

Ana Rita Matos de Almeida

Reações Multicatalíticas Sequenciais envolvendo Hidroformilação de Olefinas

Tese de doutoramento em Química, ramo de especialização em Síntese Orgânica, orientada pela Professora Doutora Maria Miguéns Pereira, co-orientada pelo Professor Doutor Pedro Góis e pelo Professor Doutor Joan C. Bayón e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Fevereiro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Universidade de Coimbra
Departamento de Química – Faculdade de Ciências e Tecnologia

Reações Multicatalíticas Sequenciais envolvendo Hidroformilação de Olefinas

Ana Rita Matos de Almeida

Tese de doutoramento em Química, ramo de especialização em Síntese Orgânica, orientada pela Professora Doutora Maria Miguéns Pereira, co-orientada pelo Professor Doutor Pedro Góis e pelo Professor Doutor Joan C. Bayón e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Coimbra, 2015

“Education is the most powerful weapon which you can use to change
the world.”

Nelson Mandela (1918-2013)

Agradecimentos

Chega então ao fim o mais enriquecedor capítulo da minha vida. Passados dez anos na Universidade de Coimbra, sinto que a minha vida não teria sido a mesma e que esta experiência moldou a minha existência. No princípio do fim, não posso deixar de agradecer às pessoas com quem convivi e aos amigos que fiz.

Agradeço, em primeiro lugar, à Professora Doutora Mariette Pereira pela orientação e presença ao longo de sete dos dez anos do meu percurso académico. Estes anos de convivência e partilha diária muito contribuíram para chegar ao fim deste percurso.

Quero agradecer ao Professor Doutor Joan Carles Bayón pela sempre disponível contribuição científica neste trabalho e, claro, pela simpatia e boa disposição com que me recebeu sempre no seu laboratório. Agradeço também aos colegas da UAB que me fizeram sentir em casa durante o período em estive em Barcelona.

Agradeço ao Professor Doutor Pedro Góis, pela co-orientação deste trabalho e pela sempre atenciosa forma com que me ajudou. Aos colegas de laboratório de Lisboa cuja boa disposição no trabalho é uma constante.

Ao Professor Doutor Rui Brito e ao Pedro Cruz do serviço de Ressonância Magnética Nuclear do Centro de Química de Coimbra (CCC-NMR), agradeço a colaboração na obtenção dos espectros de RMN.

Gostaria ainda agradecer o apoio financeiro da Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) através da cedência da bolsa de doutoramento SFRH/BD/73190/2010.

Mas são as pessoas que criam e mantêm relações de amizade connosco, pela força e carinho diário, as que mais contribuem para que se alcance o sucesso.

Aos meus colegas de laboratório que comigo trilham ou trilharam este caminho tenho a dizer que guardo um bocadinho de cada um de vós. Aos de sempre Andreia Peixoto, Artur Abreu, Mário Calvete, Rui Carilho, Carlos Monteiro, César Henriques, Nuno Gonçalves, Sara Pinto, Ana Simões, Gonçalo Costa, Roberto Dias, Álvaro Batista, Ângela Neves e aos mais recentes, Fábio, Liliana, Carolina, Vanessa e Gilberto. Obrigado por tudo, pelo espírito de entreajuda, pela colaboração, pelo

convívio diário e também pelos momentos de solidariedade, em alturas menos boas. Levo-vos comigo.

Agradeço às minhas amigas Andreia, Márcia, Rita e Cláudia por tudo o que vivemos em Coimbra e pelo que continuamos a partilhar. Pelos grandes momentos de felicidade mas, principalmente, pelo apoio nos mais difíceis. Que a distância nunca nos afaste.

À minha família, mãe e irmão, tios, avós e afilhadas agradeço o apoio incondicional. Um agradecimento especial à minha mãe pela perseverança e porque sem ela, não teria chegado aqui.

Ao César agradeço a relação especial que criámos, o amor, carinho e apoio incondicional.

Ana Rita Almeida

Fevereiro de 2015

Índice

Resumo	i
Abstract	v
Abreviaturas	viii
Capítulo 1 – Introdução	1
1.1 Reações Sequenciais	1
1.2 A Hidroformilação como Reação Central	8
1.3 Reações Sequenciais envolvendo Hidroformilação	13
1.3.1 Heterofuncionalização de Aldeídos obtidos por Hidroformilação	14
1.3.1.1 Hidroaminometilação – um caso particular	16
1.3.2 Reação de Hidroformilação/Strecker	22
1.3.3 Formação de ligações C-C a partir de Aldeídos na presença de Carbonos Nucleofílicos	25
1.3.3.1 Reações Tandem Hidroformilação/Arilação	26
1.4 Catalisadores Bimetálicos	30
1.5 Objetivos e Perspetivas do Trabalho	36
1.6 Referências	38
Capítulo 2 – Aplicações Sintéticas de Reações Sequenciais envolvendo Hidroformilação	49
2.1 Introdução	49
2.2 Otimização da Reação de Hidroformilação de Olefinas	51
2.3 Arilação de Aldeídos – nota introdutória	73
2.4 Otimização da Reação de Arilação de Aldeídos	74
2.5 Reação Tandem Hidroformilação/Arilação Catalisada por Complexos de Ródio	80
2.6 Transformação de Olefinas em Aminoácidos e Aminas por Reações Sequenciais	107

2.6.1	Reação Dóminó Hidroformilação/Strecker	108
2.6.2	Reação Tandem de Hidroaminometilação	114
2.7	Conclusão	119
2.8	Referências	121
Capítulo 3 – Síntese e Avaliação Catalítica de Complexos Bimetálicos Derivados de DIOP-diol		127
3.1	Introdução	127
3.2	Síntese de Catalisadores Bimetálicos	129
3.3	Estudos preliminares de Avaliação Catalítica	142
3.3.1	Reação Tandem Hidroformilação/Passerini	146
3.4	Conclusões	153
3.5	Referências	154
Capítulo 4 – Experimental		157
4.1	Geral	157
4.1.1	Reagentes, materiais e solventes	157
4.1.2	Instrumentação	159
4.2	Experimental (referente referente à secção 2.2 do Capítulo 2)	161
4.2.1	Síntese dos substratos	161
4.2.2	Síntese de carbenos <i>N</i> -heterocíclicos	163
4.2.3	Procedimento geral para reações de hidroformilação catalisadas por complexos de ródio	163
4.2.3.1	Hidroformilação de olefinas arílicas catalisadas por complexos Rh/fosfina	165
4.2.3.2	Hidroformilação de olefinas arílicas catalisadas por complexos Rh/NHC	165
4.2.3.3	Hidroformilação de olefinas alquílicas catalisadas por complexos Rh/fosfina	167

4.2.3.4	Hidroformilação de olefinas alquílicas catalisadas por complexos Rh/NHC	168
4.2.3.5	Hidroformilação do colest-4-eno	168
4.3	Experimental (referente às secções 2.4 e 2.5 do Capítulo 2)	170
4.3.1	Procedimento geral para as reações de arilação catalisadas por complexos de ródio	170
4.3.1.1	Reações de arilação catalisadas por complexos Rh/dppp	170
4.3.1.2	Reações de arilação catalisadas por complexos Rh/xantphos	173
4.3.1.3	Reações de arilação catalisadas por complexos Rh/PPh ₃	173
4.3.1.4	Reações de arilação catalisadas por complexos Rh/NHC	174
4.3.2	Procedimento geral para as reações tandem hiroformilação/arilação	175
4.3.2.1	Reações tandem hiroformilação/arilação catalisadas por complexos Rh/dppp	176
4.3.2.2	Reações tandem hiroformilação/arilação catalisadas por complexos Rh/NHC	180
4.3.2.3	Reações tandem hiroformilação/arilação catalisadas por complexos Rh/PPh ₃	183
4.3.2.4	Reações tandem hidroformilação/arilação de olefinas alquílicas	190
4.3.2.4.1	Reações tandem hidroformilação/arilação de olefinas alquílicas catalisadas por complexos Rh/dppp	191
4.3.2.4.2	Reações tandem hidroformilação/arilação de olefinas alquílicas catalisadas por complexos Rh/NHC	192
4.3.2.4.3	Reações tandem hidroformilação/arilação de olefinas alquílicas catalisadas por complexos Rh/PPh ₃	193
4.4	Experimental (referente à secção 2.6 do Capítulo 2)	196
4.4.1	Reação hidroformilação/Strecker	196
4.4.2	Hidrólise dos aminonitrilos	200
4.4.3	Reação tandem de hidroaminometilação	202
4.5	Experimental (referente ao Capítulo 3)	207
4.5.1	Síntese da (<i>S,S</i>)-DIOP-diol	207

4.5.2 Síntese de boro-difosfinas	207
4.5.3 Síntese de complexos bimetálicos ródio-boro	209
4.5.4 Síntese dos complexos bimetálicos Rh-Al e Rh-Ti	210
4.5.5 Procedimento geral para a avaliação dos complexos bimetálicos na hidroformilação do estireno	211
4.5.6 Procedimento geral para a reações de Passerini	212
4.5.6.1 Reações de Passerini catalisadas por complexos de boro	213
4.5.6.2 Reações de Passerini catalisadas por complexos DIOP-diol/Ti	214
4.5.6.3 Reações de Passerini catalisadas por complexos DIOP-diol/Al	215
4.5.6.4 Reação de Passerini catalisada por complexos salen/Al	216
4.5.7 Procedimento geral para a reação tandem hidroformilação/ Passerini	216
4.6 Referências	217

Resumo

O trabalho apresentado nesta tese orientou-se no sentido de desenvolver processos multicatalíticos sequenciais, partindo da hidroformilação de olefinas como reação central. Os aldeídos obtidos através da hidroformilação foram, subsequentemente, submetidos *in situ* a reações sequenciais, com o intuito de sintetizar diferentes famílias de compostos com grupos funcionais diversos e, desta forma, obter produtos de valor acrescentado.

No **Capítulo 1** apresenta-se uma revisão crítica da literatura focada nas principais temáticas desenvolvidas no decurso do trabalho experimental.

No **Capítulo 2**, encontram-se apresentados os estudos de otimização da reação de hidroformilação catalítica de diferentes tipos de olefinas (vinil-aromáticas, alquílicas terminais e alquílicas internas) que, posteriormente, foram selecionadas como substratos nos processos catalíticos sequenciais. Estes estudos, em conjunto com a otimização das reações seguintes, permitiram identificar os sistemas catalíticos mais ativos e seletivos para se obter os aldeídos pretendidos e, assim, prosseguir com a metodologia proposta.

No que concerne à reação tandem de hidroformilação/arilação, o sistema catalítico Rh/dppp permitiu obter seletivamente álcoois do tipo 1,2-diarilpropan-1-ol, em resultado da derivatização dos correspondentes aldeídos ramificados, com rendimentos isolados até 68 %. Com o sistema catalítico Rh/NHC obtiveram-se, de um modo geral, rendimentos globais mais elevados (até 81 %), embora com menor seletividade, sendo que a relação entre os álcoois dos tipos 1,2-diarilpropan-1-ol e 1,3-diarilpropan-1-ol variou entre 81:19 e 84:16. Por sua vez, o sistema catalítico Rh/PPh₃ foi capaz de induzir conversões elevadas no passo de hidroformilação (até 99%, no caso do 4-metilestireno) e elevada regioseletividade para o aldeído ramificado (até 98 %), com concomitantes elevados rendimentos no passo de arilação (até 89 %) e elevada seletividade para álcoois do tipo 1,2-diarilpropan-1-ol (até 98 %). Surpreendentemente, apesar de se usar um sistema catalítico aquiral, os álcoois secundários do tipo 1,2-diarilpropan-1-ol, contendo dois centros quirais, foram obtidos, com relações diastereoméricas *syn/anti* entre 70:30 e 87:13. A metodologia foi estendida a olefinas alquílicas, o que comprovou a versatilidade deste processo tandem, sendo o sistema catalítico Rh/NHC aquele que conduziu a rendimentos mais elevados (até 80 %).

Neste capítulo, efetuaram-se também estudos da reação sequencial hidroformilação/Strecker que mostrou ser uma estratégia eficiente para preparar α -aminonitrilos e os correspondentes α -aminoácidos, partindo das olefinas dodec-1-eno, colest-4-eno e 3-vinil-1*H*-indol. Os α -aminonitrilos foram obtidos com rendimentos até 86 %, enquanto os respectivos α -aminoácidos foram obtidos, por subsequente hidrólise, com rendimentos até 92 %.

Na última parte do **Capítulo 2** são apresentados os estudos da reação sequencial de hidroformilação/aminação redutiva (hidroaminometilação), que permitiu obter aminas terciárias derivadas do oct-1-eno, colest-4-eno e 3-vinil-1*H*-indol com rendimentos isolados entre 51 e 96 %. A seleção dos sistemas catalíticos apropriados no passo da hidroformilação bem como a alteração do gás de síntese para H₂ foram cruciais para a obtenção de bons rendimentos. Todos os produtos, obtidos pelos processos sequenciais desenvolvidos, foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear e espectrometria de massa.

No **Capítulo 3** encontram-se apresentados os estudos de síntese de duas famílias distintas de catalisadores heterobimetálicos derivados de (*S,S*)-DIOP-diol. A primeira família de catalisadores ródio/boro baseou-se na proteção de (*S,S*)-DIOP-diol com diferentes ácidos borônicos, nomeadamente o ácido fenilborónico, 2,6-difluorofenilborónico e 2,4,6-isopropilfenilborónico, da qual resultaram as correspondentes boro-difosfinas com rendimentos de 98 %, 94 % e 88 %, respetivamente. As boro-difosfinas foram, posteriormente, complexadas com o precursor de ródio Rh(cod)₂BF₄, obtendo-se os respetivos complexos heterobimetálicos. A segunda família de complexos heterobimetálicos Rh-Ti e Rh-Al foi sintetizada, a partir de reações entre (*S,S*)-DIOP-diol e tetraisopropóxido de titânio ou cloreto de dietil-alumínio, seguida de complexação com o precursor de ródio Rh(cod)₂BF₄. Após a preparação dos complexos, foi realizada uma avaliação catalítica preliminar na reação de hidroformilação do estireno, onde os complexos bimetálicos conduziram a conversões e regioseletividades para o aldeído ramificado mais elevadas que o sistema homólogo Rh/DIOP, apesar de os excessos enantioméricos serem sempre inferiores a 8 %. Os complexos de boro, titânio e alumínio foram estudados individualmente na reação de Passerini, tendo o complexo (*S,S*)-DIOP-diol/Al conduzido aos melhores rendimentos para as α -aciloxiamidas com ambos os aldeídos (hidrocinamaldeído e 2-fenilpropionaldeído). Por esta razão, o complexo bimetálico Rh-Al foi usado na reação sequencial

hidroformilação/Passerini do estireno, resultando na obtenção do produto benzoato de 1-((4-metoxibenzil)amino)-1-oxo-3-fenilbutan-2-ilo com um rendimento de 46 % e uma relação diastereoisomérica de 60:40.

No **Capítulo 4**, são descritas as técnicas e a instrumentação utilizadas, bem como as caracterizações de todos os produtos sintetizados no decorrer do trabalho experimental.

Palavras-chave: tandem; hidroformilação; arilação; Strecker; hidroaminometilação; Passerini; catalisadores bimetálicos; DIOP-diol.

Abstract

The work presented in this thesis was guided toward the development of sequential multicatalytic processes, involving the hydroformylation of olefins as central reaction. The aldehydes obtained via hydroformylation were subsequently subjected *in situ* to sequential reactions, in order to synthesize differently functionalized families of compounds with added value.

Chapter 1 presents a critical review of the literature focused on the main themes developed during the experimental work.

In **Chapter 2**, optimization studies of the catalytic hydroformylation reaction are presented, using different kinds of olefins (vinyl aromatic, terminal alkyl and internal alkyl olefins,) which have been subsequently selected as substrates in the sequential catalytic processes. These studies, along with the optimization of the following reactions, allowed the selection of the most active and selective catalyst systems to afford the desired aldehydes and proceed with the proposed methodology.

Regarding the tandem hydroformylation/arylation reaction, the catalytic system Rh/dppp was capable to selectively afford the 1,2-diarylpropan-1-ol alcohols, resulting from the derivatization of the corresponding branched aldehydes, in isolated yields of up to 68%. The use of Rh/NHC catalytic system resulted in generally higher overall yields (up to 81%), although lower selectivity, with 1,2-diarylpropan-1-ol/1,3-diarylpropan-1-ol ratios between 81:19 and 84:16 being obtained. Additionally, the catalytic system Rh/PPh₃ was able to induce high conversions in the hydroformylation step (up to 99% in the case of 4-methylstyrene) and high regioselectivity to branched aldehyde (up to 98%) concomitantly with high yields in the arylation step (up to 89%) and high selectivity for 1,2-diarylpropan-1-ol alcohols (up to 98%). Surprisingly, despite using achiral catalyst systems, the secondary alcohols of type 1,2-diarylpropan-1-ol, containing two chiral centers, were obtained with *syn/anti* diastereomeric ratios between 70:30 and 87:13. Besides its application to vinyl-aromatic olefins, the method was extended to alkyl olefins, which demonstrated the versatility of this tandem process, with the catalytic system Rh/NHC being the one that resulted in higher yields (up to 80%).

This chapter also presents the studies of sequential hydroformylation/Strecker reaction, which proved to be an effective strategy to prepare α -aminonitrile derivatives and the corresponding α -amino acids, starting from dodec-1-ene,

choleste-4-ene and 3-vinyl-1*H*-indole as starting olefins. The α -aminonitrile derivatives were obtained in yields of up to 86%, while subsequent hydrolysis resulted in the respective α -amino acids in isolated yield of up to 92%.

The last part of **Chapter 2** presents the studies of sequential hydroformylation/reductive amination (hydroaminomethylation) reaction, which allowed affording tertiary amines derived from oct-1-ene, choleste-4-ene and 3-vinyl-1*H*-indole, with isolated yields varying between 51 and 96%. The selection of the most suitable catalytic systems in the hydroformylation step and the substitution of *syngas* by H₂ was found crucial for obtaining good yields. All products obtained by the sequential processes herein developed were characterized by nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry.

In **Chapter 3**, the studies of synthesis of two distinct families of heterobimetallic catalysts derived from (*S,S*)-DIOP-diol are presented. The first family of rhodium/boron complexes was prepared by protection of (*S,S*)-DIOP-diol with different boronic acids, such as phenylboronic acid, 2,6-difluorophenylboronic and 2,4,6-isopropylphenylboronic acid, which resulted in the corresponding boron-diphosphines in yields of 98%, 94% and 88%, respectively. These boron-diphosphines were then submitted to complexation reactions with the rhodium precursor Rh(cod)₂BF₄, to afford the respective heterobimetallic complexes. The second family of heterobimetallic complexes Rh-Al and Rh-Ti was synthesized by reacting (*S,S*)-DIOP-diol with titanium tetraisopropoxide or diethylaluminum chloride, followed by complexation with the rhodium precursor Rh(cod)₂BF₄. These bimetallic complexes were preliminarily evaluated as catalysts in styrene hydroformylation, where the conversion and regioselectivity for the branched aldehyde were higher than those obtained with the homologous system Rh/DIOP, although the enantiomeric excesses were always below 8 %. The boron, titanium and aluminum complexes were studied individually in the Passerini reaction, where the complex (*S,S*)-DIOP-diol/Al led to the best efficiency for α -acyloxyamides formation, using both 2-phenylpropionaldehyde and hydrocinnamaldehyde as substrates. For this reason, the Rh-Al bimetallic complex was applied in the sequential hydroformylation/Passerini reaction of styrene, affording the product 1-((4-methoxybenzyl)amino)-1-oxo-3-phenylbutan-2-yl benzoate with an isolated yield of 46% and a diastereomeric ratio of 60:40.

In **Chapter 4**, all techniques and instrumentation are described, as well as the characterizations of all products synthesized during the experimental work.

Keywords: tandem; hydroformylation; arylation; Strecker reaction; Passerini reaction; hydroaminomethylation; bimetallic catalysts; DIOP-diol.

Abreviaturas

Ac	acetilo
acac	acetilacetona
Ar	arilo
ax	axial
BINOL	1,1'-binaftaleno-2,2'-diol
BIPHEPHOS	6,6'-[(3,3'-di- <i>t</i> -butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bifenil-2,2'-diil)bis(oxi)] <i>bis</i> (dibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepina)
BISBI	2,2'-bis((difenilfosfino)metil)-1,1'-bifenilo
Bn	benzilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Cbz	carboxibenzilo
COD	ciclo-octadieno
COSY	correlação espectroscópica homonuclear bidimensional
Cy	ciclohexilo
δ	desvio químico
d	duplete
DAIB	(-)-3- <i>exo</i> -(dimetilamino)isoborneol
dd	duplo duplete
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio
DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano
DME	1,2-dimetoxietano
dppb	1,4-bis(difenilfosfino)propano
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
Duphos	1,2-bis[(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano]benzeno
<i>ee</i>	excesso enantiomérico
EI	ionização por impacto eletrônico
eq	equatorial
ESI	ionização por <i>electrospray</i>
Et	etilo
GC	cromatografia gasosa

GC-MS	cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa
HMBC	correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância
HRMS	espectrometria de massa de alta resolução
HSQC	correlação espectroscópica heteronuclear
ⁱ Pr	isopropilo
IR	espectroscopia de infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
<i>m</i>	multiplete
M ⁺	ião molecular
<i>m/z</i>	relação massa: carga
Me	metilo
Mes	mesilo
MS	espectrometria de massa
nbd	norbonadieno
NHC	carbeno <i>N</i> -heterocíclico
Naphos	(2,2'-bis(metildifenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Nixantphos	4,6-bis(difenilfosfino)fenoxazolina
NOESY	efeito nuclear de overhauser, bidimensional
Ph	fenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
P(<i>O</i> - <i>o</i> - ^t BuC ₆ H ₄) ₃	tris (<i>o</i> - <i>tert</i> -butilfenil)fosfito
ppm	partes por milhão
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de próton
RMN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono
RMN ³¹ P	ressonância magnética nuclear de fósforo
rt	temperatura ambiente
<i>s</i>	singuleto
<i>sl</i>	sinal largo
<i>t</i>	triplete
^t Bu	<i>tert</i> -butilo
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografia em camada fina
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina
TMS	tetrametilsilano

Ts
xantphos

tosilo
4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Capítulo 1

Introdução

1.1 Reações Sequenciais

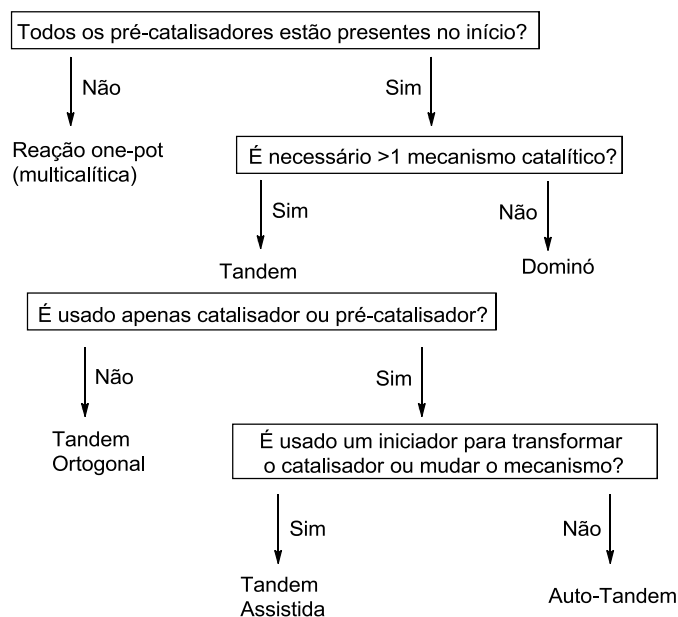
O desenvolvimento de metodologias que permitam a maximização da complexidade e diversidade estrutural no mínimo de passos sintéticos isolados, partindo de precursores simples, é um tema de enorme importância na química orgânica sintética. Embora as reações catalisadas por metais de transição tenham possibilitado desenvolvimentos notáveis em síntese orgânica, o alcance das reações catalíticas é limitado pelo facto da investigação se centrar nas reações químicas como eventos singulares. Neste contexto, tem havido um interesse crescente em desenvolver processos sequenciais envolvendo múltiplos passos sintéticos que requerem apenas um único passo de purificação – reações sequenciais ou *one-pot*.

As reações sequenciais ocorrem continuamente dentro das células dos organismos vivos através do envolvimento de enzimas extremamente bem organizadas que catalisam diversas reações numa sequência de múltiplos passos para sintetizar moléculas complexas sem a necessidade de isolar intermediários.[1] Com base neste conhecimento, a química sintética há muito se esforça para mimetizar a

eficiência dos sistemas biológicos e, por esta razão, o desenvolvimento de processos catalíticos *one-pot* tem aumentado significativamente ao longo das últimas décadas.[2]

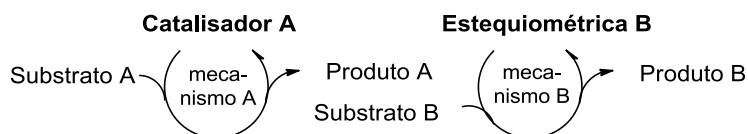
Quando comparadas com as aproximações sintéticas tradicionais, as reações sequenciais como, por exemplo, reações em cascata,[2,3] dominó [4] e tandem,[5] apresentam diversas vantagens do ponto de vista económico e ambiental. Por um lado, permitem obter moléculas de valor acrescentado partindo de matérias-primas baratas e, por outro, o processo sequencial permite reduzir a quantidade de reagentes, solventes e energia necessária, minimizando a quantidade de desperdícios, reduzindo assim o custo e o esforço sintético. Estes aspetos tornam a metodologia sequencial numa estratégia ambientalmente benigna, com elevada economia atómica e capaz de promover a síntese elegante de moléculas sofisticadas, atendendo assim aos requisitos essenciais para o desenvolvimento da química verde.[6,7]

Os processos *one-pot* englobam todas as metodologias sintéticas com duas ou mais transformações sequenciais, quer estas sejam catalíticas ou estequiométricas, desde que realizadas no mesmo vaso reacional e envolvam um único passo de purificação. Devido à rápida progressão dos processos *one-pot*, os termos dominó, cascata ou tandem têm vindo a ser usados indiscriminadamente e, por vezes, incorretamente na literatura recente, pelo que importa clarificar a sua definição. De acordo com a taxonomia recentemente descrita por E. dos Santos, [8] de entre os processos *one-pot* destacam-se as reações dominó, cascata e tandem, representados esquematicamente na **Esquema 1.1**.



Esquema 1.1 (adaptado da referência [8])

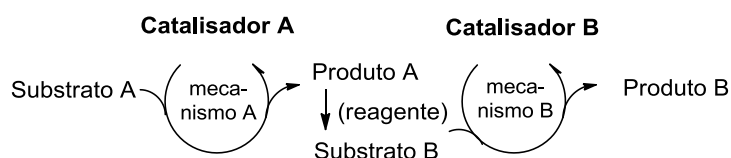
As reações dominó consistem numa sequência *one-pot* constituída por apenas uma transformação catalítica e uma subsequente modificação estequiométrica que ocorre em consequência da funcionalidade formada no primeiro passo, podendo estes processos conduzir à formação de duas ou mais ligações químicas, **Esquema 1.2**. [9]



Esquema 1.2

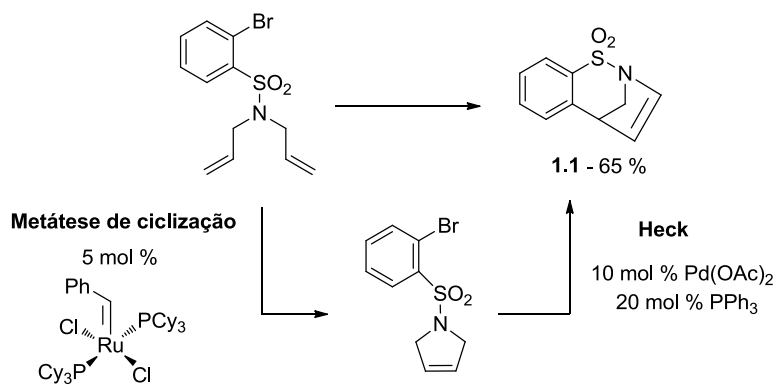
O termo tandem é utilizado para descrever reações catalíticas acopladas, nas quais a transformação do substrato ocorre através de dois (ou mais) processos mecanisticamente distintos. No entanto, dois tipos de processos diferentes podem ser considerados tandem: (a) um arranjo de dois mecanismos a operar em cooperação, ou (b) um mecanismo a ocorrer após o outro. [10] De entre as reações tandem, três sub-categorias podem ser assinaladas: ortogonal, assistida, e auto-tandem, tal como indicado no **Esquema 1.1**.

As reações tandem ortogonal caracterizam-se pela sua independência mútua. Estas reações envolvem dois ou mais catalisadores ou pré-catalisadores distintos que operam, em princípio, sem interferência, estando estes presentes desde o início da reação. O **Esquema 1.3** ilustra este tipo de processo, no qual o material de partida (Substrato A) é submetido à ação do Catalisador A gerando o Produto A, que assume funções de Substrato B, submetido a uma outra reação catalisada pelo Catalisador B, originando o produto final (Produto B). Eventualmente, um reagente estequiométrico pode ser usado de forma a transformar o Produto A no Substrato B. Nas reações tandem ortogonal os dois ciclos operam simultaneamente, assim que o substrato B esteja formado.



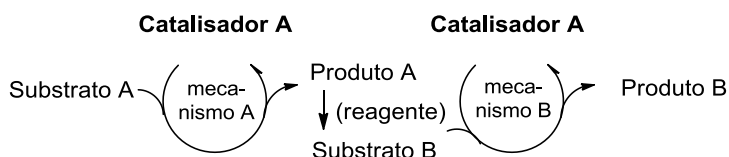
Esquema 1.3

Esta metodologia apresenta, no entanto, algumas limitações relacionadas com a utilização ineficiente dos catalisadores, agravada pela dificuldade de recuperação de cada catalisador individualmente, por possíveis interações prejudiciais entre os dois catalisadores utilizados, e pela possibilidade das condições de reação não serem simultaneamente ideais para ambos os processos catalíticos.[11,12] O **Esquema 1.4** mostra um exemplo de um processo tandem ortogonal constituído por uma reação de metátese intramolecular catalisada por um complexo de ruténio, seguida por uma reação de Heck catalisada por paládio/trifenilfosfina.[13,14]

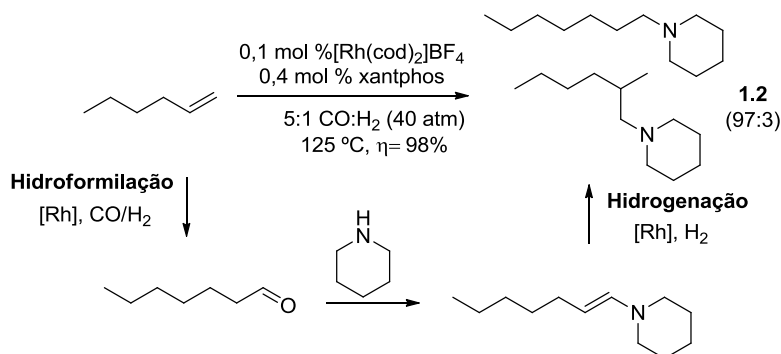


Esquema 1.4

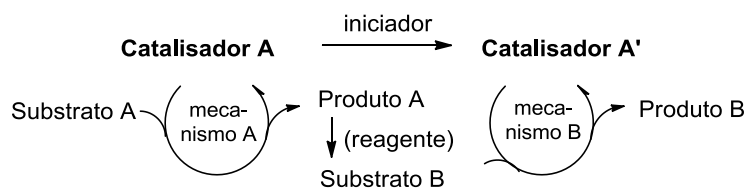
Por outro lado, processos do tipo auto-tandem envolvem dois ou mais processos com mecanismos distintos, promovidos por um único precursor catalítico, **Esquema 1.5**. Ambos os ciclos catalíticos ocorrem por interação das várias espécies (catalisador, substrato e reagentes adicionais, se necessário) presentes na reação. Presume-se que ambos os ciclos sejam mediados por espécies de catalíticas em que a estrutura é essencialmente conservada, embora existam necessariamente intermediários diferentes em cada um dos ciclos.

**Esquema 1.5**

Estas reações podem ser de difícil controlo, uma vez que processos deste tipo são geralmente responsáveis pela ocorrência de reações paralelas, conduzindo a uma baixa seletividade. Tal como para as reações tandem ortogonal, acresce a dificuldade de as condições de reação não serem ideais para ambos os processos catalíticos. Um exemplo de uma reação auto-tandem é apresentado no **Esquema 1.6**, em que o catalisador de ródio modificado com xantphos promove, a hidroformilação de α -olefinas e a subsequente hidrogenação dos enaminas formadas *in situ*, conduzindo à síntese da heptilpiperidina **1.2**.^[15]

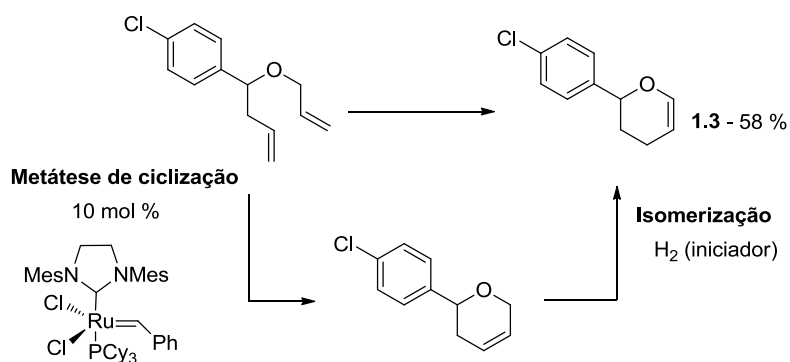
**Esquema 1.6**

O número de transformações sequenciais que recorre a apenas um único catalisador pode ser alargado pela posterior adição de um reagente (iniciador) que provoca alterações no catalisador e, conseqüentemente, no mecanismo. Este tipo de estratégia designado por reações tandem assistidas permite também modelar e controlar a seletividade das mesmas. O **Esquema 1.7** ilustra este tipo de processo, no qual o material de partida (Substrato A) é catalisado pelo Catalisador A segundo um mecanismo A. Este catalisador é então transformado, por ação do iniciador, no Catalisador A', que de seguida opera, através de um mecanismo B, sobre o Substrato B, dando origem ao produto final. Contrariamente às reações tandem ortogonal e auto-tandem, aqui os dois processos catalíticos não podem ocorrer simultaneamente, uma vez que os dois catalisadores não coexistem, o que permite um maior controlo da reação. Por outro lado, uma vez que as transformações não procedem de forma espontânea, é necessário controlar o primeiro passo, a fim de averiguar se está completo, de modo a que o segundo não seja acionado prematuramente.



Esquema 1.7

O **Esquema 1.8** mostra um exemplo de uma reação tandem assistida. Neste exemplo, Snapper e os seus colaboradores desenvolveram um processo sequencial para a síntese de éteres enólicos cíclicos através de uma reação de metátese de ciclização de dienos acíclicos catalisada por um complexo de ruténio alquilideno seguida de uma reação de isomerização catalisada por um complexo de ruténio hidreto, formado a partir do primeiro por reação com H_2 (iniciador).[16]



Esquema 1.8

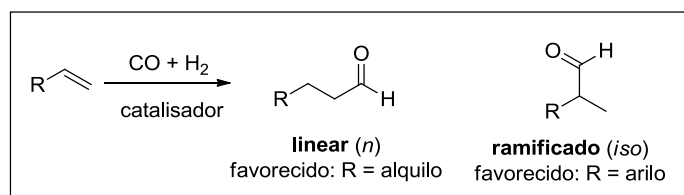
Na **Tabela 1.1** encontra-se apresentada uma comparação entre os vários tipos de processo tandem descritos anteriormente. Como referido, todos estes processos têm como vantagem comum a eliminação da purificação dos intermediários. Por outro lado, as reações auto-tandem e tandem assistidas são mais eficientes que as tandem ortogonal, relativamente à utilização do catalisador, uma vez que usam um único *pré-catalisador*, contudo têm como desvantagem a impossibilidade de otimização das condições de cada passo da reação, o que não acontece nas reações tandem assistidas. Quanto à possibilidade de interação entre os catalisadores de cada passo, esta é particularmente problemática nas reações tandem ortogonal e praticamente inexistente nas reações tandem assistidas.

Tabela 1.1: Comparação entre as diferentes classes de reações tandem

Considerações	Ortogonal	Auto	Assistida
Eficiência <i>workup</i>	Elevada	Elevada	Elevada
Eficiência na utilização do catalisador	Baixa	Elevada	Elevada
Capacidade de otimização das condições de cada passo	Baixa	Baixa	Elevada
Capacidade de controlar a seletividade	Baixa	Baixa	Elevada
Interação entre os catalisadores de cada passo	Possível	Mínima	Inexistente

1.2 A Hidroformilação como Reação Central

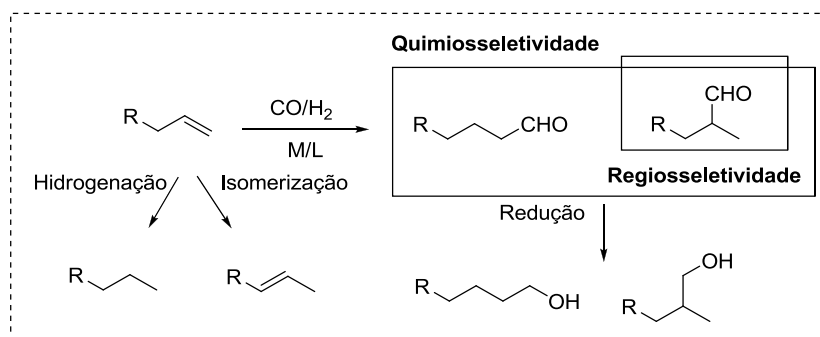
A reação de hidroformilação (também conhecida por processo *oxo*) que permite, num só passo, a síntese de aldeídos, por adição de hidrogénio (H_2) e monóxido de carbono (CO) a ligações duplas $C=C$, na presença de um catalisador, é atualmente uma importante ferramenta industrial para a produção de aldeídos e derivados.[17-22] Desde a sua descoberta acidental em 1938, [23] a reação de hidroformilação tornou-se no processo de catálise homogénea mais largamente usado à escala industrial, com uma produção anual superior a 10 milhões de toneladas. Esta reação pode dar origem aos aldeídos linear e/ou ramificado, tendo estes um átomo de carbono adicional relativamente à olefina de partida, **Esquema 1.9**. Tratando-se de uma reação de adição pura, onde todos os átomos dos reagentes são incorporados nos produtos, esta preenche todos os requisitos de um processo com total economia atómica.[24,25]



Esquema 1.9

Os aldeídos produzidos por esta reação são amplamente usados na síntese de moléculas mais complexas, [26-31] incluindo em processos de síntese estereosseletiva.[32-36] Devido à versatilidade/reatividade do grupo formilo, [37,38] os produtos de hidroformilação são facilmente convertidos em álcoois *via* redução, em ácidos carboxílicos ou derivados *via* oxidação e ainda em aminas ou produtos de condensação aldólica, em resultado de subsequentes ataques nucleofílicos ao grupo formilo ou ataques eletrofílicos à posição α -ácida dos aldeídos, respetivamente. Neste sentido, a hidroformilação como reação central, pode ser considerada uma excelente ferramenta sintética para integrar reações sequenciais *one-pot*, como são exemplo as reações dominó, cascada ou tandem.[39-42] No entanto, para que a hidroformilação seja, de facto, uma alternativa sintética viável, de forma a ser

incorporada em reações sequenciais, é necessário um controlo simultâneo da atividade catalítica, da quimio- e da regioseletividade, **Esquema 1.10**



Esquema 1.10

Para se proceder à otimização da seletividade desta reação é necessário ter em conta diversos parâmetros, tais como a estrutura do substrato, o tipo de catalisador (metal e ligando) e também as condições de pressão e temperatura.

No que concerne à quimiosseletividade para aldeídos, este problema foi completamente ultrapassado pelas descobertas de Wilkinson [43] que levaram à substituição de catalisadores de cobalto por catalisadores de ródio modificados com ligandos de fósforo. Estes catalisadores mostraram ser não só mais quimiosseletivos como também mais ativos.[44-48] Desde esta descoberta, o desenvolvimento de ligandos de fósforo e dos respetivos complexos metálicos para aplicação em hidroformilação homogénea teve um enorme crescimento.

O design e síntese de ligandos para aplicação em reações de hidroformilação tem-se centrado em duas estratégias distintas: i) desenvolvimento de ligandos que levam a formação preferencial do aldeído ramificado (incluindo ligandos quirais para a hidroformilação assimétrica); ou ii) desenvolvimento de ligandos com elevada regioseletividade para a formação preferencial do aldeído linear.

Relativamente ao desenvolvimento de ligandos e sistemas catalíticos apropriados para formação seletiva de aldeídos ramificados, diversos complexos metálicos (nomeadamente de ródio), modificados com ligandos de fósforo monodentados têm vindo a ser aplicados. Alguns exemplos paradigmáticos incluem os casos de catalisadores de ródio/trifenilfosfina e ródio/monofosfito, **Figura 1.1**. [49,50]

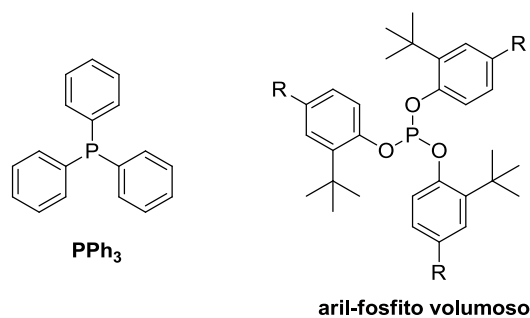


Figura 1.1

No que diz respeito ao desenvolvimento de ligandos para a formação preferencial do aldeído linear, os primeiros estudos mecanísticos realizados na hidroformilação de olefinas alquílicas, usando trifenilfosfina como ligando, mostraram que elevadas concentrações de ligando, favorecendo a formação de espécies com duas fosfinas, e baixas pressões de CO, conduziam à formação preferencial do aldeído linear.[43,51] Os primeiros estudos acerca do uso de difosfinas em reações de hidroformilação foram realizados por dois grupos distintos Sanger e Pittman, [52,53] envolvendo as fosfinas dppe, dppp e dppb, **Figura 1.2**. Sanger realizou as suas experiências a 1 bar e à temperatura ambiente obtendo razões l:b de 3. Por sua vez, Pittman nos seus estudos ($P=7$ bar; $T=60-120$ °C) nunca obteve l:b superiores a 1.

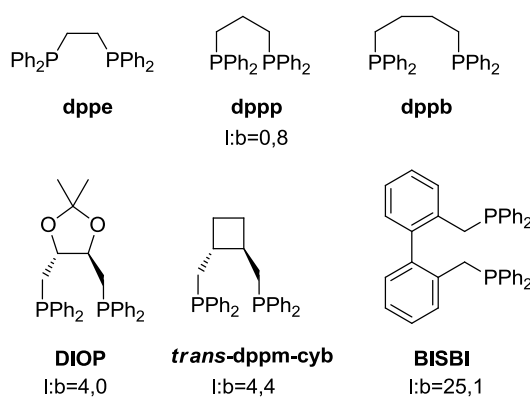


Figura 1.2

Mais tarde, Hughes e Unruh mostraram que a utilização das difosfinas DIOP e *trans*-dppm-cyb, ambas tendo conformações *trans* rígidas, conduziam a razões l:b um

pouco mais elevadas (l:b=5-8) que as mais comuns dppe, dppp e dppb, **Figura 1.2.**[54]

Um importante avanço foi alcançado, em 1987, por Devon *et al.* com a difosfina BISBI que apresentou elevada regioseletividade para o aldeído linear, **Figura 1.2.**[55] Com este ligando, na hidroformilação do propeno, foram alcançadas razões l:b de 25. Nesta altura, percebeu-se que o *bite angle* dos complexos com BISBI era bastante maior que 90°, o ângulo mais comumente apresentado pelos ligandos bidentados, o que permitiu, pela primeira vez, propor que ligandos com maiores *bite angle* pudessem afetar a razão l:b na hidroformilação de 1-alcenos. O maior progresso na hidroformilação de olefinas alquílicas terminais foi alcançado com o trabalho de van Leeuwen, no qual sintetizou um conjunto de difosfinas derivadas do xanteno, **Figura 1.3.**[56-58] De entre as várias difosfinas sintetizadas destacam-se a Xantphos e a NiXantphos, cujos sistemas catalíticos permitiram promover a hidroformilação do 1-octeno, com regioseletividades muito elevadas para o aldeído linear (razões de l:b de 53 e 69, respetivamente), **Figura 1.3.**

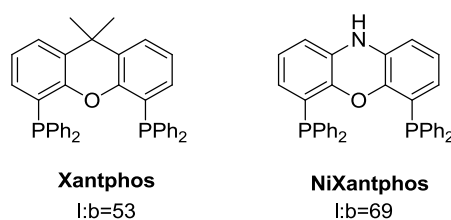
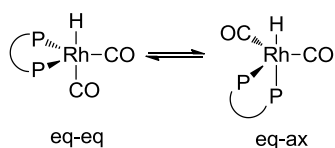


Figura 1.3

Na tentativa de explicar os resultados, van Leeuwen atribuiu esta elevada regioseletividade à coordenação preferencial do ligando bidentado ao metal numa posição equatorial-equatorial, resultante do aumento do impedimento estereoquímico em torno do centro metálico que desfavorece a formação do complexo σ -alquilo ramificado, **Esquema 1.11.**[56-58]



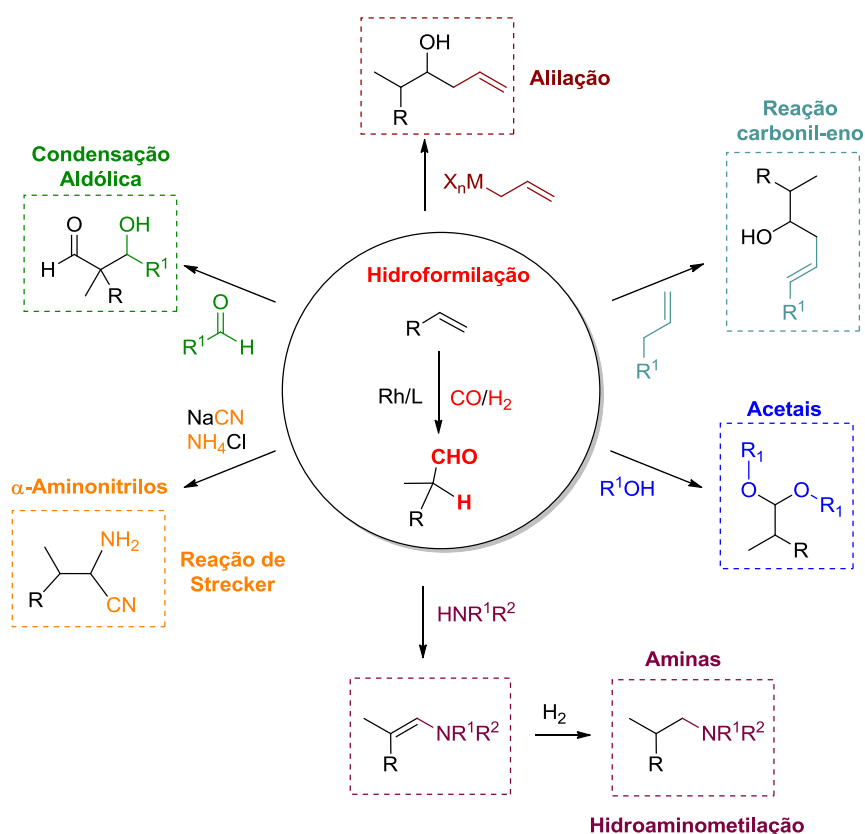
Esquema 1.11

Embora uma grande parte dos sistemas catalíticos mais ativos e seletivos para promover a reação de hidroformilação se basearem, maioritariamente, em complexos de ródio modificados com ligandos de fósforo, [59,21], na última década, surgiu uma nova classe de ligandos – a dos carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs) – que poderá constituir uma boa alternativa aos ligandos de fósforo, apesar de ainda carecer de investigação.[60,61] O uso de ligandos do tipo NHC poderá, de facto, ser uma boa opção, dado que estes possuem um forte carácter doador- σ combinado com um fraco carácter aceitador- π o que permite a formação de uma ligação com metal mais forte do que a criada pelos homólogos ligandos de fósforo.[21]

Na primeira secção do Capítulo 2, encontram-se apresentados estudos de otimização da reação de hidroformilação, usando diferentes tipos de olefinas como substratos: vinil-aromáticas, alquílicas terminais e olefinas internas. Vários sistemas catalíticos (Rh/fosfina, Rh/fosfito e Rh/NHC) e condições de reação (pressão e temperatura) foram avaliados de forma a obter os melhores sistemas em termos de atividade, quimio- e regioseletividade. Apesar de alguns destes sistemas catalíticos serem conhecidos e amplamente estudados, estes estudos foram fulcrais para as secções seguintes no Capítulo 2, onde se pretendeu estudar o desenvolvimento de processos sequenciais que envolvessem a reação de hidroformilação como passo primordial.

1.3 Reações Sequenciais envolvendo Hidroformilação

As reações *one-pot* realizadas sob condições de hidroformilação podem fazer uso da reatividade intrínseca do grupo carbonilo e da posição α -ácida, mas também dos intermediários metal-alquilo e metal-acilo presentes no ciclo catalítico da hidroformilação. No que diz respeito à reatividade do carbono carbonílico, existem diversas transformações que podem ocorrer, como a heterofuncionalização do aldeído para formar acetais, aminais, iminas e enaminas, bem como a redução das últimas, dando origem a aminas num processo designado por hidroaminometilação, **Esquema 1.12**. Além destas, podem suceder inúmeras reações de condensação aldólica, alilação, olefinação, reação eno e substituição eletrofílica aromática, incluindo a síntese Fischer indol, nas quais existe a formação adicional de ligações C-C no grupo carbonilo ou na posição α -ácida, **Esquema 1.12**. [39,41,62]

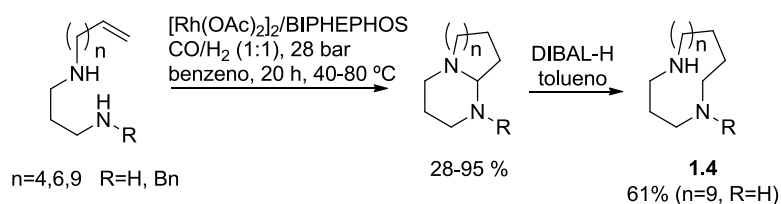


Esquema 1.12

1.3.1 Heterofuncionalização de Aldeídos obtidos por Hidroformilação

A hidroformilação na presença de nucleófilos como álcoois ou amins leva à formação de *O,O*- ou *N,O*-acetais, aminais, iminas, ou enaminas. No caso das iminas e das enaminas, estas podem ser também reduzidas dando origem aos respetivos produtos saturados – amins.[63,64] Em qualquer dos casos, envolvendo ou não o passo redutivo, estes procedimentos podem ser usados na síntese de vários tipos de heterociclos. Nesta secção serão apenas abordadas as reações realizadas na presença de *N*-nucleófilos.

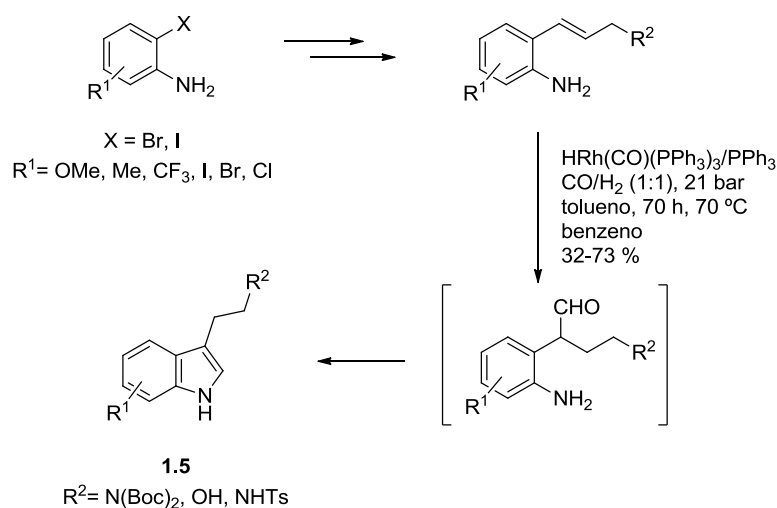
O recurso a reações tandem para sintetizar *N,N*-acetais usados na preparação de diazobicicloalcanos com anéis de tamanho variado tem vindo a ser explorado. O processo sequencial inicia-se com a hidroformilação de *N*-alquenilpropano-1,3-diaminas, cuja abertura seletiva conduz à obtenção de heterociclos com cadeia maior **1.4**, **Esquema 1.13**. [65-67]



Esquema 1.13

A mesma metodologia foi também aplicada à síntese de quinazolininas e quinazolinonas farmacologicamente relevantes contendo anéis fundidos alicíclicos.[68,69]

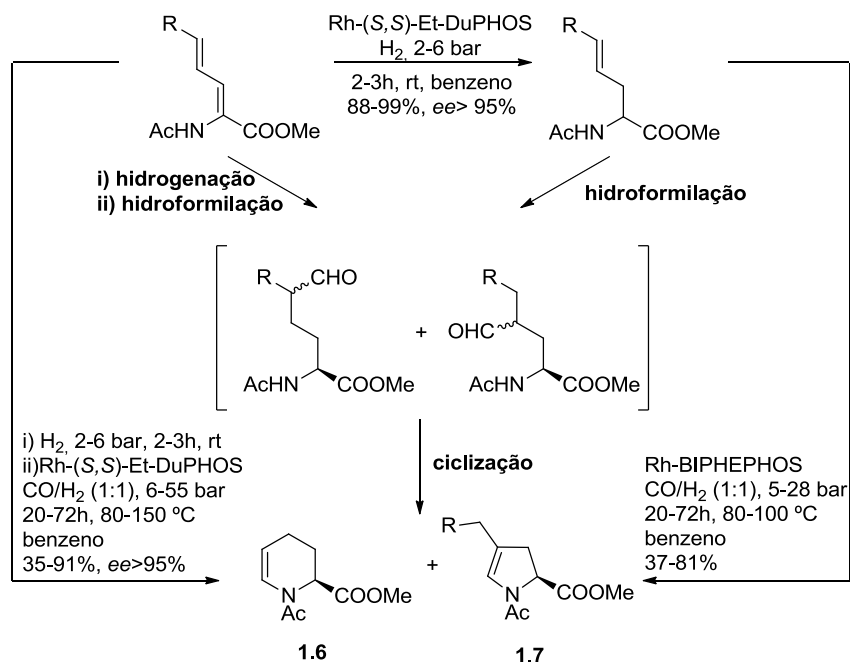
Analogamente à formação de *N,N*-acetais, o aldeído formado durante a reação de hidroformilação pode reagir com amins primárias ou secundárias, dando origem a iminas ou enaminas, respetivamente. Como exemplo ilustrativo, encontra-se representada no **Esquema 1.14** a sequência hidroformilação/condensação de *o*-vinilnilinas, que conduziu à obtenção direta de derivados de indol.

