).

### 5.3.3 - Síntese de Ligandos Derivados do Ácido L-Málico



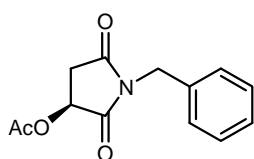
Este composto foi sintetizado de forma similar a **2.32**, utilizando 13,4 g (0,1 mol) de ácido (S)-málico e 10,9 ml (0,1 mol) de benzilamina. Após arrefecimento, evaporar o xileno e recristalizar em acetato de etilo/hexano.

Rendimento: 66%.

p.f.: 97-98 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,66 (dd, 1H, *sist. ABX*, J<sub>4,8</sub>; 18,2); 3,04 (dd, 1H, *sist. ABX*, J<sub>8,4</sub>; 18,2); 4,59 (dd, 1H, *sist. ABX*, J<sub>4,8</sub>; 8,4); 4,64 (sl, 2H); 7,26-7,34 (m, 5H).

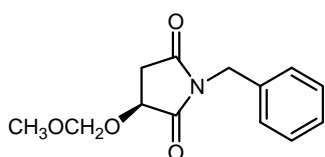
Análise elemental (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>): calculado (%): C (64,38); H (5,40); N (6,83); obtido (%): C (64,10); H (5,09); N (7,06).



**2.38a (3S)-N-Benzil-3-acetoxi-2,5-dioxopirrolidina**

A 40 ml de anidrido acético, adicionar 2,06 g (10 mmol) da dioxopirrolidina 2.37 e refluxar durante aproximadamente uma hora (desaparecimento do reagente por TLC). Evaporar o excesso de anidrido acético e dissolver o óleo resultante em acetato de etilo. Lavar várias vezes com água. Secar a fase orgânica com um agente secante, filtrar evaporar o solvente a pressão reduzida. Obtém-se um sólido que é utilizado no passo seguinte da reacção, sem purificação adicional.

Rendimento: 95 %.



**2.39 (3S)-N-Benzil-3-metoximetiloxi-2,5-dioxopirrolidina**

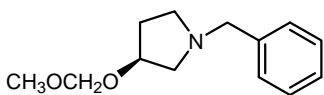
Num balão de fundo redondo colocar 2,05 g (10 mmol) de **2.37** e adicionar 25 ml de dimetoximetano recentemente destilado. Arrefecer em gelo e adicionar lentamente, durante cerca de uma hora, 3,55 g (25 mmol) de pentóxido de fósforo. Deixar reagir à temperatura ambiente durante pelo menos 48 h.

Adicionar lentamente uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e, quando parar de fazer efervescência, adicionar diclorometano e extrair a fase aquosa várias vezes com este solvente. Secar as fases orgânicas combinadas com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar o solvente a pressão reduzida.

O produto, um sólido, é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando AcOEt/hexano (1:1) como eluente.

Rendimento: 66%.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,66 (dd, 1H, *sist.* ABX, J4,5; 18,2); 3,03 (dd, 1H, *sist.* ABX, J8,4; 18,2); 3,41 (s, 3H); 4,75 (dd, 1H, *sist.* ABX, J4,5; 8,4); 4,65 (sl, 2H); 4,70 (d, 1H, *sist.* AB, J6,8); 4,98 (d, 1H, *sist.* AB, J6,8); 7,28-7,36 (m, 5H).

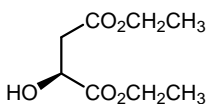


**2.40 (3S)-N-Benzil-3-metoximetiloxipirrolidina**

A 50 ml de éter etílico seco adicionar 1,63 g (6,5 mmol) de 2.39 e 0,3 g (7,8 mmol) de hidreto de alumínio e lítio. Refluxar durante 3 h. Arrefecer e adicionar acetato de etilo, 0,3 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,3 ml de NaOH 15% e finalmente 0,9 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . Filtrar com celite e lavar com acetato de etilo. Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar a pressão reduzida. Obtém-se um óleo que é purificado por cromatografia em gel de sílica usando éter etílico como eluente.

Rendimento: 49%.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,81-1,85 (m, 1H); 2,10-2,15 (m, 1H); 2,45-2,53 (m, 1H); 2,58 (dd, 1H, J3,6; 10,2); 2,66-2,74 (m, 1H); 2,76 (dd, 1H, J6,1; 10,2); 3,33 (s, 3H); 3,59 (d, 1H, *sist.* AB, J12,8); 3,66 (d, 1H, *sist.* AB, J12,8); 4,22-4,29 (m, 1H); 4,59 (d, 1H, *sist.* AB, J6,8); 4,63 (d, 1H, *sist.* AB, J6,8); 7,24-7,34 (m, 5H).



**2.42 (2S)-Malato de dietilo**

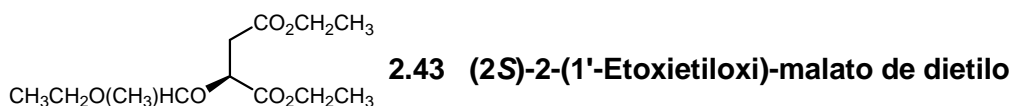
A uma solução de 13,4 g (0,1 mol) de ácido (S)-málico em 100 ml de etanol absoluto, adicionar 1 ml de ácido sulfúrico concentrado e colocar à temperatura de refluxo durante 5h, com torre de secagem. Evaporar o etanol, adicionar água e extrair várias vezes com acetato de etilo. Lavar as fases orgânicas combinadas com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com água. Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar o solvente a pressão reduzida. Obtém-se 15,2 g de um óleo.

Rendimento: 80%.

$[\alpha]_D^{21} = -11,1$  (puro); lit.:  $[\alpha]_D^{22} = -10,7$  (puro)<sup>8</sup>.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,25-1,31 (m, 6H); 2,78 (dd, 1H, *sist.* ABX, J9,6; 3,8); 2,84 (dd, 1H, *sist.* ABX, J9,6; 2,6); 3,61 (sl, 1H); 4,17 (q, 2H, J4,2); 4,21-4,31 (m, 2H); 4,51 (sl, 1H, *sist.* ABX).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3505, 3485, 2984, 1373, 1737, 1180, 1027, 1107.

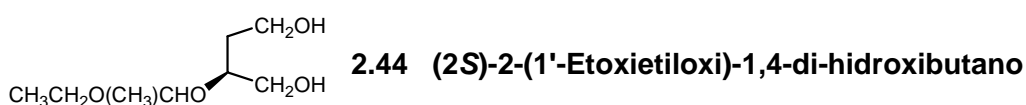


Este composto foi sintetizado seguindo o procedimento descrito por Hungerbuhler<sup>9</sup>: Num balão colocar 13,2 g (69 mmol) de (S)-malato de etilo em 125 ml de éter etílico e vinílico. Arrefecer em gelo e colocar em atmosfera inerte. Adicionar, via seringa, 0,25 ml de ácido trifluoracético e colocar a agitar à temperatura ambiente durante 48 h. Adicionar 0,25 g de carbonato de sódio. Agitar durante 30 min, filtrar os sais e evaporar o solvente a pressão reduzida. Obtém-se 17,0 g de um óleo.

Rendimento: 94 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) Mistura de diastereoisómeros: 1,16 e 1,18 (dois t, 3H,  $J=J'7,0$ ); 1,24-1,36 (m, 9H); 2,74-2,78 (m, 2H); 3,45-3,72 (m, 2H); 4,13-4,26 (m, 5H); 4,82 e 4,86 (dois q, 1H,  $J=J'5,4$ ).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3466, 3376, 2985, 1736, 1348, 1272, 1217, 1184, 1109, 1026.