**Esquema 1.14**

Neste estudo, diversas olefinas vinilaromáticas, previamente obtidas por reação de Heck entre *o*-vinilanilinas e diferentes *o*-haloanilinas foram submetidas à reação de hidroformilação, obtendo-se preferencialmente o aldeído contendo o grupo formilo na posição benzílica, cuja condensação intramolecular resulta em produtos derivados de indol **1.5**.^[70] Um método semelhante permitiu também preparar derivados de indol partindo de *o*-nitro estirenos, sob condições de hidroformilação, em que o grupo nitro é reduzido ao grupo amina, e este condensa sequencialmente *in situ* com o aldeído formado.^[71]

Ojima *et. al.* descreveram a síntese seletiva de derivados do ácido pipecólico, cujo passo chave era a hidroformilação, em rendimentos quantitativos.^[72,73]

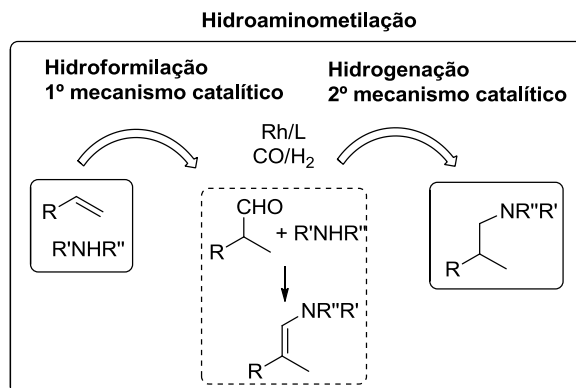
α -Aminoácidos cíclicos com um grupo enamina na sua estrutura foram obtidos após hidrogenação enantiosseletiva, seguida por uma sequência de hidroformilação/ciclização, **Esquema 1.15**.^[74,75] O catalisador Rh(I)-DuPHOS atua como catalisador na hidrogenação de dienamidas pró-quirais e, também, na hidroformilação das aminas homoalílicas resultantes.



Esquema 1.15

1.3.1.1 Hidroaminometilação – um caso particular

A hidroaminometilação é uma reação tandem que consiste na hidroformilação de alcenos na presença de aminas primárias e secundárias, seguida de redução onde o mesmo catalisador é responsável pela hidroformilação da dupla ligação e pela hidrogenação final do intermediário imina ou enamina, formado por condensação do aldeído com a amina, produzindo aminas *N*-alquiladas, **Esquema 1.16**. [76-80]



Esquema 1.16

Esta reação foi originalmente descoberta por Reppe em 1949, enquanto trabalhava para a BASF, usando $\text{Fe}(\text{CO})_5$ em quantidades quase estequiométricas.[81,82] Contudo, estudos intensivos sobre esta reação foram apenas iniciados nos últimos cinquenta anos. Até meados dos anos noventa os trabalhos descritos mostravam ser necessárias condições severas, geralmente acima dos 150 °C, de forma a serem obtidas com bons rendimentos as aminas pretendidas.[39,83-90] Atualmente a reação de hidroaminometilação é uma ferramenta sintética versátil, seletiva e com elevada economia atômica, sendo aplicada na síntese de uma vasta gama de compostos orgânicos, como fármacos (**Figura 1.4**) [91-97], macrociclos [98-100] e dendrímeros [101,102], aminas lipídicas partindo de ésteres gordos insaturados [103-106] e diferentes heterocíclicos através da ciclização intramolecular durante o processo de hidroaminometilação.[107-111]

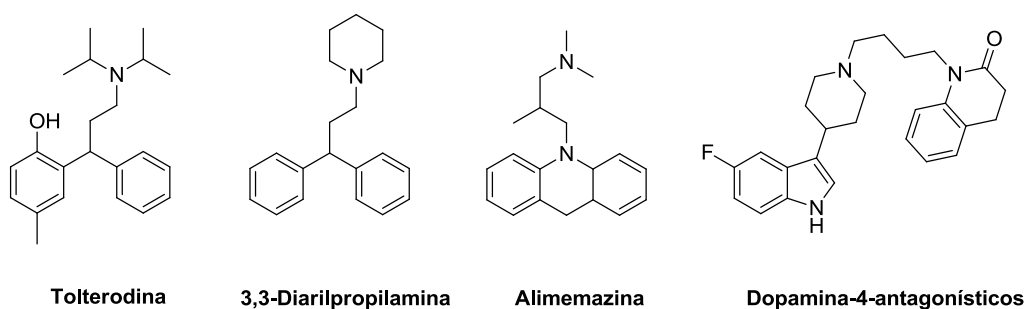
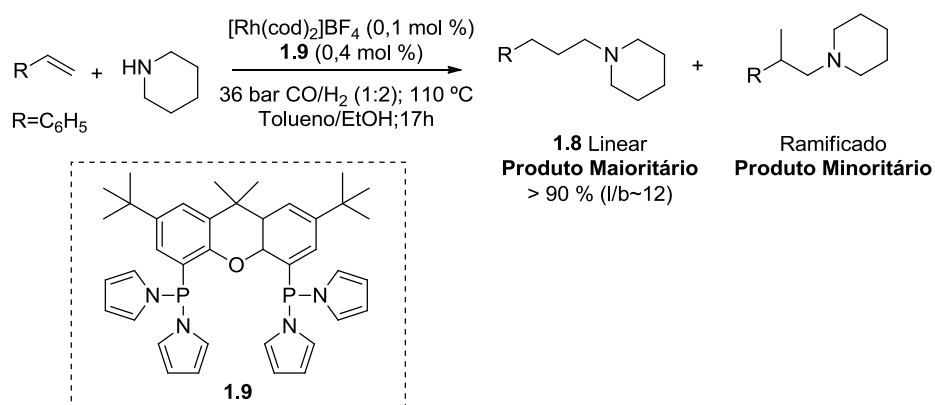


Figura 1.4

A hidroaminometilação regioselectiva de olefinas terminais alifáticas tem vindo a ser extensivamente estudada usando inúmeros ligandos de fósforo com elevados *bite angle*, como xantphos, Naphos, Iphos, POP-xantphos e BISBI.[15,112-115]

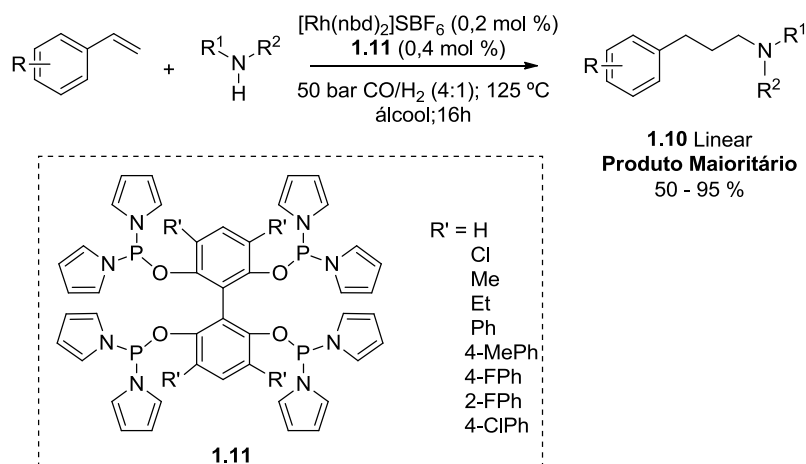
Vogt *et al.* estudaram complexos de ródio modificados com di-pirrolilfosfanos **1.9** na reação de hidroaminometilação do 1-octeno usando a piperidina como *N*-nucleófilo tendo observado uma excelente atividade destes catalisadores combinada com uma boa seletividade para a aminas, **Esquema 1.17**. [116]



Esquema 1.17

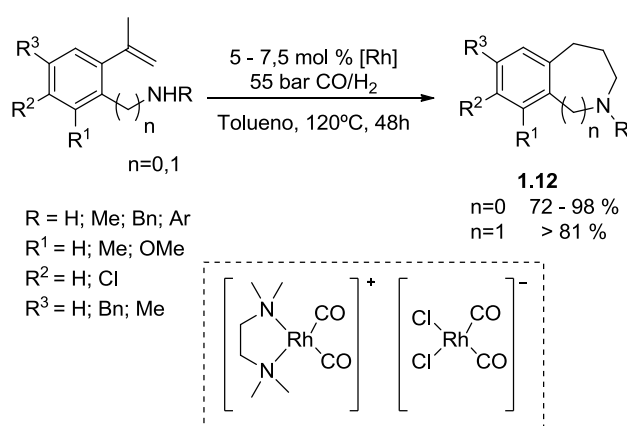
Mais recentemente, foi desenvolvido um conjunto de ligandos tetrafósforo contendo unidades de pirrol **1.11** para promover a hidroaminometilação de derivados do estireno com aminas secundárias, tendo sido possível obter elevada seletividade para o produto linear **1.10**, **Esquema 1.18**.^[78] Os autores concluíram ainda que a quimio- e regioseletividade do processo é afetada significativamente pela estrutura do ligando, sendo que os ligandos contendo grupos doadores de elétrons demonstraram maior seletividade para aminas.

Recentemente, foram descritos diversos complexos de ródio modificados com ligandos contendo átomos de azoto na sua estrutura, capazes de obter boa seletividade para as aminas, apesar de serem necessárias grandes quantidades de catalisador para levar a cabo a reação.^[110,111,117]



Esquema 1.18

Por exemplo, o uso de um complexo de ródio coordenado com N,N,N',N' -tetrametiletenodiamina (TMEDA) permitiu obter os compostos heterocíclicos **1.12** com rendimentos até 98 %, através da hidroaminometilação intramolecular de 2-isopropenilanilina. Contudo, longos tempos de reação (48 horas) e grandes quantidades de catalisador (5 – 7,5 mol %) foram requeridas, **Esquema 1.19**. [110] O mesmo catalisador foi também aplicado na síntese de derivados de 2-benzazepina, que contém na sua estrutura anéis com sete membros. A metodologia conduziu à obtenção dos produtos heterocíclicos com rendimentos superiores a 81 %. [111]



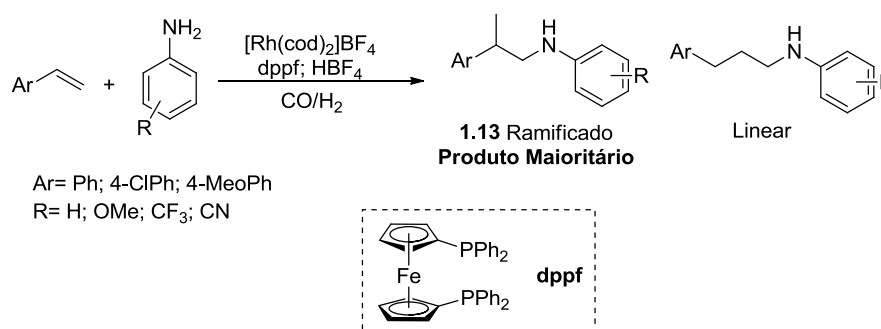
Esquema 1.19

Para além do desenvolvimento de catalisadores, em paralelo, têm vindo a ser estudados meios alternativos para realizar a hidroaminometilação. O uso de líquidos iónicos na hidroaminometilação de olefinas terminais conduziu a uma ligeira diminuição na relação l/b, como resultado da oxidação parcial dos ligandos, [118,119] contudo este problema foi ultrapassado quando outros grupos conseguiram suprimir a oxidação do ligando durante o processo de reutilização obtendo assim boa atividade, quimio- e regioseletividade para a aminas. [120,121]

De forma a produzir aminas ramificadas, Beller investigou diversas combinações de precursores de ródio com diferentes ligandos de fósforo bidentados. Os seus estudos revelaram que a fosfina dppf conduzia aos melhores resultados para a hidroaminometilação do estireno com a anilina (rendimento: 96 %; $b/l=88/12$). A hidroaminometilação de diferentes derivados do estireno com várias anilinas substituídas resultaram nas correspondentes aminas secundárias com elevados

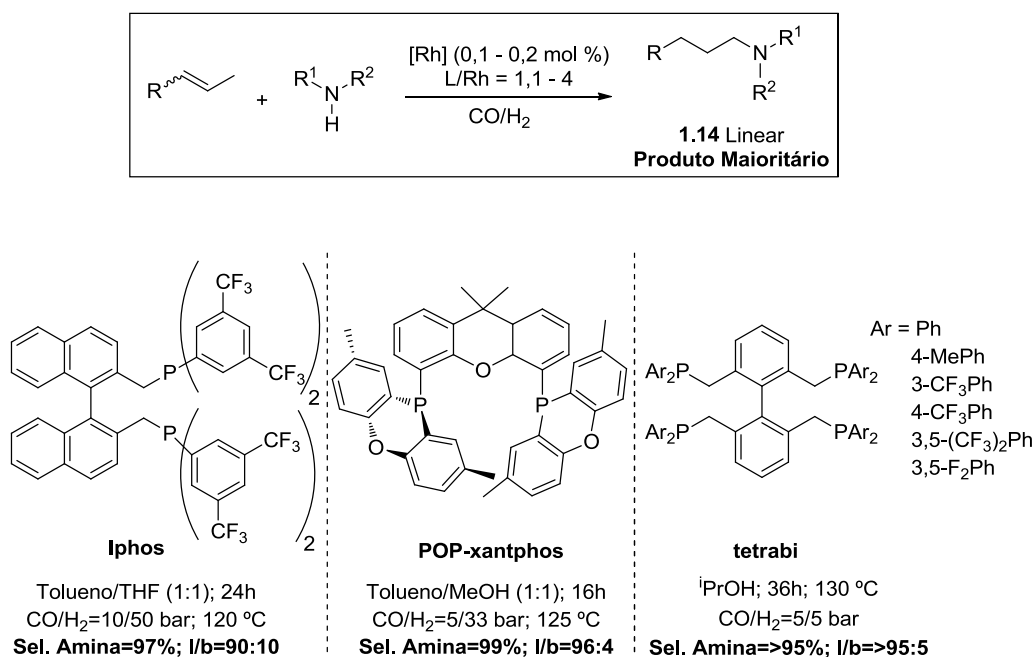
rendimentos e boa regioselectividade para o produto ramificado **1.13**, **Esquema 1.20**. [122]

O emprego de diversos sistemas catalíticos, nomeadamente complexos metálicos modificados com o ligando *bis*-pirazolilmetano, [123] ligandos do tipo *P,N* [124,125] e carbenos *N*-heterocíclicos, [96,109,126] foi também descrito, tendo conduzido a rendimentos das aminas finais até 91 %.



Esquema 1.20

A hidroaminometilação de alcenos internos com aminas secundárias está menos explorada uma vez que existem maiores dificuldades em promover esta reação. O grupo de Beller foi o primeiro a descrever a utilização de sistemas catalíticos de ródio para transformar alcenos terminais e internos em aminas lineares com elevada regioselectividade. [15,112,127,128] Os ligandos Iphos, [112] Naphos, [15] POP-xantphos [127] e do tipo tetrabi [128] têm vindo a ser aplicados à hidroaminometilação de alcenos internos. Geralmente, a reatividade dos alcenos internos é menor, requerendo condições de reação mais drásticas e, por isso, as reações são em geral realizadas a temperaturas mais elevadas e com maiores tempos de reação. O **Esquema 1.21** mostra o desempenho dos ligandos Iphos, POP-xantphos e tetrabi na reação de hidroaminometilação de diversos alcenos internos onde foram obtidas excelentes seletividades para a amina linear (95 – 99 %) juntamente com boas razões l/b (90:10 a 96:4).



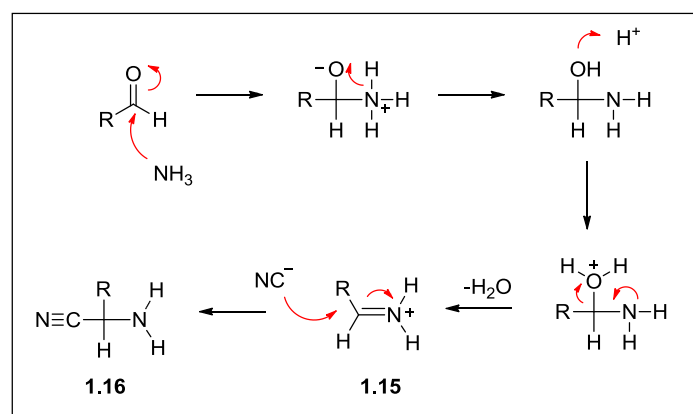
Esquema 1.21

Em geral, a grande limitação da reação de hidroaminometilação prende-se com a limitação do uso de aminas secundárias. Com aminas primárias, e especialmente com amónia, a seletividade é geralmente baixa devido às alquilações sucessivas que podem ocorrer. A utilização da amónia na reação de hidroaminometilação foi apenas pontualmente estudada. Uma das grandes dificuldades prende-se com o facto de a amina primária produzida ser mais reativa que a amónia e reage preferencialmente para formar aminas secundárias e terciárias. Além disso, o uso de um grande excesso de amónia, necessário para o passo da aminação redutiva, bloqueia o catalisador e, como consequência, provoca a diminuição da atividade catalítica, principalmente no passo de hidrogenação, resultando na obtenção de uma grande quantidade de produtos secundários.[87,88,129-132]

Neste trabalho, a hidroaminometilação será usada para preparar aminas terciárias derivadas de produtos naturais, nomeadamente de esteróides e indol, cujos resultados se apresentam no Capítulo 2.

1.3.2 Reação de Hidroformilação/Strecker

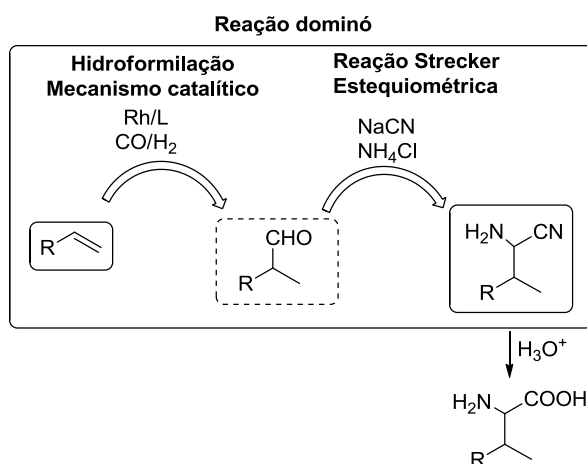
A reação de Strecker, descoberta em 1850, [133] é também um exemplo de heterofuncionalização de aldeídos que conduz à obtenção de aminoácidos. Nesta reação o carbono carbonílico sofre o ataque nucleofílico por parte da amónia, formando um ião imínio intermediário **1.15** que, por sua vez, sofre o ataque nucleofílico de um ião cianeto, produzindo α -aminonitrilos **1.16** com uma nova ligação carbono-carbono, **Esquema 1.22**.



Esquema 1.22

De entre os múltiplos métodos descritos na literatura para promover a síntese de aminoácidos, [134] a reação de Strecker multicomponente continua a ser amplamente utilizada uma vez que se trata de uma abordagem versátil e de baixo custo que permite transformar aldeídos em α -aminoácidos.[135] Esta reação foi um dos primeiros exemplos de reações multicomponente e, desde então, tem sido sujeita a diversas modificações [136-141] com o intuito de alargar a síntese a diversos aminonitrilos, e correspondentes aminoácidos, com estruturas variadas. De entre os vários aminoácidos sintetizados, salientam-se os α -aminoácidos com cadeias alquílicas longas, usualmente designados por aminoácidos lipídicos, cujo interesse crescente se deve às suas múltiplas aplicações nomeadamente, como surfactantes, [142] produtos farmacêuticos, [143] vacinas [144] e também como transportadores de fármacos.[145,146]

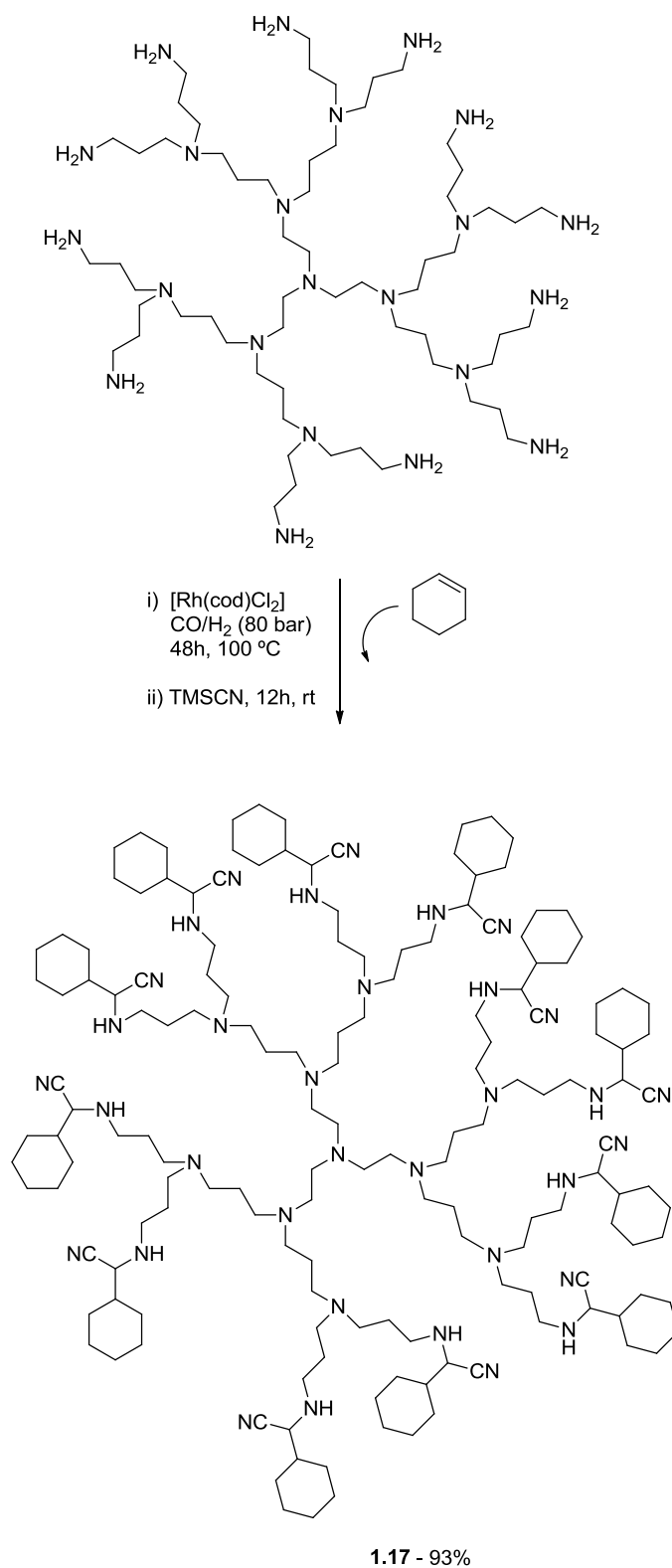
Tal como referido anteriormente, a reação de hidroformilação é uma excelente ferramenta sintética para a obtenção de aldeídos pelo que a associação sequencial com a reação de Strecker, num processo dominó (uma vez que envolve uma transformação catalítica seguida de uma reação sequencial estequiométrica) representaria uma excelente estratégia para sintetizar α -aminonitrilos diretamente a partir de olefinas de uma forma ambientalmente sustentável, **Esquema 1.23**.



Os α -aminonitrilos obtidos pela metodologia *one-pot* poderiam depois ser facilmente convertidos em aminoácidos por simples hidrólise ácida, **Esquema 1.23**.

Na literatura existe apenas um exemplo da metodologia sequencial de hidroformilação/Strecker.[147] A estratégia foi usada para sintetizar diversos α -aminonitrilos e alargada à funcionalização de dendrímeros, em geral poliaminas, obtendo as estruturas dendríticas, contendo a função α -aminonitrilo **1.17** e/ou α -aminoácidos na parte exterior da estrutura, com bons a excelentes rendimentos, **Esquema 1.24**. [147]

O nosso interesse pelo desenvolvimento de produtos de valor acrescentado centrado em processos catalíticos de reações de hidroformilação de olefinas levou-nos a recorrer também a esta estratégia para preparar, não só, aminoácidos lipídicos, mas também aminonitrilos derivados de produtos naturais, nomeadamente de esteróides e indol, cujos resultados se apresentam no Capítulo 2 desta tese.

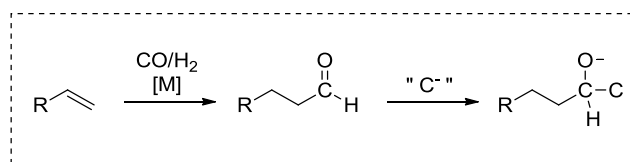


Esquema 1.24

1.3.3 Formação de ligações C-C a partir de Aldeídos na presença de Carbonos Nucleofílicos

De entre as reações sequenciais que envolvem hidroformilação, as que resultam na formação de uma nova ligação C-C são provavelmente as mais valiosas do ponto de vista sintético. A formação de múltiplas ligações C-C permite a construção de novos esqueletos de carbono usando materiais de partida baratos e de fácil obtenção. Neste contexto, a reação de hidroformilação é um processo muitíssimo interessante para ser incorporado em reações sequenciais que permitem a síntese de múltiplas ligações C-C, pois não só forma ela própria uma nova ligação carbono-carbono, mas também conduz à formação de aldeídos que podem servir como materiais de partida para inúmeras transformações subsequentes que conduzem à formação de novas ligações deste tipo. Vários tipos de adição carbono-carbono podem ocorrer através do aldeído ou do respetivo enol, ou ainda através dos intermediários alquilo e acilo presentes no ciclo catalítico da hidroformilação.

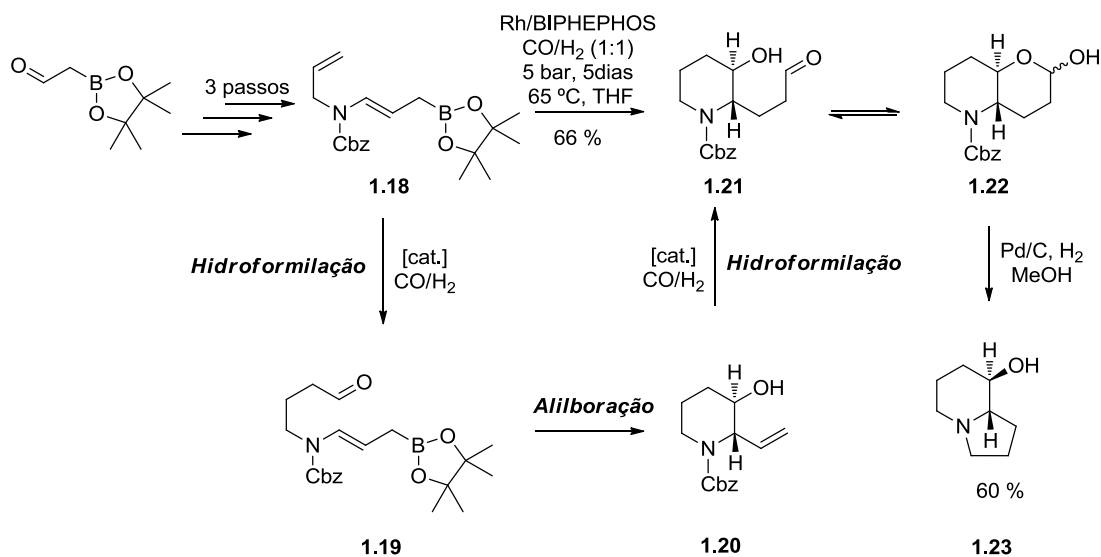
Estão descritas na literatura, várias reações sequenciais envolvendo hidroformilação com a formação adicional de ligações C-C *via* ataque nucleofílico ao carbono carbonílico dos aldeídos gerados *in situ*. Estes nucleófilos ou *pronucleófilos* não podem ser carbaníons reativos, uma vez que poderão dar lugar a reações indesejadas com o catalisador. Contudo, reagentes de Wittig estáveis, alilsilanos, alilboranos, arenos ou heteroarenos ricos em eletrões ou enolatos estabilizados são potenciais C-nucleófilos para reações sequenciais, que envolvem hidroformilação, como mostra o **Esquema 1.25**. [148-155]



Esquema 1.25

Um exemplo paradigmático permitiu sintetizar um derivado da 1,5-oxazadecalina **1.22** através da sequência tandem hidroformilação/alilboração/hidroformilação partindo do *N*-alil- γ -amidoalilboronato

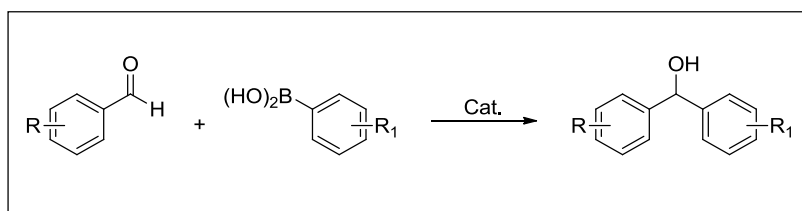
1.18.[154,155] Desta forma, o primeiro passo de hidroformilação gera regioselectivamente o aldeído linear **1.19**, no qual ocorre uma alilboração intramolecular diastereosseletiva, originando um derivado vinílico **1.20**. Na olefina resultante **1.20** ocorre novamente hidroformilação *n*-regioselectiva dando origem ao equilíbrio entre um δ -hidroxi aldeído **1.21** e um derivado da 1,5-oxazadecalina **1.22**. A remoção do grupo carboxibenzilo (Cbz) por redução proporcionou a obtenção de um derivado de indolizidina **1.23** num processo do tipo dominó que consiste numa hidrogenação, ciclização/formação de enamina e, finalmente, hidrogenação, **Esquema 1.26**.



Esquema 1.26

1.3.3.1 Reações Tandem Hidroformilação/Arilação

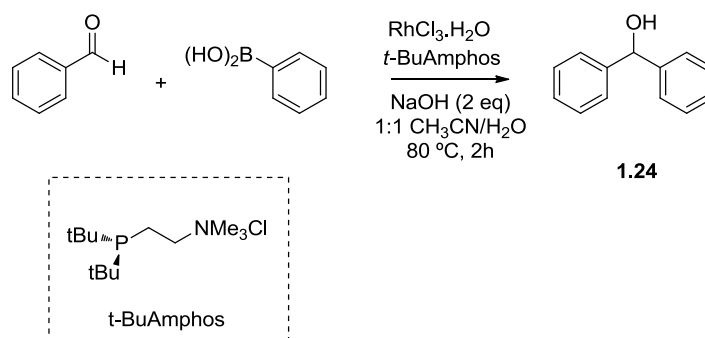
A reação de arilação de aldeídos envolve a formação de uma nova ligação C-C pela adição de ácidos arilborônicos (C-nucleófilos) ao carbono carbonílico originando álcoois arílicos, **Esquema 1.27**. Desde que primeiro exemplo de adição de ácidos arilborônicos a aldeídos catalisada por complexos de ródio foi descrito, em 1998, [156] diversos autores reportaram esta reação usando diferentes metais de transição como paládio, [157-161] níquel, [162-164] cobre, [165,166] ferro [165] e complexos de di-ródio.[167]



Esquema 1.27

Esta é atualmente uma reação de grande importância e elevado impacto, pois permite sintetizar diferentes famílias de álcoois arílicos, precursores muito relevantes em síntese química, mas também importantes componentes para a construção de moléculas com potencial atividade biológica.[162,165,168].

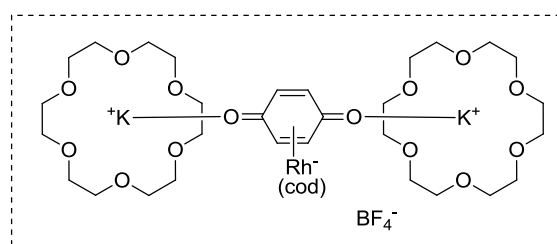
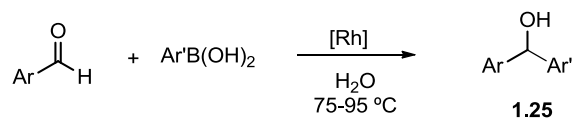
De entre as numerosas publicações acerca deste tópico na última década, [167-171] salienta-se o trabalho de Miyaura no qual foram usados diversos catalisadores Rh/fosfinas na arilação de aldeídos.[172] Neste trabalho foi avaliado o efeito da estrutura do ligando tendo a tri(*tert*-butil)fosfina conduzido, à temperatura ambiente, a rendimentos até 99 %. Shaughnessy e os seus colaboradores descreveram o primeiro exemplo eficiente de reutilização de um catalisador para a arilação de aldeídos aromáticos com ácidos aril- e alquenilborônicos.[173] O catalisador foi reutilizado nove vezes tendo o difenilmetanol **1.24** sido obtido com rendimentos compreendidos entre 74 e 90 %, **Esquema 1.28**. [173]



Esquema 1.28

Em 2005, Sweigart descreveu um exemplo paradigmático de um catalisador multifuncional de ródio-potássio para a reação de arilaldeídos com ácidos arilborônicos, **Esquema 1.29**. [174] No seu trabalho o autor constatou que o metal

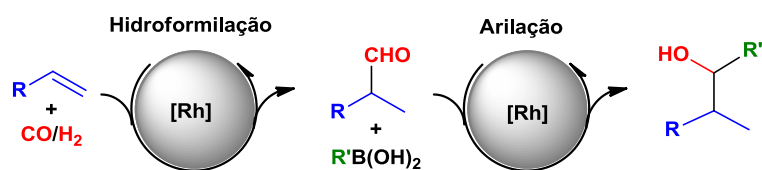
alcalino do complexo bimetálico ativa o aldeído, facilitando a transferência do grupo arilo proveniente do ácido borônico.



Esquema 1.29

Mais recentemente, Góis descreveu a arilação de aldeídos aromáticos e vinílicos com ácidos arilborônicos catalisada por complexos bimetálicos de di-ródio contendo um ou dois carbenos em posição axial tendo obtido rendimentos isolados dos correspondentes álcoois até 99 %.[167,175]

Tendo em conta a importância desta reação, o desenvolvimento de reações tandem hidroformilação/arilação é um tema enorme relevância, pois permitirá, partindo de simples olefinas, sintetizar álcoois arílicos com estruturas variadas, formando duas novas ligações C-C, **Esquema 1.30**.

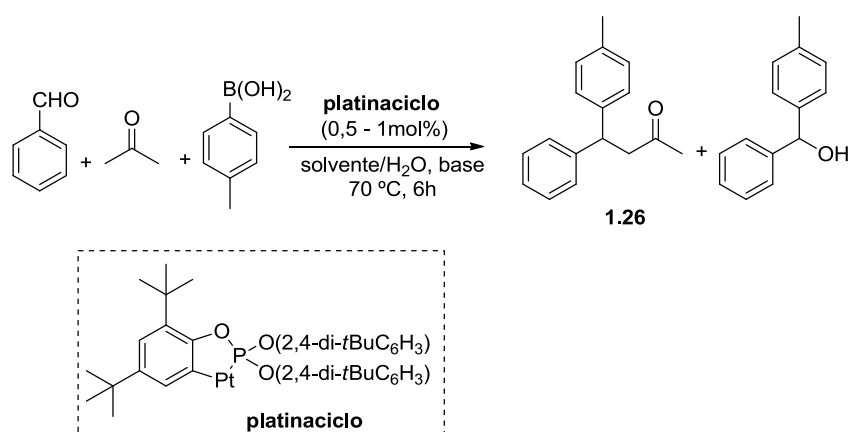


Esquema 1.30

Até ao momento em que os estudos desta dissertação foram iniciados, não existiam na literatura quaisquer exemplos de reações tandem de hidroformilação/arilação, o que essencialmente se prende com a dificuldade da escolha de condições de reação e catalisadores adequados para ambas os passos catalíticos. Adicionalmente, a hidroformilação conduz sempre à obtenção de aldeídos

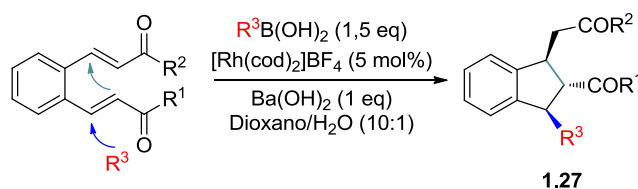
do tipo alquílico, que são menos reativos face aos aldeídos arílicos em reações de arilação.

Apesar de não existirem exemplos de processos sequenciais de hidroformilação/arilação, há contudo alguns estudos de reações tandem envolvendo arilação, [176,177] como é o caso do recente trabalho de Hu que descreve processos tandem de condensação aldólica entre aldeídos e cetonas, seguida de adição de ácidos arilborónicos, conduzindo à formação de cetonas β -arílicas **1.26**, **Esquema 1.31**. [178]



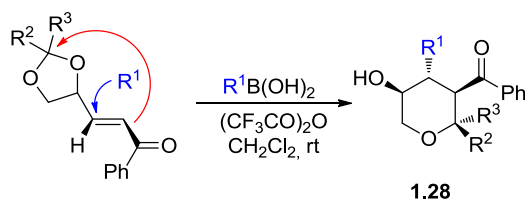
Esquema 1.31

Csáky descreveu uma sequência tandem de adição de ácidos borónicos catalisada por complexos de ródio seguida de uma reação de Michael intramolecular, **Esquema 1.32**. [179] A sequência proporcionou a síntese de indanos 1,2,3-trissubstituídos **1.27** com bons rendimentos (até 90 %) e elevada diastereosseletividade (até 98 %).



Esquema 1.32

O mesmo autor descreveu também uma reação tandem estereoselectiva que consistiu na adição conjugada de ácidos borónicos, sem a necessidade do uso de metal, seguida de uma abertura de anel intramolecular de um acetal cíclico levando à obtenção de tetrahidropiranos com elevada diastereosseletividade (até 98 %). [180]

**Esquema 1.33**

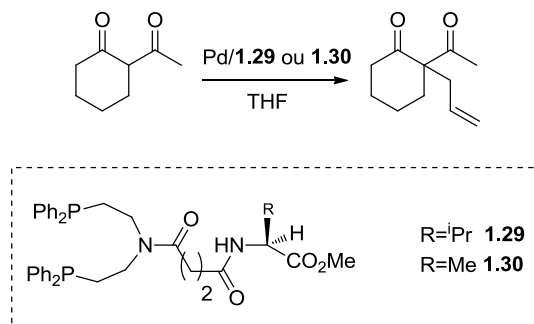
Na secção 2.4 do Capítulo 2 desta dissertação serão apresentados estudos pioneiros da reação tandem de hidroformilação/arilação usando diversos sistemas catalíticos. A metodologia será aplicada a diferentes olefinas arílicas e alquílicas com ácidos borónicos variados.

1.4 Catalisadores Bimetálicos

Os catalisadores metálicos convencionais são, em geral, constituídos por um único centro metálico modificado com ligandos adequados. Apesar dos enormes progressos que têm vindo a ser alcançados com este tipo de catalisadores, existem transformações que carecem ainda de métodos catalíticos eficientes, pelo que os catalisadores bimetálicos têm surgido como uma solução. Existem diversos tipos de complexos bimetálicos de entre quais podemos distinguir dois grupos principais: i) um dos centros metálicos realiza a reação desejada enquanto o segundo metal coopera com o primeiro facilitando a sua atividade; ii) o catalisador bimetálico realiza transformações orgânicas sequenciais, nas quais o primeiro passo ocorre no primeiro metal, originando intermediários que serão sujeitos à ação do segundo catalisador.

Este conceito é encontrado em muitos sistemas existentes na natureza, nos quais numerosas enzimas funcionam através de cooperações sinérgicas de dois ou mais locais ativos provenientes de cada enzima.[181] Os catalisadores bimetálicos podem utilizar diferentes tipos de metais, tais como metais alcalinos, metais de transição e lantanídeos diretamente complexados num ligando com pelo menos dois locais de coordenação.[182] A síntese de complexos bimetálicos que catalisam cooperativamente a mesma reação é um tópico bastante mais explorado do que o dos catalisadores desenhados para promoverem reações sequenciais.[183,184]

Em 1982, Kumada e os seus colaboradores descreveram a síntese dos ligandos **1.29** e **1.30**, para a alquilação alílica da 1,3-dicetona, **Esquema 1.34**, tendo observado que a presença de um segundo local de quelatação na posição apropriada da difosfina, melhorava significativamente a enantiosseletividade (52 % de *ee* com o ligando **1.29** vs 15 % de *ee* com o ligando **1.30**).[185]



Esquema 1.34

Desde este primeiro trabalho foram desenvolvidos diversos ligandos, capazes de formar complexos bimetálicos que catalisam cooperativamente a mesma reação. Ito *et al.*, sintetizaram um aza éter de crown contendo difosfinas que conduziu a elevadas enantiosseletividade na alquilação alílica da 1,3-dicetona ou de α -nitroésteres na presença de RbF e RbClO₄. [186,187] Em 1997, o grupo de Trost descreveu a síntese de uma difosfina contendo éteres glicólicos que coordenavam o contra-íon metálico do nucleófilo. [188] Estes catalisadores mostraram um aumento da velocidade da reação de alquilação alílica com vários nucleófilos metalados quando comparada com a reação com o ligando não substituído.

Diversos complexos bimetálicos para catálise cooperativa foram também desenvolvidos para a alquilação de aldeídos e cetonas usando os ligandos derivados de (-)-DAIB, de salen e de prolina tendo obtido conversões até 98 % e excessos enantioméricos entre 61 % e 99 %. [189,190] O grupo de Shibasaki tem sido pioneiro no desenvolvimento de vários catalisadores tendo preparado dois tipos de catalisadores derivados do BINOL, **Figura 1.5**. Nos seus catalisadores, um dos metais (lantânídeos, Al ou Ga) atua como ácido de Lewis para ativar o eletrófilo e o metal alcalino sob a forma de alcóxido funciona como base de Bronsted, **Figura 1.5**. Estes catalisadores herobimetálicos **1.31** e **1.32**, com diferentes combinações de metais, foram aplicados em inúmeras transformações catalíticas. [191-197]

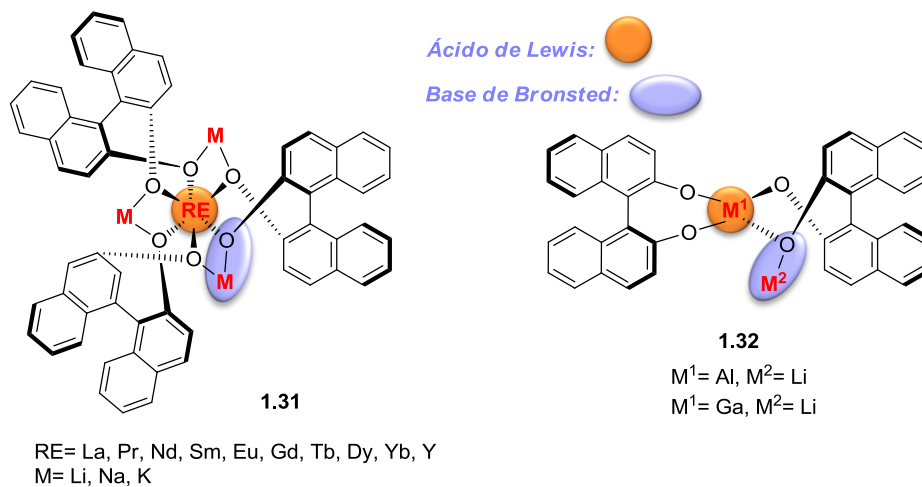
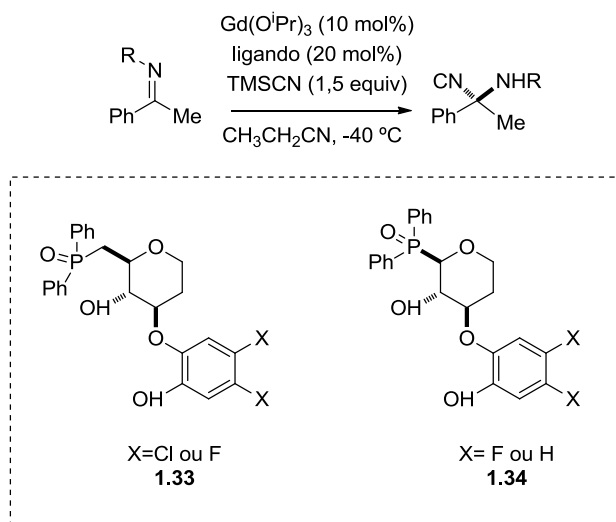


Figura 1.5

A adição de cianeto a iminas é uma reação extremamente útil devido à versatilidade dos produtos que dela resultam. Shibasaki e os seus colaboradores desenvolveram os complexos de gadolínio FujiCAPO e GluCAPO capazes de catalisar a reação de Strecker assimétrica tendo obtido excessos enantioméricos até 96 %, **Esquema 1.35**. [198]

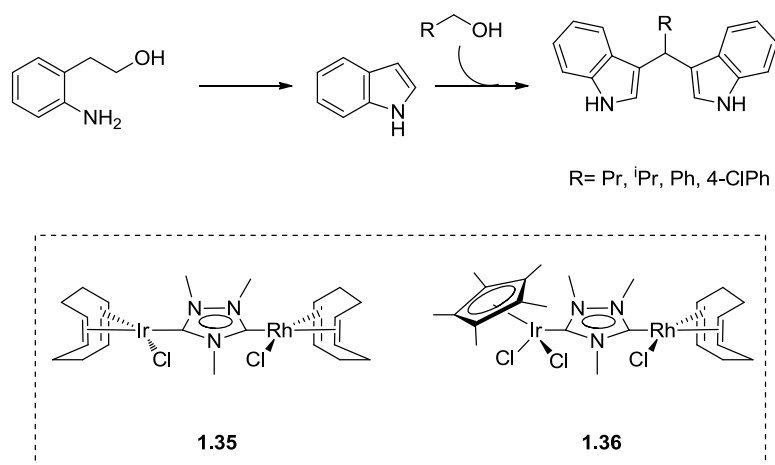


Esquema 1.35

Estes catalisadores foram também usados em reações de cianossililação de cetonas e de abertura de anel de *meso*-aziridinas com TMSCN e TMSN₃. [199-204]

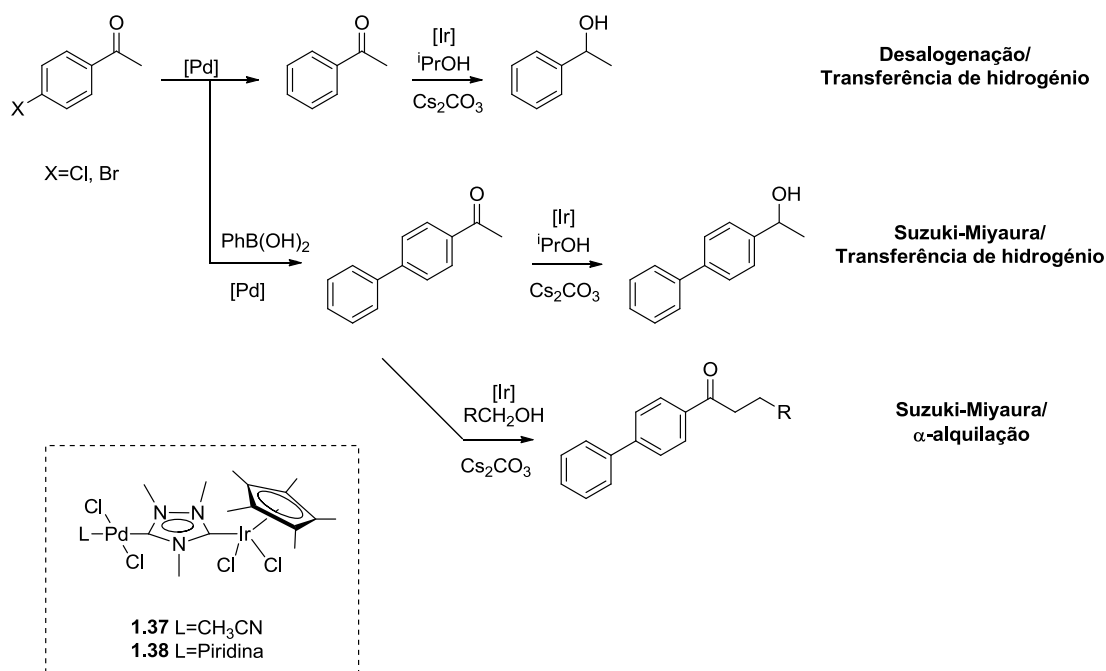
Trost desenvolveu também um complexo dinuclear de zinco que conduziu a elevadas enantiosseletividades em diversas reações como aldol, Friedel-Crafts e desimetriação, entre outras. [205-208] Em 2010, Shibata sintetizou um catalisador de cobre para a adição de reagentes organozinco a enonas usando um ligando do tipo fosfina derivado do BINOL tendo obtido excessos enantioméricos até 98 %. [209] Os ligandos do tipo base de Schiff têm também vindo a ser explorados na construção de catalisadores bimetálicos de Co-Zn, Ni-Cs, Cu-Sm, Ni-Ni, Co-Co e Mn-Mn aplicados com sucesso nas mais diversas reações. [210-216] Mais recentemente, Shibasaki utilizou um catalisador bimetálico de Nd-Na modificado com um ligando derivado de amida para a reação de nitro aldol tendo obtido rendimentos até 85 % e enantiosseletividades até 53 %. [217] Finalmente, Peters e Jautz promoveram a síntese de um complexo bispaladociclo que foi, posteriormente, aplicado na reação de adição de Michael de cianoacetatos a vinilcetonas. [218]

Como referido anteriormente, a síntese de complexos bimetálicos cujos centros metálicos realizam transformações orgânicas sequenciais é um tópico menos explorado, muito devido à incompatibilidade das condições reacionais das diversas transformações. [219] Ainda assim, encontram-se na literatura alguns exemplos representativos desta classe de catalisadores. Devido à sua estabilidade, a maioria dos complexos heterobimetálicos descritos são espécies de Ir-Rh modificados com NHCs como os complexos **1.35** e **1.36**, **Esquema 1.36**. [220] Estes dois catalisadores foram aplicados na ciclização oxidativa do álcool 2-(2-aminofenil)etanol, catalisada por Rh(I), seguida pela alquilação catalisada por Ir(III), do indol resultante, com vários álcoois primários, **Esquema 1.36**. [220]



Esquema 1.36

De forma a obter catalisadores bimetálicos capazes de mediar duas transformações fundamentalmente diferentes, foram sintetizados complexos Pd-Ir **1.37** e **1.38**, Esquema 1.37.[221,222]



Esquema 1.37

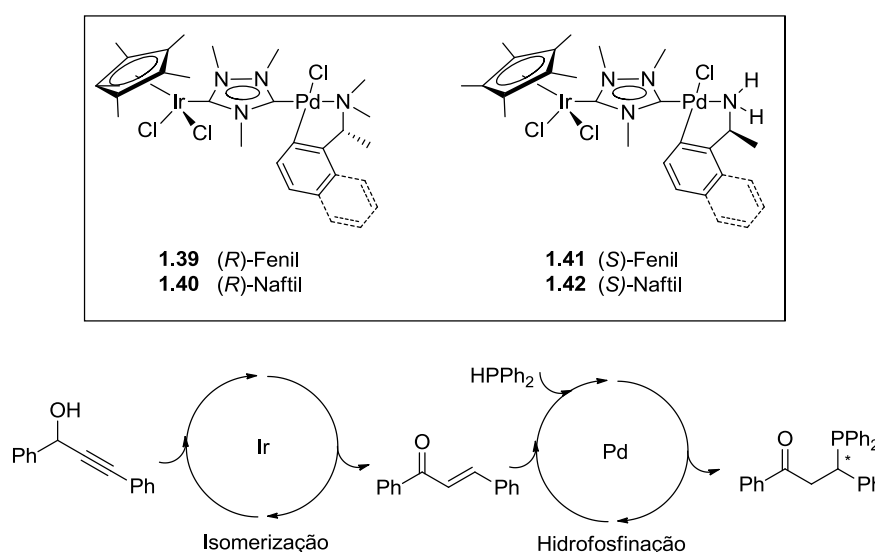
Estes complexos **1.37** e **1.38** foram aplicados em processos tandem de desalogenação/transferência de hidrogénio, dos quais se obtiveram excelentes rendimentos na produção de 1-fenil-etanol, acoplamento de Suzuki-

Miyaura/transfêrencia de hidrogênio, que deram origem a álcoois secundários, e acoplamento de Suzuki-Miyaura/ α -alquilação produzindo binafil-cetonas alquiladas, **Esquema 1.37**. [221,222] Peris utilizou também os complexos de Ir/Pd **1.37** e **1.38** na síntese de iminas por reação de nitroarenos com álcoois primários, num processo tandem de dois passos. [223]

Catalisadores heterobimetálicos de Ir/Pt foram desenvolvidos por Yamaguchi para processos tandem que combinam três reações consecutivas: i) ciclização oxidativa de um aminoálcool para formar um indol, ii) hidroalcoilação intramolecular dando origem a um éter enólico e iii) adição do indol à dupla ligação do éter enólico. [224-226]

A combinação de Ru e Pd num único catalisador permite o acesso a uma grande variedade de reações catalíticas que podem ser combinadas em processos tandem sofisticados. Complexos bimetálicos de Ru-Pd foram aplicados em reações de hidrodeflurinação de diversos fluoarenos e trifluorometiltoluenos. [227,228]

Com o intuito de obter uma versão quiral destes catalisadores heterobimetálicos Peris sintetizou os complexos **1.39-1.42**. Estes complexos foram, posteriormente, utilizados numa sequência tandem de dois passos de isomerização e hidrofosfinação assimétrica, **Esquema 1.38**. Apesar dos baixos excessos enantioméricos obtidos (até 17% *ee*) este é o primeiro, e único, exemplo de síntese de catalisadores heterobimetálicos quirais. [229]



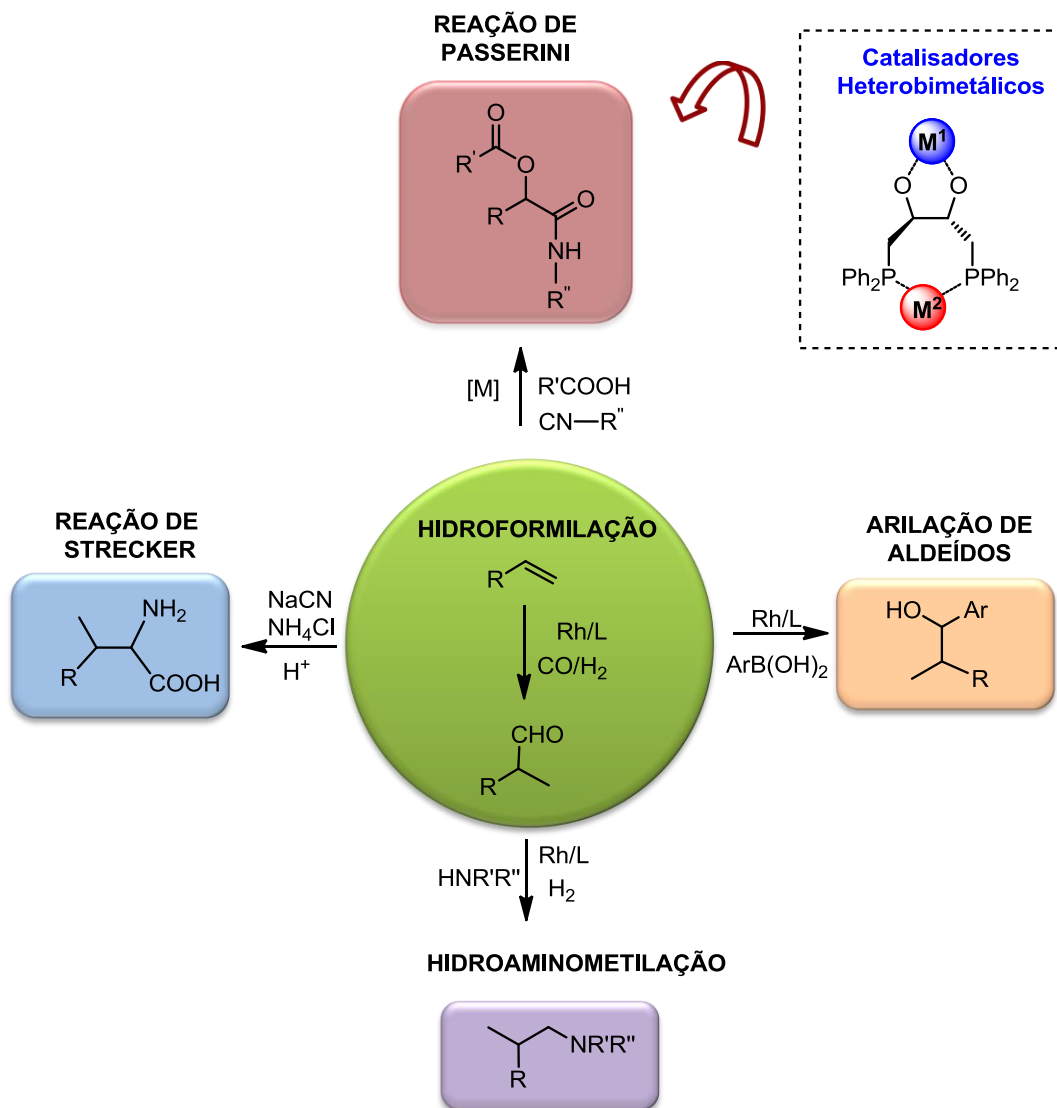
Esquema 1.38

No Capítulo 3 desta tese serão apresentados estudos de síntese de catalisadores heterobimetálicos, de ródio e boro, titânio ou alumínio, derivados da (*S,S*)-DIOP-diol que serão depois aplicados na reação sequencial de hidroformilação/Passerini.

1.5 Perspetivas e Objetivos do Trabalho

Reações químicas que geram novas ligações C-C por incorporação de matérias-primas baratas e abundantes contendo carbono, como monóxido de carbono, em moléculas orgânicas estão entre as transformações mais relevantes da química orgânica. Adicionalmente, o desenvolvimento de metodologias que permitam a síntese de moléculas complexas no mínimo de passos sintéticos isolados, partindo de precursores simples, é um dos principais desafios da investigação química corrente. Neste contexto reações sequenciais envolvendo hidroformilação são extremamente atrativas, uma vez que os aldeídos podem ser convertidos numa grande variedade de compostos. Além disso, as reações sequenciais apresentam enormes vantagens do ponto de vista económico e ambiental.

Assim, o propósito deste trabalho é o desenvolvimento de processos sequenciais tandem hidroformilação/arilação e hidroaminometilação e dominó hidroformilação/Strecker que conduzam à obtenção de produtos de valor acrescentado como são o caso dos álcoois secundários, aminas e aminoácidos. Pretende-se também desenvolver catalisadores heterobimetálicos cujos centros metálicos catalisem sequencialmente a reação de hidroformilação/Passerini dando origem a α -aciloxiamidas altamente funcionalizadas. O resumo esquemático do trabalho desenvolvido nesta tese está ilustrado no **Esquema 1.39**.



Esquema 1.39

1.6 Referências

- [1] A. Bruggink, R. Schoevaart, T. Kieboom, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 622.
- [2] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134.
- [3] Reviews selecionados sobre reações cascada: (a) L.-Q. Lu, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1278. (b) I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5250. (c) A. Padwa, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6864. A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6421. (d) B. Crone, S. F. Kirsch, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3514. (e) A. J. McCarroll, J. C. Walton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224. (f) K. K. Wang, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 207. (g) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223. (h) M. Malacria, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289.
- [4] (a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**, pp. 672. Reviews selecionados sobre reações dómino: (b) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314. (c) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570. (d) L. Tietze, T. Kinzel, C. C. Brazel, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 367. (e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619. (f) A. D. Meijere, P. V. Zezschwitz, S. Brase, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413. (g) S. F. Mayer, W. Kroutil, K. Faber, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 332. (h) S.-I. Ikeda, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 511. (i) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- [5] Reviews selecionados sobre reações tandem: a) M. Vilches-Herrera, L. Domke, Armin Börner *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1706.; (b) J. Zhou, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422; (c) V. Jeena, R. S. Robinson *RSC Adv.* **2014**, *4*, 40720; (d) J. L. G. Ruano, V. Marcos, J. A. Suanzes, L. Marzo, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6576.
- [6] (a) C. M. Marson, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7712. (b) L. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492. (c) T. Skrydstrup, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 345. (d) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307. (e) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131.
- [7] (a) I. T. Horvath, P. T. Anastas, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2169. (b) J. L. Tucker, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 315.
- [8] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365.
- [9] C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis* **2007**, *1*, 1.
- [10] L. Brown (Ed.) *The New Shorter Oxford English Dictionary*, Clarendon Press, Oxford, **1993**.
- [11] D. Hesse, in: B. Cornils, W.A. Herrmann (Eds.), *Appl. Homog. Catal.*, vol. 2, Wiley, Weinheim, **2002**, pp. 762.
- [12] W. B. Motherwell, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 135.
- [13] R. Grigg, V. Sridharan, M. York, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4139.
- [14] R. Grigg, M. York, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7255.
- [15] M. Ahmed, A. M. Seayad, R. Jackstell, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10311.

- [16] A. E. Sutton, B. A. Seigal, D. F. Finnegan, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390.
- [17] H. W. Bohnen, B. Cornils, *Adv. Catal.*, **2002**, *47*, 1.
- [18] M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *104*, 17.
- [19] B. Cornils, W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2144.
- [20] B. Cornils, W. A. Herrmann (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* **1996**, Wiley-VCH, Weinheim.
- [21] P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver, *Rhodium-Catalyzed Hydroformylation* **2000**, Kluwer, Dordrecht.
- [22] B. Cornils, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *143*, 1.
- [23] O. Roelen (Ruhchemie AG), German Patent 849548, **1938**.
- [24] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [25] B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.
- [26] K. R. Hornberger, C. L. Hamblett, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12894.
- [27] B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1519.
- [28] S. D. Dreher, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 341.
- [29] P. Liu, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772.
- [30] B. Breit, S. K. Zahn, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4870.
- [31] S. M. Weinreb, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 59.
- [32] S. Gladiali, J. C. Bayon, C. Claver, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1453.
- [33] P. Eilbracht, In: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer (eds) *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), vol E 21c. Thieme, Stuttgart, **1995**, pp. 2488.
- [34] F. Agbossou, J. F. Carpentier, A. Mortreux A, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485.
- [35] B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, 1.
- [36] B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 264.
- [37] S. Patai, *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Wiley, New York, **1970**.
- [38] J. Falbe, *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), vol E3. Thieme, Stuttgart, **1983**.
- [39] P. Eilbracht, L. Bärfacker, C. Buss, C. Hollmann, B. E. Kitsos-Rzychon, C. L. Kranemann, T. Rische, R. Roggenbuck, A. Schmidt, L. Baerfacker, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329.
- [40] A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *New Synthetic Applications of Tandem Reactions under Hydroformylation Conditions*, In: M. Beller, C. Bolm (eds.) *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*. Wiley, Weinheim, **2004**.
- [41] P. Eilbracht, A. M. Schmidt, *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *18*, 65.

- [42] A. Behr, A. J. Vorholt, K. A. Ostrowski, T. Seidensticker, *Green Chem.* **2014**, *16*, 982.
- [43] D. Evans, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3133.
- [44] Y. S. Uh, A. Boyd, V. R. Little, P. G. Jessop, K. D. Hesp, J. Cipot-Wechsler, M. Stradiotto, R. McDonald, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1869.
- [45] A. C. da Silva, K. C. B. de Oliveira, E. V. Gusevskaya, E. N. dos Santos, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *179*, 133-141.
- [46] R. Lazzaroni, P. Pertici, S. Bertozzi, G. Fabrizi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1990**, *58*, 75.
- [47] W. Z. Chen, S. J. Liao, Y. Xu, *Heteroat. Chem.* **1992**, *3*, 539.
- [48] J. P. Genet, *Actualite Chimique* **1996**, 36.
- [49] P. W. N. M. van Leeuwen, C. F. Roobeek, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 343.
- [50] T. Jongsma, G. Challa, P. W. N. M. van Leeuwen, C. F. Roobeek, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *421*, 121.
- [51] (a) D. Evans, G. Yagupsky, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 2660. (b) C. K. Brown, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2753.
- [52] A. R. Sanger, *J. Mol. Catal.* **1977/8**, *3*, 221. (b) A. R. Sanger, L. R. Schallig, *J. Mol. Catal. A: Chem* **1977/8**, *3*, 101.
- [53] C. U. Pittman Jr., A. Hirao, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 640.
- [54] O. R. Hughes, J. D. Unruh, *J. Mol. Catal. A: Chem* **1981**, *12*, 71.
- [55] (a) T. J. Devon, G. W. Phillips, T. A. Puckette, J. L. Stavinoha, J. J. Vanderbilt, (to Texas Eastman) U.S. Patent 4694109, **1987**; Chem. Abstr. **1988**, *108*, 7890.
- [56] M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081.
- [57] L. A. van der Veen, P. H. Keeven, G. C. Schoemaker, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, *Organometallics* **2000**, *19*, 872.
- [58] P. C. J. Kamer, P. W. N. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 895.
- [59] P. E. Goudriaan, P. W. N. M. van Leeuwen, M. N. Birkholz, J. N. H. Reek, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *19*, 2939.
- [60] F. Glorius (Eds), *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, *Topics in Organometallic Chemistry – Topics in Organometallic Chemistry*, 21, Berlin, **2007**.
- [61] S. P. Nolan (Eds), *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [62] A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Multiple Carbon-Carbon Bond Formations under Hydroformylation Conditions*, In: M. Beller, C. Bolm (eds.) *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*. Wiley, Weinheim, **2004**.
- [63] D. Crozet, M. Urrutigoty, P. Kalck, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1102.
- [64] S. Raoufmoghaddam, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7179.

- [65] D. J. Bergmann, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. F. Patti, *Chem. Commun.* **1999**, 1279.
- [66] D. J. Bergmann, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. F. Patti, *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 1131.
- [67] D. J. Bergmann, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. F. Patti, D. Saylik, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5597.
- [68] E. M. Campi, W. R., Q. J. McCubbin, A. E. Trnacek, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1061.
- [69] E. N. Campi, W. R. Jackson, A. E. Trnacek, *Aust. J. Chem.* **1994**, *50*, 1031.
- [70] Y. Dong, C. A. Busacca, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6464.
- [71] E. Ucciani, A. J. Bonfand, *Chem. Soc., Chem Commun.* **1981**, 82.
- [72] I. Ojima, E. S. Vidal, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7999.
- [73] I. Ojima, M. Tzamarioudaki, M. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7078.
- [74] E. Teoh, E. M. Campi, W. R. Jackson, *Chem. Commun.* **2002**, 978.
- [75] E. Teoh, E. M. Campi, W. R. N. Jackson, A. J. Robinson, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 387.
- [76] D. Crozet, C. E. Kefalidis, M. Urrutigoity, L. Maron, P. Kalck, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 435.
- [77] S. R. Khan, B. M. Bhanage, *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 711.
- [78] S. K. Li, K. X. Huang, J. W. Zhang, W. J. Wu, X. M. Zhang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3078.
- [79] L. P. Wu, I. Fleischer, R. Jackstell, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3989.
- [80] E. Teoh, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 63.
- [81] W. Reppe, *Experientia* **1949**, *5*, 93.
- [82] W. Reppe, H. Vetter, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *582*, 133.
- [83] T. Baig, P. Kalck, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1373.
- [84] T. Baig, J. Molinier, P. Kalck, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 219.
- [85] B. Breit, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5163.
- [86] J. J. Brunet, D. Neibecker, F. Agbossou, R. S. Srivastava, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1994**, *87*, 223.
- [87] A. F. M. Iqbal, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1440.
- [88] F. Jachimowicz, J. W. Raksis, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 445.
- [89] K. Murata, A. Matsuda, T. Masuda, *J. Mol. Catal.* **1984**, *23*, 121.
- [90] S. Toros, I. Gemespecsi, B. Heil, S. Maho, Z. Tuba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 858.
- [91] C. Botteghi, L. Cazzolato, M. Marchetti, S. Paganelli, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6612.

-
- [92] T. Rische, P. Eilbracht, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1915.
- [93] T. Rische, K. S. Muller, P. Eilbracht, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9801.
- [94] C. Botteghi, T. Corrias, M. Marchetti, S. Paganelli, O. Piccolo, *Org. Proc. Res. Develop.* **2002**, *6*, 379.
- [95] M. Donsbach, P. Eilbracht, C. Buss, C. Mersh, DE10033016A1, **2000**.
- [96] M. Ahmed, C. Buch, L. Routaboul, R. Jackstell, H. Klein, A. Spannenberg, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1594.
- [97] J. R. Briggs, J. Klosin, G. T. Whiteker, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4795.
- [98] C. L. Kraneman, B. Costisella, P. Eilbracht, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7773.
- [99] C. L. Kraneman, P. Eilbracht, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2367.
- [100] G. Angelovski, P. Eilbracht, *Tetrahedron* **2003**, *41*, 8265.
- [101] G. Angelovski, B. Costisella, B. Kolaric, M. Engelhard, P. Eilbracht, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5290.
- [102] K. Koç, P. Eilbracht, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8465.
- [103] A. Behr, A. Westfechtel, *Chem. Ing. Tech.* **2007**, *79*, 621.
- [104] A. Behr, M. Fiene, C. Buss, P. Eilbracht, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2000**, *102*, 467.
- [105] C. Buch, R. Jackstell, D. Buhning, M. Beller, *Chem. Ing. Tech.* **2007**, *79*, 434.
- [106] E. Nagy, B. Heil, S. Toros, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 101.
- [107] C. S. Graebin, V. L. Eifler-Lima, R. G. Rosa, *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1066.
- [108] K. S. Muller, F. Koç, S. Ricken, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 826.
- [109] A. M. Seayad, K. Selvakumar, M. Ahmed, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1679.
- [110] T. O. Vieira, H. Alper, *Chem. Commun.* **2007**, 2710.
- [111] T. O. Vieira, H. Alper, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 485.
- [112] M. Ahmed, R. P. J. Bronger, R. Jackstell, P. C. L. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8979.
- [113] G. D. Liu, K. X. Huang, C. X. Cai, B. N. Cao, M. X. Chang, W. J. Wu, X. M. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14559.
- [114] G. D. Liu, K. X. Huang, B. N. Cao, M. X. Chang, S. K. Li, S. C. Yu, L. Zhou, W. J. Wu, X. M. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 102.
- [115] S. K. Li, K. X. Huang, J. W. Zhang, W. J. Wu, X. M. Zhang, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1036.
- [116] B. Hamers, E. Kocius-Morizet, C. Muller, D. Vogt, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 103.
- [117] J. J. Kim, H. Alper, *Chem. Commun.* **2005**, 3061.
- [118] Y. Y. Wang, M. M. Luo, Q. Lin, H. Chen, X. J. Li, *Green Chem.* **2006**, *8*, 545.

-
- [119] Y. Y. Wang, J. H. Chen, M. M. Luo, H. Chen, Q. Lin, X. J. Li, *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 979.
- [120] B. Hamers, P. S. Baeuerlein, C. Muller, D. Vogt, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 332.
- [121] A. Behr, M. Becker, S. Reyer, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2438.
- [122] L. Routaboul, C. Buch, H. Klein, R. Jackstell, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7401.
- [123] E. Teuma, M. Loy, C. Le Berre, M. Etienne, J. C. Daran, P. Kalck, *Organometallics* **2003**, *22*, 5261.
- [124] I. D. Kostas, *J. Chem. Res.* **1999**, 630.
- [125] I. D. Kostas, C. G. Screttas, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 1.
- [126] A. S. Veige, *Polyhedron*, **2008**, *27*, 3177.
- [127] A. Seayad, M. Ahmed, H. Klein, R. Jackstell, T. Gross, M. Beller, *Science* **2002**, *297*, 1676.
- [128] J. F. Hartwig, *Science* **2002**, *297*, 1653.
- [129] E. I. Du Pont, *US Patent*, 2497310, **1950**.
- [130] H. Klein, R. Jackstell, M. Kant, A. Martin, M. Beller, *Chem. Eng. Technol.* **2007**, *30*, 721.
- [131] B. Zimmermann, J. Herwig, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2372.
- [132] J. F. Knifton, J. J. Lin, *J. Mol. Catal. A:Chem.* **1993**, *81*, 27.
- [133] A. Strecker, *Annalen der Chemie und Pharmazie* **1850**, *75*, 27.
- [134] J. Jones (Ed.) *Amino Acid and Peptide Synthesis*; Oxford University Press, Oxford, **2002**.
- [135] R. J. Block, *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 501.
- [136] D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359.
- [137] S. Harusawa, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4663.
- [138] S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.
- [139] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.
- [140] S. Nakamura, N. Sato, M. Sugimoto, T. Toru, *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 1513.
- [141] B. A. B. Prasad, A. Bisai, V. K Singh, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9565.
- [142] P. Clapes, M. R. Infante, *Biocatal. Biotransform.* **2002**, *20*, 215.
- [143] S. H. Burstein, J. K. Adams, H. B. Bradshaw, C. Fraioli, R. G. Rossetti, R. A. Salmonsén, J. W. Shaw, J. M. Walker, R. E. Zipkin, R. B. Zurier, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3345.
- [144] I. Toth, P. Simerska, Y. Fujita, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2008**, *14*, 333.

- [145] R. Caccetta, J. T. Blanchfield, J. Harrison, I. Toth, H. A. E. Benson, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2006**, *12*, 327.
- [146] R. Pignatello, V. Panto, S. Salmaso, S. Bersari, V. Pistara, V. Kepe, J. R. Barrio, G. Puglisi, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 349.
- [147] M. A. Subhani, K. S. Muller, F. Koç, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4000.
- [148] B. Breit, S. K. Zahn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1022; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 969.
- [149] L. Bärfacker, Thesis of Dortmund University, **1999**.
- [150] G. Dessole, M. Marchetti M, M. J. Taddei, *Comb. Chem.* **2003**, *5*, 198.
- [151] R. Settambolo, S. Savi, A. Caiazzo, R. Lazzaroni, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *601*, 320.
- [152] R. Settambolo, A. Caiazzo, R. Lazzaroni, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4045.
- [153] R. W. Hoffmann, J. Kruüger, D. Brückner, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 102.
- [154] R. W. Hoffmann, D. Brückner, V. J. Gerusz, *Heterocycles* **2000**, *52*, 121.
- [155] R. W. Hoffmann, D. Brückner, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 369.
- [156] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
- [157] C. Qin, H. Wu, J. Cheng, X.a. Chen, M. Liu, W. Zhang, W. Su, J. Ding, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4102.
- [158] T. Yamamoto, T. Ohta, Y. Ito, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4153.
- [159] S. Lin, X. Lu, *J. Org. Chem* **2007**, *72*, 9757.
- [160] M. Kuriyama, R. Shimazawa, R. Shirai, *J. Org. Chem* **2008**, *73*, 1579.
- [161] A. Yu, B. Cheng, Y. Wu, J. Li, K. Wei, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5405.
- [162] L. Zhou, X. Du, R. He, Z. Ci, M. Bao, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 406.
- [163] J. Bouffard, K. Itami, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4410.
- [164] G. Takahashi, E. Shirakawa, T. Tsuchimoto, Y. Kawakami, *Chem. Commun.* **2005**, 1459.
- [165] H. Zheng, Q. Zhang, J. Chen, M. Liu, S. Cheng, J. Ding, H. Wu, W. Su, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 943.
- [166] T. Zou, S.-S. Pi, J.-H. Li, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 453.
- [167] A. F. Trindade, P. M. P. Gois, L. F. Veiros, V. André, M. T. Duarte, C. A. M. Afonso, S. Caddick, F. G. N. Cloke, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4076.
- [168] W. Chen, M. Baghbanzadeh, C.O. Kappe, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1677.
- [169] Y. He, Chun Cai, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12319.
- [170] H.-F. Duan, J.-H. Xie, W.-J. Shi, Q. Zhang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1479.

- [171] T. Nishimura, H. Kumamoto, M. Nagaosa, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2009**, 5713.
- [172] M. Ueda, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450.
- [173] R. Huang, K. Shaughnessy, *Chem. Commun.* **2005**, 4484.
- [174] S. U. Son, S. B. Kim, J. A. Reingold, G. B. Carpenter, D. A. Sweigart, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12238.
- [175] P. M. P. Gois, A. F. Trindade, L. F. Veiros, V. André, M. T. Duarte, C. A. M. Afonso, S. Caddick, F. G. N. Cloke *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 5750.
- [176] G. Mora, S. Darses, J.-P. Genet, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1180.
- [177] Y. Yang, A. R. Martin, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1757.
- [178] Y.-X. Liao, Q.-S. Hu, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5897.
- [179] C. Navarro, A. G. Csáký, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 217.
- [180] S. Roscales, A. G. Csáký, *Org. Lett.* **2012**, *10*, 1187.
- [181] E. K. van den Beuken, L. Feringa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12985.
- [182] M. H. Pérez-Temprano, J. A. Casares, P. Espinet, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1864.
- [183] J. Park, S. Hong, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6931.
- [184] J. M. Lee, Y. Na, H. Han, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302.
- [185] T. Hayashi, K. Kanehira, H. Tsuchiya, M. Kumada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1162.
- [186] S. Sawamura, H. Nagata, H. Sakamoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2586.
- [187] S. Sawamura, Y. Nakayama, W.-M. Tang, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9090.
- [188] B. M. Trost, R. Radinov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5962.
- [189] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
- [190] K. Funabashi, M. Jachmann, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489.
- [191] H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418.
- [192] H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194.
- [193] K.-I. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3504.
- [194] Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871.
- [195] N. Yamagiwa, H. Qin, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13419.

- [196] T. Iida, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4783.
- [197] T. Arai, H. Sasai, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 441.
- [198] S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634.
- [199] K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908.
- [200] T. Mita, I. Fujimori, R. Wada, J. Wen, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11252.
- [201] Y. Fukuta, T. Mita, N. Fukuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312.
- [202] N. Kato, T. Mita, M. Kanai, B. Therrien, M. Kawano, K. Yamaguchi, H. Danjo, Y. Sei, A. Sato, S. Furusho, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6768.
- [203] I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, S. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16438.
- [204] Y. Tanaka, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6072.
- [205] B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003.
- [206] B. M. Trost, T. Mino, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2410.
- [207] B. M. Trost, A. H. Weiss, A. J. Von Wangelin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8.
- [208] B. M. Trost, C. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438.
- [209] K. Endo, M. Ogawa, T. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2410.
- [210] F. Keller, A. J. Rippert, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 125.
- [211] E. F. DiMauro, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1641.
- [212] S. Handa, V. Gnanadesikan, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900.
- [213] S. Handa, K. Nagawa, Y. Sohtome, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3230.
- [214] Z. Chen, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170.
- [215] Y. Kato, M. Furutachi, Z. Chen, H. Mitsunuma, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9168.
- [216] Z. Chen, M. Furutachi, Y. Kato, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2218.
- [217] T. Nitabaru, A. Nojiri, M. Kobayashi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860.
- [218] S. Jautze, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9284.
- [219] J. A. Mata, F. Ekkerhardt Hahn, E. Peris, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1723.
- [220] A. Zanardi, Rosa Corberán, J. A. Mata, E. Peris, *Organometallics* **2008**, *27*, 3570.

- [221] S. Gonell, M. Poyatos, J. A. Mata, E. Peris, *Organometallics* **2012**, *31*, 5606.
- [222] J. A. Mata, E. Peris, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14531.
- [223] A. Zanardi, J. A. Mata, E. Peris, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10502.
- [224] K. Fujita, K. Yamamoto, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2691.
- [225] S. Bhuvaneswari, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8285.
- [226] A. Zanardi, J. A. Mata, E. Peris, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13109.
- [227] (a) T. Braun, F. Wehmeier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 613; (b) K. Uneyama, *Organofluorine Chemistry Blackwell*, Oxford, **2006**; (c) H. Torrens, *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, *249*, 1957; (d) V. V. Grushin, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 160; (e) H. Amii, K. Uneyama, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119.
- [228] S. Sabater, J. A. Mata, E. Peris, *Nature Communications*, **2013**, DOI: 10.1038/ncomms3553.
- [229] S. Sabater, J. A. Mata, E. Peris, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *27*, 4764.

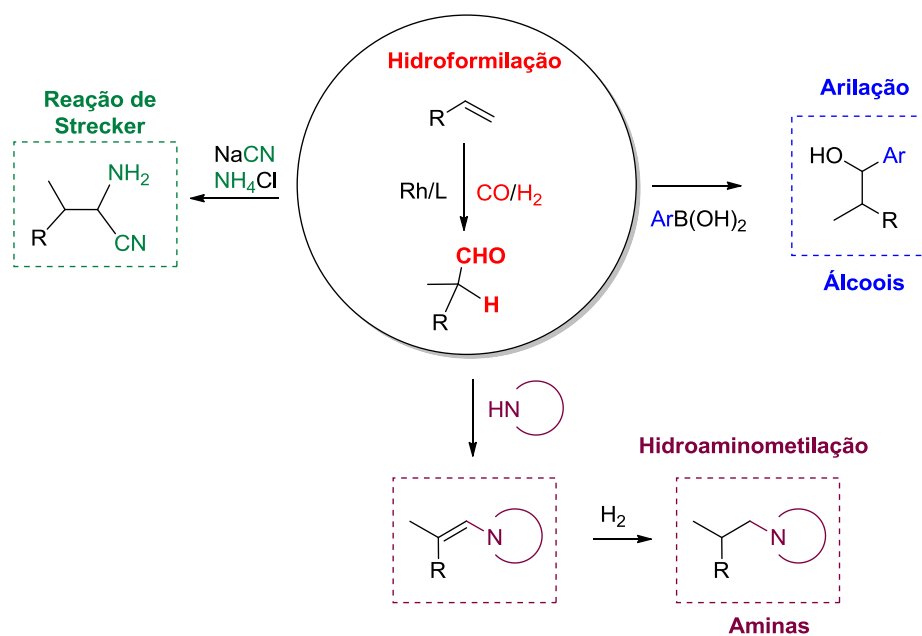
Capítulo 2

Aplicações Sintéticas de Reações Sequenciais envolvendo Hidroformilação

2.1 Introdução

Ao longo das últimas décadas, o desenvolvimento de transformações sequenciais seletivas tem vindo a revolucionar a síntese de novas moléculas orgânicas. Estes processos apresentam diversas vantagens relativamente aos processos tradicionais do ponto de vista económico e ambiental uma vez que permitem aumentar a complexidade de moléculas partindo de matérias-primas simples e reduzir a quantidade de reagentes, solventes e energia necessária, com consequente diminuição do custo e esforço sintético.[1] Deste ponto de vista, a hidroformilação de olefinas é uma excelente metodologia para ser integrada em reações de múltiplos passos, pois para além de formar uma nova ligação C-C, envolvendo um processo com 100 % de economia atómica, permite obter aldeídos que podem ser submetidos *in situ* a diversas reações sequenciais, conduzindo à obtenção de diferentes famílias de compostos com grupos funcionais diversos.[2]

Neste capítulo apresentam-se os estudos de otimização da reação de hidroformilação catalítica de diferentes tipos de olefinas (vinil-aromáticas, alquílicas terminais e alquílicas internas) cujos aldeídos foram subsequentemente usados como substratos nos processos catalíticos sequenciais. Estes estudos, em conjunto com a otimização das reações seguintes, permitiram selecionar os sistemas catalíticos mais ativos e seletivos para as reações sequenciais de hidroformilação/arilação, hidroformilação/Strecker e hidroformilação/aminação redutiva cujos resultados e discussão serão apresentados em seguida, **Esquema 2.1**.

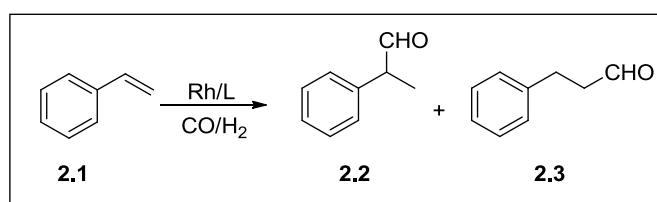


Esquema 2.1

2.2. Otimização da Reação de Hidroformilação de Olefinas

- **Vinil-Aromáticos**

Atendendo ao nosso interesse em obter produtos de valor acrescentado através de reações sequenciais que envolvem a hidroformilação de olefinas arílicas (apresentadas no ponto 2.3 deste Capítulo) era essencial encontrar sistemas catalíticos e condições de reação que, no passo de hidroformilação, conduzissem à formação praticamente exclusiva do aldeído ramificado. De entre os compostos vinil-aromáticos, o estireno é o mais amplamente estudado e, por isso, o nosso trabalho foi também iniciado usando este substrato como modelo. A hidroformilação do estireno **2.1** pode originar os aldeídos ramificado **2.2** e linear **2.3**, em resultado da inserção do grupo formilo em cada um dos carbonos da olefina, **Esquema 2.2**.



Esquema 2.2

Numa experiência tipo, a quantidade apropriada do precursor de ródio Rh(acac)CO₂ e da fosfina selecionada, foram colocados no interior de um Schlenk, aos quais foi adicionado tolueno. A solução foi introduzida no interior do reator previamente colocado sob vácuo, à qual se adicionou o estireno (dissolvido no restante tolueno) *via* cânula. De seguida, o reator foi pressurizado com uma mistura equimolar de CO/H₂ e colocado, sob agitação, à temperatura desejada. Durante a reação foram analisadas amostras retiradas do reator, de forma a determinar a conversão, quimio- e regioseletividade. Diversos parâmetros da reação nomeadamente, estrutura da fosfina, pressão e temperatura foram estudados e os resultados encontram-se apresentados na **Tabela 2.1**.

Tabela 2.1: Otimização das condições de reação de hidroformilação do estireno.^{a)}

Entrada	Ligando	Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Hidroformilação		
				Conv. ^{b)}	Quim. ^{c)}	Regio. ^{d)}
1	dppe	8	65	28	99	72
2	dppe	8	80	99	99	67
3	dppe	30	65	42	96	90
4	dppe	30	80	99	99	87
5	dppp	8	65	61	99	83
6	dppp	8	80	99	99	59
7	dppp	30	65	96	99	95
8 ^{e)}	dppp	30	65	66	99	94
9	dppp	30	80	99	99	81
10 ^{f)}	PPh ₃	8	40	75	99	93 [3]
11 ^{f)}	PPh ₃	8	80	99	99	70 [3]
12 ^{f)}	PPh ₃	30	65	98	99	98

^{a)} **Condições de reação:** Rh(acac)(CO)₂=0,0125 mmol; Rh:L:S=1:1,25:800; P(CO) = P(H₂); 15 mL de tolueno; 7 horas.

^{b)} Percentagem de substrato convertido.

^{c)} Quimiosseletividade para aldeídos.

^{d)} Regioselectividade para o aldeído ramificado **2.2**.

^{e)} Rh:L=2

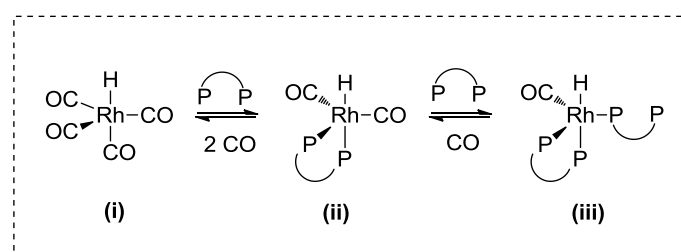
^{f)} Rh(acac)(CO)₂=0,0192 mmol; Rh:PPh₃:S=1:2,2:500; 10 mL de tolueno.

Para todos os sistemas estudados, independentemente das condições utilizadas, a quimiosseletividade para aldeídos é praticamente quantitativa, o que está de acordo com resultados anteriores para reações de hidroformilação de olefinas utilizando catalisadores de ródio.[4]

Os estudos iniciaram-se com a utilização do complexo de ródio(I) modificado com 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe) de forma a avaliar o efeito da temperatura, mantendo a pressão constante. À temperatura de 65 °C e 8 bar de pressão da mistura equimolar de CO/H₂ este sistema catalítico conduziu a apenas 28 % de conversão e a

72 % de regioseletividade (**Tabela 2.1**, entrada 1). Para o mesmo sistema catalítico, mantendo a pressão a 8 bar e aumentando a temperatura de 65 °C para 80 °C verificou-se um aumento extremamente acentuado da atividade catalítica, tendo sido obtida conversão completa, com concomitante decréscimo da regioseletividade (67 %) (**Tabela 2.1**, entrada 2). Os estudos prosseguiram com a avaliação do efeito do aumento da pressão para os mesmos valores de temperatura (**Tabela 2.1**, entradas 3 e 4). Aplicando o sistema catalítico Rh(I)/dppe na hidroformilação do estireno à temperatura de 65 °C e 30 bar de pressão obteve-se 42 % de conversão e 90 % de regioseletividade (**Tabela 2.1**, entrada 3). Numa outra experiência avaliou-se o efeito do aumento da temperatura de 65 °C para 80 °C, à mesma pressão de 30 bar, que resultou novamente no aumento da conversão (99 %) e na diminuição da regioseletividade para 87 % (**Tabela 2.1**, entrada 4). Em resumo, a atividade do sistema catalítico Rh(I)/dppe é muito afetada pela temperatura, enquanto a regioseletividade para o aldeído ramificado é mais dependente da pressão, tal como observado anteriormente.[4,5] Apesar da alteração dos parâmetros pressão e temperatura permitirem modelar significativamente a conversão e a seletividade do sistema catalítico Rh(I)/dppe, não foi possível obter valores de regioseletividade superiores a 90 %, pelo que a avaliação de outros sistemas catalíticos era fundamental. Desta forma, procedeu-se ao mesmo tipo de estudo com o sistema catalítico envolvendo o complexo de ródio(I) coordenado com 1,2-bis(difenilfosfino)propano (Rh(I)/dppp). Tal como anteriormente, foi avaliado o efeito da temperatura mantendo a pressão constante (8 bar) (**Tabela 2.1**, entradas 5 e 6). À temperatura de 65 °C e uma pressão baixa (8 bar) obteve-se 61 % de conversão e 83 % de regioseletividade (**Tabela 2.1**, entrada 5). Para a mesma pressão, a uma temperatura de 80 °C, apesar de conversão completa, observou-se uma acentuada diminuição da regioseletividade para 59 % (**Tabela 2.1**, entrada 6). Mantendo a pressão a 30 bar, realizando a reação de hidroformilação a 65 °C foi possível observar 96 % de conversão e 95 % de regioseletividade (**Tabela 2.1**, entrada 7), enquanto a reação realizada a 80 °C resultou na diminuição da regioseletividade para 81 % (**Tabela 2.1**, entrada 9). Da mesma forma, os resultados destas experiências permitiram também avaliar o efeito da pressão, a duas temperaturas diferentes (65 °C e 80 °C). Para uma temperatura de 65 °C a 8 bar obteve-se regioseletividade moderada de 83 % (**Tabela 2.1**, entrada 5) enquanto a 30 bar se observou o aumento

da regioselectividade para 95 % (**Tabela 2.1**, entrada 7). De igual modo, mantendo a temperatura a 80 °C, a 8 bar obteve-se apenas 59 % regioselectividade (**Tabela 2.1**, entrada 6). Com o aumento da pressão para 30 bar observou-se também um aumento da regioselectividade para 91 % (**Tabela 2.1**, entrada 9). Para o sistema Rh(I)/dppp foi ainda realizada uma experiência, a 65 °C e 30 bar, onde se pretendia avaliar o efeito do aumento da razão L/Rh (**Tabela 2.1**, entrada 8). Constatou-se que o aumento desta razão provoca essencialmente um decréscimo da atividade catalítica, sugerindo que espécies catalíticas menos ativas contendo três átomos fósforo (**iii**) podem co-existir em equilíbrio com espécies com apenas dois átomos de fósforo coordenados (**ii**), **Esquema 2.3**.^[6,7,8]

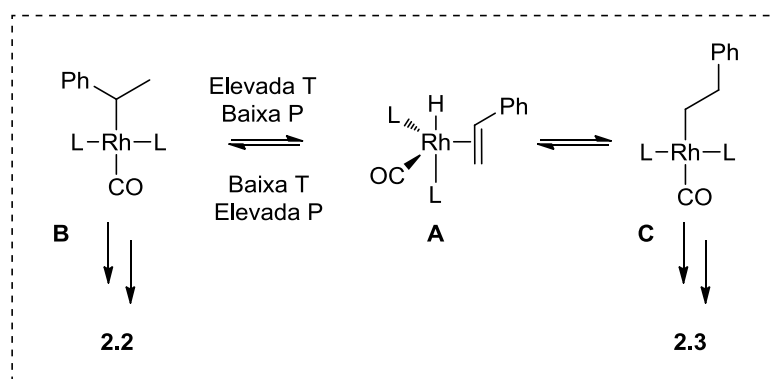


Esquema 2.3

Relativamente ao sistema catalítico Rh(I)/PPh₃ pudemos verificar que, para todas as condições usadas, este apresentava maior regioselectividade para o aldeído ramificado que os sistemas estudados anteriormente (**Tabela 2.1**, entradas 10 – 12), ainda que evidenciasse o mesmo tipo de comportamento que as difosfinas anteriores. O sistema catalítico Rh/PPh₃, à temperatura a 40 °C e 8 bar de pressão da mistura equimolar de CO/H₂ conduziu a 93 % de regioselectividade para o aldeído **2.2** (**Tabela 2.1**, entrada 10).^[3] Mantendo constante a pressão, a 80 °C foi observada uma diminuição pronunciada da regioselectividade para 70 % (**Tabela 2.1**, entrada 11).^[3] Finalmente, este sistema catalítico a operar a elevadas pressões e temperaturas moderadas (30 bar e 65 °C) permitiu obter uma regioselectividade de 98 % aliada a uma elevada conversão (98 %) (**Tabela 2.1**, entrada 12).

Para todos os sistemas catalíticos foi observado um decréscimo da regioselectividade com o aumento da temperatura ou com a diminuição da pressão. Um efeito semelhante foi anteriormente descrito por Lazzaroni *et al.*,^[9] onde mostra que o intermediário ródio σ -alquilo ramificado **B** se forma mais rapidamente que o

corresponde intermediário linear **C**. Contudo, o primeiro processo é reversível através de β -eliminação, enquanto o segundo processo é irreversível e conduz apenas à formação do aldeído linear. A β -eliminação do intermediário ródio σ -alquilo ramificado **B** aumenta significativamente com o aumento da temperatura, formando assim uma maior percentagem do intermediário ródio σ -alquil linear **C**, o que diminui o seletividade para o aldeído ramificado. Por outro lado, o aumento da pressão, mais especificamente o aumento da pressão de CO, reduz a β -eliminação devido ao aumento da velocidade de inserção de CO, o que aumenta a percentagem de aldeído ramificado, **Esquema 2.4**.^[9]

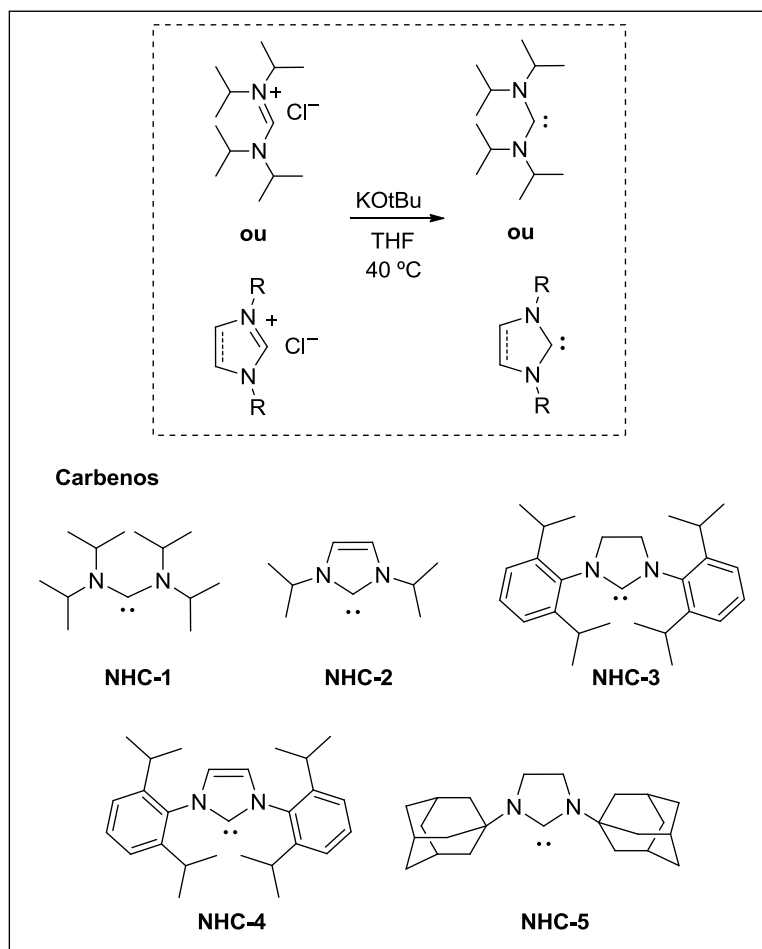


Esquema 2.4

O nosso interesse no desenvolvimento de sistemas catalíticos ativos e seletivos para recorrer a reações de hidroformilação em processos tandem, levou-nos a desenvolver estudos no sentido de encontrar ligandos alternativos aos de fósforo, uma vez que estes apresentam algumas desvantagens, nomeadamente a oxidação das fosfinas e hidrólise dos fosfitos. Neste contexto, decidimos efetuar um estudo sistemático do efeito da estrutura de carbenos como ligandos de ródio na reação de hidroformilação do estireno. Na literatura são escassos os exemplos de hidroformilação do estireno usando catalisadores de Rh(I)/NHC e as reações são, em geral, realizadas sob condições de pressão bastante severas ($P \geq 80$ bar).^[10-15] Por esta razão decidimos utilizar condições de pressão mais moderadas ($P=40$ bar; $T=65^\circ\text{C}$) do que as utilizadas normalmente na literatura, a fim de avaliar a performance destes ligandos.^[16]

Para estas reações os carbenos foram preparados por desprotonação dos respetivos sais de imidazol, **Esquema 2.5**. Os sais de imidazol e a base KO^tBu foram

colocados num Schlenk e dissolvidos em tetrahidrofurano, previamente seco, tendo permanecido sob atmosfera de azoto a 40 °C durante 15 horas. Durante este período, observou-se a mudança de cor das soluções de incolor para amarelo pálido. Após as 15 horas de reação, o solvente foi evaporado sob vácuo, o precipitado foi novamente dissolvido em tolueno e filtrado com celite de forma a remover os sais.

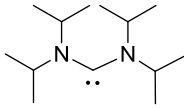
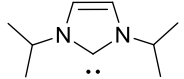
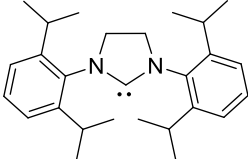
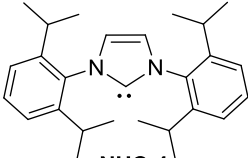
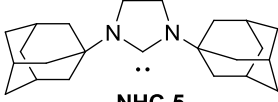


Esquema 2.5

Para promover as reações de hidroformilação, o precursor de ródio $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ com os respetivos carbenos, preparados como descrito anteriormente, foram colocados no interior do reator a 40 bar e 65 ° C, por um período de incubação de 1 hora, de forma a promover a formação do complexo ativo antes da introdução do substrato. Após este período de incubação, o reator foi lentamente despressurizado e o substrato (dissolvido no restante tolueno) foi introduzido *via* cânula. De seguida, o reator foi pressurizado com a mistura equimolar de CO/H_2 (40

bar) e colocado à temperatura selecionada. Durante a reação foram analisadas amostras retiradas do reator, de forma a determinar a conversão, quimio- e regioseletividade e os resultados apresentam-se na **Tabela 2.2**.

Tabela 2.2: Hidroformilação do estireno **2.1** com os catalisadores Rh(I)/NHC.^{a)}

Entrada	Ligando	Hidroformilação ^{b)}	
		Conversão (%)	Regio (%)
1	 NHC-1	99	80
2	 NHC-2	87	85
3	 NHC-3	99	78
4	 NHC-4	96	80
5	 NHC-5	27	81

^{a)}**Condições de reação:** Rh:L:S=1:1,2:2500; T=65 °C; P=40 bar (CO=H₂=1:1); t=20 h; [S]=2 mol/dm³; solvente=tolueno.

Constatou-se que, independentemente da estrutura do ligando carbeno, todos os sistemas catalíticos apresentaram conversões próximas ou superiores a 90 % (**Tabela 2.2**, entradas 1-4), à exceção do complexo que envolve o ligando 1,3-bis(adamantilo)imidazol-2-ilideno **NHC-5** cuja conversão foi de apenas 27 %

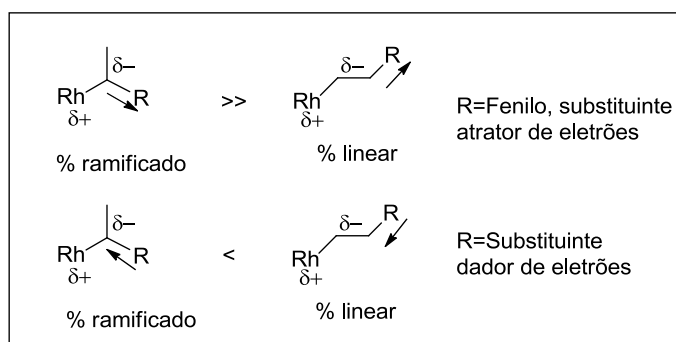
(**Tabela 2.2**, entrada 5). Este resultado pode ser atribuído ao elevado impedimento estereoquímico do complexo Rh(I)/**NHC-5**, que contém o grupo volumoso adamantilo na sua estrutura, o que poderá dificultar a coordenação da olefina.

No que respeita à quimiosseletividade para aldeídos é importante salientar que em todas as reações efetuadas se obtiveram valores de aproximadamente 99 %.

Relativamente à regioseletividade para o aldeído ramificado, aspeto crítico destes estudos, verificou-se que todos os sistemas catalíticos apresentavam valores compreendidos entre 78 e 85 % (**Tabela 2.2**, entradas 1-5).

Analisando globalmente todos os parâmetros (conversão e seletividade), à exceção do complexo Rh(I)/**NHC-5**, todos os restantes são relativamente promissores para prosseguir os estudos com as reações sequenciais uma vez que apresentaram conversões elevadas apesar de regioseletividades moderadas, quando comparadas com a utilização de fosfinas como ligandos.

É ainda importante salientar que, na reação de hidroformilação do estireno, catalisada por complexos de ródio, independentemente das condições de reação e do ligando ser do tipo fosfina, difosfina ou NHC, se observou sempre uma maior tendência para a formação maioritária do aldeído ramificado relativamente ao aldeído linear (**Tabela 2.1 e 2.2**). Esta tendência na reação de hidroformilação do estireno pode ser interpretada pela racionalização dos efeitos eletrónicos provenientes do substrato na estabilização dos intermediários σ -alquilo-ramificado ou linear. A ligação metal-carbono no intermediário ródio-alquilo encontra-se polarizada, localizando-se uma carga parcial negativa no átomo de carbono e uma carga parcial positiva sobre o metal. Deste modo, quando o átomo de carbono se encontra ligado a um fenilo ou a outros substituintes eletronegativos, a sua carga parcial negativa é estabilizada por efeito de ressonância e/ou indutivo, conduzindo à formação maioritária do isómero ramificado, **Esquema 2.6**. [17,18]



De forma a retirar conclusões acerca do(s) melhor(es) sistema(s) para prosseguir os estudos envolvendo reações sequenciais, foram representados graficamente os valores da conversão e regioseletividade para todos os sistemas catalíticos envolvendo fosfinas e NHCs como ligandos, **Figuras 2.1 e 2.2**. No caso das fosfinas foram selecionadas as condições de 30 bar e 65 °C uma vez conduziram aos melhores resultados.

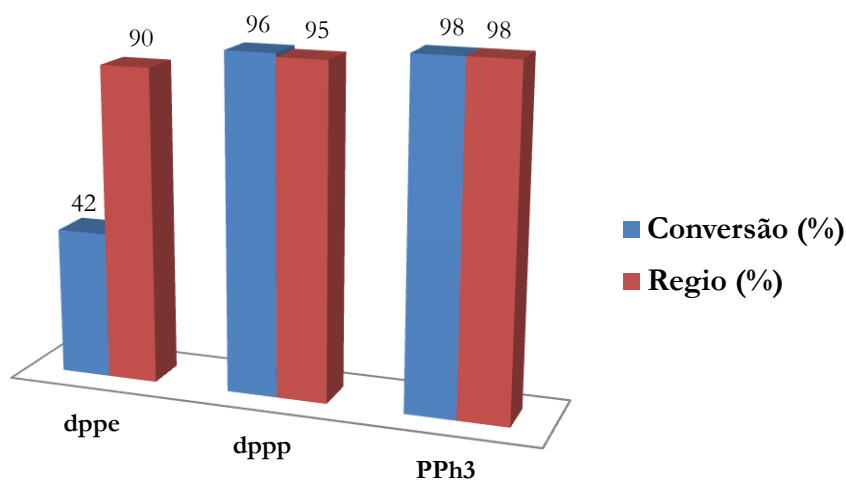


Figura 2.1: Representação gráfica do efeito do ligando na conversão e regioseletividade a 65 °C e 30 bar

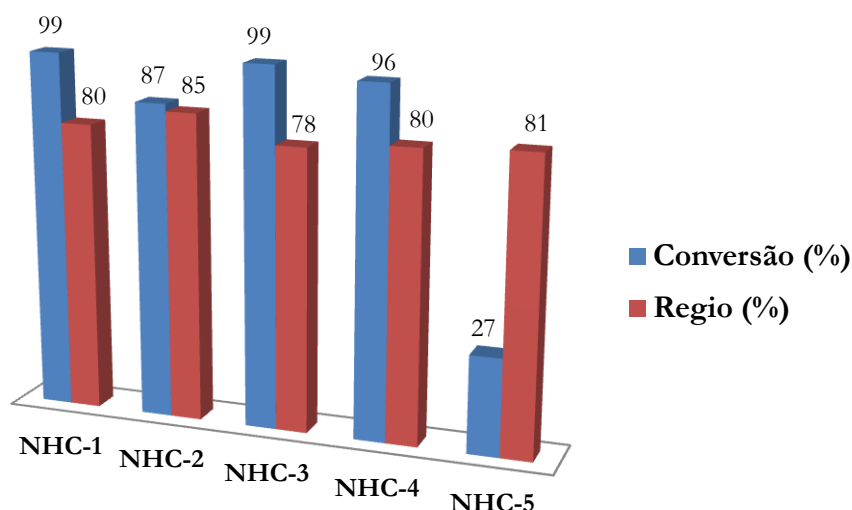


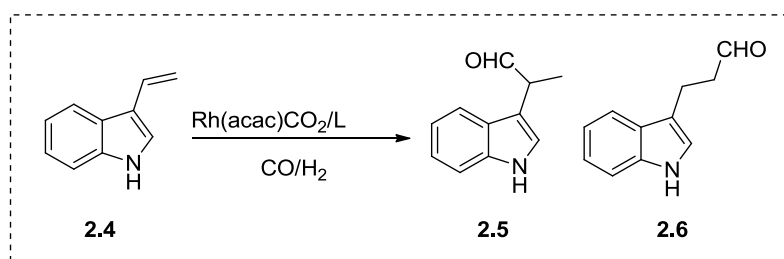
Figura 2.2: Representação gráfica da conversão e regiosseletividade da hidroformilação de **2.1** com os diferentes sistemas catalíticos Rh/NHC-1-5.