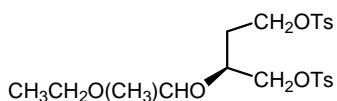
Este composto foi sintetizado seguindo o procedimento descrito por Hungerbuhler<sup>9</sup>: Um balão contendo 110 ml de éter etílico seco, é arrefecido a -10°C numa mistura de gelo/sal e adiciona-se 4g de LiAlH<sub>4</sub> (105 mmol). À suspensão formada adicionar uma solução do diéster **2.43**, 17g (65 mmol) em 40 ml de éter etílico seco. Deixar subir a temperatura até à temperatura ambiente e reage durante 20 h.

Adicionar 4 ml de água, lentamente, seguido de 4 ml de NaOH a 15% e finalmente mais 12 ml de água. Agitar durante 15 min. Filtrar com celite. Os resíduos são agitados em diclorometano, à temperatura de refluxo e lavados com mais diclorometano. As fases orgânicas são secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e evaporadas a pressão reduzida. Obtém-se 9,3 g de um óleo.

Rendimento: 81%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) Mistura de diastereoisómeros: 1,23 (t, 3H,  $J7,2$ ); 1,36 e 1,37 (dois d, 3H,  $J=J'5,3$ ); 1,71-1,73 (m, 2H); 3,54-3,75 (m, 7H); 4,72 e 4,83 (dois q, 1H,  $J=J'5,3$ ).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3462, 3448, 3405, 3391, 3372, 2980, 2935, 1725, 1652, 1447, 1381, 1341, 1248, 1127, 1096, 1050, 991.



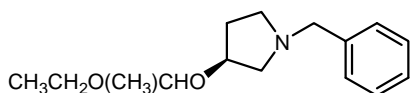
**2.45 (2S)-2-(1'-Etoxi-etiloxi)-1,4-ditosiloxibutano**

Este composto foi sintetizado utilizando o procedimento descrito por Nagel<sup>10</sup>:

A uma mistura de piridina (19 ml) e diclorometano (40 ml), adicionar 5,5 g do diol **2.44** (31 mmol), arrefecer a -20 °C e adicionar lentamente uma solução de 15,7 g (83 mmol) de cloreto de tosilo em 40 ml de diclorometano. A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente durante 20 h.

A 0 °C, adicionar uma mistura de 5,5 ml de água e 83 ml de diclorometano, muito lentamente. Verter a mistura para uma outra de gelo (28 g) e HCl concentrado (10,2 ml). Separar a fase aquosa e extraí-la com mais 40 ml de diclorometano. Os extractos orgânicos combinados são lavados com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e com água, secos com sulfato de sódio anidro e vestígios de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Filtrar e evaporar o solvente a pressão reduzida e à temperatura ambiente. O produto resultante é utilizado directamente no passo seguinte da reacção.

Rendimento: 91%.



**2.46 (3S)-N-Benzil-3-(1'-etoxi-etiloxi)-pirrolidina**

Este composto foi sintetizado utilizando o procedimento descrito por Nagel<sup>10</sup>:

Num balão, equipado com funil de adição, condensador e atmosfera inerte, colocar 15 ml de dioxano seco e adicionar 5,7 ml de benzilamina. A 80 °C, adicionar lentamente, via funil, uma solução de 6,8 g (13,9 mmol) do composto ditosilado **2.45** em 10 ml de dioxano seco. Terminada a adição, elevar a temperatura a 95 °C e agitar durante 18 h. Arrefecer até temperatura ambiente e agitar durante 2 dias.

Arrefecer a 0 °C e adicionar 14 ml de uma solução aquosa de KOH a 30 % e éter etílico. Separar a fase aquosa e extraí-la com mais éter etílico. Secar com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar. O produto é purificado por cromatografia em gel de sílica usando AcOEt/Hex (3:1) como eluente.

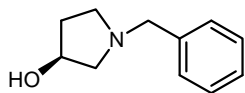
Rendimento: 55%

Alternativamente, este composto pode ser sintetizado de uma forma mais simples usando o seguinte protocolo:

Refluxar, em atmosfera inerte e durante 24h, uma mistura de 4,9 g do composto ditosilado **2.45** e 4ml (36 mmol) de benzilamina em 30 ml de isopropanol seco. Evaporar o solvente, tratar o resíduo com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extrair com acetato de etilo várias vezes. Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar o solvente a pressão reduzida. Obtém-se um óleo que é purificado por cromatografia em gel de sílica usando AcOEt/hexano (3:1) como eluente.

Rendimento: 55%

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Mistura de diastereoisômeros: 1,15 e 1,17 (dois t, 3H,  $J=J7,0$  Hz); 1,28 (d, 3H,  $J5,3$ ); 1,76-1,82 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 1H); 2,43-2,64 (m, 3H); 2,77-2,88 (m, 1H); 3,40-3,47 (m, 1H); 3,50 (d, 1H, *sist. AB*,  $J13,0$  Hz); 3,56-3,62 (m, 1H); 3,65 (d, 1H, *sist. AB*,  $J13,0$  Hz); 4,30-4,34 (m, 1H); 4,66 e 4,68 (dois q, 1H,  $J5,4$  e  $J5,3$  Hz); 7,26-7,32 (m, 5H).



**2.41 (3S)-N-Benzil-3-hidroxipirrolidina**

Este composto foi sintetizado utilizando o procedimento descrito por Nagel<sup>10</sup>:

A 4,9 mmol ( 1,23 g) de **2.46**, adicionar 3 ml de éter etílico e uma solução de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (1,6 ml de ácido a 85% em 3 ml de água). Agitar à temperatura ambiente durante 3 h. A fase orgânica é separada e evaporada. O resíduo é adicionado à fase aquosa que é tratada com KOH a 30% (9,5 ml). Extrair a fase aquosa com éter etílico (3 vezes), secar com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar o solvente a pressão reduzida. O produto é purificado por cromatografia em gel de sílica usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  (150:8:1) como eluente.

Rendimento: 32%.

$[\alpha]_D^{20} = -2,7$  (c3,77;  $\text{CHCl}_3$ ), lit.  $[\alpha]_D^{20} = -3,2$  (c3,69;  $\text{CHCl}_3$ )<sup>10</sup>.

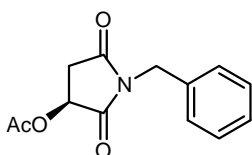
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,72-1,76 (m, 1H); 2,05-2,36 (m, 2H); 2,54 (dd, 1H;  $J5,2$ ; 10,1); 2,67 (dd, 1H,  $J2,1$ ; 10,1); 2,83-2,90 (m, 1H); 3,63 (s, 2H); 4,30-4,36 (m, 1H); 7,26-7,33 (m, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 34,69; 52,37; 60,12; 62,69; 70,77; 127,06; 128,18; 128,87; 138,07;

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3369, 3340, 2957, 2804, 1448, 1340, 1126, 1093, 747.

$m/z$  (IE): 177( $\text{M}^+$ , 31%), 157 (13), 132 (25), 100 (14), 91 (100), 86 (13), 65 (15).





**2.38 (3S)-N-Benzil-3-acetoxi-2,5-dioxopirrolidina**

Este composto foi sintetizado utilizando o procedimento descrito por Naylor<sup>11</sup>:

Uma mistura de ácido málico (6,7 g, 50 mmol) e cloreto de acetilo (20 ml, 280 mmol) é colocada em refluxo durante 2 h. O excesso de cloreto de acetilo é evaporado e o resíduo é dissolvido em 100 ml de diclometano seco e tratado com benzilamina (20 ml, 180 mmol). A mistura é agitada durante 18 h à temperatura ambiente. Adicionar cloreto de acetilo (20 ml, 280 mmol) e colocar à temperatura de refluxo durante 5 h. A mistura reaccional é evaporada à secura e o resíduo purificado por cromatografia em gel de sílica usando AcOEt/Hex (3:1) como eluente. Cristalizar em acetato de etilo/hexano.