Com os sistemas catalíticos Rh(I)/fosfina, o sistema catalítico Rh(I)/PPh₃ conduziu ao melhor resultado tendo, nestas condições, sido obtida conversão completa e 98 % de regiosseletividade para o aldeído **2.2** (Tabela 2.1, entrada 12). Contudo, o sistema catalítico Rh(I)/dppp também se mostrou bastante promissor tendo, a 30 bar e 65 °C, conduzido 96 % de conversão e 95 % de regiosseletividade (Tabela 2.1, entrada 7). Relativamente aos carbenos *N*-heterocíclicos, à exceção do complexo Rh(I)/NHC-5, todos os restantes são relativamente promitentes dado que apresentaram conversões elevadas combinadas com regiosseletividades razoáveis. É importante referir que neste momento todos os sistemas são promissores dado que o seu desempenho ainda não foi avaliado nas reações seguintes e que, para reações sequenciais, é fulcral encontrar catalisadores ativos e seletivos em todos os passos, pelo que a escolha do complexo Rh(I)/NHC depende do seu desempenho nas reações que se pretende acoplar com a reação de hidroformilação.

- **Olefinas vinil-heteroaromáticas**

Está demonstrado na literatura que a reação de hidroformilação de compostos vinil-heteroaromáticos, tais como vinilfuranos, viniltiofenos e vinilpiridinas conduzem a resultados semelhantes aos do estireno, com formação preferencial do aldeído ramificado.[19-21] No decorrer deste trabalho serão usados o 3-vinil-1*H*-indol **2.4** e o *trans*-anetol **2.7**, pelo que foi também estudada a reação de hidroformilação destes substratos **Tabela 2.3** e **Esquema 2.7**.

Tabela 2.3: Otimização da reação de hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol **2.4**.^{a)}



Entrada	Ligando	Hidroformilação		
		Conv.	Quim. ^{b)}	Regio ^{c)}
1	dppp	>99	88	90
2	PPh ₃	>99	99	88

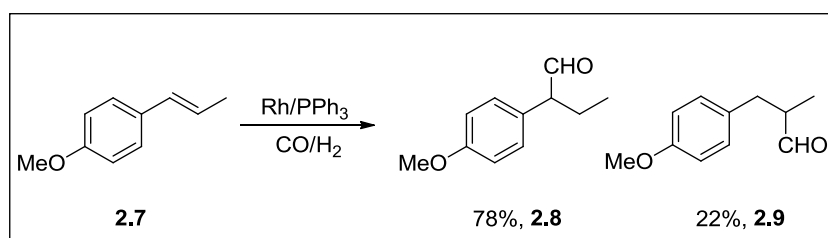
^{a)} **Condições de reação:** Rh(acac)(CO)₂=0,0081 mmol; Rh/P/**2.4**=1:2:100; 7 mL de tolueno; P=30 bar (CO:H₂=1:1); T=65 °C; 24 horas ^{b)} Quimiosseletividade para aldeídos. ^{c)} Regiosseletividade para o aldeído ramificado **2.5**.

Para a hidroformilação do o 3-vinil-1*H*-indol **2.4**, as experiências foram realizadas seguindo o mesmo procedimento usado para o estireno, transferindo a solução de precursor de ródio e de fosfina em tolueno, previamente preparada num Schlenk, para o interior do reator em vácuo, à qual se adicionou o 3-vinil-1*H*-indol **2.4** (dissolvido no restante tolueno) *via* cânula. De seguida, o reator foi pressurizado com uma mistura equimolar de CO/H₂ e colocado, sob agitação, à temperatura desejada. Os resultados da hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol **2.4** foram

determinados por RMN ^1H e encontram-se apresentados na **Tabela 2.3**. A análise da **Tabela 2.3** mostra-nos que com o sistema Rh(I)/dppp se obteve conversão completa após 24 horas, embora com uma quimiosseletividade de apenas 88 % e regioseletividade de 90 % (**Tabela 2.3**, entrada 1). A baixa quimiosseletividade é resultado da ocorrência da reação paralela de hidrogenação do 3-vinil-1*H*-indol **2.4**, com conseqüente formação de 3-etil-1*H*-indol observado por RMN ^1H .

Atendendo a que o sistema catalítico Rh(I)/PPh₃ tinha também conduzido a bons resultados na hidroformilação do estireno decidimos avaliar também este sistema na hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol **2.4**. (**Tabela 2.3**, entrada 2). Nesta experiência obteve-se conversão completa, 100 % de quimiosseletividade para aldeídos e 88 % de regioseletividade para o produto **2.5**. A análise destes resultados baseada na atividade e seletividade levou-nos a escolher o sistema catalítico Rh(I)/PPh₃ para promover os estudos das reações sequenciais de hidroformilação/arilação, hidroformilação/Strecker e hidroformilação/aminação redutiva apresentados nas secções 2.5 e 2.6, respetivamente.

Finalmente, os estudos foram estendidos à hidroformilação do *trans*-anetol **2.7** utilizando as condições seleccionadas anteriormente (65 °C e 30 bar de pressão) e o catalisador Rh(I)/PPh₃, **Esquema 2.7**.

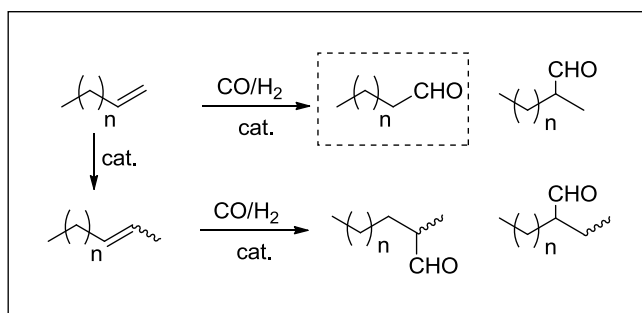


Esquema 2.7

Nas condições acima mencionadas, na hidroformilação do anetol **2.7** foi obtida conversão completa, 100 % de quimiosseletividade para os aldeídos **2.8** e **2.9** (ambos ramificados) e 78 % regioseletividade de para o aldeído **2.8**, **Esquema 2.7**.

- **Olefinas alquílicas terminais**

É bem conhecido que alcenos com hidrogénios em posição α relativamente à dupla ligação, como 1-alcenos lineares e éteres alílicos, podem dar mais do que dois regioisómeros, devido à ocorrência da migração da dupla ligação para posições internas e subsequente hidroformilação das duplas internas, **Esquema 2.8.** [22]



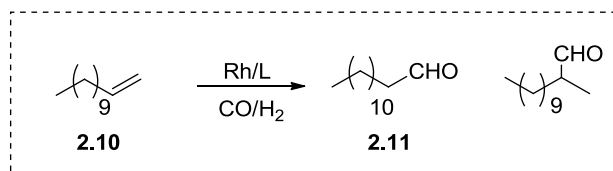
Esquema 2.8

Contudo, é possível otimizar as condições de reação e selecionar sistemas catalíticos apropriados de forma a alcançar-se elevada regioseletividade para o aldeído linear, minimizando a formação de produtos secundários. Assim, nesta secção apresentam-se os resultados da otimização da hidroformilação do dodec-1-eno **2.10** utilizando sistemas catalíticos envolvendo catalisadores Rh(I)/fosfina e Rh(I)/NHC).

Tal como descrito anteriormente para as olefinas vinil-aromáticas, a quantidade apropriada do precursor de ródio e de fosfina, foram colocadas no interior de um Schlenk, aos quais foi adicionado tolueno. A solução foi introduzida no interior do reator em vácuo, à qual se adiciona o dodec-1-eno (dissolvido no restante tolueno) *via* cânula. De seguida, o reator foi pressurizado com uma mistura equimolar de CO/H₂ e colocado, sob agitação, à temperatura desejada. Durante a reação foram analisadas amostras retiradas do reator, de forma a determinar a conversão, quimio- e regioseletividade, estando os resultados apresentados na **Tabela 2.4**. De forma a estabelecer uma comparação com a utilização de monofosfinas na hidroformilação de olefinas terminais, apresenta-se um resultado compilado da literatura [23] que

utiliza o sistema de Rh(I)/PPh₃ na hidroformilação de oct-1-eno em condições de reação similares às apresentadas neste trabalho (P= 10 bar; T= 90 °C).

Tabela 2.4: Otimização das condições de reação de hidroformilação de dodec-1-eno.^{a)}



Entrada	Ligando	Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Hidroformilação ^{b)}		
				Conv.	Quim. ^{c)}	Regio ^{d)}
1	dppe	20	80	57	96	52
2	dppp	20	80	71	95	54
3	xantphos	20	80	98	99	98
4 ^{e)}	PPh ₃	10	90	98	91	72 [23]

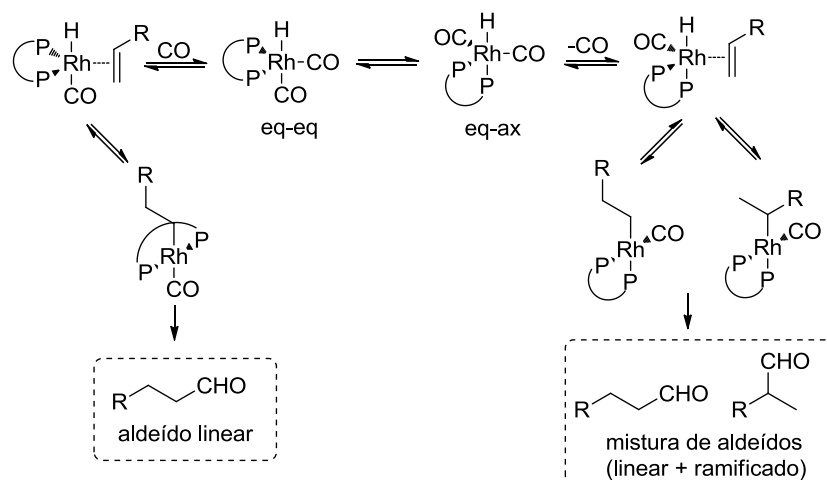
^{a)} Condições de reação: Rh(acac)(CO)₂=0,01 mmol; Rh:L:S=1:5:500; 8 mL de tolueno; ^{b)} Determinado por GC. ^{c)} Quimiosseletividade para aldeídos. ^{d)} Regiosseletividade para o aldeído linear **2.11**.^{e)} Substrato=oct-1-eno

Os estudos iniciaram-se com condições de pressão e temperatura (80 °C e 20 bar), aplicadas na hidroformilação deste tipo de olefinas, e descritas como favorecendo a formação do aldeído linear.[24] De forma a avaliar o efeito do *bite angle* das difosfinas na atividade e seletividade da reação de hidroformilação do dodec-1-eno **2.10**, utilizou-se o catalisador Rh(I)/dppe (*bite angle*= 86 °) que conduziu a 57 % de conversão e 52 % de regiosseletividade para o aldeído terminal **2.11** (Tabela 2.4, entrada 1). Por sua vez, o complexo Rh(I)/dppp (*bite angle*= 91 °) nas mesmas condições de pressão e temperatura, mostrou-se ligeiramente mais ativo (conversão de 71%) contudo igualmente pouco regiosseletivo (54 %) (Tabela 2.4, entrada 2). Os melhores resultados, em termos de conversão e seletividade, foram obtidos com o sistema catalítico Rh/xantphos (*bite angle*=111 °) com o qual se obteve conversão

praticamente completa combinada com quimio- e regioseletividade exclusivas para a formação do aldeído **2.11** (Tabela 2.4, entrada 3).

Estes resultados estão de acordo com os observados por van Leeuwen [25] aquando da reação de hidroformilação do oct-1-eno e, tal como referido no Capítulo 1, devem-se à coordenação preferencial do ligando bidentado ao metal numa posição equatorial-equatorial, o que impede a formação do complexo σ -alquilo-ramificado e consequentemente resulta aumento da regioseletividade para a formação do aldeído linear.

Por outro lado, ligandos com *bite angle* próximos de 90° (dppe e dppp), formam preferencialmente complexos de ródio com coordenação axial-equatorial, que apresentam menor impedimento estereoquímico em torno do centro metálico, permitindo a formação dos dois intermediários σ -alquilo-ramificado e σ -alquilo-linear, o que conduz a uma diminuição da regioseletividade devido à formação simultânea dos aldeídos linear e ramificado, **Esquema 2.9**. [25-27]



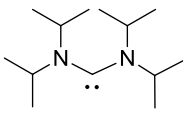
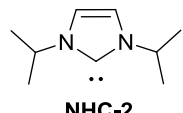
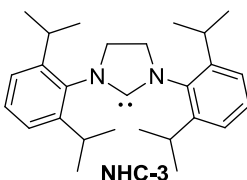
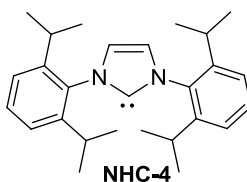
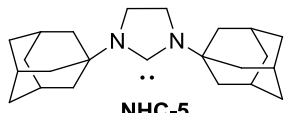
Esquema 2.9

Tal como para a hidroformilação estireno, pretendíamos também avaliar a atividade e seletividade dos carbenos *N*-heterocíclicos **NHC-1-5** (Esquema 2.5) na hidroformilação do dodec-1-eno **2.10**.

A hidroformilação de olefinas alifáticas com complexos de ródio modificados com ligandos do tipo NHC é um pouco mais explorada que a hidroformilação do estireno. [10,28-31] Contudo, na maioria dos casos são utilizados complexos onde

para além dos carbenos são introduzidos ligandos de fósforo, o que torna difícil perceber qual o papel dos NHCs na reação de hidroformilação.[30,31] Neste contexto, os complexos de Rh(I) dos carbenos sintetizados **NHC-1-5** foram também avaliados de uma forma sistemática na reação de hidroformilação do dodec-1-eno **2.10**,[16] encontrando-se os resultados na **Tabela 2.5**.

Tabela 2.5: Hidroformilação do dodec-1-eno com os catalisadores Rh(I)/NHC.^{a)}

Entrada	Ligando	Hidroformilação ^{b)}		
		Conversão (%)	Químio (%)	Regio (%)
1	 NHC-1	88	90	27
2	 NHC-2	75	70	38
3	 NHC-3	99	56	35
4	 NHC-4	95	97	27
5	 NHC-5	90	44	63

^{a)}Condições de reação: Rh:L:S=1:1,2:5000; T=80 °C; P=40 bar (CO:H₂=1:1); [S]=3mol/dm³; solvente=tolueno; ^{b)} Determinado por GC; ^{c)} Quimiosseletividade para aldeídos. ^{d)} Regiosseletividade para o aldeído linear **2.11**.

À semelhança do procedimento descrito para as reações anteriores, o catalisador Rh(I)/NHC foi gerado *in situ* no interior do reator efetuando um período

de incubação do precursor de ródio com o respetivo carbeno, preparado previamente. Após incubação, o reator foi lentamente despressurizado e o substrato (dissolvido no restante tolueno) foi introduzido *via* cânula. De seguida, o reator foi pressurizado com 40 bar da mistura equimolar de CO/H₂ e colocado à temperatura 80 °C. Durante a reação foram analisadas amostras retiradas do reator, de forma a determinar a conversão, quimio- e regioseletividade.

Observando a **Tabela 2.5**, constata-se que todos os sistemas catalíticos Rh/NHC apresentam conversões próximas ou superiores a 90 %, à exceção do complexo Rh/**NHC-2** (**Tabela 2.5**, entrada 2). Relativamente à quimiosseletividade para aldeídos observou-se que os sistemas catalíticos Rh/**NHC-1** e Rh/**NHC-4** foram os mais seletivos (**Tabela 2.5**, entradas 1 e 4) com valores de 90 % e 97 %, respetivamente. Estes complexos são também os mais ativos na hidroformilação de olefinas internas e, conseqüentemente, a percentagem de isómeros obtida é bastante mais baixa do que para os restantes complexos. O facto dos complexos Rh/**NHC-1** e Rh/**NHC-4** apresentarem maior atividade na hidroformilação das olefinas internas leva a que a quimiosseletividade para aldeídos seja bastante mais elevada que para os restantes, contudo implica uma diminuição na regioseletividade uma vez que se forma maior percentagem de aldeídos internos, como ilustra a **Figura 2.3**.

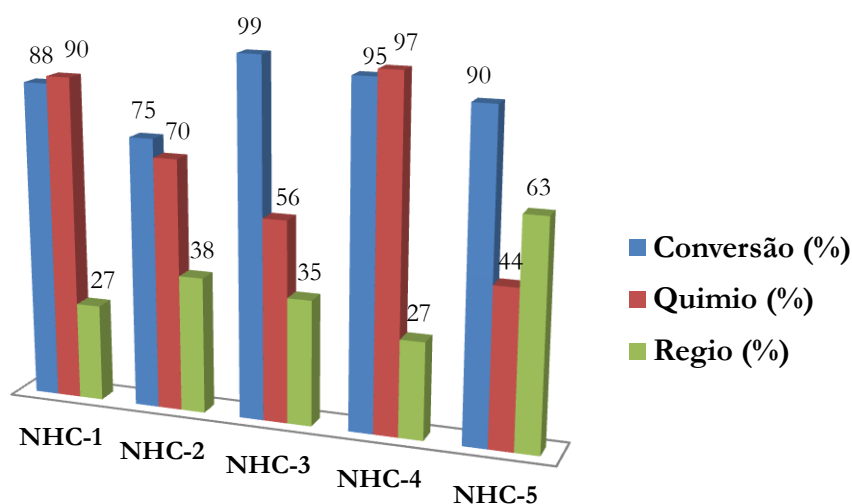


Figura 2.3: Representação gráfica da conversão e regioseletividade da hidroformilação de **2.10** com os diferentes sistemas catalíticos Rh/**NHC-1-5**.

Por outro lado, o sistema catalítico que conduz à regioselectividade mais elevada é o Rh/**NHC-5**, devido ao grande impedimento estereoquímico em torno do caberno, uma vez que possui substituintes adamantilo, que apenas permitem a coordenação da olefina terminal. Contudo, apesar da regioselectividade ser relativamente alta este complexo apresenta baixa quimiosselectividade, (**Tabela 2.5**, entrada 5 e **Figura 2.3**).

Em suma, foram testados diversos sistemas catalíticos com o objetivo de averiguar quais os que conduzem a elevadas conversões, quimio- e regioselectividades, na hidroformilação do dodec-1-eno. Como mostra a **Figura 2.4**, com os sistemas catalíticos Rh/fosfina, os melhores resultados foram obtidos com o catalisador Rh/xantphos que permitiu obter 98 % de conversão e 98% de regioselectividade para o aldeído **2.11**.

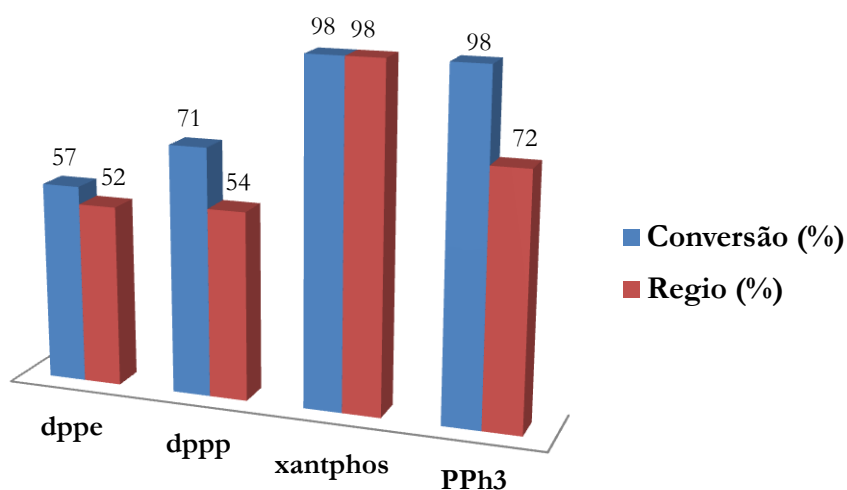
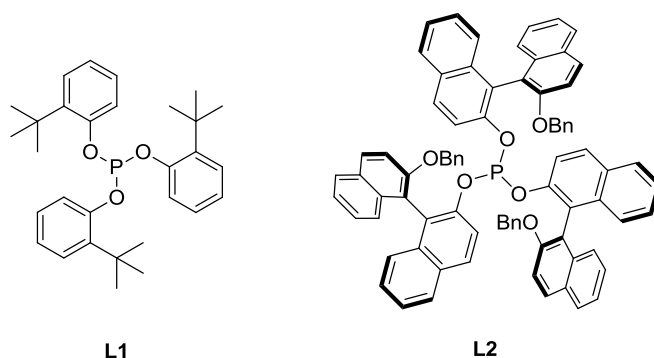


Figura 2.4: Representação gráfica da conversão e regioselectividade da hidroformilação de 1-alcenos com os diferentes sistemas catalíticos Rh/fosfina.

Relativamente aos carbenos *N*-heterocíclicos, o sistema mais promissor é o Rh/**NHC-4** dado que apresentou conversão elevada combinada com elevada quimiosselectividade embora baixa regioselectividade (**Tabela 2.5**, entrada 4). No entanto, ao contrário dos outros sistemas que levam à formação de uma grande quantidade de isómeros este sistema catalítico conduz essencialmente à formação de aldeídos que podem depois ser subsequentemente transformados através de reações sequenciais.

- **Olefinas internas**

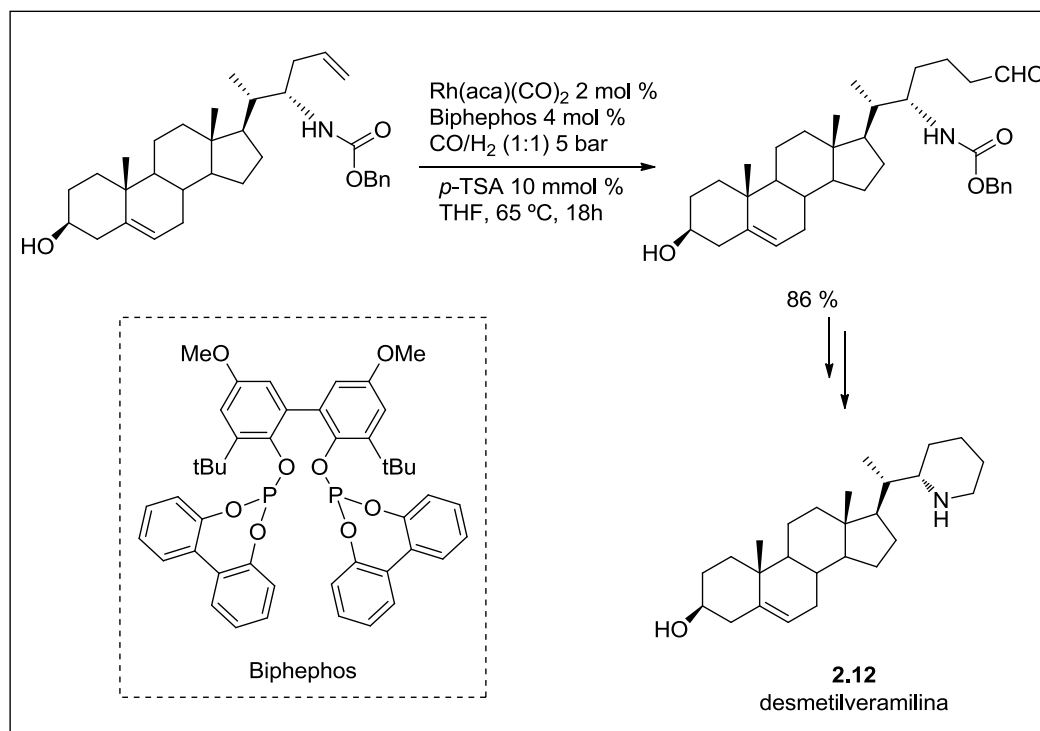
A hidroformilação de duplas ligações internas e dissustituídas geralmente requer condições de pressão e temperatura bastante elevadas.[32] Os exemplos mais marcáveis de sistemas catalíticos capazes de hidroformilar olefinas estereoquimicamente muito impedidas são constituídos por complexos de ródio contendo monofosfitos volumosos tais como o tris(*o-tert*-butilfenil)fosfito **L1** e o tris[(*R*)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftil-2-il]fosfito **L2**. [22,33-36]



A introdução de grupos formilo em duplas ligações internas de moléculas de esteróides foi descrita, pela primeira vez, na década de cinquenta por *Pike et al.* via hidroformilação utilizando catalisadores de cobalto não-modificados. Mais tarde, foi desenvolvida por Törös, a hidroaminometilação e hidroalcoxicarbonilação de duplas ligações externas de esteróides Δ -insaturados usando catalisadores Rh/fosfina e Pd/fosfina.[37-39]

O mesmo autor providenciou também o primeiro exemplo da funcionalização de derivados de androsteno e pregneno, através da reação sequencial de hidroformilação/amidocarbonilação usando catalisadores de Rh/ PPh_3 ou bimetálicos Rh/Co.[40] Mais recentemente, Wust descreveu uma aproximação à síntese de um derivado de esteróide – eplerenona – usado no tratamento da hipertensão, que envolve reações de alcoxicarbonilação de-hidroepiantrosterona.[41] Um outro exemplo recente, de hidroformilação aplicada à preparação de esteróides biologicamente ativos, foi reportado no trabalho de Mann no qual é descrita a síntese da desmetilveramilina **2.12**, através de um procedimento de sete passos, que inclui a

hidroformilação de uma olefina terminal usando Rh/Biphephos como catalisador, um passo chave para a construção de um apêndice de piperidina, **Esquema 2.10**. [42]



Esquema 2.10

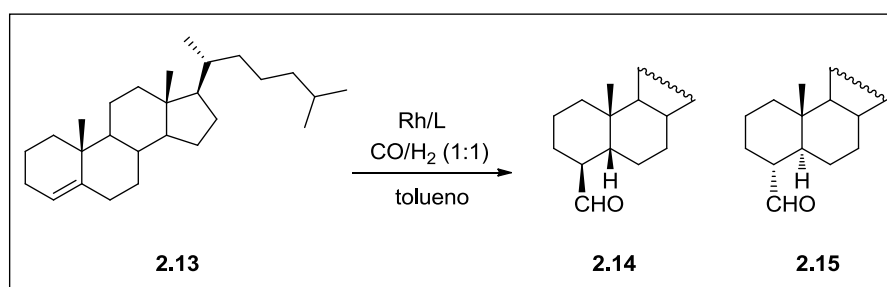
O interesse do grupo de Catálise & Química Fina da UC pela preparação de compostos derivados de esteróides e com potencial atividade biológica em conjunto com a larga experiência em reações de carbonilação do grupo de Bayón da Universidade Autónoma de Barcelona, levou Pereira e Bayón a iniciar estudos conducentes a promover a hidroformilação diastereosseletiva de esteróides Δ^4 -insaturados derivados do androsteno utilizando como catalisador Rh/tris(*o*-*tert*-butilfenil)fosfito. Após otimização das condições de reação os autores obtiveram os 4 β -formil-derivados com uma conversão de 97 %. [43] Mais tarde estes estudos foram estendidos à hidroformilação diastereosseletiva de esteróides Δ^4 -insaturados, derivados do colesteno e pregneno onde mais uma vez o catalisador Rh/tris(*o*-*tert*-butilfenil)fosfito conduziu a muito melhores resultados do que os catalisadores envolvendo fosfinas fluoradas, Rh/P(*o*-CF₃C₆H₄)₃. [44]

Mais recentemente foi desenvolvido no nosso grupo a síntese de um conjunto de monofosfitos derivados do BINOL com simetria C_3 , **L2**, que também se

revelaram muito ativos na hidroformilação de olefinas internas e dissubstituídas.[35,36]

Assim, no sentido de obter vários derivados de esteróides através de reações sequenciais que envolvem hidroformilação decidimos efetuar um estudo comparativo do efeito da utilização de catalisadores Rh(I)/**L1** e Rh(I)/**L2** na atividade e seletividade da hidroformilação do colest-4-eno **2.13** utilizando uma temperatura de 100 °C e 20 bar de pressão, **Tabela 2.6**.

Tabela 2.6: Otimização da reação de hidroformilação do colest-4-eno **2.13**.^{a)}



Entrada	Ligando	T (°C)	P (bar)	Conv. ^{b)} (%)	t (h)	Quimio. ^{c)} (%)	Iso. ^{d)} (%)
1	L1	100	20	77	67	78	70/30
2	L2	100	20	82	66	92	63/37

^{a)} **Condições de reação:** Rh(acac)(CO)₂=0,022 mmol; Rh:L:S=1:2,5:50; 6 mL de tolueno.

^{b)} Percentagem de substrato convertido.

^{c)} Quimiosseletividade para aldeídos.

^{d)} Razão **2.14/2.15**.

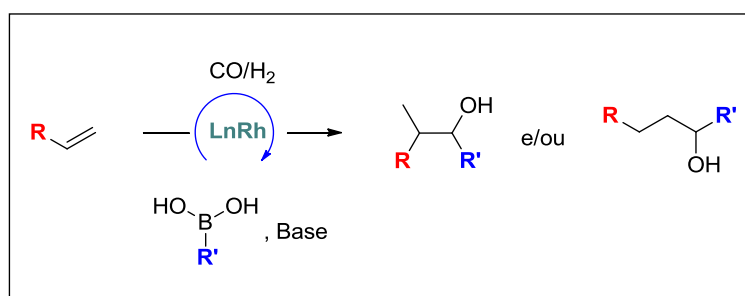
Da reação de hidroformilação do colest-4-eno **2.13** podem formar-se dois aldeídos **2.14** e **2.15**. Nestas condições o sistema catalítico Rh/**L1** conduziu a 77% de conversão, 78 % de quimiosseletividade para aldeídos e 70 % de diastereosseletividade para o aldeído **2.14** (**Tabela 2.6**, entrada 1), tal como observado anteriormente.[44] Por outro lado, o sistema catalítico Rh/**L2** conduziu a 82 % de conversão, 92 % de regioseletividade e 63 % de diastereosseletividade para o isômero **2.14** (**Tabela 2.6**, entrada 2). Em ambos os casos, a reação apresenta

completa regioselectividade para a posição 4 do esqueleto de esteróide, sem a formação de qualquer aldeído quaternário, o que está de acordo com a regra de Keulemans.[45,46] O produto maioritário **2.14** é resultado da aproximação do catalisador através da face β do esteróide, o que está de acordo com os resultados descritos.[44] Atendendo a que não se observaram diferenças significativas na atividade e seletividade ambos os sistemas catalíticos Rh/**L1** e Rh/**L2** serão avaliados nas reações tandem hidroformilação/Strecker e hidroaminometilação, cujos resultados se apresentam nas secção 2.6.

2.3 Arilação de Aldeídos – Nota Introdutória

O desenvolvimento de métodos de síntese de álcoois arílicos é um tema de interesse crescente uma vez que estes compostos são não só, intermediários muito versáteis em síntese orgânica, mas também componentes importantes para a construção de moléculas com potencial atividade biológica.[47-49] Estes compostos podem obter-se por vários métodos sintéticos nomeadamente redução de cetonas, adição de reagentes organometálicos (organolítio, organomagnésio ou organozinco) [47,48] ou organoborónicos a aldeídos.[49] Os organoborónicos apresentam diversas vantagens como o facto de serem não tóxicos, tolerantes a vários grupos funcionais, remarcavelmente estáveis ao aquecimento, oxigénio e humidade e os seus subprodutos são facilmente removidos do meio reacional.

Como referido no Capítulo 1, o primeiro exemplo de adição de ácidos arilborónicos a aldeídos catalisada por complexos de ródio foi descrito por Miyaura e seus colaboradores em 1998.[50] Desde então, diversos autores reportaram esta reação usando diferentes metais de transição como paládio,[51-55] níquel,[48,56,57] cobre, [47] ferro [58] e complexos de di-ródio.[59] Apesar do crescente desenvolvimento destas reações os exemplos de adição de ácidos borónicos a aldeídos alquílicos são escassos, [59] não sendo do nosso conhecimento a existência de reações sequenciais envolvendo a hidroformilação seguida de arilação, com recurso a derivados de ácidos borónicos.



Esquema 2.11

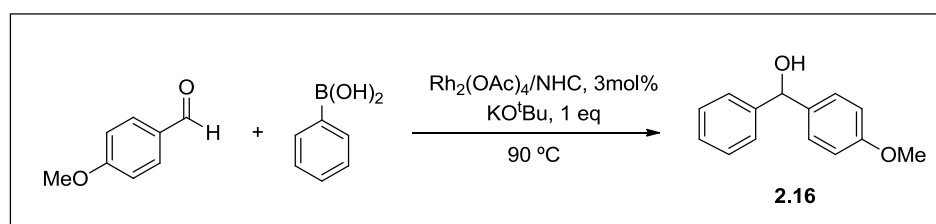
Motivados pela ausência de reações sequenciais que permitissem a obtenção de álcoois arílicos partindo de simples olefinas, decidimos desenvolver processos capazes de promover a reação tandem de hidroformilação/arilação usando o mesmo

catalisador em ambas as reações, **Esquema 2.11**.^[60] Neste trabalho foi investigada pela primeira vez a reação tandem hidroformilação/arilação usando o estireno e o ácido fenilborónico como modelos e complexos de ródio com diferentes ligandos, (fosfinas mono- e bidentadas, com diferentes *bite angle*, e carbenos *N*-heterocíclicos) como catalisadores. Os sistemas catalíticos que conduziram a melhores resultados foram posteriormente estendidos a diferentes olefinas arílicas e alquílicas e diferentes ácidos borónicos, estando os resultados apresentados nas secções seguintes.

2.4 Otimização da Reação de Arilação de Aldeídos

Atendendo a que a maioria das reações de arilação descreve apenas a utilização de aldeídos aromáticos como substratos e que da reação de hidroformilação de olefinas resulta sempre um aldeído alquílico (linear ou ramificado) os nossos estudos iniciaram-se com a avaliação do efeito de diferentes ligandos (fosfinas ou carbenos) na atividade e seletividade da reação de arilação do 2-fenilpropionaldeído **2.2**, hidrocinamaldeído **2.3** (aldeídos obtidos na hidroformilação do estireno **2.1**).

Os estudos tiveram por base o trabalho previamente desenvolvido por Góis e colaboradores, ^[59] no Laboratório da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, onde foi descrita a arilação de aldeídos aromáticos catalisada por complexos de di-ródio, usando carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos **Esquema 2.12**.



Esquema 2.12

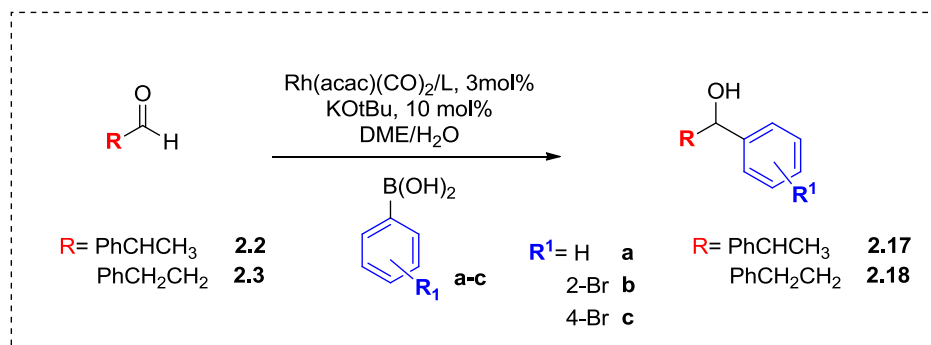
Neste trabalho os autores referem como condições otimizadas a utilização de 3 mol% de catalisador, a presença de uma base e de solventes próticos (MeOH ou *t*-AmOH) ou misturas de solventes não próticos (DME) com água.

Assim, começámos com a otimização individual do passo de arilação dos aldeídos 2-fenilpropionaldeído **2.2** e hidrocinamaldeído **2.3** com ácido fenilborónico

usando como solvente uma mistura de DME/H₂O (2:1), KO^tBu como base e diferentes catalisadores de ródio. Os resultados desta otimização encontram-se sumariados na **Tabela 2.7**.

Para estas reações colocaram-se Rh(acac)(CO)₂, o ligando, KO^tBu e o ácido fenilborônico num Schlenk ao qual foi adicionado DME desarejado. Em seguida adicionou-se o aldeído, via seringa, e a água desarejada. A reação foi deixada em agitação, sob atmosfera inerte, a 90 °C durante o tempo desejado. Na primeira aproximação a esta reação tentámos utilizar 0,0125 mol% de catalisador Rh/dppp, uma vez que eram as condições usadas na hidroformilação. Contudo, não se observou a formação do produto pretendido tendo-se constatado apenas a existência de material de partida (**Tabela 2.7**, entrada 1). Da análise da literatura [59,61] verificámos que nas reações de arilação as relações Rh/substrato eram sempre muito superiores às utilizadas por nós nesta experiência. Deste modo os estudos prosseguiram com a avaliação da utilização de 3 mol% de catalisador Rh/dppp nas mesmas condições de reação (**Tabela 2.7**, entrada 2). Nestas condições obteve-se o produto 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a** com 42 % de rendimento (**Tabela 2.7**, entrada 2), o que foi crucial para concluir que para a implementação da metodologia tandem era essencial utilizar relações ródio/substrato muito superiores às descritas na secção 2.2 para a reação de hidroformilação.

Para avaliar o efeito da base e do solvente na atividade deste sistema catalítico efetuaram-se experiências em iguais condições, na ausência de base e de água não se tendo observado a formação do produto pretendido (**Tabela 2.7**, entradas 3 e 4, respetivamente). Da análise da **Tabela 2.7** podemos também constatar que na ausência de ligando a reação de arilação do 2-fenilpropionaldeído **2.2** não ocorre (**Tabela 2.7**, entrada 5).

Tabela 2.7: Otimização da reação de arilação. Efeito do Ligando ^{a)}


Entrada	Ligando	Aldeído	R ¹	Tempo (h)	Rendimento ^{b)} (%)
1 ^{c)}	dppp	2.2	H	48	—
2	dppp	2.2	H	24	42 (2.17a)
3 ^{d)}	dppp	2.2	H	72	—
4 ^{e)}	dppp	2.2	H	24	—
5	—	2.2	H	48	—
6	xantphos	2.2	H	48	33 (2.17a)
7	dppp	2.2	2-Br	24	—
8	dppp	2.2	4-Br	24	35 (2.17c)
9	PPh ₃	2.2	H	48	85 (2.17a)
10	NHC-3	2.2	H	24	87 (2.17a)
11	dppp	2.3	H	24	22 (2.18a)
12	xantphos	2.3	H	48	—
13	PPh ₃	2.3	H	24	48 (2.18a)
14	NHC-3	2.3	H	24	80 (2.18a)

^{a)} **Condições de arilação:** [Rh(acac)(CO)₂]=0,03 mmol; Rh/L/aldeído= 1:2:30; 2 mmol PhB(OH)₂; 1 mmol KO^tBu; 0,5 mL de H₂O e 1 ml de DME; T=90 °C.

^{b)} Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna (Hex:AcOEt=5:1).

^{c)} Rh/aldeído= 1:800

^{d)} Reação realizada na ausência de base.

^{e)} Reação realizada na ausência de água.

Estes resultados mostram-nos que, tal como observado para a arilação de aldeídos aromáticos,[59] também na arilação do 2-fenilpropionaldeído **2.2** com ácido fenilborónico a presença de base, água e ligando são indispensáveis para a ocorrência de reação. Este aspeto será discutido em maior detalhe no mecanismo proposto na literatura e apresentado no **Esquema 2.17**.

Para avaliarmos qual o efeito da estrutura do ligando de fósforo no rendimento da reação recorreu-se ao sistema catalítico Rh/xantphos (*bite angle* 111°), tendo o produto **2.17a** sido obtido com apenas 33 % de rendimento (**Tabela 2.7**, entrada 6).

Na arilação do 2-fenilpropionaldeído **2.2**, para além do ácido fenilborónico **a**, foram também testados os ácidos 2-bromofenilborónico **b** e 4-bromofenilborónico **c**, fazendo uso do complexo Rh/dppp. Com o ácido borónico *orto*-substituído não se observou a formação do produto correspondente (**Tabela 2.7**, entrada 7), enquanto a utilização do ácido 4-bromofenilborónico **c**, contendo um átomo de bromo na posição *para*, conduziu à obtenção do 1-(4-bromofenil)-2-fenilpropan-1-ol **2.17c** com 35 % de rendimento (**Tabela 2.7**, entrada 8). Estes resultados mostram que a presença de substituintes nas posições *orto* e *para* dos ácidos borónicos afetam a reação quer por efeitos eletrónicos quer por efeitos estereoquímicos. O uso do ácido 4-bromofenilborónico **c** permitiu constatar que a presença de um grupo desativador na posição *para* do anel, conduz a um rendimento do álcool secundário significativamente mais baixo (35 %) quando comparado com o rendimento obtido com o ácido fenilborónico (42 %) (**Tabela 2.7** entradas 2 e 8). Por outro lado, o resultado obtido na reação de arilação do 2-fenilpropionaldeído **2.2** com o ácido 2-bromofenilborónico **b** é indicativo de que também o impedimento estereoquímico devido à presença de um átomo muito volumoso na posição *orto* condiciona a reação (**Tabela 2.7**, entrada 7). Um estudo mais alargado sobre o efeito dos substituintes dos ácidos borónicos será apresentado na secção 2.5 onde se apresentam os resultados da reação tandem de hidroformilação/arilação.

No que respeita ao uso de catalisadores de ródio modificados com fosfinas, foi finalmente avaliado o catalisador Rh/PPh₃, tendo este conduzido a um rendimento de 85 % do álcool **2.17a** (**Tabela 2.7**, entrada 9). Estes resultados mostram que ligandos de fósforo monodentados do tipo trifenilfosfina dão origem a sistemas catalíticos muito mais ativos do que os ligandos do tipo difosfinas (dppp e xantphos). Salienta-se ainda a elevada dependência do rendimento da reação com o *bite angle* das

difosfinas, tendo-se obtido melhores resultados com difosfinas de menor *bite angle* (dppp) o que pode ser interpretado pela formação preferencial de complexos ax-eq, com menor impedimento em torno do centro metálico, que os complexos eq-eq formados preferencialmente com a xantphos.

Tendo em conta os resultados obtidos na reação de hidroformilação do estireno **2.1** catalisada por complexos de Rh/NHC, descritos na secção 2.2 desta tese, e dos resultados descritos por Góis,[59] na reação de arilação com complexos de di-ródio modificados NHCs, seleccionámos o complexo de Rh/NHC-3 para prosseguir os estudos de arilação. Tal como para a reação de hidroformilação, inicialmente procedeu-se à síntese do carbeno através da reação do cloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)di-hidroimidazol com KO^tBu, usando THF como solvente. Depois da evaporação do THF foi adicionado DME, tendo o carbeno sido filtrado via cânula de forma a remover os sais. À solução resultante foi-lhe adicionado o precursor de ródio e a reação de arilação do 2-fenilpropionaldeído **2.2** prosseguiu seguindo as condições anteriormente descritas. O sistema catalítico Rh/NHC-3 mostrou ser muito ativo tendo conduzido a um rendimento de 87 % do álcool **2.17a** (Tabela 2.7, entrada 10).

Estes resultados são indicativos de que a estrutura do ligando tem uma influência muito acentuada na reação de arilação do 2-fenilpropionaldeído **2.2**. Nos sistemas catalíticos utilizando difosfinas os melhores resultados foram obtidos com o catalisador Rh/dppp, que forma preferencialmente complexos ax-eq (Tabela 2.7, entrada 2), contudo foram os catalisadores contendo ligandos monodentados, Rh/PPh₃ e Rh/NHC-3, os que se revelaram mais ativos conduzindo a 85 e 87 % de rendimento, respetivamente (Tabela 2.7, entradas 9 e 10).

Era também do nosso interesse avaliar os mesmos sistemas catalíticos na arilação do hidrocinalaldeído **2.3**, uma vez que este é também um dos produtos obtidos na reação de hidroformilação do estireno **2.1**, e que pode afetar a seletividade dos processos tandem hidroformilação/arilação que constituem o objectivo fulcral deste trabalho (Tabela 2.7, entradas 11-14).

Neste contexto, avaliou-se novamente o efeito do *bite angle* das fosfinas bidentadas dppp e xantphos, utilizando as condições de reação anteriormente apresentadas. O complexo Rh/dppp conduziu a 22 % de rendimento do álcool 1,3-difenilpropan-1-ol **2.18a** (Tabela 2.7, entrada 11), enquanto o sistema catalítico

Rh/xantphos não se mostrou ativo na arilação do hidrocinaldeído **2.3**, mesmo por períodos de tempo mais longos (**Tabela 2.7**, entrada 12).

Os estudos prosseguiram com a avaliação na arilação do hidrocinaldeído **2.3** dos complexos modificados com ligandos monodentados – Rh/PPh₃ e Rh/**NHC-3** – que permitiram obter o produto 1,3-difenilpropan-1-ol **2.18a** com rendimentos de 48 e 80 %, respetivamente (**Tabela 2.7**, entradas 13 e 14). Tal como anteriormente, os rendimentos obtidos com os sistemas catalíticos que envolvem complexos de ródio modificados ligandos monodentados são significativamente mais elevados que os obtidos com os complexos modificados com ligandos bidentados.

Em resumo, comparando os resultados da arilação do 2-fenilpropionaldeído **2.2** e hidrocinaldeído **2.3**, podemos inferir que, independentemente do ligando usado, os melhores rendimentos foram sempre obtidos com o aldeído **2.2** (**Tabela 2.7**, entradas 2, 6, 9 e 10). Tal como anteriormente referido, os catalisadores modificados com ligandos monodentados, Rh/PPh₃ e Rh/**NHC-3**, mostraram-se mais ativos na reação de arilação de ambos os aldeídos (**Tabela 2.7**, entradas 9, 10, 13 e 14). Ao contrário dos restantes sistemas catalíticos cuja atividade é maior na arilação do 2-fenilpropionaldeído **2.2**, o complexo Rh/**NHC-3** demonstrou ser igualmente ativo para os aldeídos **2.2** e **2.3**, cujos rendimentos foram 87 e 80 %, respetivamente (**Tabela 2.7**, entradas 10 e 14).

Após o estudo da reação de arilação estávamos então em condições para prosseguir para a implementação da metodologia tandem hidroformilação/arilação que constitui o objectivo fulcral deste trabalho.

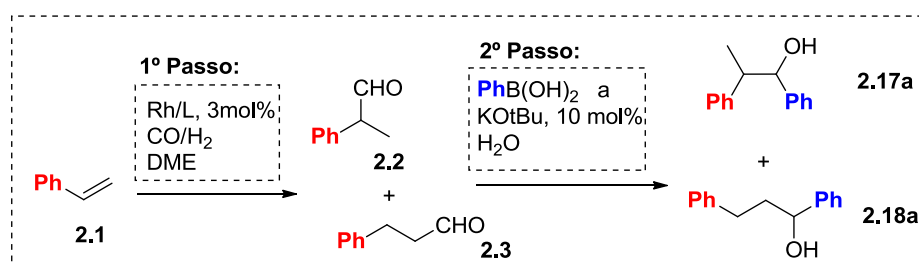
2.5 Reação Tandem Hidroformilação/Arilação Catalisada por Complexos de Ródio

Motivados pelos resultados obtidos no passo de arilação passámos ao estudo da reação sequencial de hidroformilação/arilação usando de novo como substrato modelo o estireno.

O primeiro aspeto a avaliar, na implementação das reações tandem, era a possibilidade da utilização do mesmo precursor de ródio para promover ambas as reações (hidroformilação seguida de arilação), sem que este perdesse atividade.

Para implementar o processo tandem o catalisador foi preparado *in situ* pela reação do precursor de ródio, Rh(acac)(CO)₂, com o ligando apropriado usando como solvente DME. De seguida o estireno, numa relação Rh:substrato=1:30 (condições selecionadas da **Tabela 2.7** na secção 2.4), foi adicionado *via* cânula e o reator foi pressurizado com 35 ou 40 bar de pressão de CO/H₂ (1:1) e aquecido a 65 °C (condições selecionadas das **Tabela 2.1 e Tabela 2.2** na secção 2.2). A evolução da reação de hidroformilação foi controlada através da análise por GC de uma amostra retirada do reator, tendo-se observado após 1 hora de reação, para esta relação de substrato/ródio, conversão completa. De seguida, ao reator foi adicionado o ácido borónico pretendido, KO^tBu e água desgaseificada. A reação ficou em agitação, sob atmosfera de azoto, a 90 °C durante 48 horas. Após *work-up*, todos os produtos foram isolados, por cromatografia em coluna de sílica gel, usando uma mistura de *n*-hexano/acetato de etilo (4:1) como eluente. Na **Tabela 2.8** apresentam-se os resultados da avaliação dos complexos de ródio com diferentes ligandos na reação sequencial hidroformilação/arilação do estireno.

Como tinha sido já observado para a reação de arilação estudada individualmente, os complexos de ródio modificados com ligandos monodentados (PPh₃ e **NHC-3**), conduziram aos rendimentos mais elevados, 83 % e 77 % de rendimento global, respetivamente (**Tabela 2.8**, entradas 3 e 4). Por sua vez, os sistemas catalíticos que envolvem ligandos bidentados (difosfinas dppp e xantphos) mostraram-se menos ativos, conduzindo a 42 % e 37 % de rendimento, respetivamente (**Tabela 2.8**, entradas 1 e 2).

Tabela 2.8: Reação Tandem de Hidroformilação/Arilação do Estireno: Avaliação dos diversos sistemas catalíticos^{a)}


Entrada	Ligando	Hidroformilação ^{b)}			Rendimento (%) ^{d)} (2.17a:2.18a)
		Conversão	Químio.	Regio. ^{c)}	
1	dppp	98	>99	95	42 (100:0)
2	xantphos	98	>99	95	37 (100:0)
3	PPh ₃	98	>99	98	83 (98:2)
4 ^{e)}	NHC-3	96	>99	80	77 (84:16)

^{a)} **Passo de Hidroformilação:** [Rh(acac)(CO)₂] = 0,03 mmol; Rh/P/olefina = 1:2:30; 1 mL de DME; P=35 bar (CO:H₂=1:1); T=65 °C; **Passo de Arilação:** 2 mmol PhB(OH)₂; 1 mmol KOtBu; 0,5 mL H₂O; T=90 °C; 48 horas.

^{b)} Determinado por GC.

^{c)} Regiosseletividade para o aldeído ramificado.

^{d)} Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna (Hex:AcOEt=5:1).

^{e)} Rh/NHC-3/olefina = 1:1,2:30; P=40 bar (CO:H₂=1:1).

No que diz respeito à seletividade para o álcool 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a** observou-se uma dependência relativamente ao sistema catalítico utilizado (**Tabela 2.8**). Nas experiências tandem efetuadas com os catalisadores Rh/dppp e Rh/xantphos observou-se apenas a formação do produto 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a**, resultante da arilação do aldeído ramificado 2-fenilpropionaldeído **2.2** (**Tabela 2.8**, entradas 1 e 2). Por outro lado, nas experiências efetuadas com catalisadores envolvendo ligandos monodentados (Rh/PPh₃ e Rh/NHC-3) foram isolados os produtos 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a** e 1,3-difenilpropan-1-ol **2.18a**, resultantes da arilação dos aldeídos ramificado **2.2** e linear **2.3**, nas relações de 98:2 e 84:16, respetivamente (**Tabela 2.8**, entradas 3 e 4).

A obtenção exclusiva do álcool 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a** com os complexos Rh/dppp e Rh/xantphos pode ser interpretada pela menor atividade que os catalisadores do tipo Rh/difosfina apresentaram na arilação do hidrocinamaldeído **2.3** (secção 2.4, **Tabela 2.7**).

Por outro lado, com o complexo de Rh/PPh₃, e apesar da elevada regioseletividade para o aldeído ramificado **2.2** no passo da hidroformilação (98 %), foi possível isolar os álcoois **2.17a** e **2.18a** resultantes da arilação dos aldeídos **2.2** e **2.3** (**Tabela 2.8**, entrada 3). Este resultado está de acordo com o obtido na reação de arilação (**Tabela 2.7**, entrada 13) onde este sistema catalítico revelou uma maior atividade para a arilação do aldeído linear **2.3** que os sistemas Rh/difosfina. Da reação tandem de hidroformilação/arilação do estireno **2.1**, utilizando o catalisador Rh/NHC-**3** obtiveram-se os álcoois **2.17a** e **2.18a** numa relação de 84:16 (**Tabela 2.8**, entrada 4). Este resultado pode não só ser explicado pela menor regioseletividade para o 2-fenilpropionaldeído **2.2** no passo da hidroformilação (80 %) mas também pela maior atividade apresentada por este catalisador no passo da arilação do aldeído linear **2.3** (**Tabela 2.7**, entrada 14).

Com o objetivo de tornar a metodologia tandem mais fácil do ponto de vista experimental, efetuou-se uma experiência na qual foram inicialmente colocados no interior do reator o catalisador e os reagentes para ambos os passos. Após 48 horas de reação o reator foi despressurizado, tendo-se obtido apenas os aldeídos resultantes da reação de hidroformilação. A seletividade da reação de hidroformilação manteve-se inalterada o que prova que não ocorreu degradação da fosfina contudo, apesar da existência dos aldeídos, não se observou a sua transformação nos álcoois arílicos. Este resultado pode ser interpretado pelo facto do reator não ser despressurizado após o término da reação de hidroformilação, o que impede a formação das espécies catalíticas ativas da reação de arilação (ver **Esquema 2.17**).

De forma a avaliar se existia perda de atividade dos catalisadores no processo tandem relativamente à reação de arilação representou-se graficamente o rendimento da reação de arilação do aldeído 2-fenilpropionaldeído **2.2**, aldeído formado maioritariamente na reação de hidroformilação, e da reação tandem para cada sistema catalítico, **Figura 2.5**. Da análise do gráfico pode verificar-se que os rendimentos obtidos usando os diferentes sistemas catalíticos apresentam valores muito semelhantes, independentemente de se tratar apenas do passo de arilação ou do

processo tandem hidroformilação/arilação, o que indica que no processo tandem os catalisadores mantiveram a atividade, mesmo depois de promoverem o passo de hidroformilação.

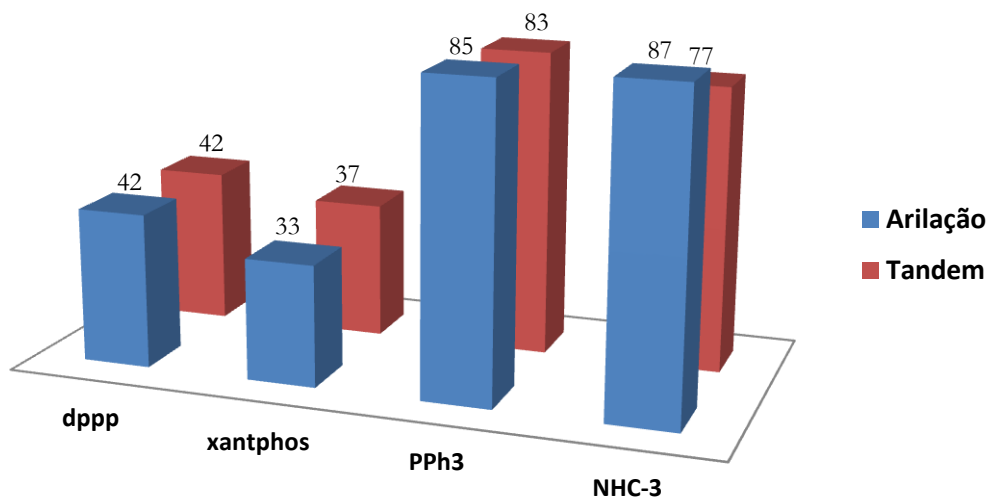
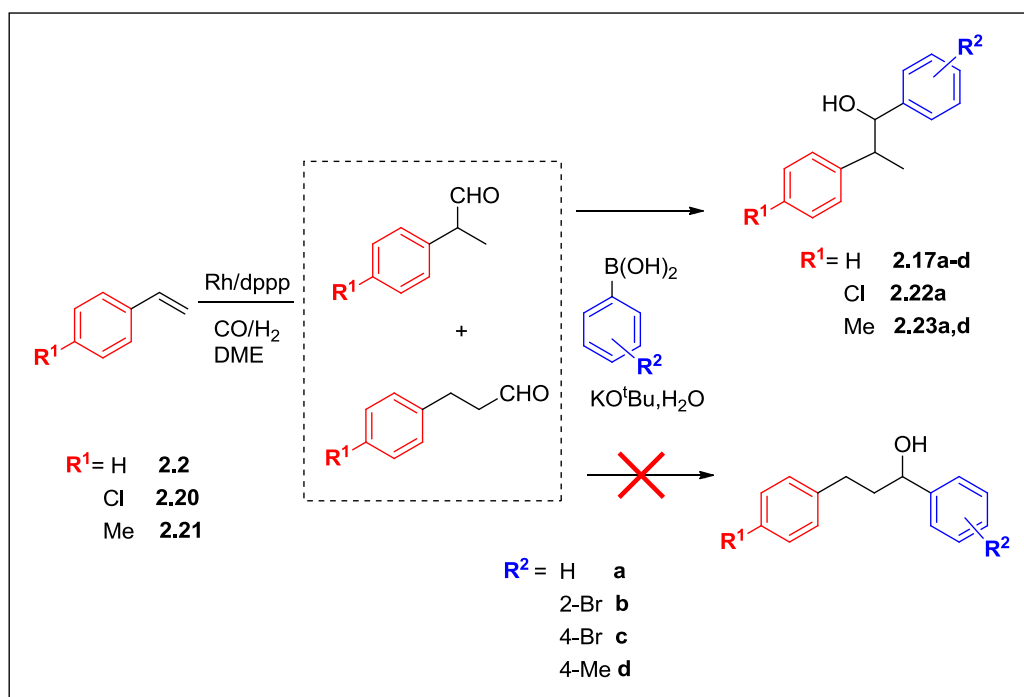


Figura 2.5: Representação gráfica do rendimento da reação de arilação e da reação tandem em função dos vários sistemas catalíticos.

Tendo em conta as diferenças apresentadas pelos diversos catalisadores em termos de atividade e de seletividade decidimos estender esta metodologia a diferentes olefinas aromáticas e alquílicas combinadas com diversos ácidos borónicos. No caso das olefinas aromáticas os estudos foram alargados recorrendo aos sistemas catalíticos Rh/dppp, Rh/PPh₃ e Rh/NHC-3, uma vez que combinavam os resultados mais promissores no processo tandem. Nas olefinas alquílicas foram novamente avaliados os sistemas catalíticos Rh/xantphos, Rh/dppp, Rh/PPh₃ e Rh/NHC-4.

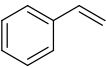
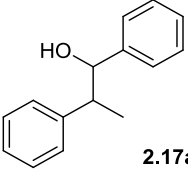
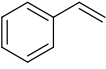
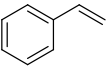
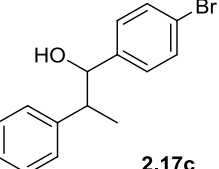
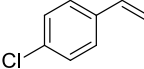
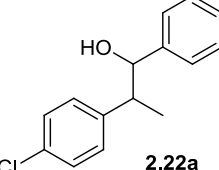
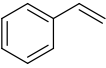
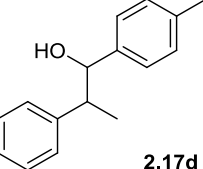
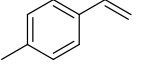
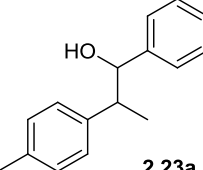
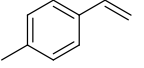
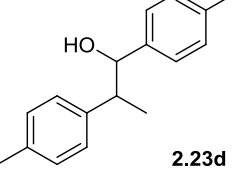
Assim, iniciámos um estudo mais alargado sobre o efeito na reação tandem dos substituintes presentes nas olefinas vinil-aromáticas e nos ácidos borónicos com o sistema catalítico Rh/dppp, **Esquema 2.13**. Na **Tabela 2.9** são apresentados os resultados da reação tandem de hidroformilação/arilação usando diferentes substratos.



Esquema 2.13

A reação de hidroformilação/arilação do estireno com o ácido fenilborônico, catalisada por Rh/dppp, resulta na obtenção do 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a** com 42 % de rendimento isolado (Tabela 2.9, entrada 1). Mais uma vez, no sentido de avaliar na reação tandem os efeitos eletrônicos e/ou estereoquímicos dos substituintes em *orto* e *para* no anel do ácido borônico realizámos a reação tandem usando os ácidos 2-bromofenilborônico **b** e 4-bromofenilborônico **c** no passo da arilação (Tabela 2.9, entradas 2 e 3). Tal como anteriormente, quando o ácido 2-bromofenilborônico **b** foi usado não observámos a formação de qualquer produto de arilação, apesar da formação dos aldeídos no passo de hidroformilação (Tabela 2.9, entrada 2). Por outro lado, a utilização do ácido 4-bromofenilborônico **c** permitiu obter o álcool 1-(4-bromofenil)-2-fenilpropan-1-ol **2.17c** com um rendimento de 32 % (Tabela 2.9, entrada 3). Estes resultados permitiram-nos mais uma vez constatar que a presença de grupos desativadores no anel do ácido borônico conduz a rendimentos mais baixos. A combinação do efeito eletrónico do substituinte bromo com o elevado impedimento estereoquímico que este apresenta na posição *orto* impedem a ocorrência da reação (Tabela 2.9, entrada 2).

Tabela 2.9: Reação Tandem Hidroformilação/Arilação com o ligando dppp^{a)}

Entrada	Olefina	R ²	Hidroformilação ^b			Rend. (%) ^d	Produtos
			Conv.	Quimio.	Regio ^c		
1		H	98	>99	98	42	 2.17a
2		2-Br	98	>99	98	n.r	—
3		4-Br	98	>99	98	32	 2.17c
4		H	99	>99	98	35	 2.22a
5		4-Me	98	>99	98	68	 2.17d
6		H	99	>99	98	52	 2.23a
7		4-Me	99	>99	98	66	 2.23d

^{a)} **Passo de Hidroformilação:** [Rh(acac)(CO)₂] = 0,03 mmol; Rh/dppp/olefina = 1:1:30; 1 ml de DME; P=35 bar (CO:H₂=1:1); T=65 °C; **Passo de Arilação:** 2 mmol ArB(OH)₂; 1 mmol KO^tBu; 0,5 mL H₂O; T=90 °C; 48 horas.

^{b)} Determinado por GC.

^{c)} Regioseletividade para o aldeído ramificado.

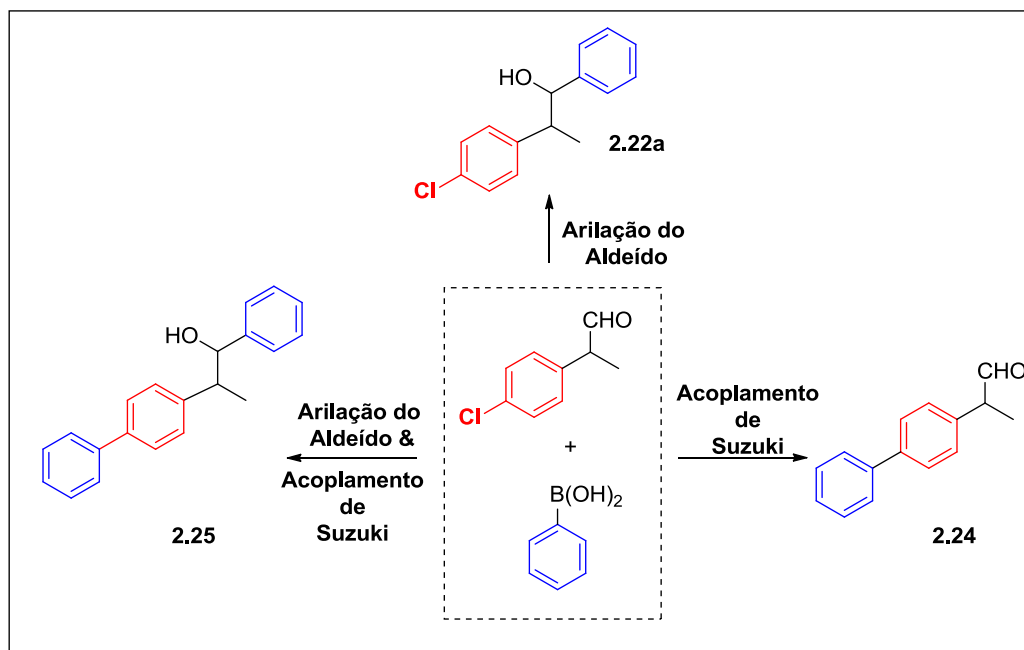
^{d)} Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna (Hex:AcOEt=5:1).

^{e)} Regiosseletividade para o aldeído linear.

Os estudos prosseguiram com a avaliação do efeito da presença do substituinte cloro na olefina vinil-aromática, usando o 4-cloroestireno **2.20**. Desta reação foi obtido o álcool 2-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol **2.22a** com um rendimento de 35 % (**Tabela 2.9**, entrada 4). Atendendo a que o substituinte no anel aromático não afeta significativamente a densidade eletrónica no carbono carbonílico do aldeído resultante da hidroformilação, não era de esperar o efeito do grupo desativador na olefina afetasse tanto quanto o substituinte no anel do ácido borónico. Contudo, a diminuição observada no rendimento das reações que envolvem substratos halogenados pode também ser devida à existência de reações de acoplamento cruzado C-C, do tipo Suzuki. De facto, na reação do 4-cloroestireno **2.20** com o ácido fenilborónico **a** foram identificados, por GC-MS, para além do produto esperado 2-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol **2.22a**, dois produtos que são consequência da reação de acoplamento C-C e que se apresentam no **Esquema 2.14**. O 2-([1,1'-bifenil]-4-il)propanal **2.24**, que resulta do acoplamento do 2-fenilpropionaldeído **2.2** com ácido fenilborónico com um valor de $m/z = 210 [M^+]$, e o produto de acoplamento do álcool formado **2.22a** com o ácido fenilborónico, 2-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-fenilpropan-1-ol, **2.25** com um valor de $m/z = 288 [M^+]$, que resulta da arilação do aldeído e, simultaneamente, do acoplamento C-C, **Esquema 2.14**.

Foi também estudado o efeito da presença de grupos ativadores, em posição *para*, no anel do ácido borónico (**Tabela 2.9**, entrada 5). A reação tandem do estireno **2.1** com o ácido 4-metilfenilborónico **d** permitiu obter o 2-fenil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.17d** com 68 % de rendimento (**Tabela 2.9**, entrada 5). Este aumento mostra um efeito muito pronunciado da presença de grupos dadores no anel do ácido borónico, uma vez que o rendimento aumenta de 42 % com o ácido fenilborónico **a** (**Tabela 2.9**, entrada 1) para 68 % com o ácido 4-metilfenilborónico **d** (**Tabela 2.9**, entrada 5). Por sua vez, a presença de grupos ativadores na olefina foi também examinada recorrendo ao 4-metilestireno **2.21**. Na reação deste com o ácido fenilborónico **a** obteve-se o álcool 1-fenil-2-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.23a** com um rendimento de 52 % (**Tabela 2.9**, entrada 6). Embora o rendimento tenha aumentado de 42 % para 52 %, quando comparamos com a reação do estireno com o ácido fenilborónico (**Tabela 2.9**, entrada 1), este aumento não foi tão significativo

quando comparado com o rendimento obtido para a reação do estireno com o ácido 4-metilfenilborónico **d** – 68 % (Tabela 2.9, entrada 5).

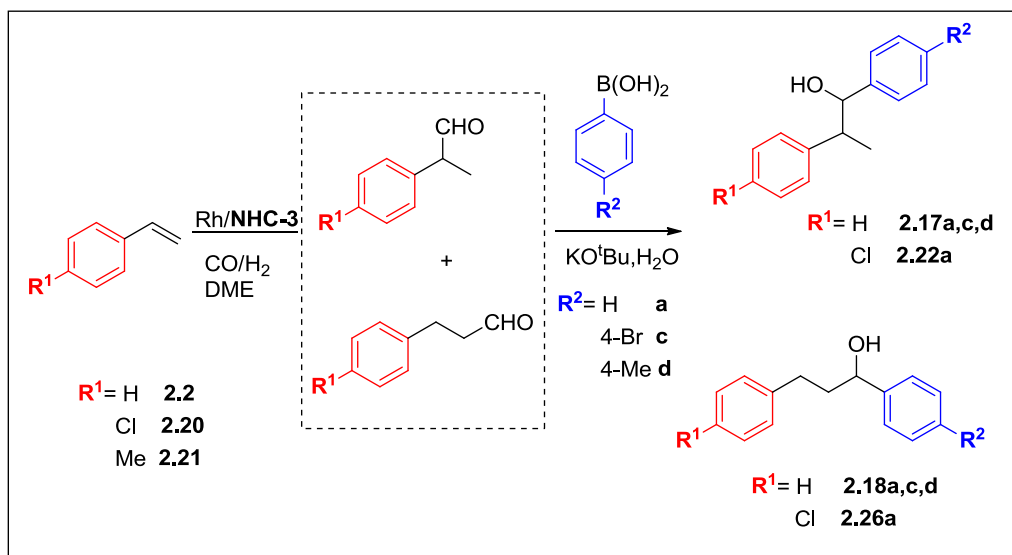


Esquema 2.14

Por fim, efetuou-se também a reação do 4-metilestireno **2.21** com o ácido 4-metilfenilborónico **d** (Tabela 2.9, entrada 7) de forma a avaliar um eventual efeito sinérgico devido à presença de grupos doadores em ambos os substratos. Contudo este resultado não se verificou, tendo o álcool 1,2-di-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.23d** sido obtido com rendimento de 66 % (Tabela 2.9, entrada 7), resultado idêntico ao obtido para a reação do estireno **2.1** com o ácido 4-metilfenilborónico **d** – 68 % (Tabela 2.9, entrada 5).

Após o estudo com o sistema catalítico Rh/dppp que permitiu obter álcoois com rendimentos moderados e com seletividade exclusiva para os álcoois secundários do tipo 1,2-diarilpropan-1-ol, entendemos estender o estudo desta metodologia tandem ao complexo Rh/NHC-3, uma vez que este sistema catalítico apresentou elevada atividade em cada um dos passos estudados individualmente (Tabela 2.2, entrada 3 e Tabela 2.7, entradas 10 e 14). Utilizando as condições de reação anteriormente descritas para a reação tandem hidroformilação/arilação catalisadas por Rh/dppp, com a diferença na preparação do ligando NHC-3 (de acordo com o procedimento descrito na secção 2.2), foi realizada a reação tandem,

usando diversas olefinas vinil-aromáticas e ácidos borônicos, recorrendo ao sistema catalítico Rh/**NHC-3**, como mostra o **Esquema 2.15**. Os resultados apresentam-se na **Tabela 2.10**.

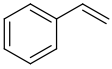
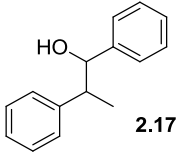
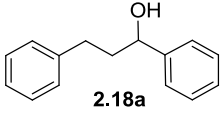
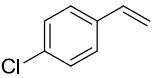
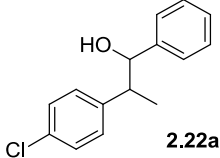
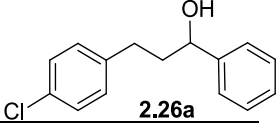
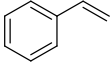
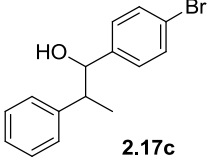
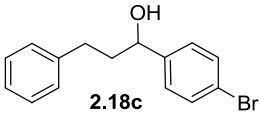
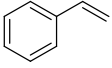
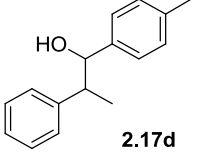
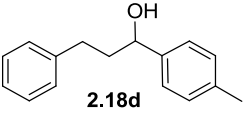


Esquema 2.15

A reação de hidroformilação/arilação do estireno **2.1** com o ácido fenilborônico **a** usando o sistema catalítico Rh/**NHC-3** origina dois produtos, 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17 a** e 1,3-difenilpropan-1-ol **2.18a**, consequência da arilação dos aldeídos 2-fenilpropionaldeído **2.2** e hidrocinaamaldeído **2.3**, formados na reação de hidroformilação, com um rendimento global de 77 % e uma razão de **2.17a:2.18a** de 84:16 (**Tabela 2.10**, entrada 1).

O efeito da presença de grupos desativadores, em posição *para*, na olefina e no anel do ácido borônico, foi novamente explorado. Na experiência com 4-cloroestireno **2.20** observou-se uma diminuição do rendimento global da reação de 77 % para 62 % (**Tabela 2.10**, entrada 2). No que respeita à seletividade da reação esta manteve-se praticamente inalterada tendo os produtos 2-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol **2.22a** e 3-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol **2.26a** sido obtidos numa relação de 82:18 (**Tabela 2.10**, entrada 2).

Tabela 2.10: Reação Tandem Hidroformilação/Arilação com o Sistema Catalítico Rh/**NHC-3**: Efeito dos Substituintes^{a)}

Entrada	Olefina	R ²	Hidroformilação ^{b)}			Rend. (%) ^{d)}	Produtos
			Conv.	Quim.	Regio ^{c)}		
1		H	96	99	80	77 (84+16)	 2.17a  2.18a
2		H	95	>99	81	62 (82+18)	 2.22a  2.26a
3		4-Br	96	99	80	62 (81+19)	 2.17c  2.18c
4		4-Me	96	99	80	81 (81+19)	 2.17d  2.18d

^{a)} **Passo de Hidroformilação:** Rh(acac)(CO)₂ = 0,03 mmol; Rh/**NHC-3**/olefina = 1:1,2:30; 1 ml de DME; P = 35 bar (CO:H₂=1:1); T=65 °C; **Passo de Arilação:** 2 mmol ArB(OH)₂; 1 mmol KO^tBu; 0,5 mL H₂O; T=90 °C.

^{b)} Determinado por GC.

^{c)} Regiosseletividade para o aldeído ramificado.

^{d)} Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna (Hex:AcOEt=5:1).

^{e)} Regiosseletividade para o aldeído linear.

De igual modo a presença de substituinte bromo no ácido borónico também conduziu a uma diminuição no rendimento global que variou de 77 % para 62 % (**Tabela 2.10**, entradas 1 e 3), sem alteração significativa na seletividade, tendo-se obtido o 1-(4-bromofenil)-2-fenilpropan-1-ol **2.17c** e 1-(4-bromofenil)-3-fenilpropan-1-ol **2.18c**, numa relação **2.17c:2.18c** de 82:18. (**Tabela 2.9**, entrada 3).

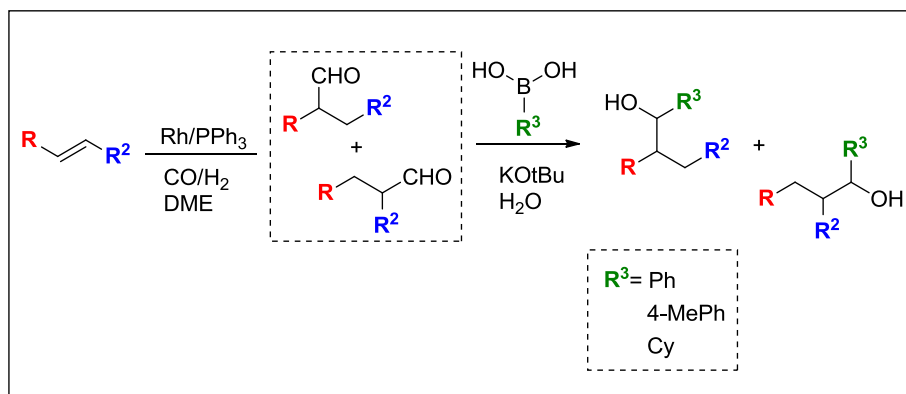
De notar que os rendimentos obtidos usando o sistema catalítico Rh/**NHC-3** com os substratos contendo grupos desativadores, como são o caso do 4-cloroestireno **2.20** e do ácido 4-bromofenilborónico **c**, (**Tabela 2.10**, entradas 2 e 3) são bastante mais elevados do que os obtidos com o sistema Rh/dppp (**Tabela 2.9**, entradas 2 – 5), o que mostra que o catalisador de Rh/**NHC-3** é mais ativo do que os sistemas catalíticos Rh/difosfina sobretudo no passo da arilação.

O efeito da presença de grupos ativadores, em posição *para*, no anel do ácido borónico foi também estudado (**Tabela 2.10**, entrada 4). Da reação tandem do estireno **2.1** com o ácido 4-metilfenilborónico **d** obtiveram-se os produtos 2-fenil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.17d** e 3-fenil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.18d** com um rendimento global de 81 % e numa razão de **2.17d:2.18d** de 81:19 (**Tabela 2.10**, entrada 4). Este resultado comprova novamente a influência de grupos ativadores, especialmente no anel do ácido borónico, no rendimento global das reações de arilação.

Em resumo, o sistema catalítico Rh/dppp permitiu obter rendimentos moderados, entre 32 a 68 %, com seletividade exclusiva para álcoois secundários do tipo 1,2-diarilpropan-1-ol, que resultam apenas da arilação do aldeído ramificado, **Tabela 2.9**. Por outro lado, o sistema catalítico Rh/**NHC-3** conduziu genericamente a rendimentos mais elevados, entre 62 e 81 %, contudo observou-se sempre formação de dois produtos resultantes da arilação do aldeído ramificado **2.2** e do aldeído linear **2.3** em relações que variaram entre 81:19 e 84:16, **Tabela 2.10**. Estes resultados podem atribuir-se por um lado à menor seletividade para o aldeído ramificado **2.2** apresentada pelo sistema catalítico Rh/**NHC-3** no passo da hidroformilação (78 %) mas também à maior atividade apresentada por este catalisador na arilação do hidrocinaldeído **2.3** (secção 2.4, **Tabela 2.7**).

Finalmente, a metodologia tandem foi estudada utilizando o sistema catalítico Rh/PPh₃ (**Esquema 2.16**), estando os resultados apresentados na **Tabela 2.11**. De forma a estabelecer uma comparação com os resultados obtidos com os sistemas

catalíticos anteriores os estudos com o catalisador Rh/PPh₃ prosseguiram usando de igual modo diversas olefinas vinil-aromáticas e ácidos borônicos como substratos.

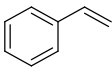
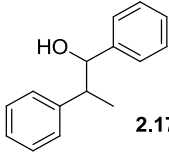
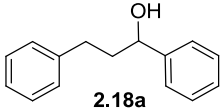
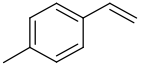
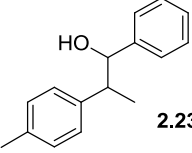
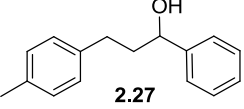
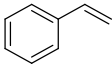
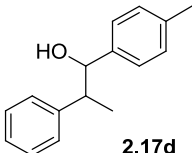
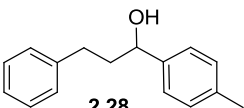
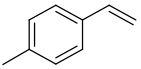
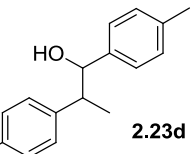
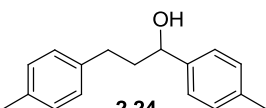
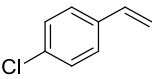
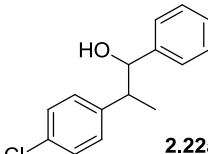
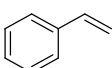


Esquema 2.16

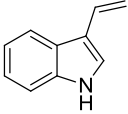
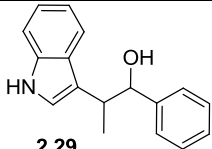
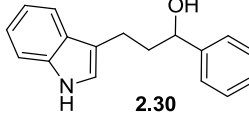
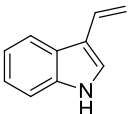
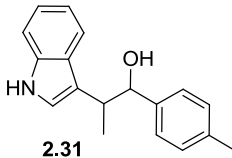
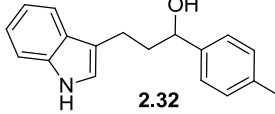
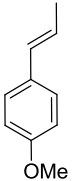
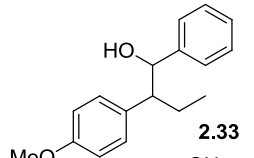
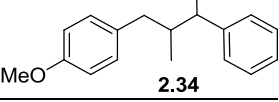
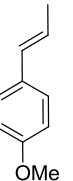
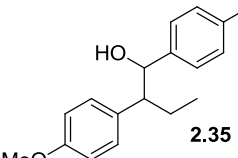
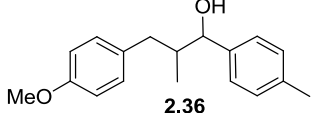
A reação de hidroformilação/arilação do estireno com o ácido fenilborônico **a** utilizando o sistema catalítico Rh/PPh₃ permitiu obter os álcoois 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a** e 1,3-difenilpropan-1-ol **2.18a** com um elevado rendimento global (83 %) e uma seletividade de **2.17a:2.18a** de 98:2 (Tabela 2.11, entrada 1).

Tal como anteriormente, a presença de grupos ativadores, em posição *para*, no anel do ácido borônico e na olefina, levou em ambos os casos a um aumento do rendimento global da reação, tendo o efeito sido mais acentuado quando o substituinte se encontra no anel do ácido borônico (Tabela 2.11, entradas 1-4). A reação com o 4-metilestireno **2.21**, conduziu a uma mistura de álcoois 1-fenil-2-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.23a** e 1,3-di-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.27** com um rendimento global de 87 % e uma seletividade **2.23a:2.27** de 97:3 (Tabela 2.11, entrada 2). Por sua vez, da reação tandem de hidroformilação/arilação do estireno com o ácido 4-metilfenilborônico, obtiveram-se os álcoois 2-fenil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.17d** e 3-fenil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.28** com um rendimento total de 89 % e uma seletividade de **2.17d:2.28** de 96:4 (Tabela 2.11, entrada 3).

Tabela 2.11: Reação Tandem Hidroformilação/Arilação com o ligando PPh₃:
 Efeito dos Substituintes^{a)}

Ent.	Olefina (R e R ²)	R ³	Hidroformilação ^{b)}			Rend. (%) ^{d)}	Produtos
			Conv.	Químio.	Regio ^{c)}		
1		Ph	98	>99	98	83 (98:2)	 2.17a  2.18a
2		Ph	98	>99	95	87 (97:3)	 2.23a  2.27
3		4-MePh	98	>99	98	89 (96:4)	 2.17d  2.28
4		4-MePh	99	>99	98	88 (95:5)	 2.23d  2.24
5		Ph	98	>99	98	56	 2.22a
6		Cy	98	>99	98	n.r	—

Continuação da **Tabela 2.11**: Reação Tandem Hidroformilação/Arilação com o Ligando PPh₃; Efeito dos Substituintes^{a)}

Ent.	Olefina (R e R ²)	R ³	Hidroformilação ^{b)}			Rend. (%) ^{d)}	Produtos
			Conv.	Químio.	Regio ^{c)}		
7		Ph	99	>99	87	58 (93:7)	 2.29
							 2.30
8		4-MePh	99	>99	87	57 (90:10)	 2.31
							 2.32
9		Ph	98	>99	78 ^{e)}	64 (89:11)	 2.33
							 2.34
10		4-MePh	98	>99	78 ^{e)}	58 (89:11)	 2.35
							 2.36

^{a)} **Passo de Hidroformilação:** Rh(acac)(CO)₂ = 0,03 mmol; Rh/PPh₃/olefina = 1:2:30; 1 ml de DME; P(CO) = P(H₂) = 35 bar; T=65 °C; **Passo de Arilação:** 2 mmol RB(OH)₂; 1 mmol KO^tBu; 0,5 mL H₂O; T=90 °C.

^{b)} Determinado por GC.

^{c)} Regiosseletividade para o aldeído ramificado.

^{d)} Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna (Hex:AcOEt=5:1).

^{e)} Hidroformilação realizada a 90 °C.

Efetou-se também a reação do 4-metilestireno **2.21** com o ácido 4-metilfenilborônico (**Tabela 2.11**, entrada 4) de forma a avaliar a possibilidade da existência de um efeito sinérgico devido à presença de grupos ativadores em ambos os substratos. No entanto, os álcoois 1,2-di-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.23d** e 1,3-di-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.28** foram obtidos com rendimento e seletividade semelhantes (88 % de rendimento e seletividade **2.23:2.28** de 95:5) aos das reações nas quais apenas um dos reagentes continha grupos ativadores.

O efeito de grupos desativadores na olefina foi também estudado, recorrendo ao substrato 4-cloroestireno **2.20** (**Tabela 2.11**, entrada 5) tendo sido observada uma diminuição no rendimento global reação. Ao contrário dos restantes substratos, nesta reação foi obtido apenas o álcool 2-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol **2.22a** com um rendimento de 56 % (**Tabela 2.11**, entrada 5). Com este sistema catalítico tentámos também realizar a reação tandem de hidroformilação/arilação do estireno **2.1** com o ácido ciclohexilborônico. Contudo, como prevíamos, não se obtiveram os álcoois secundários correspondentes, uma vez que ácidos borónicos alifáticos são muito menos reativos (**Tabela 2.11**, entrada 6).[62]

Após o estudo sistemático com o estireno e derivados, decidimos estender a metodologia tandem, a olefinas aromáticas com interesse biológico como é o caso do 3-vinil-1*H*-indol **2.4** e do *trans*-anetol **2.7** (**Tabela 2.11**, entradas 7 – 10), utilizando o sistema Rh/PPh₃ uma vez que foi o que conduziu aos rendimentos mais elevados (até 89 %) combinados com elevadas seletividades (até 98:2). Na reação do 3-vinil-1*H*-indol **2.4** com o ácido fenilborónico foram obtidos os álcoois 2-(1*H*-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ol **2.29** e 3-(1*H*-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ol **2.30** com um rendimento global moderado (58 %) e uma seletividade de **2.29:2.30** de 97:3 (**Tabela 2.11**, entrada 7). Realizando a mesma reação, utilizando o ácido 4-metilfenilborónico, não foi observado um aumento do rendimento global, tendo sido obtida a mistura dos álcoois 2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.31** e 3-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.32** com um rendimento de 57 % e uma seletividade de **2.31:2.32** de 90:10 (**Tabela 2.11**, entrada 8). Quando *trans*-anetol **2.7** foi usado como substrato na presença do ácido fenilborónico, foi obtida a mistura dos álcoois 2-(4-metoxifenil)-1-fenilbutan-1-ol **2.33** e 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-fenilpropan-1-ol **2.34** com um rendimento global de 64 % e uma seletividade de **2.33:2.34** de 89:11 (**Tabela 2.11**, entrada 9). De notar que da hidroformilação do *trans*-anetol resultam

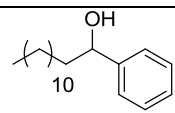
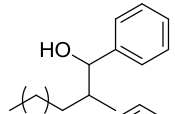
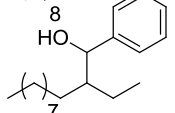
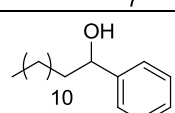
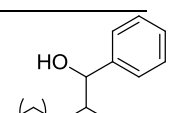
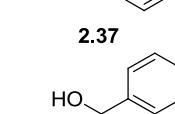
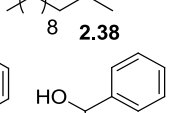
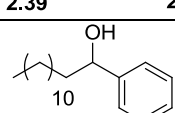
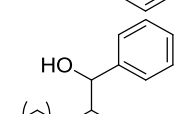
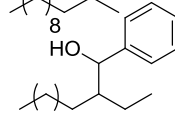
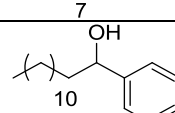
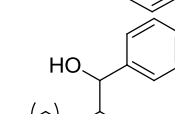
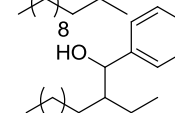
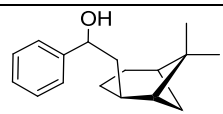
dois aldeídos ramificados que são subsequentemente transformados nos respectivos álcoois secundários, ao contrário dos restantes substratos cuja hidroformilação conduz aos aldeídos linear e ramificado. De seguida, foi efetuada a mesma reação, na presença do ácido 4-metilfenilborónico, tendo sido obtidos os álcoois 2-(4-metoxifenil)-1-(4-metilfenil)butan-1-ol **2.35** e 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.36** com um rendimento de 58 % e uma seletividade de **2.35:2.36** de 89:11 (**Tabela 2.11**, entrada 10).

Finalmente, e de forma a avaliar o alcance deste procedimento tandem, decidimos estendê-lo às olefinas alquílicas dodec-1-eno **2.10** e ao produto natural β -pineno. Na secção 2.2 concluímos que o sistema catalítico Rh/xantphos era o mais seletivo para a hidroformilação do dodec-1-eno **2.10** e, por esta razão, iniciámos o estudo aplicando este sistema catalítico à reação tandem de hidroformilação/arilação deste substrato. Contudo constatámos que, apesar de conduzir à formação do aldeído, este sistema catalítico não é ativo no passo de arilação (**Tabela 2.12**, entrada 1). Por este motivo, adotamos os sistemas catalíticos Rh/dppp, Rh/PPh₃ e Rh/**NHC-4**, este último de entre os sistemas catalíticos com carbenos *N*-heterocíclicos foi o que se apresentou mais promissor.

Com o sistema catalítico Rh/dppp, a reação tandem hidroformilação/arilação do dodec-1-eno **2.10** com o ácido fenilboronónico conduziu à formação de três produtos resultantes da arilação de três aldeídos diferentes, consequência da isomerização do dodec-1-eno **2.10** e posterior hidroformilação das respetivas duplas internas, com um rendimento global de 40 % e uma relação entre **2.37:2.38:2.39** de 55:24:21 (**Tabela 2.12**, entrada 2).

Por sua vez, a mesma reação usando o sistema catalítico Rh/**NHC-4** levou à obtenção de uma mistura de quatro álcoois com um rendimento global de 88 % (**Tabela 2.12**, entrada 3). Contrariamente ao observado para o sistema catalítico Rh/dppp, com o sistema catalítico Rh/**NHC-4** os rendimentos obtidos para as olefinas alquílicas são semelhantes aos obtidos para as olefinas vinil-aromáticas. Contudo, verificou-se que a reação hidroformilação/arilação do dodec-1-eno **2.10** apresenta baixa seletividade, obtendo-se os produtos **2.37:2.38:2.39:2.40** numa relação de 32:36:17:15 (**Tabela 2.12**, entrada 3), o que é sobretudo consequência da baixa seletividade no passo de hidroformilação.

Tabela 2.12: Reação Tandem Hidroformilação/Arilação de Olefinas Alquílicas^{a)}

Ent.	Ligando	R''	Hidroformilação ^{b)}			Rend. (%) ^{d)}	Produtos
			Conv.	Químio.	Regio ^{c)}		
1	xantphos	H	99	99	98	—	—
2	dppp	H	99	>99	60	40 (55:24:21)	 2.37
							 2.38
							 2.39
3	NHC-4	H	81	92	26	88 (32:36: 17:15)	 2.37
							 2.38
							 2.39
							 2.40
4	PPh ₃	H	98	>99	68	35 (66:17:17)	 2.37
							 2.38
							 2.39
5	PPh ₃	4-Me	99	>99	68	40 (70:18:12)	 2.41
							 2.42
							 2.43
6	PPh ₃	H	80	99	78 ^{e,f)}	20	 2.44

^{a)} **Passo de Hidroformilação:** Rh(acac)(CO)₂=0,03 mmol; Rh/PPh₃/olefina = 1:2:30; 1 ml de DME; P=20 bar; T=80 °C; **Passo de Arilação:** 2 mmol ArB(OH)₂; 1 mmol KO^tBu; 0,5 mL H₂O; T=90°C.^{b)} Determinado por GC.^{c)} Regioseletividade para o aldeído linear.
^{d)} Rendimento isolado. ^{e)} Hidroformilação realizada a 100 °C.^{f)} Seletividade para *cis* 10-formilpinano.

Uma vez que o complexo Rh/**NHC-4** é bastante ativo os vários aldeídos formados no primeiro passo são, posteriormente, transformados nos diferentes álcoois, obtendo-se assim elevado rendimento mas com baixa seletividade (**Tabela 2.12**, entrada 3).

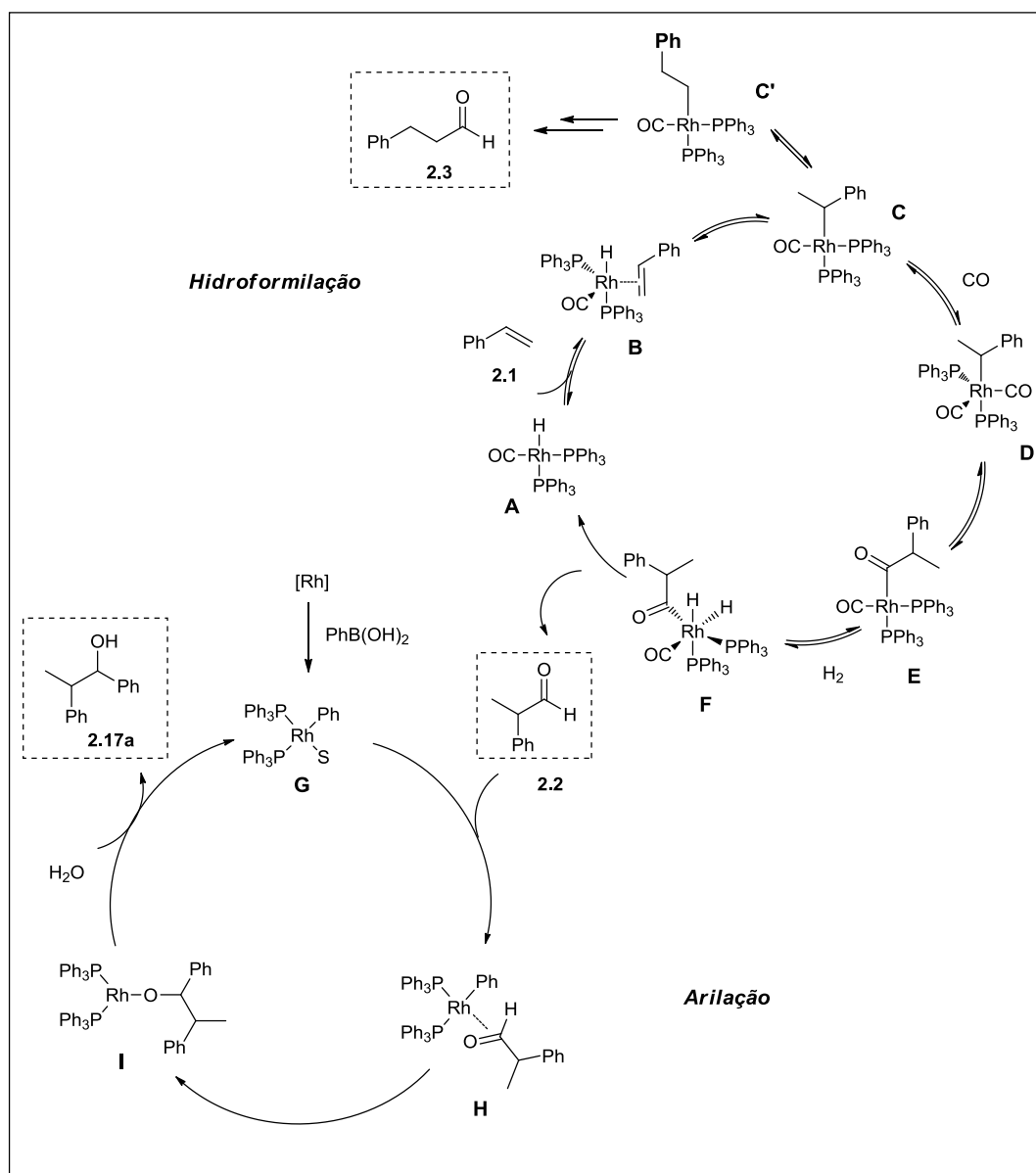
Por fim, a reação tandem foi estudada com o sistema catalítico Rh/PPh₃ (**Tabela 2.12**, entradas 4-6). A reação de hidroformilação/arilação do dodec-1-eno **2.10** com o ácido fenilborónico permitiu obter uma mistura de três álcoois com 35 % de rendimento global e uma relação entre **2.37:2.38:2.39** de 66:17:17 (**Tabela 2.12**, entrada 4). Apesar de este sistema catalítico ter conduzido à obtenção de uma mistura de três álcoois a percentagem de **2.37** é bastante mais elevada que para os restantes sistemas catalíticos. Com o sistema catalítico Rh/PPh₃ efetuou-se também a reação do dodec-1-eno **2.10** com o ácido 4-metilfenilborónico (**Tabela 2.12**, entrada 5). Tal como na reação anterior obteve-se uma mistura de três álcoois numa relação semelhante à obtida na experiência anterior (**2.41:2.42:2.43**=70:18:12) com um rendimento de 40 %, ligeiramente superior ao obtido com o ácido fenilborónico.

O estudo da reação tandem foi finalizado com a reação de hidroformilação/arilação do β-pineno com o ácido fenilborónico usando o sistema catalítico Rh/PPh₃ (**Tabela 2.12**, entrada 6). Desta reação foi obtido apenas um produto **2.44**, que resulta da arilação do aldeído *cis* 10-formilpinano, com um rendimento de apenas 20 % (**Tabela 2.12**, entrada 6).

Em suma, o procedimento tandem mostrou não ser limitado a olefinas vinil-aromáticas contudo, apesar das elevadas conversões obtidas na reação de hidroformilação, o passo de arilação conduziu, em geral, a baixos rendimentos. Comportamento semelhante foi observado anteriormente por Miyaura na arilação de aldeídos alifáticos catalisada por complexos de Rh/fosfina.[61] A exceção é de facto a reação catalisada pelo complexo Rh/**NHC-4** na qual se obteve um rendimento bastante elevado (**Tabela 2.12**, entrada 3).

Considerações Mecanísticas

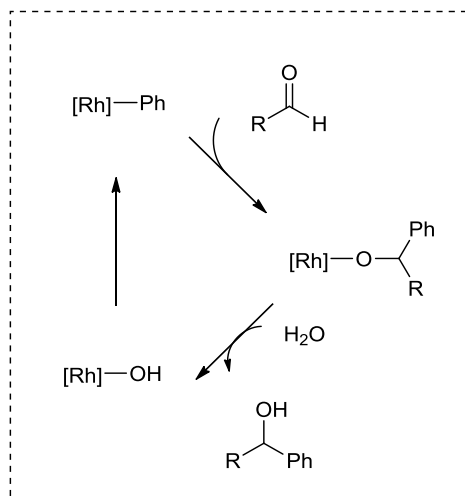
O mecanismo da reação de hidroformilação está bem estabelecido.[4-9] O sistema catalítico começa com a espécie catalítica ativa **A** cuja coordenação com o estireno **2.1** dá origem à espécie **B**. A subsequente migração de hidreto resulta na formação do complexo de ródio σ -alquilo **C**. A inserção de CO no complexo de ródio σ -alquilo conduz à formação das espécies **D** que após subsequente migração do CO resulta na formação do complexo de ródio acilo **E**. De seguida o complexo de ródio acilo sofre adição oxidativa por reação com H₂ originando a espécie **F** que por eliminação leva à obtenção do aldeído **2.3** regenerando a espécie catalítica ativa **A**, **Esquema 2.17**. O controlo da regioselectividades desta reação depende da relação entre as espécies **C** e **C'** que pode ser modulada pela pressão, temperatura e estrutura do ligando. Os resultados apresentados na secção 2.2 desta tese estão de acordo com este mecanismo uma vez que na hidroformilação do estireno pressões mais elevadas e temperaturas mais baixas aumentaram a regioselectividade para o aldeído ramificado uma vez que diminuem a ocorrência de β -eliminação de **C** para **B** (Tabela 2.1).



Esquema 2.17

Relativamente ao mecanismo da reação de arilação de aldeídos com ácidos borônicos, na literatura tem vindo a ser proposto o mecanismo apresentado no **Esquema 2.17**.^[63,64] Os autores admitem que primeiramente ocorre a reação de transmetalização entre o ácido fenilborónico e o complexo de ródio (I) dando origem à formação das espécies Ph-Rh(I) tipo **G**. Segue-se a coordenação do aldeído formando a espécie **H**, cujo ataque ao grupo C=O conduz à formação do alcoolato de ródio (espécies **I**) e, finalmente, a hidrólise da ligação O-Rh(I) dando origem ao álcool 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a** (quando se utilizam o 2-fenilpropionaldeído **2.2** e

o ácido fenilborônico como reagentes) **Esquema 2.17**. O passo da transmetalção é considerado por vários autores como sendo o passo lento da reação [61,65,66] e a razão pela qual estas reações são geralmente realizadas a temperaturas iguais ou superiores a 80 °C. Um outro aspeto fulcral nestas reações de arilação é a necessidade da presença de água, tal como foi descrito na secção 2.4 onde não se observou a formação de álcoois na ausência desta (**Tabela 2.7**, entrada 4).



Esquema 2.18

Neste domínio salienta-se o trabalho de Ogasawara [66] onde é referida a relevância da água para que ocorra a hidrólise do alcoolato de ródio de forma a gerar o álcool pretendido e o complexo de hidroxiródio $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{PPh}_3)_2]$, **Esquema 2.18**.

Caracterização dos Produtos

Todos os produtos foram isolados, purificados e completamente caracterizados, usando técnicas espectroscópicas adequadas, nomeadamente RMN de ^1H e ^{13}C , e espectrometria de massa cuja descrição experimental detalhada e dados espectroscópicos se apresentam descritos com detalhe no Capítulo 4 desta tese.

Um exemplo ilustrativo do espectro de RMN ^1H do composto 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a** em CDCl_3 , registado à temperatura ambiente (**Figura 2.6**) apresenta os prótons aromáticos com valores de desvio químico compreendidos entre $\delta = 7,12 - 7,35$ ppm. Os prótons da posição 1 dos dois pares de diastereoisómeros formados surgem como dupletos a $\delta = 4,79$ ppm ($J = 5,6$ Hz) e $\delta = 4,64$ ppm ($J = 8,4$ Hz). Por sua vez, os prótons da posição 2 dos dois pares de diastereoisómeros surgem como multipletos a $\delta = 3,06 - 3,13$ ppm e $\delta = 2,99 - 3,03$ ppm. A $\delta = 1,92$ ppm observa-se um sinal largo atribuído ao próton do grupo hidroxilo e, finalmente, os grupos metilo da posição 3 dos dois pares de diastereoisómeros aparecem sob a forma de dupletos a $\delta = 1,30$ ppm e a $\delta = 1,07$ ppm.

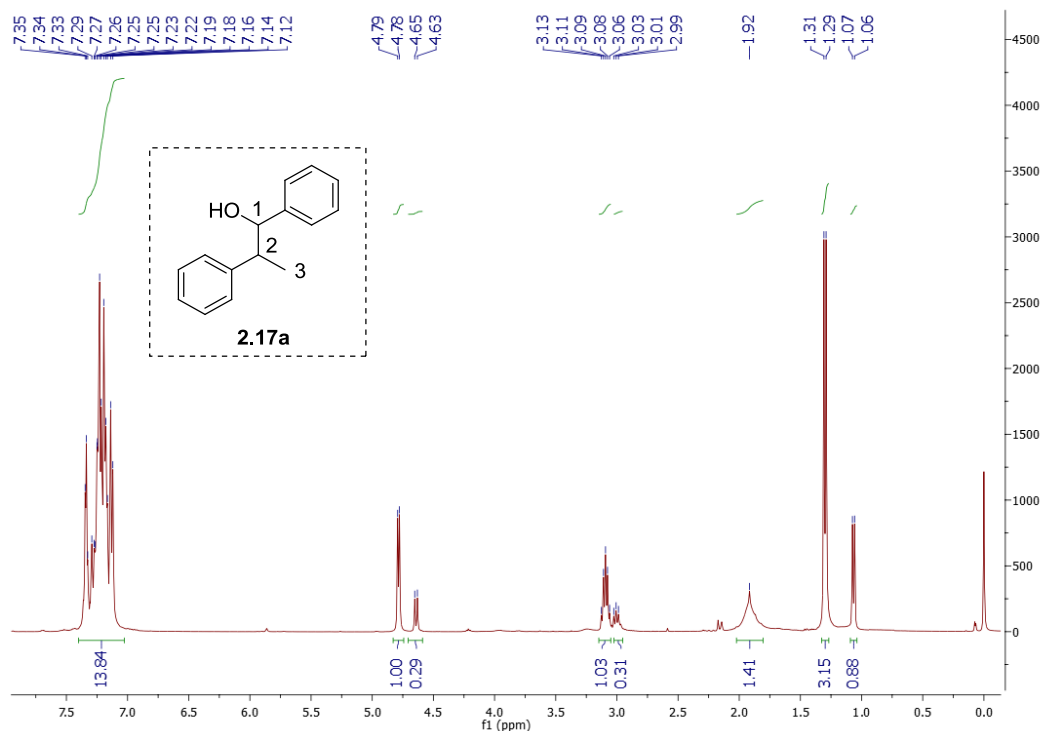


Figura 2.6: Espectro de RMN ^1H do 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a**, em CDCl_3

Surpreendentemente os dois pares de diastereoisómeros formados não aparecem numa relação de 50:50 mas antes numa relação de 78:12.

O espectro de RMN ^{13}C do composto 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a** em CDCl_3 , (**Figura 2.7**) apresenta quatro sinais $\delta = 143,7$ e $143,0$ ppm e a $\delta = 143,5$ e $142,7$ ppm atribuídos aos carbonos quaternários dos dois pares de diastereoisómeros formados. De seguida, entre $\delta = 126,4 - 128,8$ ppm observam-se os sinais típicos dos restantes carbonos aromáticos. A $\delta = 79,8$ e $\delta = 78,8$ ppm surge sinal do carbono da posição 1, ligado ao grupo hidroxilo, dos dois pares de diastereoisómeros e, finalmente, os sinais a $\delta = 48,3$ e a $47,3$ ppm e $\delta = 18,5$ e a $15,0$ ppm atribuídos aos carbonos das posições 2 e 3, respetivamente. De referir a duplicação dos sinais no espectro de RMN ^{13}C , embora com menor intensidade, resulta da existência de dois pares de diastereoisómeros do composto **2.17a**.