Rendimento: 31%

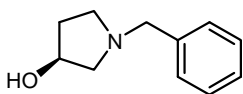
$[\alpha]_D^{20} = -40$  (c1, MeOH), lit.  $[\alpha]_D^{20} = -40,6$  (c1, MeOH)<sup>11</sup>

p.f.: 54-56 °C, lit. 58-60 °C<sup>11</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,15 (s, 3H); 2,66 (dd, 1H, *sist.* ABX, *J*18,3; 4,8); 3,16 (dd, 1H, *sist.* ABX, *J*18,3; 8,7); 4,68 (d, 1H, *sist.* AB, *J*14,1); 4,77 (d, 1H, *sist.* AB, *J*14,1); 5,44 (dd, 1H, *sist.* ABX, *J*8,7; 4,8); 7,26-7,41 (m, 5H)

IV (cm<sup>-1</sup>): 2986, 2945, 1756, 1706, 1431, 1404, 1371, 1343, 1318, 1224, 1170, 1086, 951.

Análise elemental (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N): calculado (%): C (63,15), H (5,30), N (5,67), obtido (%): C (62,82), H (5,36), N (5,93).



**2.41 (3S)-N-Benzil-3-hidroxipirrolidina**

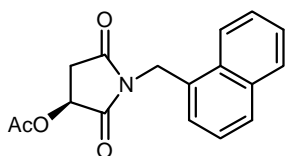
Este composto foi sintetizado utilizando o procedimento descrito por Naylor<sup>11</sup>:

A uma mistura de LiAlH<sub>4</sub> (1,23 g, 32,3 mmol) em 25 ml de THF seco, adicionar gota a gota uma solução da dioxopirrolidina **2.38** (2,55 g, 10,3 mmol, em 25 ml de THF seco). Terminada a adição colocar à temperatura de refluxo durante 2h. Deixar arrefecer, adicionar acetato de etilo para destruir o excesso de hidreto, 1,25 ml de água, 1,25 ml de uma solução de NaOH 15% e, finalmente, 3,75 ml de água. Filtrar com celite e lavar o resíduo sólido com THF. Secar o filtrado com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar a pressão reduzida.

O produto obtido é purificado por cromatografia em gel de sílica usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  (150:8:1) como eluente.

Rendimento: 54%.

$[\alpha]_D^{20} = -2,7$  (c3,71;  $\text{CHCl}_3$ ), lit.  $[\alpha]_D^{20} = -3,2$  (c3,69;  $\text{CHCl}_3$ )<sup>10</sup>.



**2.47 (3S)-N-(1-Naftilmetil)-3-acetoxi-2,5-dioxopirrolidina**

Este composto foi sintetizado usando um procedimento análogo ao descrito para **2.38**, utilizando 5 mmol (0,67 g) de ácido málico, 28 mmol (2 ml) de cloreto de acetilo, 2,83 g (18 mmol) de 1-naftilmetilamina e depois mais 2 ml de cloreto de acetilo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em gel de sílica usando  $\text{AcOEt}/\text{Hex}$  (1:1) como eluente. O óleo resultante é cristalizado em acetato de etilo/hexano.

Rendimento: 49%.

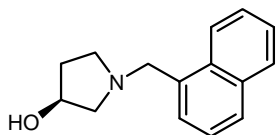
$[\alpha]_D^{20} = -30$  (c1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

p.f.: 79-80 °C.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,10 (s, 3H); 2,71 (dd, 1H, *sist.* ABX,  $J_{18,4}$ ; 4,8); 3,15 (dd, 1H, *sist.* ABX,  $J_{18,4}$ ; 8,8); 5,16 (d, 1H, *sist.* AB,  $J_{14,7}$ ); 5,21 (d, 1H, *sist.* AB,  $J_{14,7}$ ); 5,44 (dd, 1H, *sist.* ABX  $J_{8,8}$ ; 4,8); 7,41-7,61 (m, 4H); 7,81-7,88 (m, 2H); 8,26 (d, 1H,  $J_{8,4}$ ).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1749, 1715, 1433, 1405, 1379, 1346, 1227, 1184, 1070, 1042, 949, 789, 772, 738.

Análise elemental ( $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ ): calculado (%): C (68,68), H (5,09), N (4,71), obtido (%): C (68,64), H (5,17), N (4,97).



**2.48 (3S)-N-(1-Naftilmetil)-3-hidroxipirrolidina**

Este composto foi reduzido usando um procedimento semelhante ao descrito para **2.41**. Utilizaram-se 0,2 g (5,4 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  e 0,5 g (1,7 mmol) da dioxopirrolidina **2.47**. Obtém-se um óleo que é purificado por cromatografia em gel de sílica usando éter etílico/trietilamina (80:2) como eluente.

Rendimento: 44%.

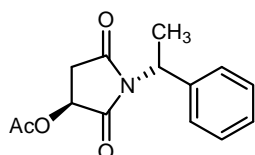
$[\alpha]_D^{20} = -2$  ( $c_{10}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,68-1,73 (m, 1H); 2,13-2,22 (m, 2H); 2,31-2,39 (m, 1H); 2,54 (dd, 1H,  $J_{4,9}$ ; 10,0); 2,70 (aprox. d, 1H,  $J_{9,9}$ ); 2,86-2,93 (m, 1H); 4,00 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{13,0}$ ); 4,04 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{13,0}$ ); 4,25-4,29 (m, 1H); 7,25-7,52 (m, 4H); 7,75-7,78 (m, 1H); 7,83-7,86 (m, 1H); 8,23-8,26 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 34,94; 52,37; 57,99; 63,02; 71,45; 124,30; 125,19; 125,59; 125,83; 126,71; 127,91; 128,45; 132,18; 133,75; 134,66.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3054, 2987, 1422, 1263, 896, 727.

$m/z$  (IE): 227 ( $\text{M}^+$ , 20), 182 (13), 141 (100), 115 (24), 86 (13).



**2.49 (3S)-N-[(1'R)-(1'-Feniletil)]-3-acetoxi-2,5-dioxopirrolidina**

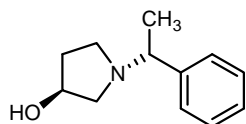
Este composto foi sintetizado de forma análoga ao descrito para **2.38**, utilizando 3,35 g (25 mmol) de ácido málico, 10 ml (140 mmol) de cloreto de acetilo, 11,6 ml (90 mmol) de (*R*)-1-feniletilamina e depois mais 10 ml de cloreto de acetilo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica usando AcOEt/Hex (3:1) como eluente. Obtém-se um óleo.

Rendimento: 30%.

$[\alpha]_D^{20} = +30,4$  ( $c_{1,15}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,82 (d, 3H,  $J_{7,3}$ ); 2,15 (s, 3H); 2,63 (dd, 1H, *sist. ABX*,  $J_{18,3}$ ; 5,1); 3,09 (dd, 1H, *sist. ABX*,  $J_{18,3}$ ; 8,8); 5,41 (dd, 1H, *sist. ABX*,  $J_{8,8}$ ; 5,1); 5,44 (q, 1H,  $J_{7,3}$ ); 7,26-7,34 (m, 5H).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1749, 1711, 1392, 1374, 1250, 1224, 1193, 1051, 1106, 700.



**2.50 (3S)-N-[(1'R)-(1'-Feniletil)]-3-hidroxipirrolidina**

Este composto foi reduzido utilizando um procedimento semelhante ao descrito para **2.41**. Partiu-se de 0,5 g (12,2 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  e de 1 g (3,83 mmol) da dioxopirrolidina **2.49**. Obtém-se um óleo que é purificado por cromatografia em gel de sílica usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  (150:8:1) como eluente.

Rendimento: 43%.