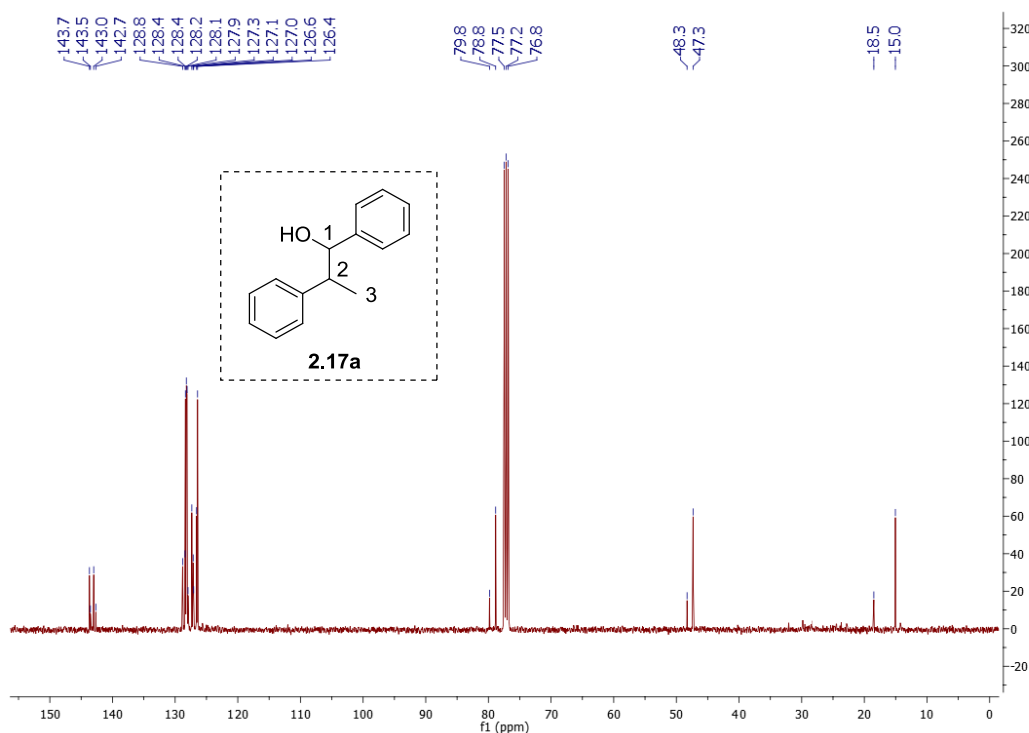


Figura 2.7: Espectro de RMN ^{13}C do 1,2-difenilpropan-1-ol **2.17a**, em CDCl_3 .

Aquando da cromatografia dos produtos da reação sequencial de hidroformilação/arilação apenas foi possível separar os pares de diastereoisómeros do produto 2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.31** e, por esta razão, apresentam-se os espectros de RMN ^1H nas **Figuras 2.8** e **2.9**.

O espectro RMN ^1H do 2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.31** apresenta um singuleto largo a $\delta = 8,07$ ppm atribuído ao próton do grupo N-H. Seguidamente no intervalo de $\delta = 6,97 - 7,76$ ppm observam-se os sinais, em forma de multipletos, dos 9 prótons aromáticos. O duplete a $\delta = 5,12$ ppm, com uma constante de acoplamento de 3,6 Hz, foi atribuído ao próton da posição 1. Para desvios um pouco menores observa-se um multipletos no intervalo $\delta = 3,50 - 3,56$ ppm que corresponde ao próton da posição 2. Os prótons do grupo metilo, da posição 6, surgem como singuleto a $\delta = 2,38$ ppm. Um outro singuleto largo surge a $\delta = 1,95$ ppm que corresponde ao próton do grupo hidroxilo. Finalmente, os prótons metínicos da posição 3 aparecem sob a forma de dupletos a $\delta = 1,29$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 7,2$ Hz.

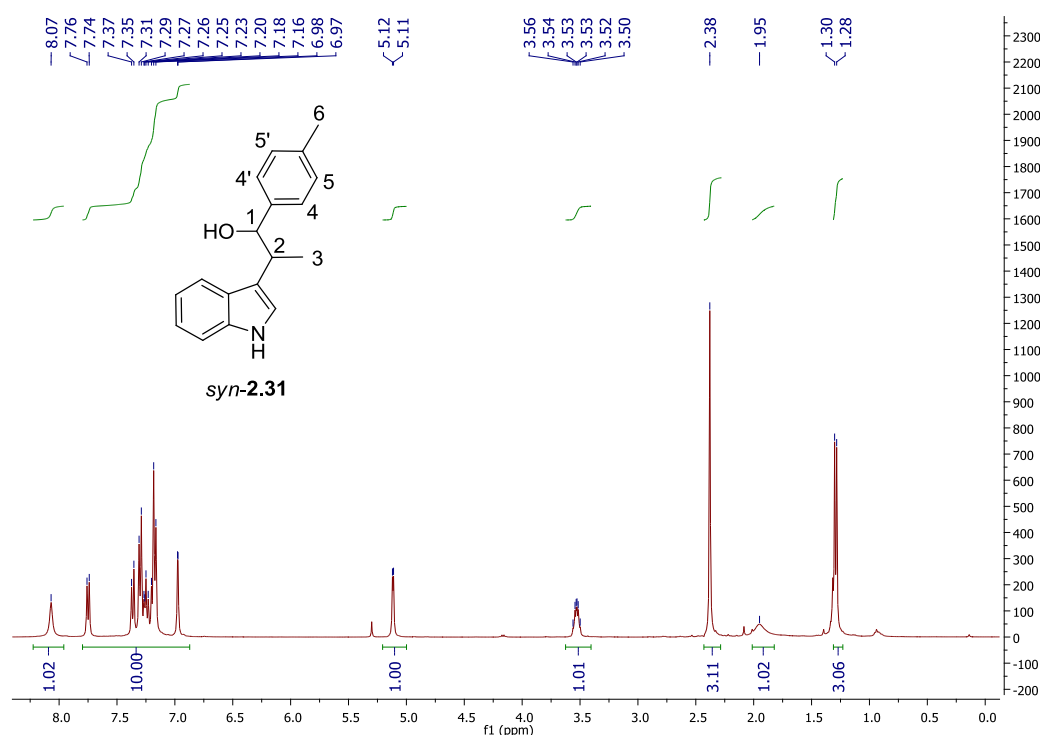


Figura 2.8: Espectro de RMN ^1H do composto *syn*-**2.31**, em CDCl_3 .

O segundo diastereoisómero foi também caracterizado por RMN ^1H como se apresenta na **Figura 2.9**. O espectro é semelhante com um singuleto largo a $\delta = 8,04$ ppm correspondente ao N-H. Seguidamente no intervalo de $\delta = 6,99 - 7,63$ ppm aparecem os sinais, em forma de multipletos, dos 9 prótons aromáticos. A $\delta = 4,71$ ppm um duplete atribuído ao próton da posição 1. Para desvios um pouco menores

observa-se um multipletto no intervalo $\delta = 3,23 - 3,30$ ppm que corresponde ao próton da posição 2. Os prótons do grupo metilo, da posição 6, surgem como singuleto a $\delta = 2,28$ ppm. Finalmente, os prótons metínicos da posição 3 aparecem sob a forma de dupletos a $\delta = 1,12$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 6,8$ Hz.

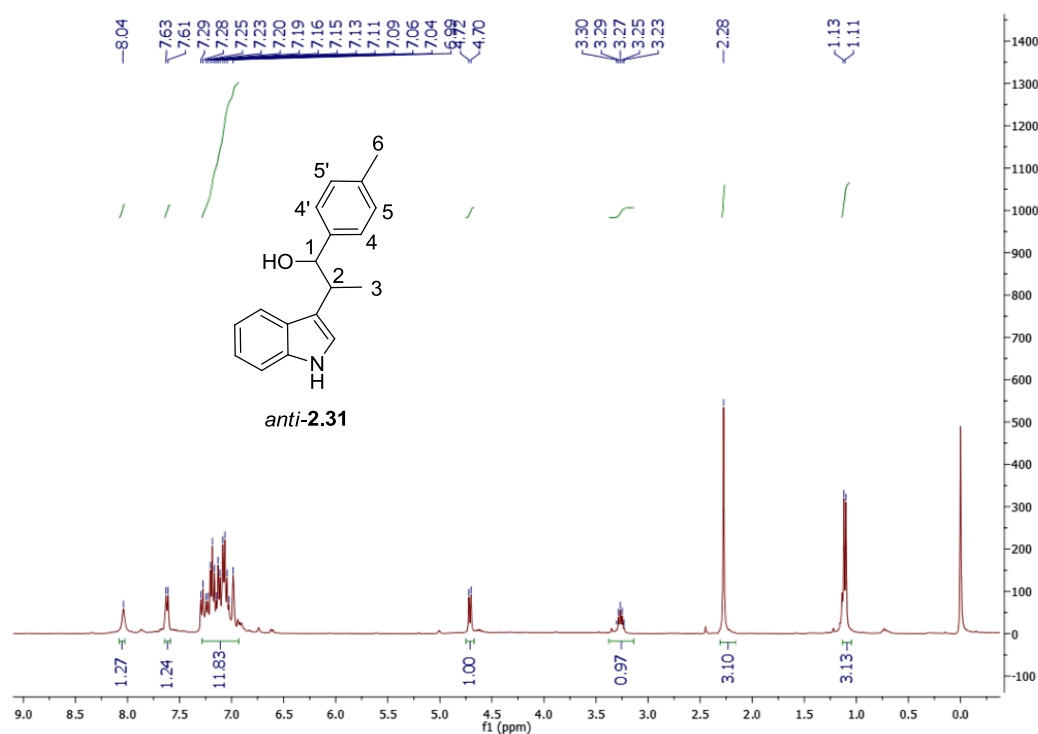


Figura 2.9: Espectro de RMN ^1H do composto *anti*-2.31, em CDCl_3 .

A diferença mais significativa entre espectros dos dois diastereoisômeros, surge no dupletto do próton da posição 1. No espectro da **Figura 2.8** o sinal aparece a $\delta = 5,12$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 3,6$ Hz, enquanto no espectro apresentado na **Figura 2.9** o próton da posição 2 surge a $\delta = 4,71$ ppm, com uma constante de acoplamento de $J = 8,4$ Hz.

A análise dos espectros de RMN ^1H dos vários compostos mostrou que a relação diastereoisomérica varia em função da estrutura dos substratos. A **Tabela 2.13** apresenta a relação diastereoisomérica para os diferentes produtos.

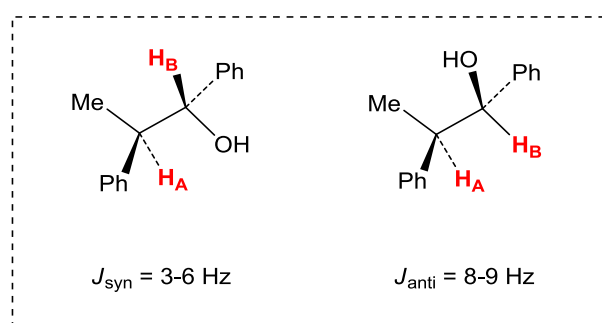
Tabela 2.13: Relação diastereoisomérica dos diferentes produtos

Entrada	Álcool secundário	<i>dr</i> ^{a)}
1	2.17 ^a	78:22
2	2.17c	70:30
3	2.17d	75:25
4	2.22 ^a	83:17
5	2.23 ^a	68:32
6	2.23d	79:21
7	2.29	87:13
8	2.31	90:10
9	2.33 (2.34)	74:26 (55:45)
10	2.35 (2.36)	74:26 (55:45)

^{a)} *dr* significa relação diastereoisomérica

Da análise da **Tabela 2.13** pode concluir-se que os álcoois secundários do tipo 1,2-diarilpropan-1-ol, que possuem dois centros quirais, apresentam relações diastereoisoméricas que variam entre 68:32 até 90:10, dependendo da estrutura dos substratos. As melhores relações *dr* foram conseguidas com o substrato 3-vinil-1*H*-indol **2.4**, o que pode indicar que o impedimento estereoquímico criado pelo substrato em torno do complexo metálico pode ter um importante papel na relação *dr* dos produtos (**Tabela 2.13**, entradas 7 e 8).

Como referimos anteriormente, a diferença mais significativa entre os distintos pares de diastereoisómeros prende-se com os valores das constantes de acoplamento apresentados pelo próton α relativamente ao grupo hidroxilo. Em todos os casos o par de diastereoisómeros maioritário apresenta constantes de acoplamento pequenas, $J = 3-6$ Hz, enquanto o par de diastereoisómeros minoritário apresenta constantes de acoplamentos compreendidas entre $J = 8-9$ Hz.

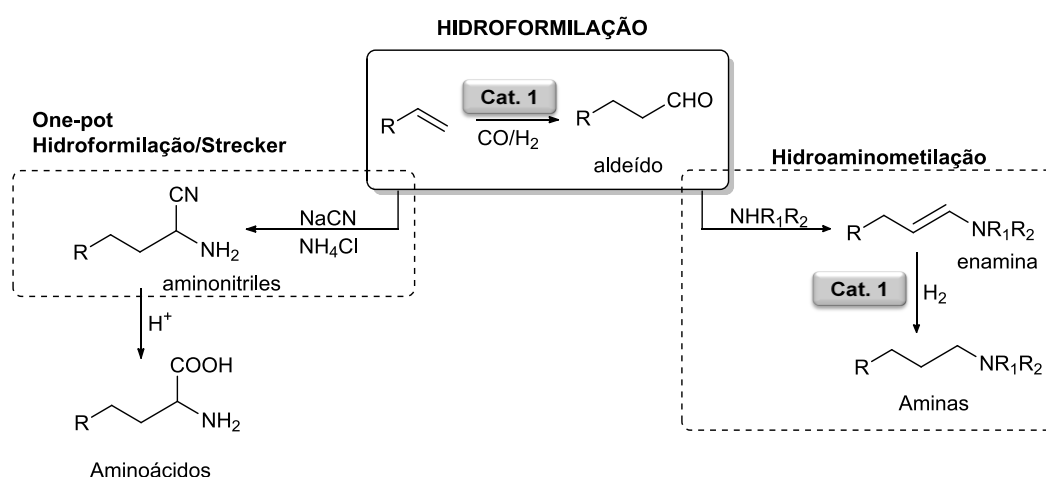


Esquema 2.19

Estes dados levam-nos a propor que o par de diastereoisômeros maioritário se encontra na conformação *syn* e, por sua vez, o par de diastereoisômeros minoritário se encontra na conformação *anti*, **Esquema 2.19**.

2.6 Transformação de Olefinas em Aminoácidos e Aminas por Reações Sequenciais

Hidrocarbonetos funcionalizados com grupos amina são uma das classes mais relevantes de moléculas para a preparação de compostos biologicamente ativos, nomeadamente de fármacos e agroquímicos. [67] Apesar dos esforços realizados na última década, o desenvolvimento de processos verdes e sustentáveis, continuam a ser um enorme desafio. [68,69] Neste contexto, tem havido um interesse crescente no desenvolvimento de processos *one-pot* que permitam a maximização da complexidade e diversidade estrutural no mínimo de passos sintéticos isolados. Um caso particular destes processos são as reações multicatalíticas, onde um ou mais catalisadores promovem duas ou mais transformações químicas distintas. [70-75] Entre elas, as transformações *one-pot* [2,72,76-79] que envolvem a reação de hidroformilação são particularmente interessantes, uma vez que os aldeídos são intermediários chave para a preparação de álcoois, [2] aminas, [80] ácidos carboxílicos e derivados, produtos de condensação aldólica, [75] entre outros [81-83]. Assim, a otimização da reação hidroformilação/Strecker [84,85] e da reação multicatalítica hidroaminometilação [80,86-95] é um tópico de grande interesse, uma vez que estas reações conduzem à síntese de compostos aminados, particularmente aminoácidos não-naturais e aminas secundárias ou terciárias, **Esquema 2.20**.



Esquema 2.20

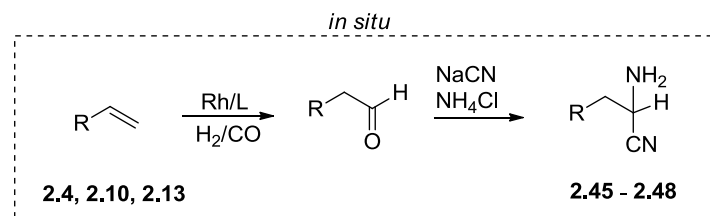
Os resultados recentes na hidroformilação de vários produtos naturais com ligações duplas dissubstituídas, nomeadamente esteróides, diterpenos e derivados do indol levou-nos a expandir a aplicação de reações sequenciais centrada em aldeídos preparados *in situ* via hidroformilação.[44,96] Nas secções que se sucedem apresentamos a síntese *one-pot* de um conjunto de α -aminonitrilos, aminoácidos e aminas, obtidos diretamente de olefinas alquílicas terminais, esteróide e derivados de indol através das reações sequenciais hidroformilação/Strecker e hidroaminometilação.

2.6.1 Reação Dominó Hidroformilação/Strecker

O nosso interesse na síntese de aminoácidos lipídicos para o *design* de fármacos [97] levou-nos a desenvolver uma metodologia sintética para a preparação de uma família de aminoácidos não-naturais, contendo mais dois átomos de carbono que a olefina inicial, via reação dominó hidroformilação/Strecker.

Inicialmente, a metodologia foi aplicada a uma olefina linear, dodec-1-eno **2.10**, com o objetivo de preparar o correspondente aminonitrilo lipídico. De forma a obter a formação maioritária do aldeído terminal, a hidroformilação do dodec-1-eno **2.10** foi realizada usando Rh(acac)CO₂/xantphos como catalisador a uma pressão de *syn*-gas (CO/H₂=1:1) de 20 bar e à temperatura de 80 °C, de acordo com as condições descritas detalhadamente na secção 2.2, usando dimetoxietano como solvente. A análise por GC de alíquotas retiradas diretamente da reação mostraram conversão completa, quimiosseletividade exclusiva para aldeídos e 98 % de regioseletividade para o aldeído terminal. Em seguida, ao reator foram adicionadas quantidades estequiométricas de NaCN e NH₄Cl dissolvidas em água, tendo a reação sido deixada em agitação, durante 20 horas a 50 °C. Após *work-up* o respetivo α -aminonitrilo foi obtido num rendimento de 83 % (**Tabela 2.14**, entrada 1).

Prosseguindo o nosso interesse na preparação de novos compostos com potencial atividade biológica, estendemos a metodologia sequencial da reação hidroformilação/Strecker à síntese de outros α -aminonitrilos relevantes, derivados de esteróide e de indol (**Tabela 2.14**, entrada 2 e 3).

Tabela 2.14: α -Aminonitrilos obtidos *via* reação dominó hidroformilação/Strecker^{a)}


Entrada	Substrato	Ligando	Rend. (%)	Produtos
1	2.10	xantphos	83	2.45
2b)	2.13	L1 (R)-L2	52 66	2.46 2.47 L1 70% L1 30% (R)-L2 63% (R)-L2 37%
3c)	2.4	PPh ₃	86	2.48

^{a)} **Condições de reação:** *Passo Hidroformilação:* Rh(acac)(CO)₂ (0,01 mmol), xantphos (0,05 mmol), dodec-1-eno (5 mmol); P=20 bar, P(CO) = P(H₂); T = 80 °C; 8 mL DME, 24h. *Strecker:* NaCN (5 mmol); NH₄Cl (5 mmol); 2 mL H₂O; 20h.

^{b)} Rh(acac)(CO)₂ (0,022 mmol); (Rh:L:olefina=1:2:50).

^{c)} Rh(acac)(CO)₂ (0,0081 mmol); (Rh:L:olefina=1:2:100).

Atendendo a que se trata de uma olefina interna, na hidroformilação do colest-4-eno **2.13** utilizaram-se como catalisadores os complexos de Rh(I) modificados com fosfitos volumosos **L1** e **L2** de forma a obter sistemas catalíticos ativos para este

substrato, como discutido na seção 2.2. Assim, usando $\text{Rh}(\text{acac})\text{CO}_2$ como precursor, a reação de hidroformilação foi a 100 °C de temperatura e 20 bar de pressão de *syn*-gas ($\text{CO}/\text{H}_2=1:1$). Novamente, as reações foram monitorizadas por GC de alíquotas da mistura de reação. O sistema catalítico $\text{Rh}/\mathbf{L1}$ conduziu, no passo de hidroformilação, a 77 % de conversão, 78 % de quimiosseletividade, 100 % regioseletividade para a posição 4 do esqueleto esteroidal e 70 % de seletividade para o isômero β , tal como observado previamente no nosso grupo de investigação.[44] Por sua vez, o sistema catalítico $\text{Rh}/\mathbf{L2}$ produziu 82 % de conversão, 92 % de quimiosseletividade, 100 % regioseletividade para a posição 4 e 63 % de seletividade para o isômero β . A cada uma das reações, foi adicionada *in situ* a solução aquosa de NaCN e NH_4Cl tendo os correspondentes aminonitrilos sido obtidos, após *work-up*, numa mistura diastereoisomérica (**2.46** + **2.47**) com um rendimento total isolado de 52 % e 66 %, respetivamente (**Tabela 2.14**, entrada 2). Tal como esperado, a relação diastereoisomérica obtida no passo da hidroformilação não foi alterada com a reação de Strecker, tendo-se confirmado a obtenção dos pares de diastereoisômeros **2.46** e **2.47** numa relação de 70:30 ou 63:37 dependendo apenas do ligando usado na hidroformilação.

Finalmente, estendemos este processo sintético sequencial a olefinas vinil-aromáticas aplicando esta reação dominó de hidroformilação/Strecker ao 3-vinil-1*H*-indol **2.4**. Como discutido anteriormente, nestes substratos importa induzir a formação preferencial do aldeído ramificado e, por esta razão, o passo de hidroformilação foi realizado usando o sistema catalítico Rh/PPh_3 a 65 °C de temperatura e a 30 bar de pressão de *syn*gas ($\text{CO}/\text{H}_2=1:1$). Estas condições conduziram a conversão completa, quimiosseletividade exclusiva para aldeídos e 88% de regioseletividade para o aldeído ramificado. Após adição de NaCN e NH_4Cl a mistura diastereoisomérica de α -aminonitrilos **2.48** foi obtida com 86 % de rendimento de produto isolado (**Tabela 2.14**, entrada 3). O composto foi purificado por cromatografia em coluna, usando como eluente uma mistura de diclorometano/acetato de etilo (4:1), tendo-se observado por RMN ^1H a presença do composto maioritário 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanonitrilo **2.48** mas também o 2-amino-4-(1*H*-indol-3-il)butanonitrilo **2.49**, numa percentagem de 11 %, resultante da derivatização do aldeído linear. Estes resultados corroboram a regioseletividade obtida para o aldeído ramificado no passo de hidroformilação (88%), **Figura 2.10**.

Também através da análise deste espectro foi possível, em alguns dos sinais, observar a presença dos dois pares de diastereoisômeros. O espectro de RMN ^1H do 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanonitrilo **2.48** apresenta um singuleto largo a $\delta = 8,25$ ppm e a $\delta = 8,22$ ppm correspondentes ao N-H de cada par de diastereoisômeros. Seguidamente no intervalo de $\delta = 6,92 - 7,69$ ppm observam-se os sinais, em forma de multipletos, dos 5 prótons aromáticos. O próton da posição 1 surge como um duplete a $\delta = 4,61$ ppm apresentando um $J = 4,9$ Hz. Para desvios menores observa-se, na forma de multipletos, o sinal do próton da posição 2, com um desvio compreendido entre $\delta = 3,50 - 3,56$ ppm. Finalmente, os metilos da posição 3 surgem sob a forma de dupletos com desvios químicos a $\delta = 1,57$ ppm e a $\delta = 1,52$ ppm, com constantes de acoplamento muito próximas ($J = 7,0$ Hz e $J = 7,1$ Hz, respetivamente) confirmando a presença dos dois diastereoisômeros numa relação de 50:50. Adicionalmente no espectro de RMN ^1H observam-se os sinais do composto 2-amino-4-(1*H*-indol-3-il)butanonitrilo **2.49**. A $\delta = 8,07$ ppm onde se observa um singuleto correspondente ao próton do grupo N-H. Os cinco prótons aromáticos encontram-se sobrepostos com os do regioisômero.

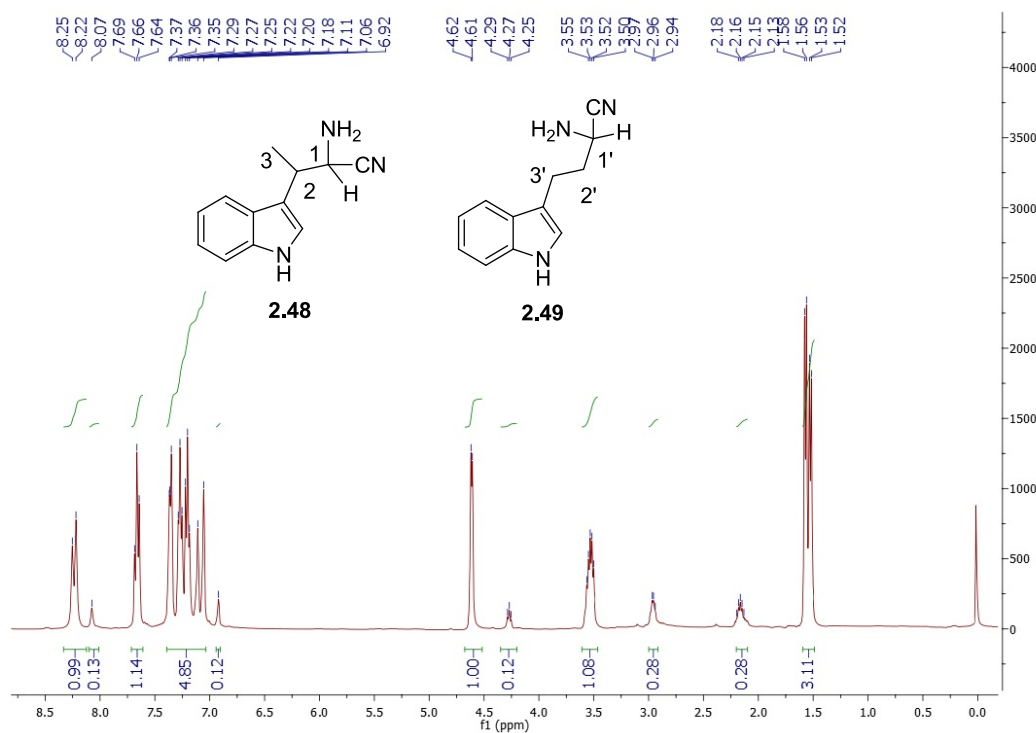


Figura 2.10: Espectro de RMN ^1H dos compostos **2.48** e **2.49**, em CDCl_3 .

A $\delta = 4,27$ ppm surge um tripleto, com uma constante de acoplamento de $J = 6,7$ Hz, atribuído ao próton da posição 1'. Para desvios um pouco menores observa-se um multipletto no intervalo $\delta = 2,94 - 2,97$ ppm que foi atribuído ao próton da posição 2'. Por último, os prótons da posição 3' aparecem também sob a forma de multipletto a $\delta = 1,52 - 1,58$ ppm. Por sua vez, o espectro de RMN ^{13}C (**Figura 2.11**) mostra claramente a presença de dois diastereoisómeros uma vez que os sinais correspondentes ao 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanonitrilo **2.48** aparecem sempre em duplicado. A $\delta = 15,4$ ppm e $\delta = 16,2$ ppm surge o sinal correspondente ao metilo da posição 3, seguido do sinal do carbono da posição 2 a $\delta = 35,6$ ppm e $\delta = 35,9$ ppm. Para desvios superiores a $\delta = 66,5$ ppm e $\delta = 66,9$ ppm observam-se os sinais dos carbonos da posição 1. O carbono do grupo $\text{C}\equiv\text{N}$ e os restantes carbonos aromáticos observam-se para desvios compreendidos entre $\delta = 111,5$ e 136,3 ppm. Adicionalmente no espectro apresentado na **Figura 2.11** observa-se mais uma vez a presença do composto 2-amino-4-(1*H*-indol-3-il)butanonitrilo **2.49** cujos sinais 3', 2' e 1' surgem a $\delta = 20,2$ $\delta = 35,3$ e $\delta = 60,5$ ppm, respetivamente.

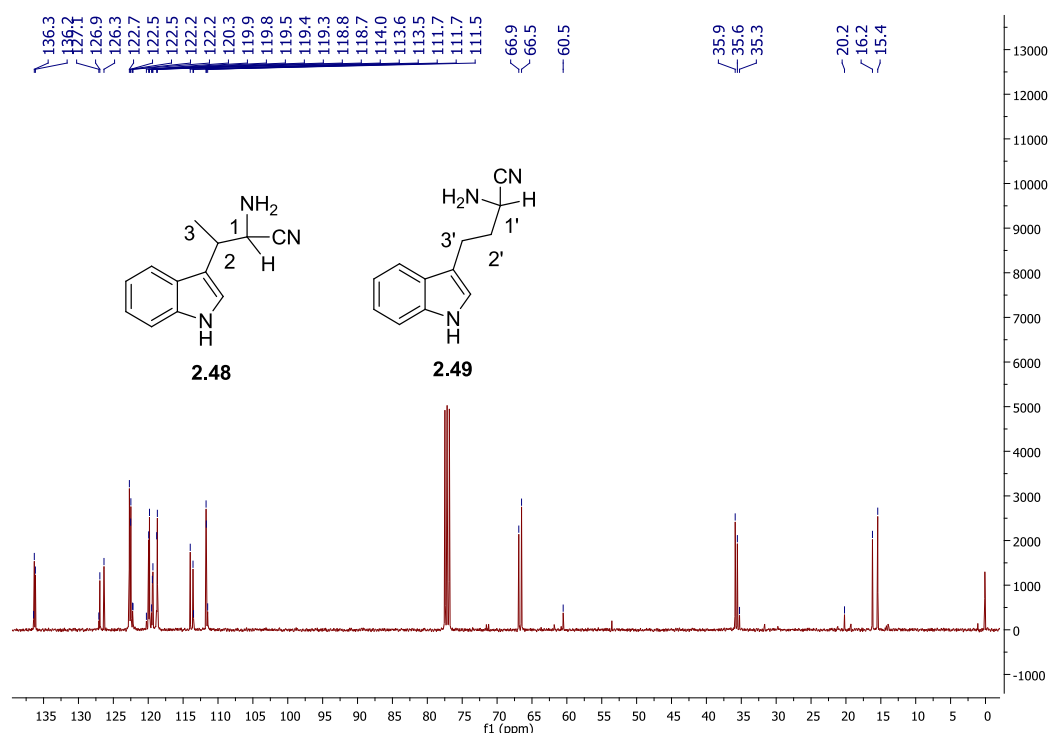
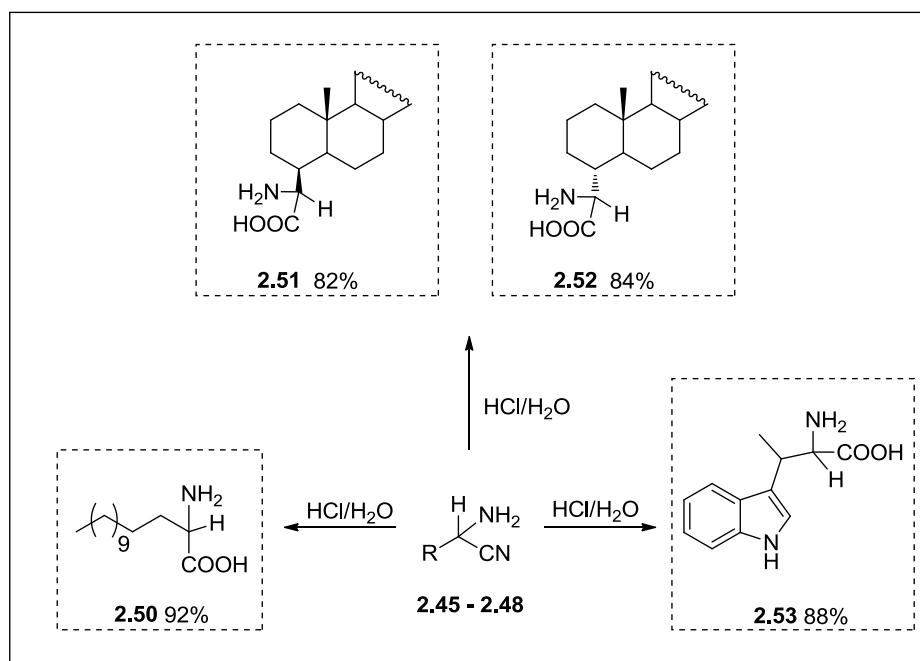


Figura 2.11: Espectro de RMN ^{13}C dos compostos **2.48** e **2.49**, em CDCl_3 .

Os restantes carbonos aromáticos e o carbono do grupo $C\equiv N$ aparecem juntamente com os do composto ao 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanonitrilo **2.48** entre $\delta = 111,5$ e $136,3$ ppm, **Figura 2.11**.

Por fim, de forma a obtermos os α -aminoácidos não-naturais pretendidos, foi promovida a hidrólise dos aminonitrilos por suspensão dos mesmos em HCl concentrado (37% v/v), sob agitação durante 24 horas, a 40 °C. Após acerto do pH e sem purificação adicional os aminoácidos correspondentes **2.50-2.53** foram isolados, por filtração, com rendimentos que variavam entre os 82 e 92 %, como apresentado no **Esquema 2.21**.

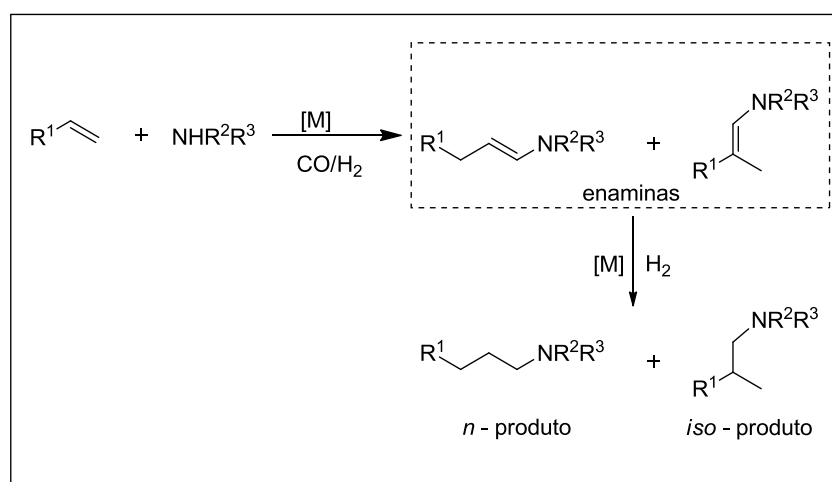


Esquema 2.21

Em resumo, estes resultados mostram a versatilidade da metodologia sequencial hidroformilação/Strecker para preparar aminoácidos não naturais de estruturas diversificadas, partindo diretamente de olefinas alquílicas terminais, internas ou arílicas, usando catalisadores Rh/fósforo apropriados no passo da hidroformilação.

2.6.2 Reação Tandem de Hidroaminometilação

O nosso interesse na preparação de compostos aminados obtidos por vias sintéticas sustentáveis levou-nos a explorar da reação tandem hidroaminometilação usando substratos com importância biológica. Esta reação permite a síntese de aminas, combinando sequencialmente a reação de hidroformilação e a aminação redutiva dos aldeídos resultantes, **Esquema 2.22**. [98-100]

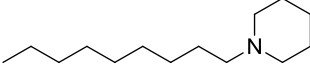
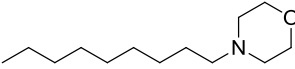
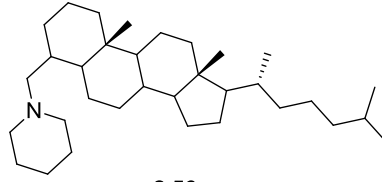
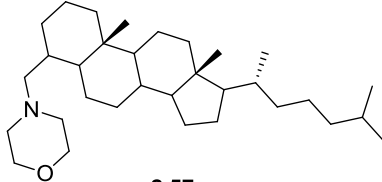
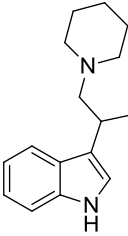
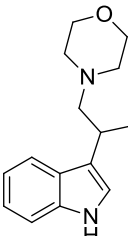


Esquema 2.22

De forma a otimizar a reação de hidroaminometilação, iniciámos o estudo da reação com o oct-1-eno, como composto modelo, e piperidina ou morfolina como N-nucleófilo (**Tabela 2.15**, entradas 1 e 2). Para evitar os longos tempos de reação que muitas vezes são aplicados, a reação de hidroaminometilação foi dividida em duas etapas: i) hidroformilação (com a mistura CO/H₂) e ii) hidrogenação (sob H₂) da enamina formada *in situ*.

O primeiro passo desta reação foi realizado transformando o oct-1-eno nos aldeídos correspondentes, usando o sistema catalítico que conduziu à formação praticamente exclusiva do aldeído terminal, como descrito na secção 2.2, (Rh/xantphos at 20 bar of CO/H₂ (1:1) and 80 °C), que *in situ* leva à formação das correspondentes enaminas por reação com a piperidina ou morfolina. A alteração da mistura de gás de CO/H₂ para H₂, permitiu obter os produtos 1-nonilpiperidina **2.54** e 1-nonilmorfolina **2.55** com 96 and 94 % de rendimento, respetivamente (**Tabela 2.15**, entradas 1 e 2).

Tabela 2.15: Derivados de Amina obtidos *via* reação de Hidroaminometilação

Entrada	Substrato	Rend. (%)	Produtos
1 ^{a)}		96	 2.54
2 ^{a)}	oct-1-eno	94	 2.55
3 ^{b)}	2.13	59	 2.56
4 ^{b)}		51	 2.57
5 ^{e)}	2.4	89	 2.58
6 ^{e)}		82	 2.59

^{a)} *Passo de Hidroformilação:* Rh(acac)(CO)₂ (0,01 mmol), Rh/xantphos/olefina = 1:5:500; 80 °C; 20 bar (CO:H₂=1:1); 8 mL THF; 18h. *Passo de Hidrogenação:* 20 bar (H₂), 80 °C.

^{b)} *Passo de Hidroformilação:* Rh(acac)(CO)₂ (0,022 mmol); Rh/**L1**/olefina = 1:2,5:50; 100 °C; 20 bar (CO:H₂=1:1). *Passo de Hidrogenação:* 20 bar (H₂); 100 °C.

^{e)} *Passo de Hidroformilação:* Rh(acac)(CO)₂ (0,081 mmol), Rh/PPh₃/olefina = 1:2,1:100; 65 °C; 30 bar (CO:H₂=1:1). *Passo de Hidrogenação:* 30 bar (H₂); 65 °C.

Esta metodologia tandem foi também alargada ao colest-4-eno **2.13** e 3-vinil-1*H*-indol **2.4**, usando para cada substrato as condições otimizadas na secção 2.2. Usando a mesma estratégia, tentámos efetuar a reação de hidroaminometilação do colest-4-eno **2.13** utilizando piperidina como nucleófilo, mas a reação não conduziu à obtenção de produtos. Como este procedimento não permitiu a obtenção do produto pretendido, tentámos ultrapassar o problema adicionando o *N*-nucleófilo (piperidina e morfolina) apenas após o término da reação de hidroformilação, confirmada por GC. Com a introdução desta alteração no procedimento, obtiveram-se os compostos aminados derivados de esteróide com completa regioselectividade para a posição 4 do esqueleto esteroidal. O produto **2.56** resultante da reação com piperidina foi isolado com um rendimento de 59 % enquanto que o produto **2.57** resultante da reação com morfolina foi isolado com um rendimento de 51 % (**Tabela 2.15**, entradas 3 e 4 respetivamente).

Finalmente, a metodologia tandem de hidroaminometilação foi aplicada à derivatização 3-vinil-1*H*-indol **2.4** usando novamente as amins secundárias piperidina e morfolina. No passo de hidroformilação, foi usado o sistema catalítico Rh/PPh₃ à temperatura de 65 °C e 30 bar de pressão da mistura equimolar de CO/H₂, como descrito na secção 2.2. Após este passo, o *syngas* foi substituído por H₂ (30 bar), levando à obtenção dos produtos 3-(1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-1*H*-indol **2.58** e 3-(1-morfolinopropan-2-il)-1*H*-indol **2.59** com rendimentos de produtos isolados de 89 % e 82 %, respetivamente (**Tabela 2.15**, entradas 5 e 6).

Todos os compostos foram completamente caracterizados, usando técnicas espectroscópicas adequadas, nomeadamente RMN ¹H e ¹³C e espectrometria de massa cujos dados e descrição pormenorizada se encontram descritos no Capítulo 4.

Um exemplo ilustrativo, do espectro de RMN ¹H do composto 3-(1-morfolinopropan-2-il)-1*H*-indol **2.59** em CDCl₃, à temperatura ambiente (**Figura 2.12**) mostra um singuleto largo a $\delta = 8,01$ ppm atribuído ao protão do grupo N-H. De seguida, surgem os cinco protões aromáticos compreendidos entre desvios $\delta = 7,00 - 7,66$ ppm. O multiplete a $\delta = 3,68 - 3,78$ ppm, cuja integração equivale a quatro protões, corresponde aos protões das posições 5 e 5'. No espectro aparecem, para desvios menores, dois sinais na forma de multiplete a $\delta = 3,28 - 3,34$ ppm, cuja integração equivale a um protão, e a $\delta = 2,43 - 2,69$ ppm, cuja integração equivale a

seis prótons. Finalmente, o metilo da posição 2 aparece sob a forma de duplete $\delta = 1,41$ ppm e uma constante de acoplamento de $J = 6,8$ Hz.

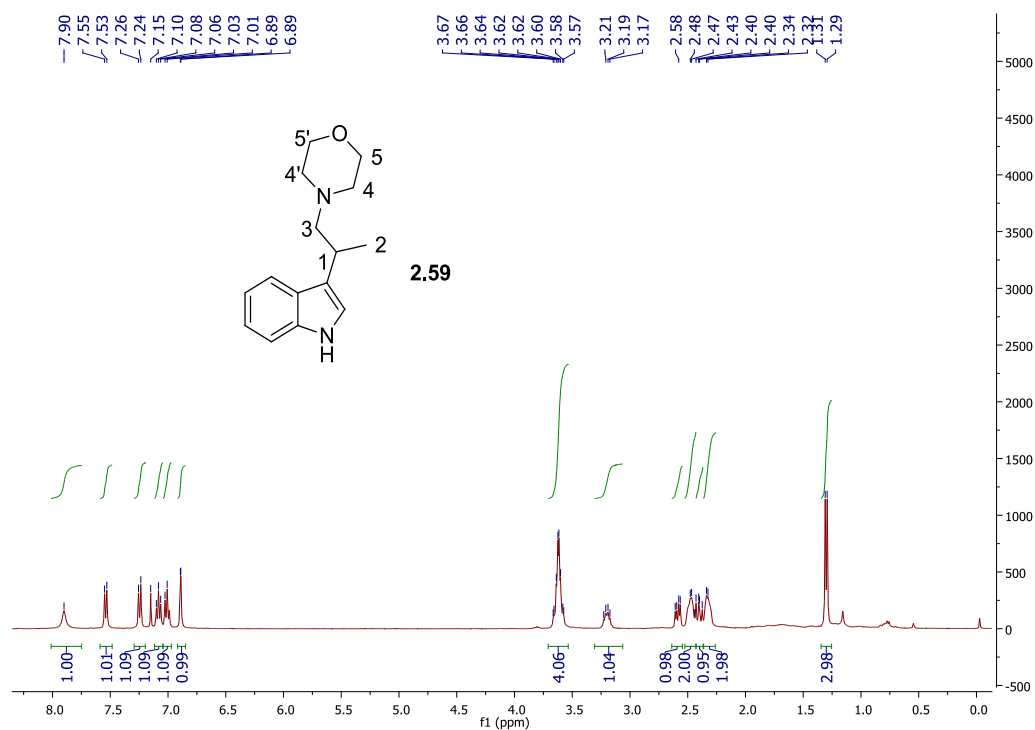


Figura 2.12: Espectro de RMN ^1H do composto **2.59**, em CDCl_3 .

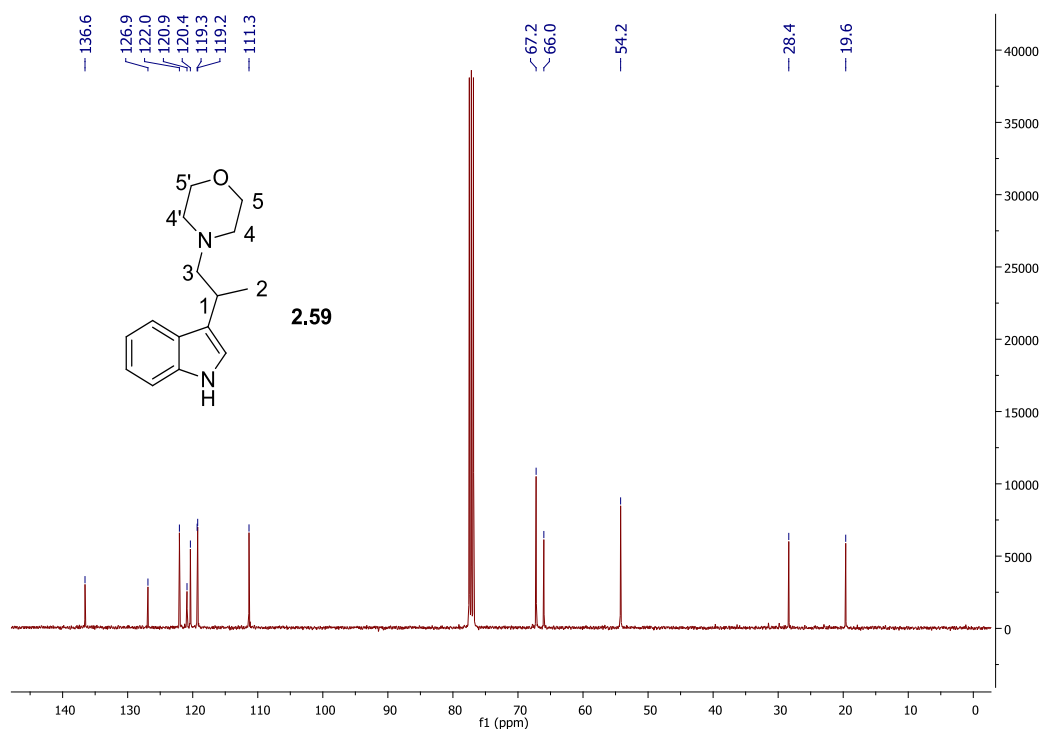


Figura 2.13: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2.59**, em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C do composto 3-(1-morfolinopropan-2-il)-1*H*-indol **2.59** em CDCl_3 , à temperatura ambiente (**Figura 2.13**) apresenta entre $\delta = 111,3 - 136,6$ ppm os sinais dos carbonos aromáticos. A $\delta = 67,2$ ppm surge sinal dos carbonos da posição 5 e 5' adjacentes ao átomo de oxigênio da morfolina. Ao sinal com desvio $\delta = 66,0$ ppm é atribuído o carbono da posição 3. Seguidamente a $\delta = 54,2$ ppm aparecem os sinais dos carbonos 4 e 4' e, por fim, os sinais a $\delta = 28,4$ ppm e $\delta = 19,6$ ppm que correspondem aos carbonos das posições 1 e 2, respetivamente.

Para fazer a atribuição completa dos prótons das posições 1, 3, 4 e 4' foi necessário recorrer uma experiência de RMN bidimensional heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC, **Figura 2.14**.

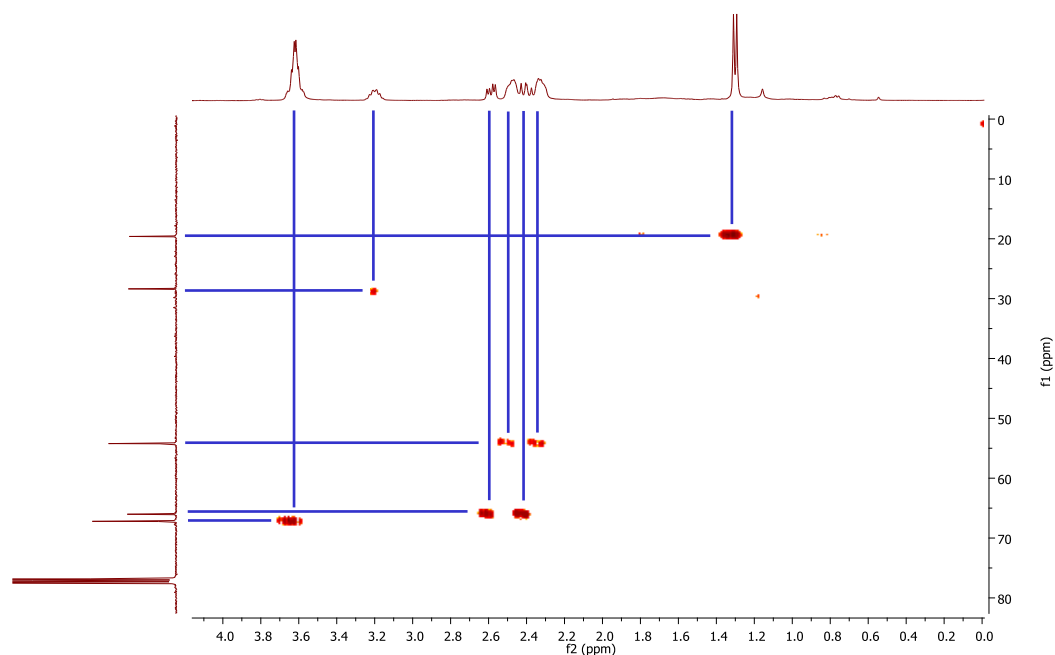


Figura 2.14: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC do composto **2.59**, em CDCl_3

O espectro heteronuclear HSQC evidenciou a correlação do multipletto a $\delta = 3,28 - 3,34$ com o carbono a $\delta = 28,4$ ppm, tendo por isso sido atribuído próton da posição 1. Os seis prótons das posições 3, 4 e 4' encontram-se compreendidos entre $\delta = 2,43 - 2,69$ ppm, contudo é possível observar que os dois prótons da posição 3 se encontram a $\delta = 2,37 - 2,43$ ppm e $\delta = 2,56 - 2,61$ ppm, uma vez que correlacionam com o carbono a $\delta = 66,0$ ppm, enquanto os quatro prótons das posições 4 e 4' se encontram a $\delta = 2,29 - 2,36$ ppm e $\delta = 2,43 - 2,53$ ppm.

2.7 Conclusão

Neste capítulo foram estudados processos sequenciais usando a hidroformilação de olefinas como reação central. Os aldeídos obtidos através da hidroformilação foram submetidos *in situ* a reações sequenciais, com o intuito de sintetizar diferentes famílias de compostos com grupos funcionais diversos.

Inicialmente foi efetuada a otimização hidroformilação de diversas olefinas, vinil-aromáticas, alquílicas terminais e olefinas internas. Para olefinas vinil-aromáticas os sistemas catalíticos Rh/dppp e Rh/PPh₃, a 30 bar e 65 °C, conduziram a completa conversão e 98% e 95 % de regioseletividade, respectivamente. Relativamente aos carbenos *N*-heterocíclicos, à exceção do complexo Rh/**NHC-5**, todos os restantes foram relativamente promitentes dado que apresentaram conversões elevadas combinadas com regioseletividades razoáveis. No que respeita à hidroformilação de olefinas alquílicas terminais os melhores resultados foram obtidos com o sistema catalítico Rh/xantphos que conduziu a 98 % de conversão e 98 % de regioseletividade e com o sistema catalítico Rh/**NHC-4** que, apesar de baixa seletividade, foi o único que conduziu a conversão completa. Finalmente na hidroformilação do colest-4-eno **2.13** os sistemas catalíticos Rh/fosfito, a 100 °C e 20 bar de pressão, foram os que apresentaram melhores resultados, com conversões até 82 % e 70 % de diastereosseletividade. Esta parte do trabalho foi essencial para que a reação de hidroformilação pudesse, depois, ser incorporada nas reações sequenciais que se sucederam.

A reação de arilação foi estudada individualmente, o que nos permitiu constatar que os sistemas catalíticos Rh/dppp, Rh/PPh₃ e Rh/NHC conduziam a rendimentos moderados a bons, com diferentes seletividades pelo que os três foram explorados na reação tandem de hidroformilação/arilação.

Na reação tandem o emprego do sistema catalítico Rh/dppp permitiu obter exclusivamente álcoois do tipo 1,2-diarilpropan-1-ol, resultantes da arilação dos correspondentes aldeídos ramificados, com rendimentos isolados até 68 %. Com o sistema catalítico Rh/**NHC-3** obtiveram-se, de um modo geral, rendimentos globais mais elevados (até 81 %), embora com menor seletividade, tendo a relação entre os álcoois dos tipos 1,2-diarilpropan-1-ol e 1,3-diarilpropan-1-ol variado entre 81:19 e 84:16. Por sua vez, o sistema catalítico Rh/PPh₃ foi capaz de induzir conversões

elevadas no passo de hidroformilação (até 99 %) e regioseletividades para o aldeído ramificado (até 98 %), combinadas com elevados rendimentos no passo de arilação (até 89 %, no caso do 2-fenil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol **2.17d**) e elevada seletividade para álcoois do tipo 1,2-diarilpropan-1-ol (até 98 %). Surpreendentemente, os álcoois secundários do tipo 1,2-diarilpropan-1-ol, contendo dois centros quirais, foram obtidos com relações diastereoméricas *syn/anti* entre 70:30 e 87:13. Para além de aplicada a olefinas vinil-aromáticas, a metodologia tandem foi também estendida a olefinas alquílicas, o que comprovou a versatilidade deste processo tandem sendo o sistema catalítico Rh/NHC aquele que conduziu a rendimentos mais elevados (até 80 %).

Neste capítulo foi também estudada a reação dominó hidroformilação/Strecker que mostrou ser uma estratégia eficiente para preparar α -aminonitrilos e os correspondentes α -aminoácidos, partindo de dodec-1-eno **2.10**, colest-4-eno **2.13** e 3-vinil-1*H*-indol **2.4**. Os α -aminonitrilos **2.45-2.48** foram obtidos com rendimentos até 86 %, enquanto os respetivos α -aminoácidos **2.50-2.53** foram obtidos, por subsequente hidrólise, com rendimentos até 92 %.

Finalmente, na última parte deste capítulo foi investigada reação sequencial de hidroaminometilação que permitiu obter aminas terciárias **2.54-2.59** derivadas do oct-1-eno, colest-4-eno **2.13** e 3-vinil-1*H*-indol **2.4** com rendimentos isolados entre 51 e 96 %. A seleção dos sistemas catalíticos apropriados no passo da hidroformilação bem como a alteração do gás de síntese para H₂ foram cruciais para a obtenção de bons rendimentos.

Em resumo, foram desenvolvidas três metodologias sequenciais que se revelaram boas estratégias para, a partir de simples olefinas, preparar produtos com estruturas muito mais elaboradas e, conseqüentemente, de elevado valor acrescentado como são o caso dos álcoois arílicos secundários obtidos por hidroformilação/arilação, os aminoácidos obtidos por hidroformilação/Strecker e as aminas terciárias obtidas por hidroaminometilação.

2.8 Referências

- [1] J. Zhou, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422.
- [2] P. Eilbracht, A. Schmidt, *Topics in Organometallic Chemistry*; Springer: Heidelberg, Vol. 18, **2006**.
- [3] S. Gladiali, L. Pinna, *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, 183.
- [4] M. Diéguez, M. M. Pereira, A. M. Masdeu-Bultó, C. Claver, J. C. Bayón, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *143*, 111.
- [5] P. W. N. M. van Leeuwen, C. P. Casey, G. T. Whiteker *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, (ed. P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2000**, cap. 4, pp. 63-104.
- [6] D. Y. Murzin, A. Bernas, T. Salmi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *315*, 148.
- [7] V. S. Nair, S. P. Mathew, R. V. Chaudhari, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *143*, 99.
- [8] B. M. Bhanage, S. S. Divekar, R. M. Deshpande, R. V. Chaudhari, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *115*, 247.
- [9] R. Lazzaroni, A. Raffaelli, R. Settambolo, S. Bertozzi, G. Vitulli, *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, 1.
- [10] M. Poyatos, P. Uriz, J. A. Mata, C. Claver, E. Fernandez, E. Peris, *Organometallics* **2003**, *22*, 440.
- [11] A. C. Chen, L. Ren, A. Decken, C. M. Crudden, *Organometallics* **2000**, *19*, 3459.
- [12] J. M. Praetorius, C. M. Crudden, *Dalton Trans.* **2008**, 4079.
- [13] J. M. Praetorius, M. W. Kotyk, J. D. Webb, R. Wang, C. M. Crudden, *Organometallics* **2007**, *26*, 1057.
- [14] M. S. Jeletic, M. T. Jan, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, A. S. Veige, *Dalton Trans.* **2009**, 2764.
- [15] R. Lai, J.-C. Daran, A. Heumann, A. Z.-Benedetti, E. Rafii, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 4849.
- [16] A. R. Almeida, A. F. Peixoto, M. J. F. Calvete, P. M. P. Gois, M. M. Pereira, *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 764.
- [17] R. Lazzaroni, R. Settambollo, M. Mariani, A. Caiazzo, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *592*, 69.
- [18] R. Lazzaroni, R. Settambolo, A. Caiazzo, *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, (ed. P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2000**, cap. 2, pp. 15-31.
- [19] H. Janecko, A. M. Trezciak, J. J. Ziolkowski, *J. Mol. Cat.* **1984**, *26*, 355.
- [20] A. van Rooy, J. N. H. de Bruijn, C. F. Roobeek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *507*, 69.
- [21] W. R. Moser, C. J. Papite, D. A. Brannon, R. A. Duwell, S. J. Weininger, *J. Mol. Cat.* **1987**, *41*, 271.

- [22] A. van Rooy, E. N. Orij, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1995**, *14*, 34.
- [23] B. Breit, W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6608.
- [24] R. P. J. Bronger, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **2003**, *22*, 5358.
- [25] L. A van der Veen, P. H. Keeven, G. C. Schoemaker, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamervan, P. W. N. M. Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, *Organometallics* **2000**, *19*, 872.
- [26] M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics* **1995**, *14*, 3081.
- [27] P. C. J. Kamer, P. W. N. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 895.
- [28] M. Bortenschlager, M. Mayr, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *233*, 67.
- [29] M. Bortenschlager, J. Schütz, D. Preysing, O. Nuyken, W. Herrmann, R. Weberskirch, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6233.
- [30] A. Neveling, G. R. Julius, S. Cronje, C. Esterhuysen, H. G. Raubenheimer, *Dalton Trans.* **2005**, 181.
- [31] W. Gil, A. M. Trzeciak, J. J. Ziólkowski, *Organometallics* **2008**, *27*, 4131.
- [32] H. Siegel, W. Himmele, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 178.
- [33] K. F. Muilwijk, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1997**, *74*, 223.
- [34] F. Grau, J. C. Bayón, P. A. Aguirre, T. Parella, E. Duñach, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1214.
- [35] R. M. B. Carrilho, A. C. B. Neves, M. A. O. Lourenço, A. R. Abreu, M. T. S. Rosado, Paulo E. Abreu, M. E. S. Eusébio, L. Kollár, J. Carles Bayón, M. M. Pereira, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *698*, 28.
- [36] R. M. B. Carrilho, A. R. Abreu, G. Petöcz, J. C. Bayón, M. J. S. M. Moreno, L. Kollár, M. M. Pereira, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 844.
- [37] S. Törös, I. Gémes-Pécsi, B. Heil, S. Mahó, Z. Tuba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 858.
- [38] S. Törös, B. Heil, G. Gálik, Z. Tuba, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3667.
- [39] E. Nagy, B. Heil, S. Törös, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *143*, 229.
- [40] E. Nagy, C. Benedek, B. Heil, S. Törös, *Appl. Organomet. Chem.* **2002**, *16*, 628.
- [41] P. G. M. Wuts, A. M. Anderson, S. W. Ashford, M. P. Goble, M. J. White, D. Beck, I. Gilbert, R. E. Hrab, *Synlett* **2008**, *3*, 418.
- [42] G. Guerlet, T. Spangenberg, A. Mann, H. Faure, M. Ruat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3608.
- [43] Z. Freixa, M. M. Pereira, J. C. Bayón, A. M. S. Silva, J. A. R. Salvador, A. M. Beja, J. A. Paixão, M. Ramos, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1083.

- [44] A. F. Peixoto, M. M. Pereira, A. M.S. Silva, C. M. Foca, J. C. Bayón, M. J. S. M. Moreno, A. M. Beja, J. A. Paixão, M. R. Silva, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 275, 121.
- [45] A. I. M. Keulemans, A. Kwantes, T. Vanbavel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1948**, 298.
- [46] M. L. Clarke, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 701.
- [47] H. Zheng, Q. Zhang, J. Chen, M. Liu, S. Cheng, J. Ding, H. Wu, W. Su, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 943
- [48] L. Zhou, X. Du, R. He, Z. Ci, M. Bao, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 406.
- [49] W. Chen, M. Baghbanzadeh, C.O. Kappe, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1677.
- [50] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.
- [51] C. Qin, H. Wu, J. Cheng, X. Chen, M. Liu, W. Zhang, W. Su, J. Ding, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4102.
- [52] T. Yamamoto, T. Ohta, Y. Ito, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4153.
- [53] S. Lin, X. Lu, *J. Org. Chem* **2007**, 72, 9757.
- [54] M. Kuriyama, R. Shimazawa, R. Shirai, *J. Org. Chem* **2008**, 73, 1579.
- [55] A. Yu, B. Cheng, Y. Wu, J. Li, K. Wei, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5405.
- [56] J. Bouffard, K. Itami, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4410.
- [57] G. Takahashi, E. Shirakawa, T. Tsuchimoto, Y. Kawakami, *Chem. Commun.* **2005**, 1459.
- [58] T. Zou, S.-S. Pi, J.-H. Li, *Org. Lett.* **2009**, 11, 453.
- [59] A. F. Trindade, P. M. P. Gois, L. F. Veiros, V. André, M. T. Duarte, C. A. M. Afonso, S. Caddick, F. G. N. Cloke, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4076.
- [60] A. R. Almeida, R. D. Dias, C. J. P. Monteiro, A. R. Abreu, P. M. P. Gois, J. C. Bayón, M. M. Pereira, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 365, 1223.
- [61] M. Ueda, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4450.
- [62] R. Huang, K. H. Shaughnessy, *Chem. Commun.* **2005**, 4484.
- [63] M. Sakai, M. Ueda, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3279.
- [64] S. Oi, M. Moro, Y. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997**, 162.
- [65] D. J. Darensbourg, G. Grottsch, P. Wiegrefe, H. L. Rheingold, *Inorg. Chem* **1987**, 26, 3827.
- [66] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5052.
- [67] a) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed. Wiley, New York, **1992**, pp. 768 e referências presentes. b) G. Hellen, H. J. Mercker, D. Frank, A. Reck, R. Jackh, *Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A2, Wiley-VHC, Weinheim, **1985**, pp.1.
- [68] R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1437.
- [69] P. J. Dunn, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1452.

- [70] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem Rev* **2004**, *248*, 2365.
- [71] C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis* **2007**, 1.
- [72] J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.
- [73] B. List, J. Seayad, *Catalytic Asymmetric Multicomponent Reactions* J. Zhu, H. Bienaymé, ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- [74] K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993.
- [75] D. J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.
- [76] L. M. Ambrosini, T. H. Lambert, *Chemcatchem* **2010**, *2*, 1373.
- [77] F. X. Felpin, E. Fouquet, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 718.
- [78] P. Eilbracht, L. Barfacker, C. Buss, C. Hollmann, B. E. Kitsos-Rzychon, C. L. Kranemann, T. Rische, R. Roggenbuck, A. Schmidt, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329.
- [79] *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*; M. Beller, C. Bolm, ed.; Wiley VHC, Vol. 2, **2004**.
- [80] S. Raoufmoghaddam, E. Drent, E. Bouwman, *Adv. Syn. Cat.* **2013**, *355*, 717.
- [81] S. Castellón, E. Fernández, *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, (ed. P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2000**, cap. 6, pp. 145-187.
- [82] B. Breit, In *Metal Catalyzed Reductive C-C Bond Formation: A Departure from Preformed Organometallic Reagents*; Krische, M. J., Ed. **2007**; Vol. 279, pp. 139.
- [83] M. Taddei, A. Mann, *Hydroformylation for Organic Chemistry*; Springer: Berlin, Vol. 342, **2013**.
- [84] A. Strecker, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, *75*, 27.
- [85] M. A. Subhani, K.-S. Müller, F. Koç, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4000.
- [86] S. R. Khan, B. M. Bhanage, *Appl. Organometal. Chem.* **2013**, *27*, 711.
- [87] F. Koç, P. Eilbracht, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8465.
- [88] M. Ahmed, R. P. J. Bronger, R. Jackstell, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8979.
- [89] B. Hamers, E. Koscius-Morizet, C. Muller, D. Vogt, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 103.
- [90] S. Li, K. Huang, J. Zhang, W. Wu, X. Zhang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3078.
- [91] M. A. Subhani, K.-S. Müller, F. Koç, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2113.
- [92] G. Liu, K. Huang, C. Cai, B. Cao, M. Chang, W. Wu, X. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14559.
- [93] G. Liu, K. Huang, C. Cai, B. Cao, M. Chang, W. Wu, X. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 102.
- [94] C. L. Kranemann, P. Eilbracht, *Synthesis* **1998**, 71.
- [95] C. S. Graebin, V. L. Eifler-Lima, R. G. da Rosa, *Catal. Comm.* **2008**, *9*, 1066.

- [96] A. F. Peixoto, D. S. de Melo, T. F. Fernandes, Y. Fonseca, E. V. Gusevskaya, A. M. S. Silva, R. R. Contreras, M. Reyes, A. Usubillaga, E. N. dos Santos, M. M. Pereira, J. C. Bayón, *Appl.Catal., A* **2008**, *340*, 212.
- [97] H. A. L. Filipe, F. M. Coreta-Gomes, A. Velazquez-Campoy, A. R. Almeida, A. F. Peixoto, M. M. Pereira, W. L. C. Vaz, M. J. Moreno, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 3439.
- [98] D. Crozet, M. Urrutigoity, P. Kalck, *ChemCatChem*, **2011**, *3*, 1102.
- [99] M. Ahmed, A. M. Seayad, R. Jackstell, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10311.
- [100] L. P. Wu, I. Fleischer, R. Jackstell, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3989.

Capítulo 3

Síntese e Avaliação Catalítica de Complexos Bimetálicos Derivados de DIOP-diol

3.1 Introdução

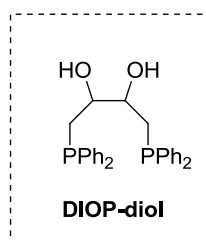
O desenvolvimento de novos catalisadores bimetálicos é um tema de interesse crescente, uma vez que estes permitem não só catalisar reações cooperativamente, como também catalisar transformações sequenciais, onde cada centro metálico promove diferentes reações. Consequentemente, o seu uso possibilita o desenvolvimento de novas metodologias de síntese para reações cujos métodos existentes são pouco eficientes.[1,2] Estes catalisadores podem ser preparados utilizando diferentes tipos de metais, tais como metais alcalinos, metais de transição, lantanídeos e/ou metalóides complexados a um ligando *bifuncional*, contendo vários locais de coordenação disponíveis,[3,4] **Figura 3.1.**



Figura 3.1

Como referido no Capítulo 1, a síntese de complexos bimetálicos que catalisam cooperativamente apenas uma reação é um tópico relativamente bem explorado. [5-8] No entanto, existem poucos exemplos de catalisadores bimetálicos desenhados para promover reações sequenciais com mecanismos diferentes. [9-11] Se a isto acrescer o facto de pretendemos realizar versões assimétricas das reações sequenciais, então estamos a entrar em domínios, praticamente, inexplorados. [12]

Neste contexto, o composto 1,4-bis(difenilfosfino)butano-2,3-diol, conhecido por DIOP-diol **3.2** [13] é um ligando com enorme relevância, uma vez que pode ser usado como precursor bifuncional para a síntese de catalisadores heterobimetálicos, devido ao facto de poder coordenar-se com diversos tipos de metais através dos diferentes heteroátomos que contém.

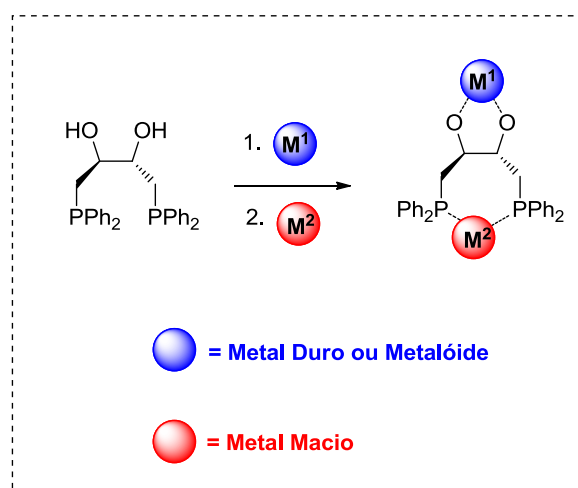


Assim, motivados pelo interesse em desenvolver novos catalisadores bimetálicos quirais capazes de promover a reação assimétrica sequencial de hidroformilação/Passerini, com vista a obter moléculas quirais multifuncionalizadas, idealizámos a síntese de um conjunto de complexos bimetálicos Rh-Boro, Rh-Titânio e Rh-Alumínio derivados da DIOP-diol, com os quais foram efetuados estudos preliminares de avaliação catalítica neste processo tandem.

3.2 Síntese de catalisadores bimetálicos

A estratégia adotada para a preparação de catalisadores bimetálicos baseou-se na síntese de ligandos bifuncionais com diferentes locais de coordenação capazes de estabelecerem ligações com diferentes tipos de metais. Todos os complexos bimetálicos idealizados tiveram por base a (*S,S*)-DIOP-diol que, para além dos grupos fosfina capazes de coordenar a um “*metal macio*”, possui também grupos hidroxilo adequados para coordenação com “*metais duros*”, **Esquema 3.1**.

Foram formulados dois tipos de complexos bimetálicos, ambos usando o ródio como metal macio: no primeiro caso, com a coordenação dos átomos de oxigénio a um metalóide – o boro; no segundo caso, a sua coordenação a metais duros, como titânio ou alumínio, **Esquema 3.1**.

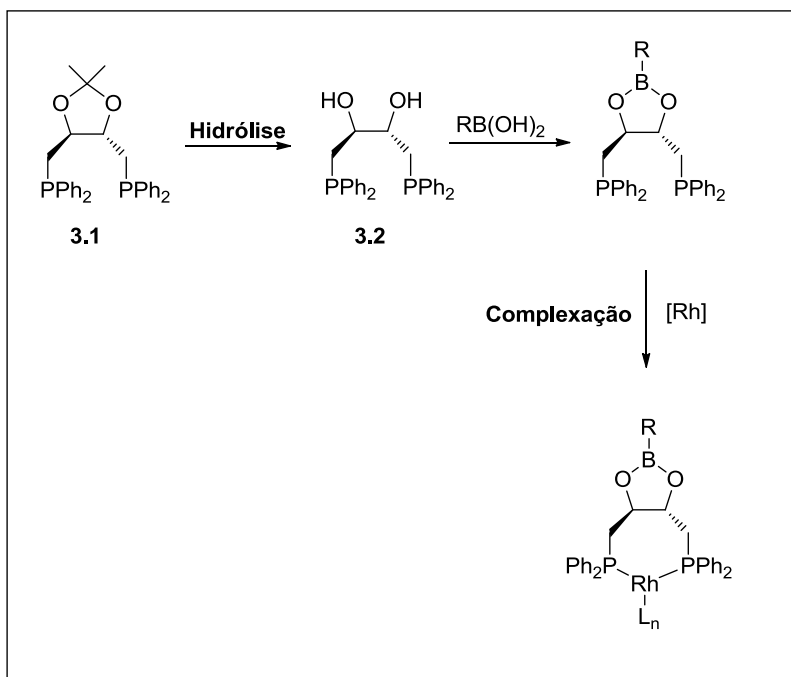


Esquema 3.1

Como referido anteriormente, este tipo de ligandos bifuncionalizados possibilita o uso do mesmo catalisador em duas transformações sequenciais distintas, sendo que em cada uma delas é utilizado um diferente centro ativo. Adicionalmente, a presença de dois metais, bem como do ligando a eles coordenado, pode também modular o impedimento estereoquímico e alterar a conformação do complexo e, conseqüentemente, induzir enantioselectividade na reação.

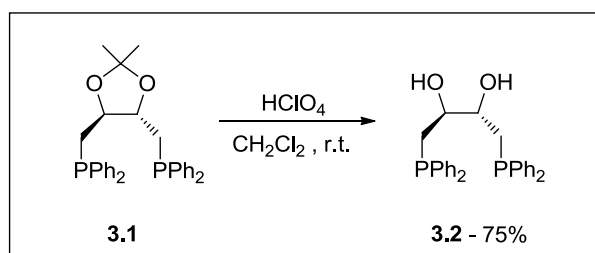
A síntese dos catalisadores de ródio/boro envolveu um procedimento sintético de três passos que incluiu: i) desproteção do grupo acetal da DIOP; ii) reação do diol

com o ácido borónico pretendido; iii) complexação com o precursor de ródio (I) formando o complexo bimetálico, **Esquema 3.2**.



Esquema 3.2

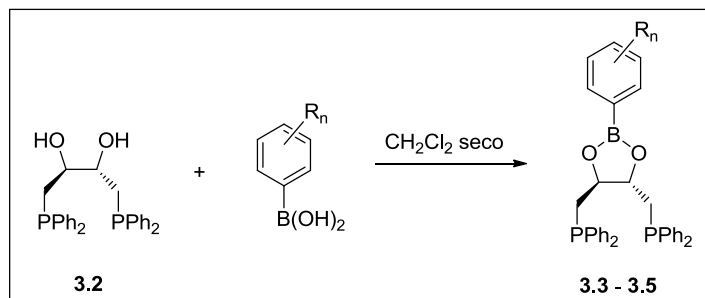
Os estudos iniciaram-se com a preparação do ligando bifuncionalizado (S,S) -DIOP-diol **3.2**, obtido por hidrólise da (S,S) -DIOP **3.1** com ácido perclórico.[13,14] Para tal, a (S,S) -DIOP foi dissolvida em diclorometano desarejado, adicionando-se posteriormente ácido perclórico, sendo a mistura reacional deixada à temperatura ambiente sob agitação forte. A evolução da reação foi controlada por RMN ^{31}P . Após aproximadamente 30 minutos, observou-se o desaparecimento do sinal a $\delta = -23,2$ ppm, típico da ressonância dos átomos de fósforo da difosfina (S,S) -DIOP, e o aparecimento de um sinal a $\delta = -24,4$ ppm típico da ressonância dos átomos de fósforo da difosfina (S,S) -DIOP-diol.[13,14] A mistura reacional foi então neutralizada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, sendo a fase orgânica extraída com diclorometano (as condições pormenorizadas da reação encontram-se descritas no Capítulo 4). Salienta-se que para evitar a oxidação da fosfina, todos os passos deste processo foram realizados sob rigorosa atmosfera inerte e usando solventes previamente desarejados. A (S,S) -DIOP-diol **3.2** foi obtida como um sólido branco cristalino com um rendimento de 75 %, **Esquema 3.3**.



Esquema 3.3

Prosseguindo com o objetivo de preparar complexos bimetálicos ródio/boro, os estudos continuaram no sentido de obter as difosfinas contendo ésteres borônicos **3.3-3.5**.^[15] Num procedimento típico, a uma solução de (*S,S*)-DIOP-diol **3.2**, em diclorometano seco e desarejado, foram adicionados 1,2 equivalentes do ácido borônico pretendido, e a reação permaneceu sob agitação à temperatura desejada. Para esta reação, foi necessário que o solvente se encontrasse rigorosamente seco uma vez que a reação de boração é reversível na presença de água. A monitorização da evolução da reação foi, mais uma vez, realizada por RMN ^{31}P até completo desaparecimento do sinal a $\delta = -24,4$ ppm correspondente à (*S,S*)-DIOP-diol e o aparecimento dos singletos a $\delta = -24,6$ ppm, $\delta = -25,7$ ppm ou $\delta = -25,6$ ppm atribuídos às difosfinas **3.3**, **3.4** e **3.5**. Tal como esperado, a estrutura dos ácidos borônicos afetou significativamente a velocidade de reação da boração do diol, como se pode observar através dos resultados apresentados na **Tabela 3.1**.

A reação da (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** com o ácido fenilborônico ocorreu com conversão completa em aproximadamente 1 hora, conduzindo à formação do produto **3.3** com rendimento de 98% (**Tabela 3.1**, entrada 1). Por outro lado, a reação com o ácido 2,6-difluorofenilborônico foi ligeiramente mais lenta devido à presença dos átomos de flúor, tendo-se obtido, após 2 horas de reação, a difosfina **3.4** com um rendimento de 96 % (**Tabela 3.1**, entrada 2).

Tabela 3.1: Síntese de catalisadores bimetálicos Rh-Boro 3.3-3.5


Entrada	Produto	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rendimento Isolado (%)
1	 3.3	1	r.t.	98
2	 3.4	1	r.t.	71
		2	r.t.	94
3	 3.5	1	r.t.	14
		24	50	88

a) **Condições de reação:** (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** (200 mg, 0,44 mmol), ácido borónico (0,52 mmol), 6 mL de CH₂Cl₂.

Finalmente, a reação com o ácido 2,4,6-isopropilfenilborónico ocorreu com uma velocidade muito menor do que as reações anteriores, devido ao grande impedimento estereoquímico deste ácido borónico. Por esse motivo, a reação da (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** com o ácido 2,4,6-isopropilfenilborónico permaneceu, sob agitação e atmosfera

inerte, durante 24 horas a 50 °C, até completa conversão, observada por RMN ^{31}P , tendo o produto **3.5** sido isolado com um rendimento de 88 % (**Tabela 3.1**, entrada 3). Todos os compostos foram devidamente caracterizados por RMN ^1H , ^{13}C e ^{31}P e por HRMS, e a completa caracterização encontra-se descrita em pormenor no Capítulo 4.

Tal como se apresenta na **Figura 3.2**, os espectros de RMN ^{31}P das difosfinas **3.3**, **3.4** e **3.5** mostram, em todos os casos, a existência de um único singlete a $\delta = -24,6$, $-25,7$ e $-25,6$ ppm, respetivamente, indicando que os dois átomos de fósforo de cada molécula são quimicamente equivalentes.

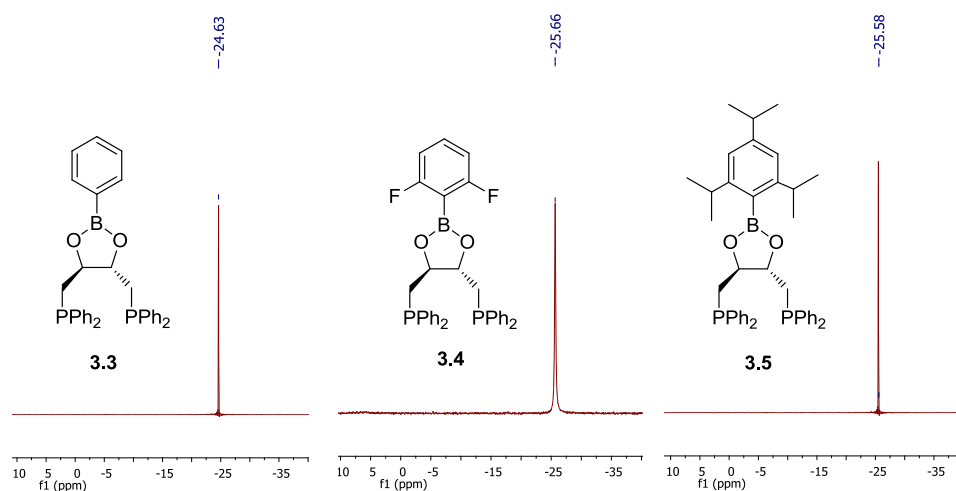


Figura 3.2: Espectros de RMN ^{31}P das (*S,S*)-difosfinas **3.3**, **3.4** e **3.5**, expansão da região compreendida entre -40 e 10 ppm.

Como exemplo ilustrativo, apresenta-se na **Figura 3.3** a comparação entre os espectros de RMN ^1H da (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** e da corresponde boro-difosfina (*S,S*)-**3.3**, em CDCl_3 e à temperatura ambiente. Da análise dos espectros, observa-se que os prótons H_A , H_B e H_X da difosfina (*S,S*)-**3.3** aparecem a desvios maiores do que os prótons correspondentes na (*S,S*)-DIOP-diol **3.2**, **Figura 3.3**.

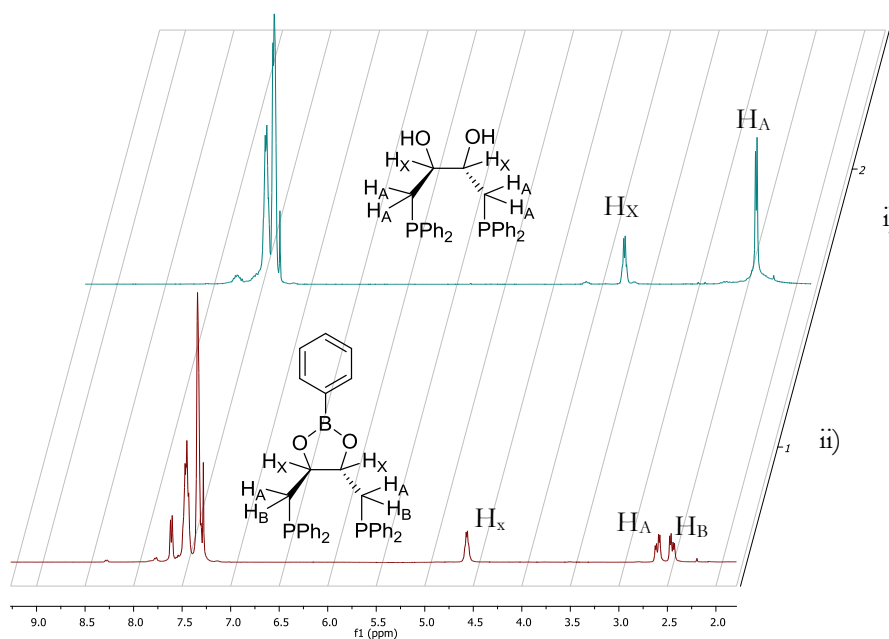


Figura 3.3: Espectros de RMN ¹H de: i) (*S,S*)-DIOP-diol **3.2**; ii) difosfina (*S,S*)-**3.3**.

Contudo, a alteração mais significativa é a transformação do sistema AX dos sinais dos prótons alquílicos da (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** num sistema ABX do composto **3.3**. Ao contrário da (*S,S*)-DIOP-diol **3.2**, os prótons metilénicos H_A e H_X do produto **3.3**, devido à rigidez da estrutura, ficam sujeitos a ambientes químicos distintos e, por esta razão, surgem com desvios químicos diferentes. O espectro da difosfina (*S,S*)-**3.3** apresenta, por isso, três duplos dupletos: a $\delta = 2,45$ ppm observa-se a ressonância dos prótons H_A, a $\delta = 2,60$ ppm os prótons H_B e a $\delta = 4,57$ ppm os prótons H_X, cujas integrações correspondem a dois prótons em cada sinal, apresentando constantes de acoplamento de $J_{AX} = 5,5$ Hz, $J_{BX} = 6,0$ Hz e $J_{AB} = 13,9$ Hz. Foi também selecionado o espectro de massa de ionização por electrospray (ESI) de alta resolução obtido para a boro-difosfina (*S,S*)-**3.3**, que está em completa concordância com a distribuição isotópica calculada teoricamente, com $m/z = 545,1975$ (M+H)⁺, **Figura 3.4**.

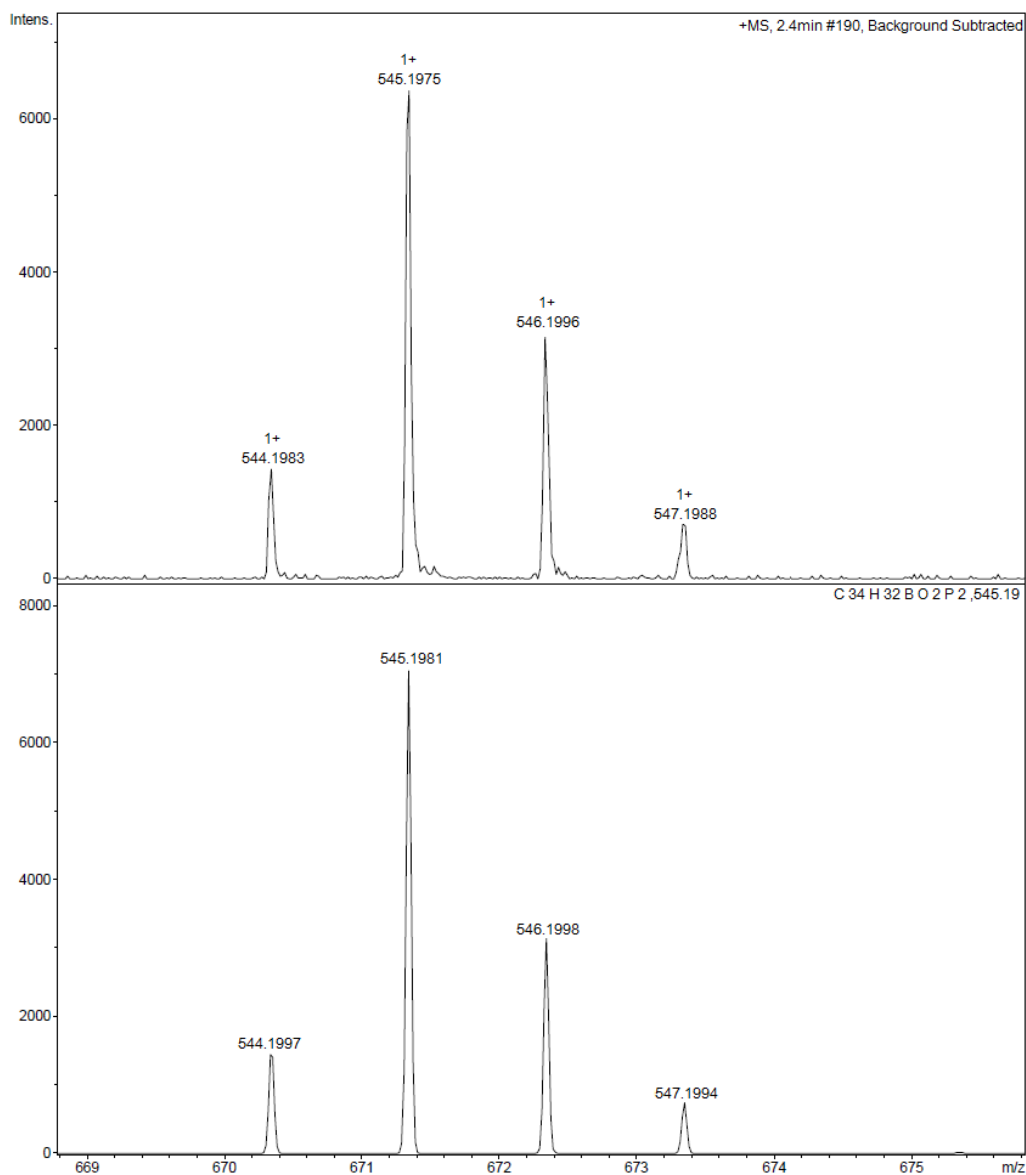
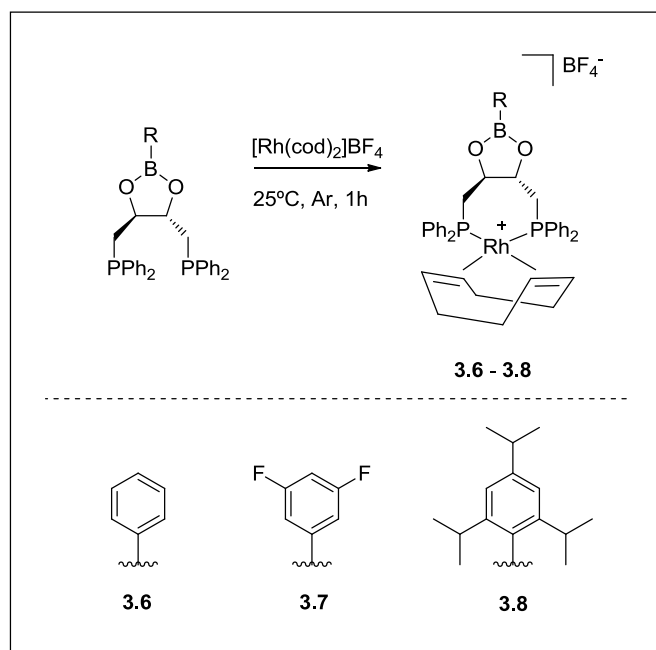


Figura 3.4: Espectro de massa ESI de alta resolução da boro-difosfina (*S,S*)-**3.3** (em cima) e respetivo espectro teórico (em baixo)

As boro-difosfinas **3.4** e **3.5** foram identificadas com $m/z = 581,1746$ e $671,3375$ ($M+H$)⁺, respetivamente.

Finalmente, com o intuito de obter os complexos heterobimetálicos de Rh-B pretendidos, procedeu-se à complexação das (*S,S*)-difosfinas **3.3** – **3.5** com um precursor de ródio, **Esquema 3.4**.^[16]


Esquema 3.4

Numa experiência modelo, cada uma das difosfinas (*S,S*)-**3.3** - **3.5** e o precursor de ródio $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ foram colocados num Schlenk e dissolvidos em clorofórmio seco, sob atmosfera inerte de argon. A reação permaneceu, sob agitação, a 25 °C durante 1 hora. Após este período, o espectro de RMN ^{31}P dos produtos obtidos foi registado, indicando a formação dos complexos **3.6** - **3.8**.

A título de exemplo, apresenta-se na **Figura 3.5** o espectro de RMN ^{31}P do complexo **3.6**, no qual se pode observar a presença de um duplete a $\delta = 13,2$ ppm com $^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 144,5$ Hz, o que evidencia a formação de apenas uma espécie Rh-P, na qual os dois átomos de fósforo são quimicamente equivalentes. Nos espectros de RMN ^{31}P dos complexos **3.7** e **3.8** podia também observar-se a presença de um duplete $\delta = 14,5$ ppm com $^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 139,7$ Hz e $\delta = 13,8$ ppm com $^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 144,0$ Hz, respetivamente.

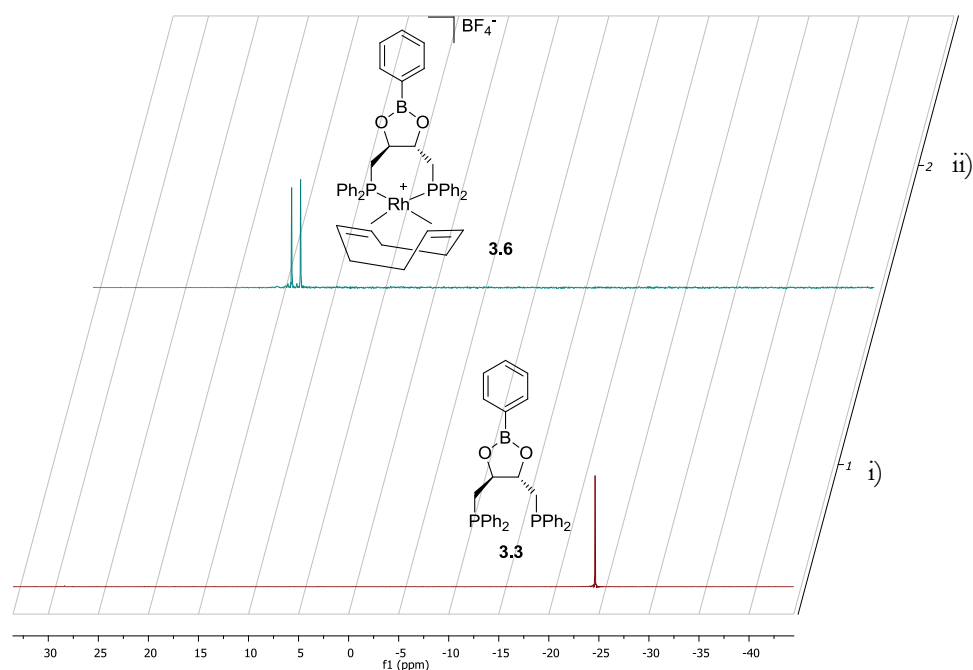
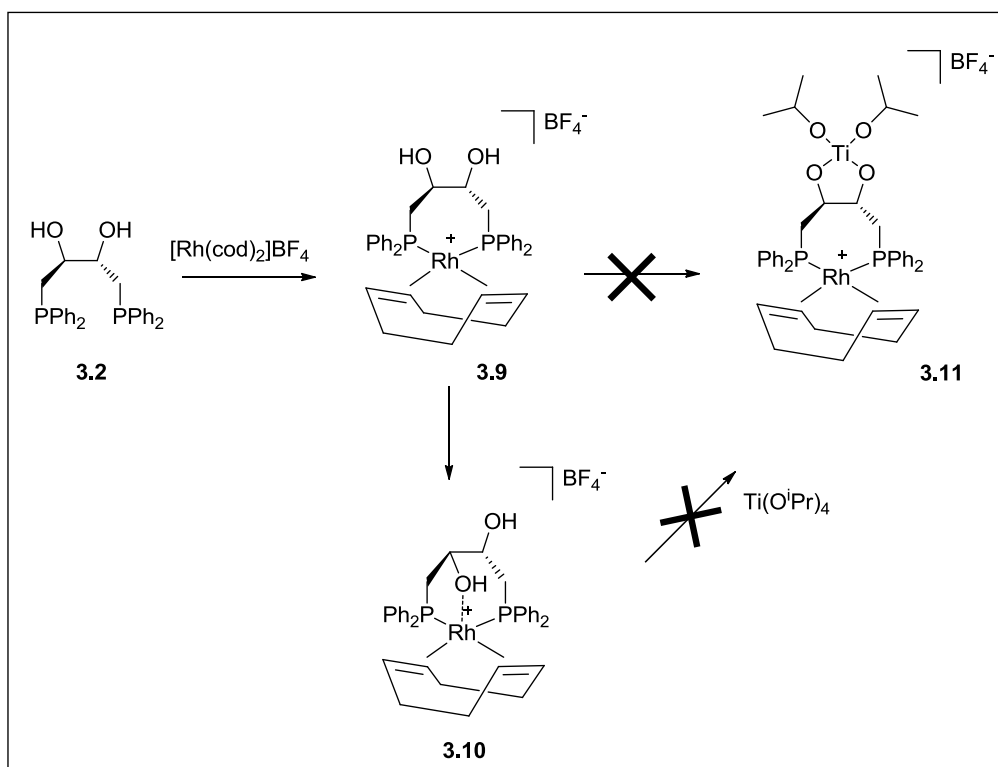


Figura 3.5: Espectros de RMN ^{31}P de: i) difosfina (S,S) -3.3; ii) complexo 3.6, expansão da região compreendida entre -45 e 30 ppm.

Uma vez preparados os complexos 3.6 - 3.8, prosseguiu-se com o objetivo de alargar a metodologia à preparação de complexos bimetálicos Rh-Al e Rh-Ti, de forma a estender a aplicação destes catalisadores a uma gama mais alargada de reações catalíticas, combinadas em processos tandem sofisticados.

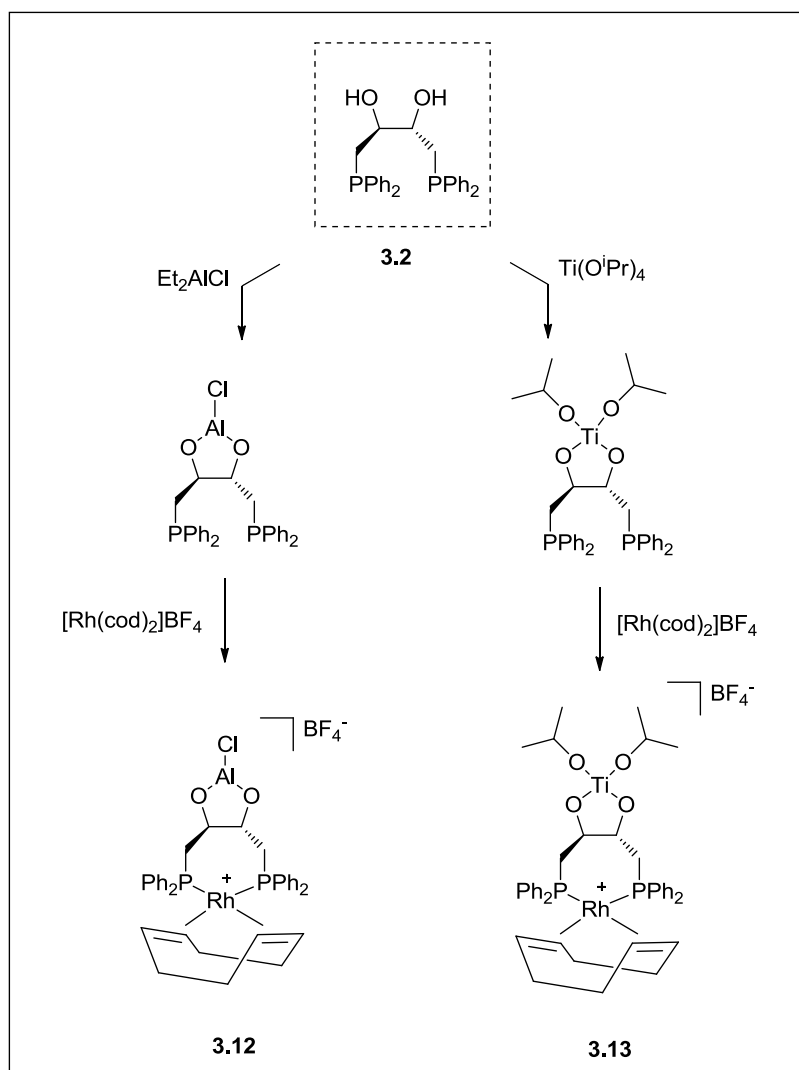
Os estudos de síntese do complexo heterobimetálico Rh/titânio iniciaram-se seguindo a estratégia apresentada no **Esquema 3.5**, isto é, preparando primeiramente o complexo de ródio/DIOP-diol, seguido da adição de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.

Contudo, aquando da preparação do complexo de ródio 3.9, verificou-se que se obtinham diversas espécies do tipo 3.10,[17-19] nas quais um dos grupos hidroxilo coordena com o ródio e que, mesmo após a adição de um equivalente de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, não se observava a formação do complexo pretendido 3.11 (**Esquema 3.5**) formando sempre uma mistura complexa de produtos, evidenciada nos espectros de RMN ^{31}P .



Esquema 3.5

Este resultado levou-nos a adotar uma estratégia diferente para a preparação dos complexos heterobimetálicos Rh/titânio e Rh/alumínio que consiste na complexação do ligando bifuncionalizado (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** com $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ou Et_2AlCl , respetivamente, seguida da reação de complexação com o precursor de ródio, **Esquema 3.6**. Para obter os referidos complexos a (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** foi dissolvida em CHCl_3 , sob atmosfera inerte de azoto, à temperatura ambiente. A esta solução adicionaram-se quantidades equimolares de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ou Et_2AlCl tendo a reação permanecido sob agitação durante 1 hora. Após este período, foram adicionadas quantidades equimolares de $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$, tendo a reação permanecido em agitação, à temperatura ambiente, por mais 1 hora.



Esquema 3.6

No espectro de RMN ^{31}P do complexo **3.12** (Figura 3.6) pode observar a presença de um duplete a $\delta = 20,4$ ppm com $^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 122,0$ Hz, que evidencia a formação de apenas uma espécie Rh-P, na qual os dois átomos de fósforo são quimicamente equivalentes, tal como observado para os complexos Rh-B **3.6-3-8**.

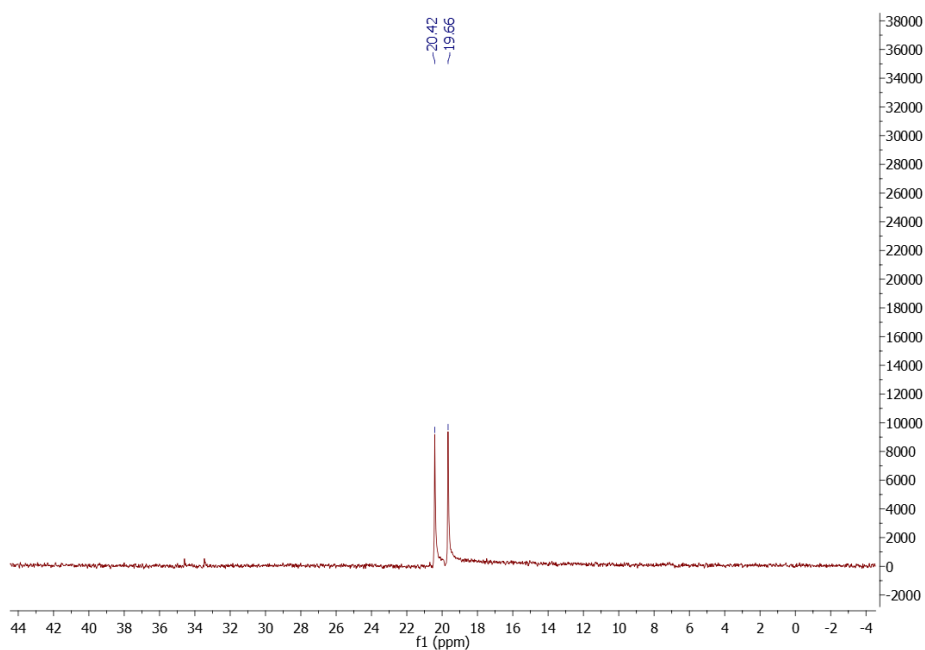


Figura 3.6: Espectro de RMN ^{31}P do complexo Rh-Al **3.12**, adquirido a 25 °C, expansão da região compreendida entre 0 e 45 ppm.

Da mesma forma, procedeu-se à caracterização do complexo bimetálico Rh-Ti, tendo-se observado no espectro de RMN ^{31}P a presença de dois duplos dupletos a $\delta=14,67$ ppm e $\delta=17,12$ ppm, atribuídos à existência de dois átomos de fósforo não equivalentes. O duplo duplete a $\delta = 14,67$ ppm apresenta uma constante de acoplamento $^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}_1) = 143,9$ Hz, enquanto o duplo duplete a $\delta=17,12$ ppm apresenta uma constante $^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}_2) = 144,5$ Hz, apresentando ambos uma constante de acoplamento $^2J(^{31}\text{P}_1-^{31}\text{P}_2) = 42,2$ Hz, **Figura 3.7**. Estes valores de constantes de acoplamento entre os dois átomos de fósforo são características de fósforos em posição *cis*. [20]

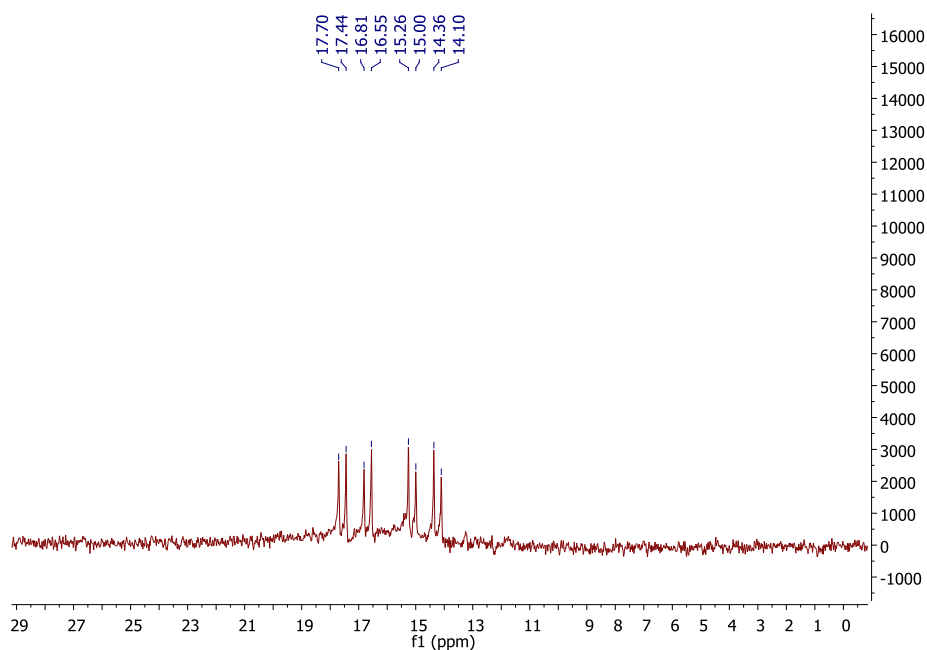


Figura 3.7: Espectro de RMN ^{31}P do complexo Rh-Ti **3.14**, adquirido a 25 °C, expansão da região compreendida entre 0 e 30 ppm.

Este resultado levou-nos a propor que o complexo Rh-Ti **3.14** apresenta uma estrutura a dimérica como a que se apresenta na **Figura 3.8**, contendo átomos de fósforo não equivalentes em posição *axi*. Este tipo de estruturas diméricas é bem conhecido das epoxidações catalíticas assimétricas descritas por Sharpless, onde são utilizados catalisadores de titânio modificados com derivados do ácido tartárico.[21]

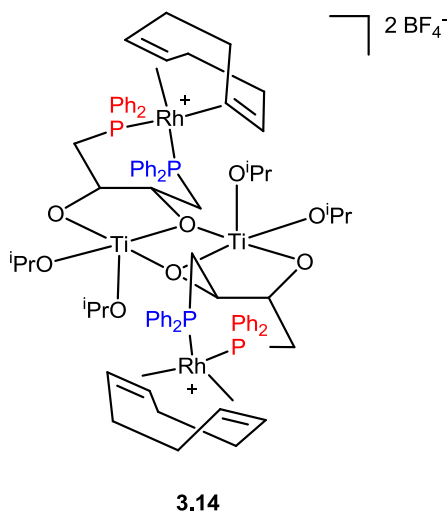


Figura 3.8

Para além dos estudos realizados por RMN ^{31}P e para corroborar as estruturas propostas procedeu-se também ao isolamento dos complexos **3.6**, **3.12** e **3.14** por precipitação, após adição de éter dietílico, seguida de filtração (sob atmosfera inerte). Os produtos correspondentes foram caracterizados por espectrometria de massa ESI e microanálise estando os dados descritos no Capítulo 4. Em todos os espectros de massa observou-se apenas a massa correspondente ao fragmento $[\text{Rh}/\text{DIOP-diol}/\text{COD}]^+$ o que corrobora a síntese do complexo de ródio com a eliminação do fragmento que contém o outro metal. Relativamente às microanálises estas corroboram as estruturas propostas embora com moderado grau de pureza, uma vez que revelam a existência de moléculas de solvente.

Os complexos bimetálicos utilizados nas reações catalíticas, que se descrevem na secção seguinte, foram sempre preparados *in situ*, sem isolamento prévio, pelo que os estudos de RMN das reações de complexação em solução, descritos nesta secção, foram fundamentais para fornecer informações importantes sobre a forma de preparar os catalisadores bimetálicos e também sobre a estrutura provável das espécies catalíticas envolvidas nas reações.

3.3 Estudos preliminares de avaliação catalítica dos complexos bimetálicos

Atendendo ao nosso interesse em obter produtos de valor acrescentado através de reações sequenciais que envolvem a reação de hidroformilação, procedeu-se em primeiro lugar à avaliação dos complexos bimetálicos preparados *in situ* como catalisadores na reação catalítica de hidroformilação do estireno.

Para estas reações, quantidades apropriadas de cada uma das borofosfinas **3.3** – **3.5** e do precursor de ródio $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ foram colocados no interior do reator, ao qual se adicionou tolueno. De seguida, o reator foi pressurizado com uma mistura equimolar de CO/H_2 e colocado, sob agitação, à temperatura desejada. Da mesma forma, e para permitir estabelecer comparação, foram também realizadas experiências utilizando como catalisadores complexos de ródio com os ligandos (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** e a (*S,S*)-DIOP **3.1**.

Durante a reação, foram analisadas por GC amostras retiradas do reator, para determinar a conversão, quimio- e regioseletividade. Além disso, a fim de determinar enantiosseletividade, os aldeídos resultantes, conhecidos por serem muito suscetíveis de sofrerem racemização, em resultado de tautomerismo ceto-enólico, foram imediatamente oxidados aos ácidos carboxílicos correspondentes. Para este efeito, os aldeídos foram adicionados a uma solução de KMnO_4 em acetona e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 15-30 minutos. [22] De seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em H_2O , a 70°C . A solução foi lavada com diclorometano para remover a olefina que não reagiu e aldeídos não oxidados, e a fase aquosa foi então acidificada com solução de HCl a 10 % (até $\text{pH} = 1$) para assegurar a protonação dos carboxilatos. A extração de ácidos carboxílicos foi realizada com diclorometano. Depois da adição de agente secante anidro e sua filtração, o solvente foi removido sob vácuo, e o produto resultante foi dissolvido em CH_2Cl_2 e analisado por GC, utilizando uma coluna quiral. Os resultados encontram-se apresentados na **Tabela 3.2**.