$[\alpha]_D^{20} = +40$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

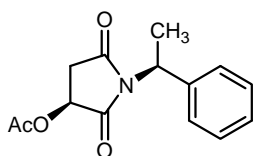
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,38 (d, 3H, J<sub>6,6</sub>); 1,66-1,71 (m, 1H); 2,11-2,20 (m, 1H); 2,24-2,33 (m, 1H); 2,49 (dd, 1H, J<sub>10,1</sub>; 5,3); 2,61-2,67 (m, 1H); 2,79 (dd, 1H, J<sub>10,1</sub>; 2,0); 3,24 (q, 1H, J<sub>6,6</sub>); 4,29-4,35 (m, 1H); 7,26-7,32 (m, 5H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 22,50; 34,85; 51,44; 61,55; 65,53; 70,69; 127,05; 127,09; 128,28; 144,22.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3450, 3435, 3414, 2970, 2808, 1450, 1366, 1320, 1139, 1092, 766, 701.

*m/z* (IE): 191(M<sup>+</sup>, 4%), 176 (100), 114 (16), 105 (44), 91 (11), 77 (12).

HRMS (IE+) *m/z*: 191,1308 (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO [M<sup>+</sup>]: 191,1310).



**2.51 (3S)-N-[(1'S)-(1'-Feniletil)]-3-acetoxi-2,5-dioxopirrolidina**

Este composto foi preparado seguido o método utilizado para a síntese do seu diastereoisómero **2.49**, mantendo as mesmas quantidades de reagente, mas utilizando (S)-1-feniletilamina. Obtém-se um óleo que é purificado por cromatografia em gel de sílica usando AcOEt/Hex (3:1) como eluente, para dar um sólido branco.

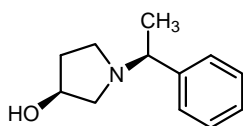
Rendimento: 50%.

$[\alpha]_D^{21} = -105$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

p.f.: 99-103 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,83 (d, 3H, J<sub>7,3</sub>); 2,15 (s, 3H); 2,62 (dd, 1H, *sist. ABX*, J<sub>18,3</sub>; 5,1); 3,10 (dd, 1H, *sist. ABX*, J<sub>18,3</sub>; 8,8); 5,33 (dd, 1H, *sist. ABX*, J<sub>8,8</sub>; 5,1); 5,45 (q, 1H, J<sub>7,3</sub>); 7,26-7,36 (m, 3H); 7,43-7,46 (m, 2H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 2986, 2941, 1737, 1719, 1400, 1378, 1337, 1248, 1232, 1190, 1085, 1047, 938, 766, 719, 701.



**2.52 (3S)-N-[(1'S)-(1'-Feniletil)]-3-hidroxipirrolidina**

Este composto foi reduzido utilizando um procedimento semelhante ao descrito para **2.41**. Para o efeito utilizou-se 0,75 g (18,3 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> e 1,5 g (5,74 mmol) da

dioxopirrolidina **2.51**. Obtém-se um óleo que é purificado por cromatografia em gel de sílica usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> (150:8:1) como eluente.

Rendimento: 36%.

$[\alpha]_D^{21} = -55$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,38 (d, 3H, J6,5); 1,74-1,77 (m, 1H); 2,14-2,8 (m, 1H); 2,19-2,26 (m, 1H); 2,46 (dd, 1H, J10,5; 5,0); 2,49-2,51 (m, 1H); 2,96-3,00 (m, 1H); 3,24 (q, 1H, J6,5); 4,25-4,29 (m, 1H); 7,21-7,24 (m, 5H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 22,77; 34,77; 50,84; 61,76; 65,31; 71,16; 126,99; 127,11; 128,35; 144,91.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3055, 2987, 1422, 1265, 1176, 896, 705.

*m/z* (IE): 191(M<sup>+</sup>, 5%), 176 (100), 114 (15), 105 (28), 91 (9), 77(7).

HRMS (IE+) *m/z*: 191,1307 (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO [M<sup>+</sup>]: 191,1310).

### 5.3.4 - Síntese de Ligandos Derivados da D-Pantolactona e do Ácido L-Citramálico

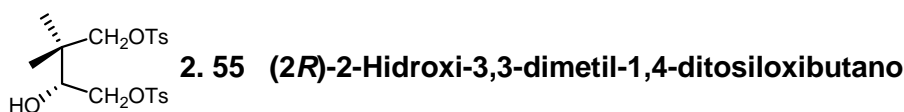


Este composto foi sintetizado de acordo com o procedimento de Broquet et al<sup>12</sup>: Preparar uma solução de (*R*)-pantolactona (5,2 g, 40 mmol) em 60 ml de THF seco e adicioná-la gota a gota a uma suspensão de 3,0 g (52 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> em 80 ml de THF seco. Colocar a mistura à temperatura de refluxo durante aproximadamente 20 h. Deixar arrefecer e adicionar acetato de etilo para destruir o excesso de hidreto, seguido de 2 ml de água, 2 ml de uma solução de NaOH 15% e finalmente 6 ml de água. Agita durante 30 min. à temperatura ambiente. Filtrar com celite e lavar com etanol. O filtrado é seco com sulfato de magnésio anidro e, após filtração do agente secante, evaporado a pressão reduzida para dar um óleo.

Rendimento: 87%

$[\alpha]_D^{21} = -20$  (c1, EtOH); lit.  $[\alpha]_D^{22} = -16$  (c1,06; EtOH)<sup>13</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,91(s, 3H); 0,94 (s, 3H); 3,08 (sl, 3H); 3,62-3,80 (m, 4H); 3,93-4,02 (m, 1H).



Este composto foi sintetizado seguindo o procedimento descrito por Brunner<sup>14</sup>:

Preparar uma solução de 3,1 g (23 mmol) do triol **2.54** em 50 ml de piridina seca. Arrefecer a -20 °C e adicionar 69 mmol (13,2 g) de cloreto de tosilo em pequenas porções num período de 5 min. Após agitar durante 20 h a -20 °C, elevar a temperatura até 0 °C e adicionar 80 ml de água gota a gota. A mistura é extraída com clorofórmio, a fase orgânica é lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado a pressão reduzida. O produto obtido é utilizado directamente no passo seguinte da reacção.

Rendimento: 37%.

Uma amostra foi purificada por cromatografia em gel de sílica, utilizando AcOEt/hexano (1:2), como eluente, a fim de caracterizar o produto.

$[\alpha]_D^{20} = -5$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,97 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 3,49 (d, 1H, *sist. AB*, J<sub>B,0</sub>); 3,60 (d, 1H, *sist. AB*, J<sub>B,0</sub>); 3,83-3,90 (m, 2H); 4,06-4,10 (m, 1H); 7,13 (d, 2H, J<sub>B,0</sub>); 7,29 (d, 2H, J<sub>B,2</sub>); 7,66 (d, 2H, J<sub>B,0</sub>); 7,74 (d, 2H, J<sub>B,2</sub>).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3054, 2987, 1422, 1361, 1263, 1190, 1178, 896, 727, 668, 666.



Colocar em refluxo, sob atmosfera inerte, uma mistura de 3,75 g (8,5 mmol) do composto ditosilado **2.55** e de benzilamina (3,3 ml, 30,5 mmol) em 50 ml de isopropanol seco, durante 24 h. Evaporar o solvente, tratar o resíduo com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extrair com acetato de etilo várias vezes. Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar o solvente a pressão reduzida. Obtém-se um óleo que é purificado por cromatografia em gel de sílica usando AcOEt/MeOH (95:5) como eluente.

Rendimento: 40%.

$[\alpha]_D^{20} = +20$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

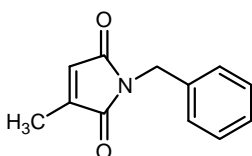
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 2,27 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{9,1}$ ); 2,53 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{9,1}$ ); 2,59 (dd, 1H, *sist. ABX*,  $J_{10,1}$  e 3,2); 2,91 (dd, 1H, *sist. ABX*,  $J_{10,1}$ ; 5,3); 3,61 (aprox. s, 2H); 3,74 (dd, 1H, *sist. ABX*,  $J_{5,3}$ ; 3,2); 5,2 (sl, 1H); 7,26-7,32 (m, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 22,0; 27,9; 41,8; 60,2; 61,5; 66,0; 79,1; 127,1; 128,3; 128,7; 138,4.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 3407, 3374, 2951, 2925, 1090, 697.

$m/z$  (IE): 205 ( $\text{M}^+$ , 38%), 133 (61), 91 (100), 65 (14).

HRMS (IE+)  $m/z$ : 205,1470 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$  [ $\text{M}^+$ ]: 205,1467).

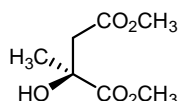


### 2.58 *N*-Benzil-3-metil-2,5-dioxopirrole

Este composto foi sintetizado usando um procedimento análogo ao descrito para **2.38**, utilizando 6,75 mmol (1 g) de ácido (*S*)-citramálico, 70 mmol (5 ml) de cloreto de acetilo, 2,65 ml (24,3 mmol) de benzilamina e depois mais 2,7 ml (24,3 mmol) de cloreto de acetilo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em gel de sílica usando AcOEt/Hex (3:1) como eluente.

Rendimento: 43%.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,05 (d, 3H,  $J_{1,8}$ ); 4,64 (s, 2H); 6,31 (q, 1H,  $J_{1,8}$ ); 7,24-7,35 (m, 5H).



### 2.59 (2*S*)-Citramalato de dimetilo

A 3 g de ácido citramálico (20,25 mmol) adicionar 100 ml de metanol e 5 ml de ácido sulfúrico concentrado. Agitar à temperatura ambiente, até ao desaparecimento do reagente, acompanhado por TLC (cerca de 48 h). [O TLC é revelado utilizando uma solução de *p*-anisaldeído (2 ml de *p*-anisaldeído, 2 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado, 36 ml de etanol 95% e 5 a 6 gotas de ácido acético)]. Adicionar solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  até neutralizar.

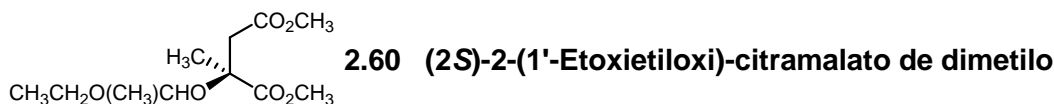
Evaporar o excesso de metanol e extrair a fase aquosa com acetato de etilo. Lavar as fases orgânicas combinadas com água e secar com sulfato de magnésio anidro. Filtrar e evaporar. Obtém-se um óleo que é utilizado directamente no passo seguinte da reacção.

Rendimento: 70%.

$[\alpha]_D^{19} = +26,1$  ( $c_{1,15}$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,45 (s, 3H); 2,69 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{16,5}$ ); 2,98 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{16,5}$ ); 3,69 (s, 3H); 3,80 (s, 3H).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3512, 3481, 3452, 2956, 1739, 1440, 1406, 1205, 1182, 1120.



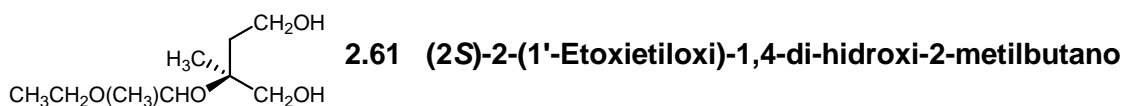
A 2,5 g de citramalato de metilo (14,2 mmol) adicionar 35 ml de éter etílico e vinílico. Arrefecer em gelo, colocar sob atmosfera inerte, e adicionar 60  $\mu\text{l}$  de ácido trifluoracético. Reage à temperatura ambiente durante 3 dias.

Adicionar 0,2 g de carbonato de sódio e agita 30 min. Filtrar os sais e evaporar o éter, a pressão reduzida e à temperatura ambiente.

Rendimento: 87%.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) Mistura de diastereoisómeros: 1,13 e 1,16 (dois t, 3H,  $J=J'7$ ); 1,26-1,33 (m, 3H); 1,53 e 1,58 (dois s, 3H); 2,80 e 3,01 (dois d, 1H, *sist. AB*,  $J_{16,3}$ ); 2,86 (s, 1H); 3,41-3,51 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 5,01 (aprox. q, 1H,  $J_{5,3}$ ).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2985, 1743, 1439, 1383, 1352, 1301, 1198, 1169, 1108, 1080, 1029, 979.



Num balão de duas tubuladuras equipado com funil de adição, agitação magnética e sob atmosfera inerte, colocar 100 ml de éter etílico seco. Arrefecer a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  e adicionar 23 mmol (0,87 g) de hidreto de alumínio e lítio. A esta suspensão, a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , adicionar gota a gota uma solução do composto **2.60** (3,5 g; 14,1 mmol) em 50 ml de éter etílico seco. Agita 24 h à temperatura ambiente.

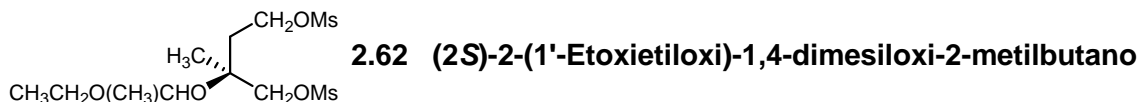
Adicionar gota a gota acetato de etilo, 0,9 ml de água, 0,9 ml de NaOH 15% e finalmente 1,8 ml de água. Agita 30 min. à temperatura ambiente. Filtrar com celite, secar com sulfato de magnésio anidro e filtrar novamente. O solvente é evaporado a pressão reduzida e o produto obtido é um óleo.

Rendimento: 90%.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) Mistura de diastereoisómeros: 1,18-1,26 (m, 6H); 1,31 e 1,33 (dois d, 3H,  $J=J'1,5$ ); 1,53-1,81 (m, 1H); 1,88-1,97 (m, 1H); 3,44-3,60 (m, 4H); 3,70-4,00 (m, 2H); 4,82-5,00 (m, 1H).



IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3463, 3424, 3416, 2978, 2936, 2888, 1448, 1384, 1344, 1242, 1114, 1081, 1054, 970.



A uma solução de 2g (10,4 mmol) do diol **2.61** em 50 ml de diclorometano seco, sob atmosfera inerte, e a 0 °C, adicionar 25 mmol (3,5 ml) de trietilamina e, gota a gota, 25 mmol (1,94 ml) de cloreto de mesilo. Terminada a adição, deixar reagir à temperatura ambiente até ao desaparecimento do reagente, acompanhado por TLC.

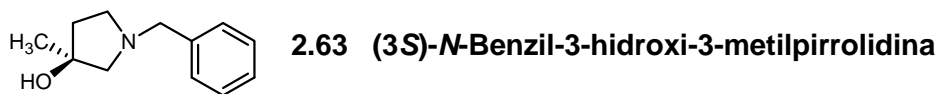
A mistura reaccional é transferida para um funil de extracção e extraída com água e com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio anidro, o agente secante é filtrado e o solvente evaporado a pressão reduzida. O produto obtido, um óleo, é utilizado directamente no passo seguinte da reacção.

Rendimento: 89%

Uma amostra foi purificada por cromatografia em gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (3.1) como eluente. A análise por RMN de protão deste composto permitiu concluir que era o produto, embora sem protecção.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,33 (s, 3H); 1,96-2,07 (m, 2H); 2,63 (sl, 1H); 3,04 (s, 3H); 3,10 (s, 3H); 4,09 (d, 1H, *sist. AB*, J6,9); 4,12 (d, 1H, *sist. AB*, J6,9); 4,41-4,46 (m, 2H).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3027, 2979, 2941, 1731, 1466, 1350, 1250, 1172, 963, 843.



Num balão de fundo redondo, colocar 3,24 g (9,3 mmol) do composto dimesilado **2.62** e adicionar 60 ml de isopropanol seco. Adicionar 33,5 mmol (3,6 ml) de benzilamina e colocar a reagir sob atmosfera inerte e à temperatura de refluxo durante aproximadamente 18 h.

Deixar arrefecer e evaporar o isopropanol. Retomar o resíduo com solução saturada de hidrogenocarbonato e extrair com várias porções de acetato de etilo. Secar as fases orgânicas combinadas com sulfato de magnésio anidro, filtrar e evaporar o solvente a pressão reduzida.

O produto, um óleo, é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando diclorometano/metanol/amónia (150:8:1) como eluente. Foi necessário efectuar uma segunda coluna em gel de sílica utilizando acetato de etilo/metanol (92:8) para remover benzilamina que ainda estava a contaminar o produto.

Rendimento: 63%.

$[\alpha]_D^{21} = -15$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (s, 3H); 1,84-1,89 (m, 2H); 2,22 (d, 1H, *sist. AB, J*9,5); 2,27-2,35 (m, 1H); 2,70 (d, 1H, *sist. AB, J*9,5); 2,89-2,97 (m, 2H), 3,61 (s, 2H); 7,22-7,31 (m, 5H).

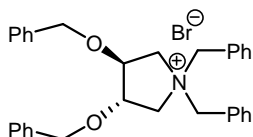
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 25,74; 40,47; 53,69; 59,96; 67,59; 77,17; 126,92; 128,14; 128,70; 138,56.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3420, 3397, 3353, 3028, 2966, 2925, 2798, 1373, 1258, 1125, 1071, 1028, 958, 928, 742, 700.

*m/z* (IE): 191 (M<sup>+</sup>, 26%); 133 (43); 120 (10); 100 (24); 91 (100); 65 (14).

HRMS (IE+) *m/z*: 191,1312 (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO [M<sup>+</sup>]: 191,1310).

### 5.3.5 - Síntese do Ligando (3*S*, 4*S*)-*N*-Benzil-3-hidroxi-4-metiloximetoxi-pirrolidina



#### 2.65 Brometo de (3*S*,4*S*)-*N,N*-dibenzil-3,4-dibenziloxipirrolidínio

A 30 ml de THF seco adicionar 0,386 g (2 mmol) do diol **2.35** e 0,112 g (2 mmol) de KOH e lentamente 0,24 ml (2 mmol) de brometo de benzilo. Agita durante uma noite à temperatura ambiente. Verter para água e adicionar acetato de etilo. Extrair a fase aquosa com mais AcOEt. Secar as fases orgânicas combinadas com um agente secante. Filtrar e evaporar a pressão reduzida. O produto é purificado por cromatografia em gel de sílica utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10) como eluente. Obtém-se um sólido.

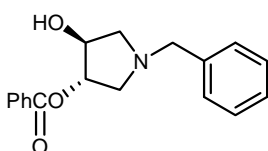
Rendimento: 85% (em relação ao brometo de benzilo).

p.f.: 164-167 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,83 (dd, 2H, *J*3,2; 13,4); 4,03 (dd, 2H, *J*6,1; 13,4); 4,23 (sl, 2H); 4,42 (d, 2H, *sist. AB, J*11,8); 4,49 (d, 2H, *sist. AB, J*11,8); 4,91 (d, 2H, *sist. AB, J*12,7); 5,53 (d, 2H, *sist. AB, J*12,7); 7,20-7,64 (m, 20H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 59,99; 65,16; 72,32; 80,42; 127,37; 128,01; 128,52; 128,71; 129,28; 130,75; 133,80; 135,92.

Parâmetros de raio-X: cristal branco,  $a=9,8536(8)$  Å,  $b=9,9641(5)$  Å,  $c=27,9825(10)$  Å,  $Z=4$ ,  $R=0,0375$ ,  $wR=0,1029$ ; GOF=1,035; 3886 reflexões, 326 parâmetros.



**2.66 (3S,4S)-N-Benzil-3-benziloxi-4-hidroxi-pirrolidina**

A uma solução de 4 g do diol **2.35** (20,7 mmol) em 120 ml de THF seco, adicionar, num balão de duas tubuladuras, com agitação, 0,455 g (2,07 mmol) de  $(\text{CH}_3)_2\text{SnCl}_2$  e 5,72 g (41,4 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Colocar sob atmosfera inerte e adicionar 2,9 ml (24,8 mmol) de cloreto de benzoílo. Agita à temperatura ambiente durante 3 dias.

Evaporar o THF, adicionar água e acetato de etilo ao resíduo e extrair a fase aquosa com mais acetato de etilo. Lavar as fases orgânicas combinadas com água e secar com sulfato de magnésio anidro. Filtrar e evaporar.

O produto é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5) como eluente.

Rendimento: 50%.

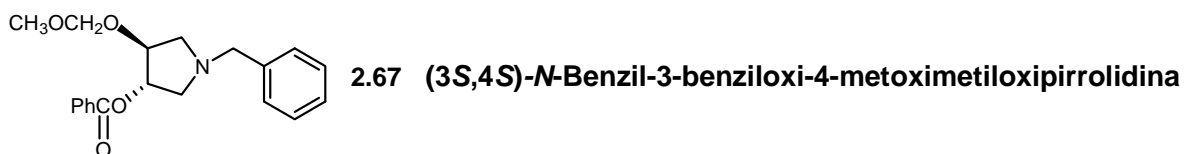
$[\alpha]_D^{21} = -10$  (c1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,64 (dd, 1H,  $J_{5,0}$ ; 9,8); 2,84 (dd, 1H,  $J_{3,8}$  e 10,8); 3,04 (dd, 1H,  $J_{6,3}$ ; 9,8); 3,14 (dd, 1H,  $J_{7,0}$ ; 10,8); 3,64 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{12,8}$ ); 3,73 (d, 1H, *sist. AB*,  $J_{12,8}$ ); 4,30-4,35 (m, 1H); 5,02-5,06 (m, 1H); 7,26-7,33 (m, 5H); 7,42-7,47(m, 2H); 7,56-7,58 (m, 1H); 8,00-8,07 (m, 2H).

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3054, 2987, 1718, 1442, 1263, 896, 727, 666.

$m/z$  (IE): 298 $[(M+1)^+$ , 0,2%], 175 (21); 158 (40); 91 (100); 77(34).

HRMS (IE+)  $m/z$ : 298,1442 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3$   $[\text{MH}^+]$ : 298,1443).



Este composto foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para **2.39**, partindo de 2,96 g (9,96 mmol) de **2.66**, 50 ml de dimetoximetano e 3,5g (24,9 mmol) de pentóxido de fósforo.

O produto é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando AcOEt/hexano (1:1) como eluente.

Rendimento: 58%.

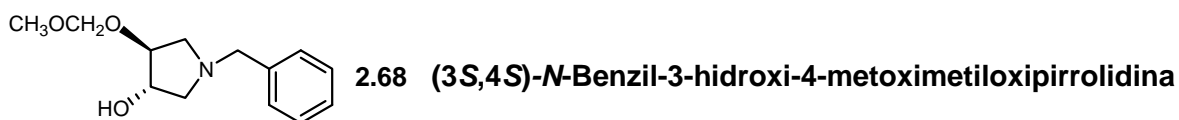
$[\alpha]_D^{28} = +10$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,57 (dd, 1H, J<sub>5,1</sub>; 10,0); 2,74 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>; 10,8); 3,07-3,14 (m, 2H); 3,34 (s, 3H); 3,63 (d, 1H, sist. AB, J<sub>13,0</sub>); 3,71 (d, 1H, sist. AB, J<sub>13,0</sub>); 4,35-4,40 (m, 1H); 4,66 (d, 1H, sist. AB, J<sub>6,8</sub>); 4,79 (d, 1H, sist. AB, J<sub>6,8</sub>); 5,28-5,33 (m, 1H); 7,23-7,37 (m, 5H); 7,40-7,47 (m, 2H); 7,53-7,59 (m, 1H); 8,02-8,08 (m, 2H).

IV (cm<sup>-1</sup>): 2987, 1719, 1422, 1263, 896, 753, 666.

*m/z* (IE): 342[(M+1)<sup>+</sup>, 1,6%], 158 (51); 91 (100); 77(26).

HRMS (IE+) *m/z*: 342,1710 (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> [MH<sup>+</sup>]: 342,1705).



A 1,92 g (5,63 mmol) do composto **2.67** adicionar 60 ml de metanol e 1,74 g de NaOH. Colocar sob agitação, à temperatura ambiente até ao desaparecimento do reagente, acompanhado por TLC, utilizando AcOEt/Hexano (1:1) como eluente.

Evaporar o metanol, adicionar acetato de etilo e água. Extrair a fase aquosa várias vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e secas com sulfato de magnésio anidro. Filtrar e evaporar a pressão reduzida.

Rendimento: 82%.

$[\alpha]_D^{21} = +40$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,48 (dd, 1H, J<sub>5,2</sub>; 10,2); 2,63 (dd, 1H, J<sub>4,3</sub>; 9,9); 2,83 (dd, 1H, J<sub>6,1</sub>; 9,9); 3,08 (dd, 1H, J<sub>7,1</sub>; 10,2); 3,39 (s, 3H); 3,59 (d, 1H, sist. AB, J<sub>12,8</sub>); 3,67 (d, 1H, sist. AB,

J12,8); 3,92-3,97 (m, 1H); 4,13-4,18 (m, 1H); 4,66 (d, 1H, *sist. AB, J*6,8); 4,70 (d, 1H, *sist. AB, J*6,8); 7,26-7,32 (m, 5H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 55,62; 58,25; 59,57; 60,15; 76,55; 85,37; 96,62; 127,12; 128,27; 128,79; 138,12.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3054, 2987, 1422, 1265, 896, 742.

*m/z* (IE): 237 (M<sup>+</sup>, 1%); 192 (6); 177 (7); 160 (12); 132 (14); 120 (46); 91 (100); 65(7).

HRMS (IE+) *m/z*: 237,1360 (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]: 237,1365).

## 5.4 - Experimental Referente ao Capítulo 3

Os procedimentos experimentais referentes ao Capítulo 3, nomeadamente os procedimentos gerais para as reacções de alquilação enantiosselectiva de aldeídos na presença ou ausência de complexos de titânio e os programas de temperaturas utilizados nos GC para a determinação das percentagens de conversão, produto quiral e excessos enantioméricos, estão descritos nesta secção.

### 5.4.1 - Reacções de Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos com ZnEt<sub>2</sub>

#### Procedimento geral para as reacções de alquilação enantiosselectiva:

Num tubo Schlenk, seco numa estufa a 120 °C durante pelo menos 2 horas, e equipado com agitação magnética, colocar 0,15 mmol de ligando, fazer vácuo e colocar sob atmosfera inerte. Adicionar 4 ml de ciclo-hexano e arrefecer a 0 °C num refrigerador. Adicionar 1 mmol (0,1 ml) de benzaldeído e 2 ml (2 mmol) de uma solução de dietilzinco 1M em hexanos. A reacção é agitada durante 24 horas a esta temperatura.

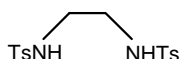
Após este tempo, adiciona-se 1 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio e 1 ml de uma solução de HCl 2M. A reacção é extraída com éter etílico três vezes e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água, solução saturada de NaCl e secas com MgSO<sub>4</sub> anidro. O solvente é evaporado a pressão reduzida.

### Procedimento para as reacções de alquilação enantiosselectiva a diferentes temperaturas:

O procedimento é idêntico ao anteriormente descrito, excepto, que após a adição do dietilzinco a 0 °C a reacção é colocada a 10 °C ou à temperatura ambiente durante 24 horas.

### Procedimento para as reacções de alquilação enantiosselectiva com diferentes solventes ou aldeídos:

Para as reacções efectuadas com outros solventes utilizaram-se as condições descritas no procedimento geral, tendo-se usado 4 ml de cada um dos solventes referidos no Capítulo 3. Quando as reacções foram efectuadas com outros aldeídos, que não o benzaldeído, utilizaram-se também as condições do procedimento geral, mas com 1 mmol de cada um dos aldeídos referidos no Capítulo 3 e éter etílico como solvente.



### 3.4 1,2-Bis(*p*-toluenossulfonamido)etano

A uma solução agitada de etilenodiamina mono-hidratada (30 mmol; 2,5 ml) em 50 ml de diclorometano e arrefecida a 0 °C, adiciona-se 8,4 ml (66 mmol) de trietilamina e, lentamente, 12,6 g (66 mmol) de cloreto de tosilo recristalizado. Reage durante uma noite à temperatura ambiente. Adicionar água para precipitar o produto formado e filtrar. Recristalizar em etanol.

Rendimento: 82%.

p.f.: 172-173 °C (lit. 175 °C)<sup>15</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,44 (s, 6H); 2,93 (s, 4H); 7,33 (d, 4H, *J*<sub>8,4</sub>); 7,70 (d, 4H, *J*<sub>8,4</sub>).

IV (cm<sup>-1</sup>): 3287, 1407, 1331, 1154, 1090, 1059, 874, 817, 748, 666, 552.

Análise elemental (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): calculado (%): C (52,16), H (5,47), N (7,60), S (17,4) obtido (%): C (51,87), H (5,45), N (7,52), S (18,37).

### Procedimento para as reacções de alquilação enantiosselectiva com aditivo não quiral:

Numa primeira experiência utilizámos as condições de reacção descritas por Juaristi et al.<sup>15</sup>: Num tubo Schlenk, previamente seco durante pelo menos 2 h a 120 °C, adicionar 0,0613 mmol (11,7 mg) do ligando **2.50**, fazer vácuo e colocar em atmosfera inerte. Adicionar em seguida 1 ml de tolueno seco, arrefecer a 0 °C e adicionar, durante um

período de 5 min, 2,1 ml (2,1 mmol) de uma solução 1M em hexanos de  $\text{ZnEt}_2$ . Agitar durante 30 min à temperatura ambiente para formar o complexo. Seguidamente é adicionada à temperatura ambiente uma solução de 1,2-bis(*p*-toluenosulfonamido)etano, **3.4** (0,052 mmol; 19,16 mg) em tolueno (1 ml) durante 30 min. O benzaldeído (0,1 ml; 1 mmol) é adicionado a 0 °C e a reacção é efectuada à temperatura ambiente, durante 24 h.

Numa segunda experiência, a ordem das adições é mantida, bem como os intervalos de tempo, mas a reacção é sempre efectuada a 0° C.

### **Análise das misturas reaccionais por Cromatografia Gasosa:**

O evoluir das reacções foi controlado por Cromatografia Gasosa. As várias amostras retiradas no decurso da cada reacção foram tratadas com duas ou três gotas de solução de cloreto de amónio e de HCl e a fase orgânica diluída com um pouco de éter etílico.

O programa de temperaturas utilizado para a análise da composição da mistura reaccional foi:

80 °C (2min); depois 10 °C/min até 200 °C; 200 °C (10 min)

Temperatura do injecto: 200 °C

Temperatura do detector: 250 °C

Os produtos da reacção de alquilação foram identificados por comparação com amostras autênticas obtidas comercialmente. Os tempos de retenção aproximados são de 7,5 min para o benzaldeído, 11,7 min para o 1-fenilpropan-1-ol e 11,8 min para o álcool benzílico. Para os outros aldeídos e respectivos produtos os programas de temperatura foram ajustados, para que os tempos de retenção não fossem demasiado longos.

Os excessos enantioméricos foram determinados por Cromatografia Gasosa, após isolamento da reacção, utilizando uma coluna quiral. No caso do 1-fenilpropan-1-ol a mistura de enantiómeros pode ser separada através de uma isotérmica a 100 °C, em que o enantiómero (*R*) apresenta um tempo de retenção aproximado de 18,7 min e o (*S*) de 19,3 min. A configuração correspondente a cada um dos enantiómeros foi determinada por comparação com uma amostra de configuração conhecida.

Os ee dos álcoois quirais obtidos nas reacções de alquilação com outros aldeídos foram determinados por GC, utilizando isotérmicas adequadas à separação dos enantiómeros e que foram ajustadas a cada caso. A configuração absoluta do enantiómero maioritário foi determinada pelo sinal da rotação óptica de cada uma das misturas reaccionais, após isolamento, e por comparação deste com dados da literatura.

Nas primeiras experiências que realizámos as concentrações utilizadas nas reacções de catálise foram triplas das descritas no procedimento geral, a fim de podermos

isolar o álcool quiral e determinar o ee por medição da rotação óptica do produto puro. O isolamento do álcool quiral foi efectuado por cromatografia em placa de gel de sílica utilizando hexano/AcOEt (5:1) como eluente. O ee foi determinado por comparação da rotação específica do produto com o álcool puro: (*R*)-1-fenilpropan-1-ol,  $[\alpha]_D = +47$  (*c*2,2 hexano) (catálogo da Fluka). A configuração absoluta, *R* ou *S*, foi determinada por comparação do sinal da rotação óptica do nosso produto com a do respectivo enantiómero puro. No capítulo 3, o método pelo qual foi determinado o ee aparece na legenda da tabela.

#### 5.4.2 - Reacções de Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos na Presença de um Complexo de Titânio

##### **Procedimento geral para as reacções de alquilação enantiosselectiva, com $Ti(iPrO)_4$ :**

Num tubo Schlenk, seco numa estufa a 120 °C durante pelo menos 2 horas, e equipado com agitação magnética, adicionar 0,2 mmol de ligando, fazer vácuo e colocar sob atmosfera inerte. Adicionar 2 ml de tolueno seco e arrefecer a -20 °C num refrigerador. Adicionar 1,8 ml (1,8 mmol) de uma solução de dietilzinc 1M em hexanos. Passados 10 min adicionar 1,3 mmol (0,4 ml) de  $Ti(iPrO)_4$  e, após mais 10 minutos, 1 mmol (0,1 ml) de benzaldeído. A reacção é agitada durante 6 horas a esta temperatura.

Decorrido este tempo, adicionar 0,2 ml de metanol e 0,4 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio. Filtrar com celite e lavar com acetato de etilo. Secar a fase orgânica com  $MgSO_4$  anidro e evaporar o solvente a pressão reduzida.

As percentagens de conversão e o ee do produto obtido (1-fenilpropan-1-ol) são analisados por GC, utilizando as condições descritas em 5.4.1.

##### **Procedimento para as reacções de alquilação enantiosselectiva com $Ti(iPrO)_4$ a diferentes temperaturas ou com diclorometano como solvente:**

O procedimento experimental para a alquilação do benzaldeído a diferentes temperaturas é idêntico ao procedimento geral, excepto a temperatura da reacção que pode ser de 0 °C ou -35 °C, conforme se descreve no Capítulo 3. A reacção de alquilação foi também efectuada utilizando diclorometano como solvente, nas condições descritas no procedimento geral, à excepção do tempo de reacção que foi de 24 h.



## 5.5 - Experimental Referente ao Capítulo 4

Os procedimentos experimentais referentes ao Capítulo 4, nomeadamente o procedimento geral para as reacções de redução de cetonas proquirais e os programas de temperaturas utilizados nos GC para a determinação das percentagens de conversão, produto quiral e excessos enantioméricos, estão descritos nesta secção.

### **Procedimento geral para as reacções de redução assimétrica de cetonas proquiras:**

Num balão de duas tubuladuras de 100 ml, previamente seco a 120 °C durante pelo menos duas horas, adicionar 4 ml de isopropanol (desgaseificado e recentemente seco e destilado), 7,7 mg (0,0125 mmol) de  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  e 0,05 mmol de ligando. A solução é aquecida a 80 °C durante 30 min, sob atmosfera inerte. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionar, via seringa, uma solução de acetofenona (0,6 ml; 5 mmol) em 45 ml de isopropanol e, em seguida, 1,25 ml de uma solução 0,1M de KOH em isopropanol (0,125 mmol). Deixar reagir a 80 °C e acompanhar o evoluir da reacção por cromatografia gasosa.

Isolamento: filtrar a solução por uma coluna de sílica, a pressão reduzida, e lavar com 50 ml de acetato de etilo. Evaporar os solventes.

### **Procedimento para as reacções de redução assimétrica de cetonas proquiras a diferentes temperaturas:**

O procedimento utilizado é semelhante ao procedimento geral. O catalisador é preparado a 80 °C mas, após arrefecimento e adição dos reagentes, a reacção é efectuada ou à temperatura ambiente ou a 50 °C.

### **Procedimento para a preparação do éster trifluoroacético do 1-feniletanol:**

Adicionar 2 ml de diclorometano às misturas isoladas da reacção de redução assimétrica da acetofenona. Retirar 0,2 ml desta solução para um frasco de amostra e adicionar 0,5 ml de anidrido trifluoroacético. Agitar à temperatura ambiente, tapado, durante 30 min. Remover os solventes com um sopro de azoto e adicionar 1 ml de etanol.

### **Análise das misturas reaccionais por Cromatografia Gasosa:**

O evoluir das reacções foi controlado por Cromatografia Gasosa. As várias amostras retiradas no decurso da cada reacção foram injectadas directamente, sem qualquer

tratamento. O programa de temperaturas utilizado é igual ao utilizado para as reacções de alquilação de aldeídos. Os tempos de retenção são de aproximadamente 8,6 min para a acetofenona e de 11,4 min para o 1-feniletanol.

Os ee foram determinados por GC, utilizando uma coluna quiral. A mistura de enantiómeros do 1-feniletanol é analisada sob a forma do éster trifluoroacético, sendo os respectivos enantiómeros separados através de uma isotérmica a 90 °C. Os tempos de retenção são de 7,5 min para o enantiómero (S) e 7,8 para o enantiómero (R).

A configuração correspondente a cada um dos enantiómeros foi determinada por comparação com uma amostra de configuração conhecida.

## 5.6 – Referências

- (1) Yang, Z. H.; Wang, L. X.; Zhou, Z. H.; Zhou, Q. L.; Tang, C. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1579-1582.
- (2) Johnson, T. H.; Klein, K. C. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 461-462.
- (3) Nemoto, H.; Takamatsu, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1321.
- (4) Cunningham, A. F.; Kundig, E. P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1823.
- (5) Serra, Maria Elisa da Silva *Tese de Doutorado*, Coimbra, 1997.
- (6) Murrer, B. A.; Brown, J. M.; Chaloner, P. A.; Nicholson, P. N.; Parker, D.; *Synthesis* **1979**, 350-352.
- (7) Nagel, U.; Kinzel, E.; Andrade, J.; Prescher, G. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3326-3343.
- (8) Tandon, V. K.; Leusen, A. M.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2767-2769.
- (9) Hungerbuhler, E.; Naef, R.; Wasmuth, D.; Seebach, D. *Helvetica Chimica Acta* **1980**, *63*, 1960-1971.
- (10) Nagel, U.; Nedden, G. *Chem. Ber./Recueil* **1997**, *130*, 385-397.
- (11) Naylor, A.; Judd, D. B.; Scopes, D. I. C.; Hayes, A.G.; Birch, P.J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2138-2144.
- (12) Broquet, C.; Bedin, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1909-1913.
- (13) Matsuo, T.; Mori, K.; Matsui, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1979-1982.
- (14) Brunner, H.; Lautenschlager, H. *J. Synthesis* **1989**, 706-709.
- (15) Muñoz-Muñiz, O.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3781-3785.