Os estudos iniciaram-se com o sistema catalítico Rh/DIOP-diol **3.2** a 80°C e 8 bar da pressão equimolar de CO/H_2 . Nestas condições, este sistema catalítico conduziu a apenas 16 % de conversão e a 52 % de regioseletividade (**Tabela 3.2**, entrada 1). O sistema catalítico Rh/DIOP **3.1**, nas mesmas condições, mostrou-se significativamente mais ativo, conduzindo a 35 % em 5,5 horas, e regioseletivo tendo o aldeído ramificado sido obtido com uma seletividade de 65 % (**Tabela 3.2**, entrada 2). Com o intuito de avaliar e otimizar a atividade e regioseletividade dos novos catalisadores bimetálicos descritos na secção anterior, os estudos prosseguiram com a avaliação do efeito da estrutura dos complexos bimetálicos de ródio modificados com as boro-difosfinas, Rh/**3.3-3.5**, utilizando as condições de reação anteriores (**Tabela 3.2**, entradas 3-5). Da análise destes resultados podemos concluir que a introdução do átomo de boro não conduziu a alterações significativas na atividade do catalisador, quando comparado com o catalisador Rh/DIOP **3.1**, tendo contudo conduzido a um aumento da regioseletividade (**Tabela 3.2**, entradas 2 e 3-5). Por outro lado, analisando o efeito dos substituintes no resíduo de boro, é de referir que não se observou nenhum efeito significativo quer na atividade quer na seletividade destes catalisadores na reação de hidroformilação (**Tabela 3.2**, entradas 3-5).

Com o objetivo de aumentar a regioseletividade para o aldeído ramificado, de forma a que estes catalisadores pudessem ser aplicados em reações sequenciais, o complexo Rh/**3.3** foi avaliado na reação de hidroformilação do estireno a 65 °C e a 30 bar de pressão de *syngas* (Tabela 3.2, entrada 6). Da análise destes resultados podemos observar que, no mesmo tempo de reação, foi possível obter conversão completa e 94 % de regioseletividade (Tabela 3.2, entrada 6).

Por fim, para determinar o efeito da presença do átomo de alumínio nestes catalisadores, o complexo bimetálico Rh-Al foi também testado nesta reação. Neste caso, o catalisador foi preparado, num Schlenk por adição sequencial de Et₂AlCl a uma solução de (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** em tolueno (1 hora), seguida da adição do precursor de ródio Rh(acac)(CO)₂ também dissolvido em tolueno (1 hora). A solução foi introduzida no interior do reator e a esta adicionou-se *via* cânula o estireno (dissolvido em tolueno).

Tabela 3.2: Avaliação catalítica preliminar de complexos bimetálicos na reação de hidroformilação do estireno **2.1**^{a)}

Entrada	Catalisador	t (h)	T (°C)	P (bar)	Hidroformilação ^{b)}			ee (% ^{c)})
					Conv.	Quim. ^{c)}	Regio. ^{d)}	
1	3.2 + Rh(acac)(CO) ₂	6	80	8	16	94	52	0
2	3.1 + Rh(acac)(CO) ₂	5,5	80	8	35	>99	65	9 (<i>S</i>)
3	3.3 + Rh(acac)(CO) ₂	4	80	8	42	>99	80	8 (<i>S</i>)
4	3.4 + Rh(acac)(CO) ₂	4	80	8	39	>99	76	4 (<i>S</i>)
5	3.5 + Rh(acac)(CO) ₂	4	80	8	35	>99	82	7 (<i>S</i>)
6	3.3 + Rh(acac)(CO) ₂	4	65	30	99	94	94	0
7 ^{f)}	3.2 + Et ₂ AlCl + Rh(acac)(CO) ₂	4	65	30	98	94	96	0

^{a)} Condições de reação: Rh(acac)(CO)₂=0,025 mmol; Rh:L:S=1:1,5:400; T= 80 °C; P = 8 bar (H₂:CO=1:1); 15 mL de tolueno; ^{b)} Determinado por GC. ^{c)} Quimiosseletividade para aldeídos. ^{d)} Regioseletividade para o aldeído ramificado. ^{e)} Determinado por GC quiral. ^{f)} Rh:S=1:10

A reação foi colocada a 65 °C e 30 bar de pressão de *syngas*, (**Tabela 3.2**, entrada 7). Nesta experiência, após 4 horas de reação, observou-se conversão praticamente completa combinada com 96 % de regioseletividade.

De modo geral, todos os sistemas catalíticos conduziram a baixas enantiosseletividades, como se pode observar na **Tabela 3.2**, o que pode resultar da ocorrência de racemização promovida pelo ácido de Lewis.

Após a avaliação dos catalisadores na reação de hidroformilação, pretendíamos aplicar estes complexos em processos sequenciais que envolvessem a hidroformilação como reação central.

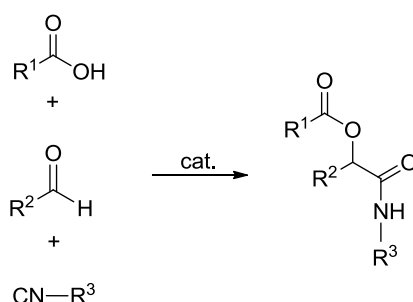
Os compostos arilborônicos e arilborínicos contendo grupos atratores de elétrons são catalisadores ácidos altamente eficientes e que podem ser usados como precursores apropriados para a síntese de catalisadores quirais.[23,24] Por esta razão, alguns destes compostos têm vindo a ser aplicados nas reações de alilação de Sakurai-Hosomi, Diels-Alder e aldol.[25-28] Atendendo a que o complexo Rh/**3.4** poderia catalisar a reação sequencial hidroformilação/alilação, decidimos aplicar o catalisador **3.4**, que contém na sua estrutura grupos atratores de elétrons, à reação de alilação de Sakurai-Hosomi do 2-fenilpropionaldeído (aldeído resultante da hidroformilação do estireno) com trimetilalilsilano usando 20 mol % de catalisador. Contudo, o catalisador ácido de boro **3.4** não se mostrou ativo nesta reação.

Prosseguindo com o mesmo objetivo de usar o átomo de boro como ácido de Lewis, numa outra experiência efetuou-se a reação de hidroformilação do estireno catalisada pelo complexo Rh/**3.4** na presença de trietilortoformato. Nestas condições, a presença de um catalisador ácido conduziria à síntese de acetais sob condições de hidroformilação.[29] No entanto, após 16 horas de reação a 8 bar de *syngas* e 80 °C, apesar de se observar aproximadamente 90 % de conversão, verificou-se apenas a formação de aldeídos não tendo ocorrido a reação de acetalização pretendida. Destes resultados pudemos constatar que o catalisador Rh/**3.4**, apesar de capaz de catalisar a reação de hidroformilação, não se mostrou eficiente enquanto catalisador ácido para promover as reações de alilação e acetalização.

Neste contexto, decidimos então estender os estudos à reação sequencial de hidroformilação/Passerini com os catalisadores bimetálicos desenvolvidos nesta tese.

3.3.1 Reação tandem hidroformilação/Passerini

A reação de Passerini de três componentes (P-3CR), descrita pela primeira vez em 1921, é uma reação multicomponente que envolve ácidos carboxílicos, aldeídos e isocianetos proporcionando a síntese α -aciloxiamidas num só passo, **Esquema 3.7**.^[30-32] Esta estratégia, que permite obter compostos capazes de mimetizar peptídeos, possibilita a rápida e económica obtenção de uma grande biblioteca de compostos.



Esquema 3.7

Contrariamente ao progresso formidável feito no domínio da síntese assimétrica em geral, o desenvolvimento de uma versão enantioselectiva desta reação continua a ser um grande desafio.^[33-35] Diversos aspetos tornam este tópico particularmente complexo: i) a complexidade do mecanismo da reação; ii) a competição entre a reação assistida pelo catalisador e a reação não catalisada; iii) a capacidade dos três componentes (todos bases de Lewis) de coordenar ou desativar o catalisador; e iv) a inibição do catalisador por parte dos produtos. Além disso, acresce o facto de a reação funcionar particularmente bem com aldeídos alquílicos, pelo que pode ser interessante combiná-la de forma sequencial com a reação de hidroformilação.

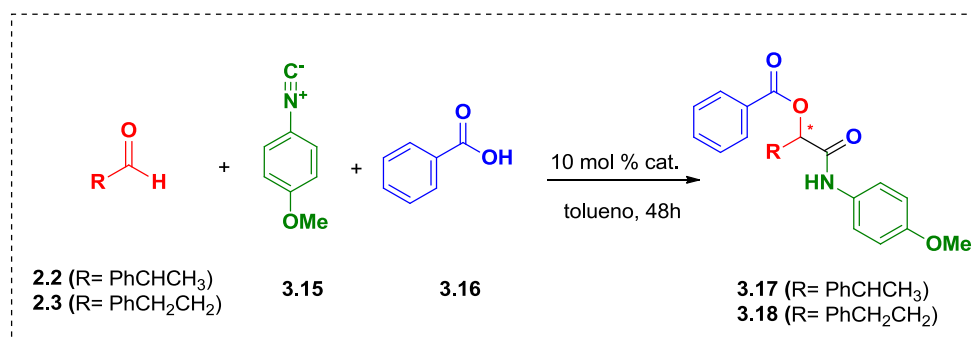
Assim, motivados pelo facto de não existirem descritos na literatura exemplos de reações sequenciais de hidroformilação/Passerini e também pelo facto de não existirem catalisadores quirais eficientes para a reação de Passerini, iniciámos o estudo desta reação, dando particular ênfase ao efeito do catalisador e da temperatura, usando como modelos o 2-fenilpropionaldeído **2.2** e o hidrocinnamaldeído **2.3**, uma vez que são os aldeídos resultantes da hidroformilação do estireno, com o 4-metoxifenilisocianeto **3.15** e o ácido benzóico **3.16**. Seguindo a

mesma metodologia de todo o trabalho apresentado nesta tese, a reação de Passerini foi estudada isoladamente, usando 10 mol % do catalisador mononuclear de boro **3.4**, titânio ou alumínio, estes últimos preparados *in situ* por complexação de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ou Et_2AlCl com (*S,S*)-DIOP-diol **3.2**, estando os resultados sumariados na **Tabela 3.3**. Numa experiência controlo, a reação do hidrocinalaldeído **2.3** com o 4-metoxifenilisocianeto **3.15** e o ácido benzóico **3.16** ocorre a 0 °C na ausência de catalisador, obtendo-se o produto racémico **3.17** com 53 % de rendimento (**Tabela 3.3**, entrada 1).

Uma vez que o próprio ácido carboxílico, usado como reagente, catalisa a reação P-3CR, a adição deste aos restantes componentes em solução foi realizada lentamente ao longo de 1 hora para minimizar ou suprimir o seu efeito. Quando o catalisador de boro **3.4** foi usado, o rendimento obtido (55 %) foi semelhante ao rendimento da reação de controlo (53 %), não tendo conduzido também a qualquer excesso enantiomérico (**Tabela 3.3**, entrada 2). De seguida procedeu-se à avaliação do catalisador (*S,S*)-DIOP-diol/Ti que conduziu novamente a um rendimento de produto isolado (51 %) semelhante ao rendimento obtido na reação de controlo, não se tendo observado mais uma vez qualquer excesso enantiomérico (**Tabela 3.3**, entrada 3). Por sua vez, a utilização do catalisador (*S,S*)-DIOP-diol/Al conduziu a um aumento no rendimento para 60 % porém o excesso enantiomérico foi de apenas 2 % (**Tabela 3.3**, entrada 4).

Quando a reação foi realizada a uma temperatura mais baixa, -30 °C, o rendimento obtido diminuiu para 48 %, tendo contudo o excesso enantiomérico permanecido reduzido (3 %) (**Tabela 3.3**, entrada 5).

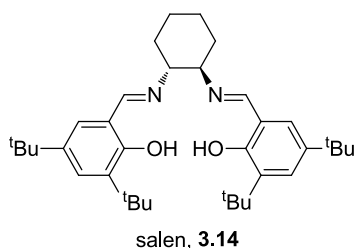
Tabela 3.3: Estudos catalíticos preliminares da reação de Passerini ^{a)}



Entrada	Aldeído	Catalisador	T (°C)	Rendimento (%) ^{b)}	ee (%) ^{c)}
1	2.3	—	0	53 (3.18)	rac
2	2.3	3.4	0	55 (3.18)	0
3	2.3	3.2 + Ti(O ⁱ Pr) ₄	0	51 (3.18)	0
4	2.3	3.2 + Et ₂ AlCl	0	60 (3.18)	2 (J)
5	2.3	3.2 + Et ₂ AlCl	-30	48 (3.18)	3 (J)
6	2.3	3.14 + Et ₂ AlCl	-30	25 (3.18)	43 (J)
7	2.2	—	0	45 (3.17)	54:46 ^{d)}
8	2.2	3.4	0	47 (3.17)	55:45 ^{d)}
9	2.2	3.2 + Ti(O ⁱ Pr) ₄	0	>5 (3.17)	n.d
10	2.2	3.2 + Et ₂ AlCl	0	53 (3.17)	60:40 ^{d)}

^{a)} **Condições gerais:** catalisador (0,05 mmol), aldeído (0,5 mmol), 4-metoxifenilisocineto (0,5 mmol), ácido benzóico (0,5 mmol), 48 h, tolueno (1,5 mL). ^{b)} Rendimento isolado. ^{c)} Determinado por análise de HPLC de fase quiral. ^{d)} Relação diastereoisomérica.

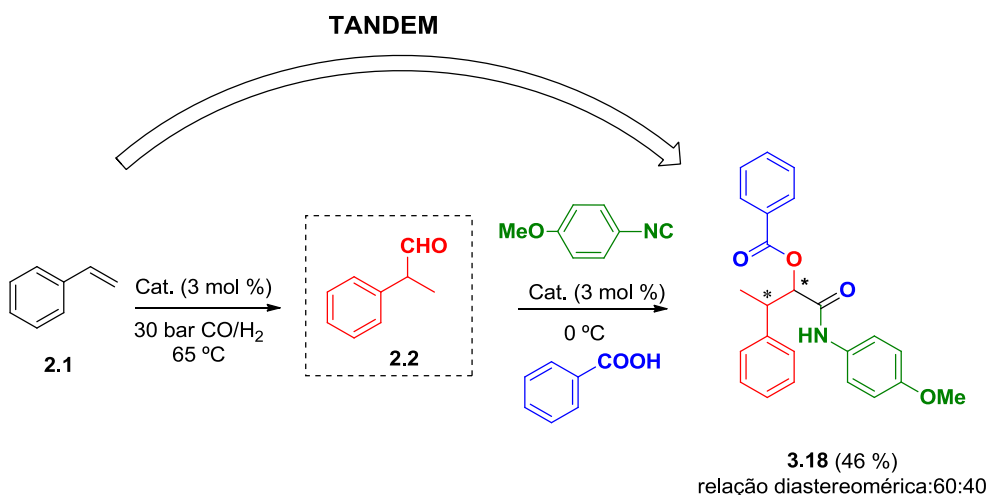
Atendendo aos baixos excessos enantioméricos obtidos decidimos efetuar uma reação semelhante à descrita na literatura [33] utilizando como catalisador o complexo de alumínio com o ligando salen **3.14** (*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-(R,R)-ciclohexano-1,2-diamina), à temperatura de -30 °C, tendo-se obtido o produto **3.17** com um rendimento de 25 % e com um excesso enantiomérico de 43 % (**Tabela 3.3**, entrada 6), o que está de acordo com os resultados obtidos por Zhu.



O estudo da reação de Passerini foi estendido ao substrato 2-fenilpropionaldeído **2.2**, uma vez que se trata também de um produto resultante da hidroformilação do estireno, mantendo os restantes reagentes (**Tabela 3.3**, entradas 7-10). Mais uma vez foi realizada uma experiência de controlo na ausência de catalisador (**Tabela 3.3**, entrada 7). A reação do 2-fenilpropionaldeído **2.2** com o 4-metoxifenilisocianeto **3.15** e o ácido benzóico **3.16** ocorreu a 0 °C na ausência de catalisador, tendo-se obtido o produto **3.18** com 45 % de rendimento e uma relação diastereoisomérica de 54:46 (**Tabela 3.3**, entrada 7). Quando o catalisador **3.4** foi usado, o rendimento obtido (47 %) foi semelhante ao rendimento da reação de controlo (47 %), bem como a relação diastereoisomérica (**Tabela 3.3**, entrada 8). Por sua vez, o sistema catalítico (*S,S*)-DIOP-diol/Ti mostrou ser inativo na reação de Passerini do 2-fenilpropionaldeído **2.2** (**Tabela 3.3**, entrada 9). Finalmente, a utilização do catalisador (*S,S*)-DIOP-diol/Al conduziu a 53 % de rendimento do produto **3.18** com uma relação diastereoisomérica de 40:60, relação esta ligeiramente superior à da reação de controlo (**Tabela 3.3**, entrada 10).

Após o estudo preliminar da reação de Passerini, para avaliarmos a potencialidade de utilização de reações sequenciais hidroformilação/Passerini em processos de síntese orgânica foi realizada a reação tandem de hidroformilação do estireno seguida de Passerini usando o 4-metoxifenilisocianeto **3.15** e o ácido benzóico **3.16**, na presença do catalisador heterobimetálico Rh-Al selecionado por ter

previamente conduzido aos melhores resultados na reação de Passerini. Para esta reação tandem, o catalisador bimetálico Rh-Al foi preparado *in situ* por adição de Et_2AlCl a uma solução de (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** em tolueno. Após aproximadamente 1 hora sob agitação, foi adicionado o precursor $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$, também dissolvido em tolueno. O complexo formado foi então transferido para o interior do reator, no interior da câmara de luvas, ao qual se adicionou o estireno, tendo a reação permanecido a 30 bar de pressão da mistura equimolar de CO/H_2 e a uma temperatura de 65 °C. À mistura reacional obtida (2-fenilpropionaldeído, obtido com 98 % de conversão, 94 % de quimiosseletividade e 96 % de regioseletividade) foi então adicionado o 4-metoxifenilisocianeto **3.15** e, por fim, o ácido benzóico **3.16**. A reação foi mantida a 0 °C por 48 h, **Esquema 3.8**.



Esquema 3.8

Finalmente, após *work-up* e purificação por cromatografia de sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/*Et*OAc (4:1), obteve-se apenas o produto **3.18**, com 46 % de rendimento isolado e uma relação diastereoisomérica de 60:40, **Esquema 3.8**, tal como tinha sido obtido aquando do estudo isolado da reação de Passerini com este catalisador (**Tabela 3.3**, entrada 10).

Todos os produtos foram caracterizados, usando técnicas espectroscópicas adequadas, nomeadamente RMN ^1H e ^{13}C , e espectrometria de massa (Capítulo 4).

Como exemplo ilustrativo da caracterização, apresenta-se na **Figura 3.9** o espectro de RMN ^1H do composto **3.18** em CDCl_3 , à temperatura ambiente. Os prótons aromáticos encontram-se em desvios químicos entre $\delta = 6,80 - 8,12$ ppm,

sendo os prótons *ortho* relativamente ao benzoato aqueles que possuem desvio químico mais elevado, enquanto os prótons *ortho* relativamente ao grupo metoxilo apresentam ressonância a um desvio menor. Os prótons da posição 1 dos dois pares de diastereoisómeros surgem como dupletos a $\delta = 5,60$ ppm ($J = 5,6$ Hz) e $\delta = 5,70$ ppm ($J = 5,5$ Hz). A $\delta = 3,77$ ppm observam-se dois singletos que correspondem aos prótons do grupo metoxilo de ambos os diastereoisómeros. Sobreposto com estes, um multipletto entre $\delta = 3,68 - 3,77$ ppm relativo ao próton da posição 2. Finalmente, os prótons da posição 3 dos dois pares de diastereoisómeros surgem a $\delta = 1,51$ ppm e $\delta = 1,58$ ppm com constantes de acoplamento de 7,2 Hz e 7,1 Hz, respetivamente.

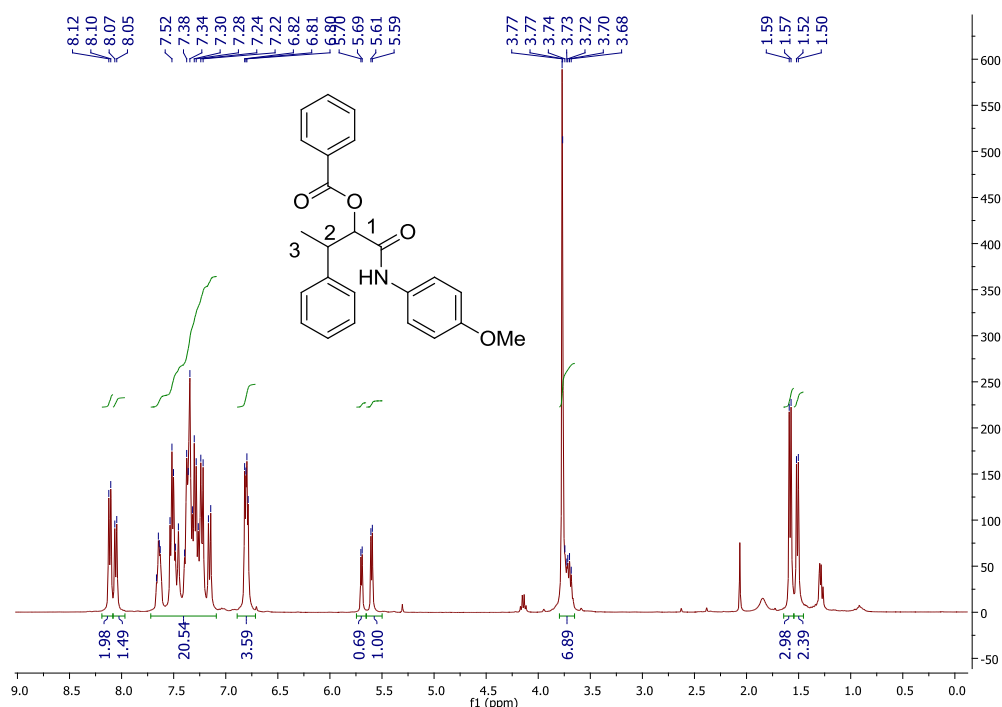


Figura 3.9: Espectro de RMN ^1H do produto **3.18**, em CDCl_3 a 25°C .

O espectro de RMN ^{13}C do composto **3.18** em CDCl_3 , à temperatura ambiente (**Figura 3.10**) ilustra claramente a presença de dois diastereoisómeros, uma vez que os sinais aparecem em duplicado. A $\delta = 15,8$ ppm e $\delta = 17,4$ ppm, podem observar-se os sinais correspondentes aos carbonos da posição 3 de ambos os diastereoisómeros, seguidos dos sinais do carbono da posição 2 a $\delta = 41,8$ ppm. Para desvios superiores a $\delta = 55,5$ ppm observa-se o sinal do carbono do grupo metoxilo. Os dois sinais a $\delta = 78,5$ ppm e $\delta = 78,8$ ppm, atribuídos ao átomo de carbono da

posição 1, demonstram mais uma vez a presença dos dois diastereoisômeros. Entre $\delta = 114,1$ ppm e $157,0$ ppm, encontram-se os sinais atribuídos aos átomos de carbono aromáticos e, finalmente, a $\delta = 165,4/165,8$ ppm e $\delta = 166,8/167,2$ ppm observam-se, em duplicado, os carbonos carbonílicos de ambos os diastereoisômeros.

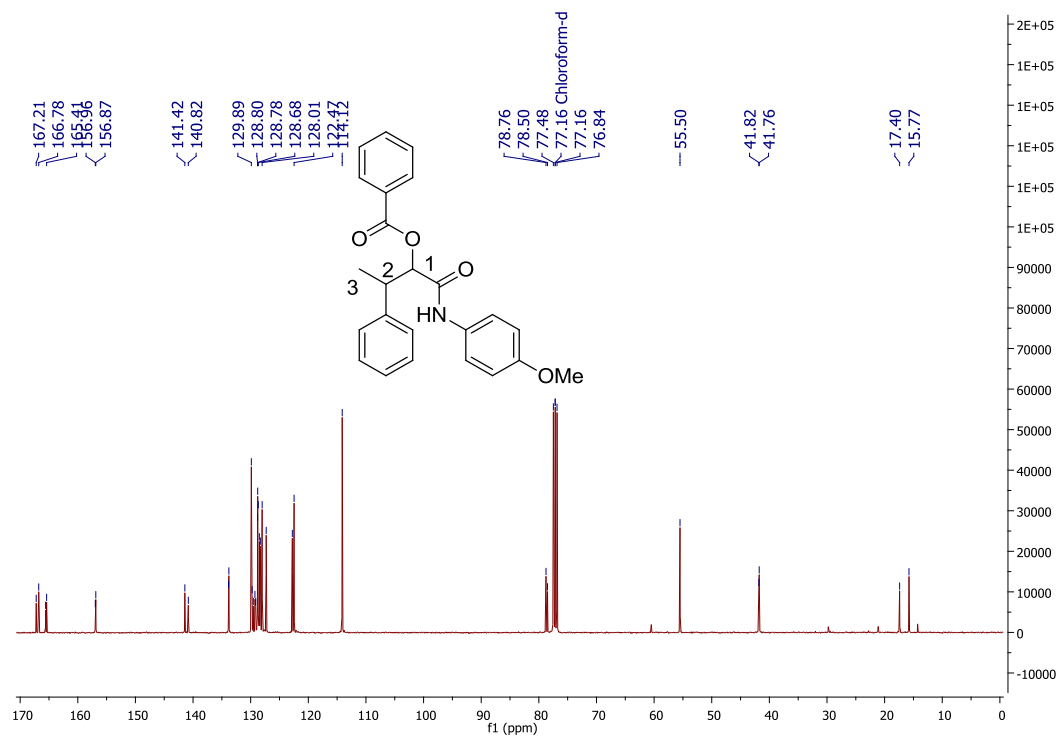


Figura 3.10: Espectro de RMN ^{13}C do produto **3.18**, em CDCl_3 a 25°C .

3.4 Conclusões

Neste capítulo foi possível sintetizar e estudar em solução, por RMN ^{31}P , um conjunto de complexos heterobimetálicos Rh-Boro, Rh-Titânio e Rh-Alumínio derivados da (*S,S*)-DIOP-diol **3.2**. Os espectros de RMN ^{31}P dos complexos ródio-boro **3.6**, **3.7** e **3.8** e do complexo Rh/Al **3.12** revelaram tratarem-se de espécies Rh-P na quais os dois átomos de fósforo eram quimicamente equivalentes. Por outro lado, o espectro de RMN ^{31}P do complexo Rh/Ti mostrou tratar-se de espécies contendo átomos de fósforo não equivalentes em posição *cis* e, portanto levou-nos a propor uma estrutura dimérica, contendo duas unidades de titânio (**3.14**).

Com o intuito de aplicar os complexos heterobimetálicos em reações sequenciais envolvendo hidroformilação, foram realizados estudos preliminares de avaliação catalítica na reação de hidroformilação do estireno **2.1**, tendo o catalisador Rh/Al, a 30 bar de *syngas* e 65 °C, conduzido aos melhores resultados (98 % de conversão, 94 % de quimiosseletividade e 96 % de regioseletividade), apesar dos baixos excessos enantioméricos. Na reação de Passerini aplicada, individualmente, a cada um dos aldeídos resultantes da hidroformilação do estireno (hidrocinamaldeído e 2-fenilpropionaldeído), o catalisador constituído pelo complexo (*S,S*)-DIOP/Al deu origem aos melhores rendimentos de produtos isolados **3.18** (60 %) e **3.17** (53 %), este último com uma relação diastereoisomérica de 60:40.

O complexo bimetálico Rh-Al foi então usado na reação sequencial hidroformilação/Passerini do estireno **2.1**, tendo conduzido à obtenção do produto benzoato de 1-((4-metoxibenzil)amino)-1-oxo-3-fenilbutan-2-ilo **3.18** com um rendimento de 46 % e a mesma relação diastereoisomérica (60:40) obtida na reação de Passerini estudada individualmente com o complexo (*S,S*)-DIOP/Al.

Estes estudos pioneiros de reações tandem hidroformilação/Passerini com os catalisadores bimetálicos desenvolvidos abrem enormes perspectivas futuras para promover a transformação *one-pot* de olefinas em produtos altamente funcionalizados (α -aciloxiamidas).

3.5 Referências

- [1] J. A. Mata, F. E. Hahn, E. Peris, *Chem. Science* **2013**, *28*, 4335.
- [2] B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067.
- [3] M. Shibasaki, S. Matsunaga, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 269.
- [4] M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117.
- [5] J. Park, S. Hong, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6931.
- [6] J. M. Lee, Y. Na, H. Han, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302.
- [7] G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1865.
- [8] J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4566.
- [9] S. Bhuvaneshwari, M. Jegannathan, C.-H. Cheng, *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 8285.
- [10] A. Zanardi, J. A. Mata, E. Peris, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14531.
- [11] B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2691.
- [12] S. Sabater, J. A. Mata, E. Peris, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 4764.
- [13] A. M. d'A. R. Gonsalves, J. C. Bayon, M.M. Pereira, M. E. S. Serra, J. P. R. Pereira, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *553*, 199.
- [14] Maria Elisa da Silva Serra, “*Estudos de Catálise Enantiosseletiva: Novos Catalisadores Homogêneos para Hidrogenação, Hidroformilação e Hidroboração*”, Tese de Doutorado, **1997**.
- [15] A. Börner, J. Ward, K. Kortus, H. B. Kagan, *Tetrahedron Asymm.* **1993**, *4*, 2219.
- [16] L. Fields, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Asymm.* **1993**, *4*, 2229.
- [17] J. Holz, R. Kadyrov, S. Borns, D. Heller, A. Börner, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 61.
- [18] S. Borns, R. Kadyrov, D. Heller, W. Baumann, A. Spannenberg, R. Kempe, J. Holz, A. Börner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1291.
- [19] S. Borns, R. Kadyrov, D. Heller, W. Baumann, J. Holz, A. Börner, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 1425.
- [20] A. Marson, Z. Freixa, P.C. Kramer, P. van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4587.
- [21] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [22] L. C. Serrano, *Hidroformilación Asimétrica de Olefinas con Catalisadores de Rodio y Difosfitos Metalamacrocíclicos*, PhD Thesis, Universidad Autónoma de Barcelona, **2007**.
- [23] K. Ishihara, H. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 527.
- [24] L. Deloux, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763.
- [25] K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 527.
- [26] K. Furuta, M. Mouri, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 561.

- [27] K.. Ishihara, H. Kurihara, M. Matsumoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6920.
- [28] K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1041.
- [29] Z. Freixa, M. M. Pereira, A. A. C. C. Pais, J. C. Bayón, *J. Chem Soc., Dalton Trans.* **1999**, 3245.
- [30] M. Passerini, L. Simone *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126.
- [31] M. Passerini, G. Ragni, *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964.
- [32] L. Banfi, R. Riva, "The Passerini Reaction" *Org. React.* **2005**, *65*, 1.
- [33] S.-X. Wang, M.-X. Wang, D.-X. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 388.
- [34] U. Kusebauch, B. Beck, K. Messer, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021.
- [35] S. E. Denmark, Y. Fan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667.

Capítulo 4

Experimental

4.1 Geral

Nesta secção é providenciada toda a informação relativamente a materiais reagentes e solventes, bem como técnicas e instrumentação usadas durante este trabalho.

4.1.1 Reagentes, materiais e solventes

Todos os reagentes foram diretamente adquiridos da Merck, Fluka, Strem ou Sigma-Aldrich, exceto se indicado. O fosfite tris[(R)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftil-2-il]fosfite **L2** foi gentilmente cedido pelo Dr. Rui Carrilho (Universidade de Coimbra). [1]

Os reagents sensíveis ao ar e humidade foram manuseados sob atmosfera de azoto ou argon, num sistema de vácuo, usando técnicas de *Schlenk*. [2] Todo o material de vidro foi seco numa estufa a 100 °C. Cromatografia em camada fina (TLC) foi realizada usando placas de sílica gel 60 (Fluka) com indicador de

fluorescência UV₂₅₄ and UV₃₆₆. Cromatografia em coluna foi realizada usando sílica gel 60 (partículas de tamanho 0.06-0.20 mm), que previamente seca.

Os solventes foram purificados por simples destilação ou, quando necessário, devidamente secos e destilados através de procedimentos *standard*,[3] descritos abaixo.

Tetrahidrofurano (THF) e éter dietílico

O solvente foi colocado num balão de fundo redondo, com sódio e benzofenona. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (66°C para o THF e 35°C para o éter dietílico), até ser observada um forte coloração azul. Após destilação, o solvente foi recolhido e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å). (ATENÇÃO: O éter dietílico e o tetrahidrofurano são suscetíveis à formação de peróxido, que é bastante explosivo.)

Diclorometano e clorofórmio

O respetivo solvente clorado foi colocado num balão de fundo redondo, com cloreto de cálcio anidro e pedra pomas. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (40 °C para o diclorometano e 61 °C para o clorofórmio), durante duas horas. Após destilação, o solvente foi recolhido, passou através de uma coluna de alumina básica e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å). Para experiências extremamente sensíveis a água, o diclorometano foi seco com hidreto de cálcio, sob refluxo, à temperatura de ebulição, durante 6 horas. Após destilação, o solvente foi recolhido e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å).

Acetato de etilo

O acetato de etilo foi colocado num balão de fundo redondo, com cloreto de cálcio anidro e pedra pomas. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (77 °C), durante duas horas. Após destilação, o solvente foi recolhido, passou através de uma coluna de alumina básica e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å).

Hexano

O *n*-hexano foi colocado num balão de fundo redondo, com cloreto de cálcio anidro e pedra pomos. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (68-69 °C), durante três horas. Após destilação, o solvente foi recolhido, passou através de uma coluna de alumina básica e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å). Para experiências extremamente sensíveis a água, o *n*-hexano foi seco com sódio/benzofenona, sob refluxo, à temperatura de ebulição, até ser observada um forte coloração azul. Após destilação, o solvente foi recolhido e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å).

Dimetoxietano

O solvente foi colocado num balão de fundo redondo, com sódio e benzofenona. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (85 °C), até ser observada um forte coloração azul. Após destilação, o solvente foi recolhido e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å).

Tolueno

O tolueno foi colocado num balão de fundo redondo, com sódio e benzofenona. A mistura foi deixada sob refluxo, à temperatura de ebulição (110 °C), até ser observada um forte coloração azul. Após destilação, o solvente foi recolhido e armazenado, sob atmosfera de azoto, num recipiente contendo peneiros moleculares ativados (3Å).

4.1.2 Instrumentação

A – Espetroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram adquiridos num espectrómetro Bruker 400 equipamento do Departamento de Química da Universidade de Coimbra usando CDCl₃ como solvente (a não ser que outro seja referido). Os desvios químicos de ¹H e ¹³C, expressos em δ ppm, são geralmente relativos ao tetrametilsilano (TMS) usado como padrão interno enquanto para ³¹P

uma solução de ácido fosfórico (H_3PO_4) a 85 %. As atribuições ^1H foram efetuadas usando experiências 2D gHSQC e gHMBC (As constantes de acoplamento a longas distâncias foram otimizadas para 7Hz). Os dados obtidos encontram-se indicados pela seguinte ordem: Núcleo (aparelho, solvente): desvio químico (δ , ppm) [multiplicidade do sinal (s – singuleto, sl – singuleto largo, d – duplete, t – triplete, q – quarteto, dd – duplo duplete, m – multiplete), constante de acoplamento (J , em Hertz), intensidade relativa (nH, como número de prótons), atribuição na estrutura.

B – Cromatografia Gasosa (GC)

Cromatografia gasosa foi realizado num aparelho *Agilent-7820A* equipado com uma coluna capilar apolar *HP-5* (5% difenil e 95% dimetilpolisiloxano), com 30 m de comprimento e 0,32 mm de diâmetro interno e um aparelho *Agilent-6890* equipado com uma coluna capilar quiral *Supelco β -Dex 120* (20% β -ciclodextrinas) com 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, ambos com detetores FID, do Departamento de Química da Universidade de Coimbra.

C – Cromatografia de Gas acoplado com Espetrometria de Massa (GC-MS)

A análise por GC-MS foi realizada num cromatografo de gás *Agilent 7820 GC System Technologies* quipado com uma coluna capilar *HP-5 MS* acoplado a um espectrómetro de massa *Agilent 5975 MSD System Technologies*, do Departamento de Química, da Universidade de Coimbra.

D – Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC)

As análises de HPLC foram obtidas num *Agilent 1100 series*, equipado com detetor *Agilent 1100 series* de comprimento de onda variável equipado com uma coluna *ChiralPak IC* (tris-(3,5-diclorofenilcarbamato) de celulose imobilizado em $5\mu\text{m}$ de sílica-gel), com 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, do Departamento de Química, da Universidade de Coimbra.

E – Espectrometria de Massa (MS)

Espectrometria de massa de alta resolução foi realizada num aparelho *Bruker Microtof*, equipado com um detetor seletivo de ESI, pertencente à *Unidade de Masas e Proteómica* da Universidade de Santiago de Compostela.

F – Pontos de Fusão

Pontos de fusão, com valores não corrigidos, foram determinados num microscópio capilar *Electrothermal Melting Point*, do Departamento de Química da Universidade de Coimbra.

4.2 Experimental (referente à secção 2.2 do Capítulo 2)

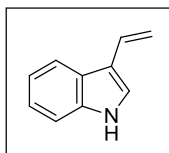
Nesta secção, são descritos os procedimentos da síntese de alguns substratos e ligandos usados nas reações de hidroformilação das reações de hidroformilação dos diversos substratos (apresentadas na secção 2.2 do Capítulo 2).

4.2.1 Síntese de substratos

3-vinil-1*H*-indol, 2.4

O brometo de metiltrifenilfosfina (2,74 g, 7,67 mmol), dissolvido em THF seco (20 mL) é colocado à temperatura de -50 °C, sob agitação. A esta solução adiciona-se lentamente o *n*-butillítio (4,3 mL, 1,6M em hexano, 6,88 mmol), da qual resulta uma suspensão de cor amarela. A mistura de reacional foi deixada aquecer até 0 °C durante 30 minutos e de seguida é novamente arrefecida a -30 °C. Nesta altura, uma solução previamente preparada de indol 3-carboxaldeído (0,99 g, 6,84 mmol) e hexametildisilamida de lítio, LiHMDS, (1,0 M em THF, 6,9 mmol) em THF (10 mL) é adicionada à primeira. A reação foi deixada, sob agitação, à temperatura ambiente e monitorizada por TLC, estando completada após 2 horas. Após este período e a mistura foi vertida em água gelada (100 ml) e extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de éter de petróleo/éter etílico (7:3) obtendo-se o 3-vinil-1*H*-indol, como um sólido

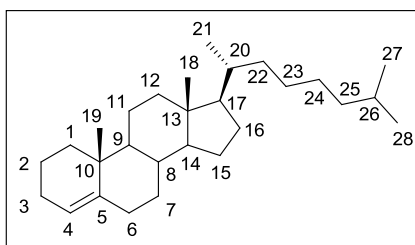
branco, com um rendimento de 81 % (0,79g, 5,54 mmol). A caracterização encontra-se de acordo com a literatura.[4]



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5,18 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz, CH_2), 5,72 (d, 1H, $J = 17,8$ Hz, CH_2), 6,91 (dd, 1H, $J = 17,8$ e 11,3 Hz, CH), 7,17 – 7,25 (m, 3H, ArH), 7,37 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, ArH), 7,90 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, ArH), 8,10 (sl, 1H, NH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 109,6; 112,5; 115,8; 120,6; 122,7; 125,7; 126,6; 131,1; 138,3. P.f. = 82-84 °C; HRMS (ESI) calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 144,08078. Obtido: 144,08066.

colest-4-eno, 2.13

Uma mistura de CF_3COOH (14,0 mL), CH_3COOH (14,0 mL), CH_3CN (14,0 mL) e de NaBH_4 (2,26 g, 59,7 mmol) foi adicionada a uma solução de colest-4-eno-3-ona (3,80 g, 9,90 mmol) em diclorometano (25,0 mL), colocada em banho de gelo. Após 5 horas de reação com agitação constante, foi adicionada gota a gota uma solução aquosa de NaHCO_3 até se atingir pH 7. A mistura foi extraída com diclorometano e lavada com água e posteriormente seca em MgSO_4 anidro. O sólido branco obtido após filtração e evaporação total do solvente, foi recristalizado com diclorometano/éter de petróleo/etanol, (10:0,5:0,5) originando o produto final com um rendimento de 74 % (2,7 g, mmol). As atribuições relativas aos prótons e carbonos da estrutura base estão de acordo com a literatura.[5] Destacam-se apenas aqui os sinais considerados relevantes para a identificação do substrato sintetizado.



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,73 (s, 3H, CH_3 -18), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H, CH_3 -27 e CH_3 -28), 0,97 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz, CH_3 -21), 1,06 (s, 3H, CH_3 -19), 5,34-5,36 (m, 1H, CH -4). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 118,9 (CH -4), 145,2 (C-5). EM (EI) m/z : 370 (M^+); p.f. 79-81 °C (lit. 78-79 °C [6]); Análise elementar ($\text{C}_{27}\text{H}_{46}$): teórico: C 87,49; H 12,51. Experimental: C 87,62; H 12,38.

4.2.2 Síntese de carbenos *N*-heterocíclicos

A síntese dos ligandos, carbenos *N*-heterocíclicos, foi efetuada por desprotonação dos respetivos sais de imidazol e do cloreto de *N*-(diisopropilamino)metileno)-*N*-diisopropilamónio,[7] que foram gentilmente cedidos pelo Doutor Pedro Góis da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Cada um dos cloretos de imidazol, cloreto de 1,3-*bis*(*tert*-butil)imidazol (0,05 mmol, 10,8 mg), cloreto 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazol (0,05 mmol, 21,3 mg), cloreto 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)imidazol (0,05 mmol, 21,2 mg), cloreto 1,3-*bis*(adamantil)imidazol (0,05 mmol, 18,6 mg) e também o cloreto de *N*-(diisopropilamino)metileno)-*N*-diisopropilamónio (0,05 mmol, 12,4 mg) foram colocados num Schlenk e a estes foi adicionado K^tBuO (0,06 mmol, 6,7 mg). Depois de se encontrarem em atmosfera inerte ambos foram dissolvidos em THF, previamente seco, e permaneceram em agitação e sob azoto a 40 °C durante 15 horas. Durante este período, observou-se a mudança de cor das soluções de incolor para amarelo. Após as 15 horas de reação, o solvente foi evaporado sob vácuo, o precipitado foi novamente dissolvido em tolueno e filtrado sob atmosfera inerte colocando celite no funil de forma a filtrar os sais formados durante a reação.

4.2.3 Procedimento geral para reações de hidroformilação catalisadas por complexos de ródio

As reações de hidroformilação catalisadas por complexos de ródio foram realizadas num sistema de alta pressão, do Departamento de Química da Universidade de Coimbra (**Figura 4.1**).



Figura 4.1: Sistema de alta pressão do Departamento de Química da Universidade de Coimbra

Numa experiência típica de hidroformilação, o reator é carregado com a quantidade apropriada de ligando e após três ciclos de *syngas*/vácuo, o precursor de ródio $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})$, em tolueno, é introduzido via cânula (nalguns casos é necessário proceder-se a um período de incubação, como será referido abaixo).

De seguida, o substrato foi introduzido novamente via cânula e a pressão de *syngas*, bem como a temperatura, foram ajustadas para os valores pretendidos para cada experiência (Figure 4.1).

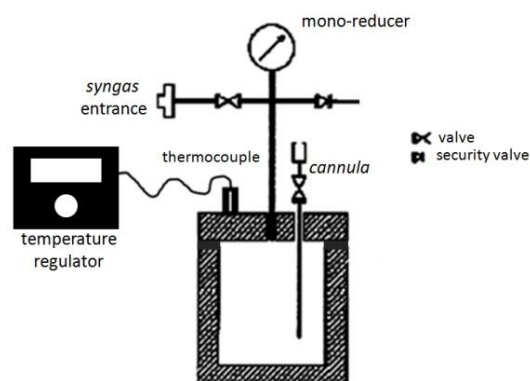


Figure 4.2: Representação esquemática do reator de elevada pressão utilizado nas reações de hidroformilação

Após o término das reações, o reator foi lentamente despressurizado e arrefecido e as amostras foram analisadas por GC, de forma a determinar a conversão, quimio- e regiosseletividade, através das seguintes expressões.

$$\text{Convers\~{a}o (\%)} = \left(\frac{\text{\u00e1rea total dos picos} - \text{\u00e1rea do pico do substrato}}{\text{\u00e1rea total dos picos}} \right) \times 100$$

$$\text{Quimiosseletividade (\%)} = \left(\frac{\text{\u00e1rea dos picos dos alde\u00eddos}}{\text{soma da \u00e1rea dos picos dos produtos}} \right) \times 100$$

$$\text{Regiosseletividade (\%)} = \left(\frac{\text{\u00e1rea do pico do alde\u00eddo maiorit\u00e1rio}}{\text{soma da \u00e1rea dos picos dos alde\u00eddos}} \right) \times 100$$

4.2.3.1 Hidroformila\u00e7\u00e3o de olefinas ar\u00edlicas catalisadas por complexos Rh/fosfina

O reator \u00e9 carregado com a quantidade apropriada de fosfina dppe, dppp (0,0156 mmol) ou PPh₃ (0,0275 mmol) e ap\u00f3s tr\u00eas ciclos de *syngas*/v\u00e1cuo, o precursor de r\u00f3dio Rh(CO)₂(acac) (3,2 mg, 0,0125 mmol), em tolueno (5 mL), \u00e9 introduzido via c\u00e2nula sob v\u00e1cuo.

O substrato (10 mmol), previamente passado por uma coluna de \u00f3xido de alumina (grau I) foi dissolvido em tolueno (10 mL) e subsequentemente introduzido atrav\u00e9s da c\u00e2nula. De seguida, a press\u00e3o foi ajustada para o valor desejado, e a mistura foi mantida em agita\u00e7\u00e3o durante o tempo pretendido.

4.2.3.2 Hidroformila\u00e7\u00e3o de olefinas ar\u00edlicas catalisadas por complexos Rh/NHC

As rea\u00e7\u00f5es foram realizadas de acordo com o procedimento descrito anteriormente tendo apenas sido alterada a etapa de introdu\u00e7\u00e3o dos ligandos. Uma vez que os ligandos se encontravam dissolvidos em tolueno, como se encontra descrito no ponto 4.3, o reator \u00e9 fechado apenas com o agitador magn\u00e9tico e as solu\u00e7\u00f5es de [Rh(cod)Cl]₂ (3,0 x 10⁻³ mmol, 1,5 mg) e dos diferentes carbenos s\u00e3o introduzidas (3,6 x 10⁻³ mmol) *via* seringa no reator. Ap\u00f3s uma hora de incubac\u00e3o a 80 \u00b0C e 30 bar, o reator \u00e9 despressurizado e arrefecido. De seguida \u00e9 adicionado o estireno (15 mmol, 1,56 g) e tolueno at\u00e9 prefazer 7,5 mL. A rea\u00e7\u00e3o permanece sob agita\u00e7\u00e3o a 60 \u00b0C e 40 bar. Durante as quatro primeiras horas de rea\u00e7\u00e3o foram recolhidas al\u00edquotas de hora a hora e a rea\u00e7\u00e3o foi interrompida \u00e0s 20 horas.

No caso dos produtos resultantes da hidroformilação do estireno e do anetol, a conversão, quimio- e regioseletividade das reações foram determinadas por cromatografia gasosa através da análise de alíquotas retiradas da mistura reacional. (Cromatógrafo *Agilent-7820A* equipado com uma coluna *HP-5*; temperatura do injetor = 200 °C; temperatura inicial 100°C (durante 10 min), rampa de aquecimento 20 °C/min até 280 °C (durante 10 min), rampa de aquecimento 5 °C/min até 300°C (durante 5 min); temperatura do detetor 250 °C; gás de arraste: nitrogénio).

Tempos de Retenção

Estireno (**2.1**): 2,2 min;

2-fenilpropanal (**2.2**): 4,0 min;

3-fenilpropanal (**2.3**): 4,9 min;

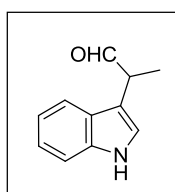
(*E*)-1-metoxi-4-(prop-1-en-1-il)benzeno (anetol, **2.6**): 4,3 min;

2-(4-metoxifenil)butanal (**2.7**): 6,5 min;

3-(4-metoxifenil)-2-metilpropanal (**2.8**): 7,4 min.

No caso dos produtos resultantes da hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol **2.4** a confirmação dos produtos teve que ser analisado por RMN ¹H e ¹³C.

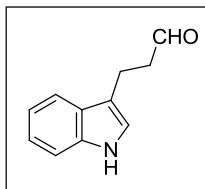
2-(1*H*-indol-3-il)propanal, 2.5



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,21 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃), 3,91 (q, 1H, *J* = 6,5 Hz, CHCH₃), 7,09 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz, ArH), 7,14 (t, 1H, *J* = 14,8 Hz, ArH), 7,19 (s, 1H, ArH), 7,23 (m, 1H, ArH), 7,59 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, ArH), 8,19 (sl, 1H, NH), 9,68 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz, CHO). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13,8; 44,3; 111,5; 112,0; 118,7; 119,8; 122,3; 122,4; 126,6; 136,4; 201,3.

3-(1*H*-indol-3-il)propanal, 2.6

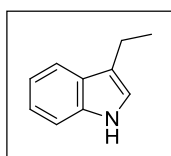
Este composto foi caracterizado diretamente da mistura reacional.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2,87 (q, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CH₂CHO), 3,13 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CHO), 7,09 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz, ArH), 7,14 (t, 1H, *J* = 14,8 Hz, ArH), 7,19 (s, 1H, ArH), 7,23 (m, 1H, ArH), 7,59 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, ArH), 8,19 (sl, 1H, NH), 9,73 (t, 1H, *J* = 1,2 Hz, CHO).

3-etil-1*H*-indol

Este composto foi caracterizado diretamente da mistura reacional.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,34 (t, 3H, *J* = 7,6 Hz, CH₃), 2,79 (q, 2H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 22,4 Hz, CH₂CH₃), 6,98 (s, 1H ArH), 7,11 (m, 1H, ArH), 7,18 (t, 1H, *J* = 15,2 Hz, ArH), 7,35 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, ArH), 7,61 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, ArH), 7,89 (sl, 1H, NH). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14,4; 22,7; 111,0; 119,0; 119,1; 120,4; 121,9; 127,4; 136,4.

4.2.3.3 Hidroformilação de olefinas alquílicas catalisadas por complexos Rh/fosfina

As reações foram realizadas de acordo com o procedimento geral descrito anteriormente. O reator é carregado com a quantidade apropriada de fosfina dppe, dppp (0,05 mmol) ou PPh₃ (0,05 mmol) e após três ciclos de *syngas*/vácuo, o precursor de ródio Rh(CO)₂(acac) (2,5 mg, 0,01 mmol), em tolueno (3 mL), é introduzido via cânula sob vácuo.

O dodec-1-eno (5 mmol), previamente passado por uma coluna de óxido de alumina (grau I) foi dissolvido em tolueno (5 mL) e subsequentemente introduzido através da cânula. De seguida, a pressão foi ajustada para 20 bar de *syngas*, e a mistura foi mantida em agitação durante o tempo pretendido.

4.2.3.4 Hidroformilação de olefinas alquílicas catalisadas por complexos Rh/NHC

As reações foram realizadas de acordo com o procedimento geral descrito anteriormente tendo apenas sido alterada a etapa de introdução dos ligandos. Uma vez que os ligandos se encontravam dissolvidos em tolueno, como se encontra descrito no ponto 4.2.2, o reator é fechado apenas com o agitador magnético e as soluções de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0,003 mmol, 1,5 mg) e dos diferentes carbenos são introduzidas ($3,6 \times 10^{-3}$ mmol) *via* seringa no reator. Após uma hora de incubação a 80 °C e 40 bar, o dodec-1-eno (0,03 mol, 5 g) é adicionado assim como o tolueno até perfazer 10 mL. A reação permanece sob agitação a 80 °C e 40 bar durante 20 horas.

A conversão, quimio- e regioseletividade das reações foram determinadas por cromatografia gasosa através da análise de aliquotas retiradas da mistura reacional (cromatógrafo *Agilent-7820A* equipado com uma coluna *HP-5*; temperatura do injetor = 250 °C; temperatura inicial 150 °C (durante 5 min), rampa de aquecimento 40 °C/min até 300 °C (durante 5 min); temperatura do detetor 250°C; gás de arraste: nitrogénio).

Tempos de Retenção

1-doceno (**2.10**): 3,63 min;

tridecanal (**2.11**): 8,48 min;

2-metildodecanal: 8,08 min;

2-etilundecanal: 7,96 min;

2-propildecenal: 7,83;

4.2.3.5 Hidroformilação do colest-4-eno

No interior do reator foram introduzidos o precursor de ródio $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ (0,022 mmol) e o respetivo fosfito (0,054 mmol). Uma vez fechado efetuaram-se três ciclos de vácuo/gás de síntese (CO/H_2). O reator foi deixado em vácuo e o tolueno (4 mL) foi introduzido *via* cânula. Posteriormente, o reator foi pressurizado com 20 bar de mistura CO/H_2 e aquecido a 100 °C, durante uma hora. Após este período de incubação, o reator foi despressurizado e o colest-4-eno **2.13** (0,4 g, 1,1 mmol)

dissolvido em 2 ml de tolueno, foi adicionado, *via* seringa, e a reação foi mantida a 20 bar *syngas* e 100 °C por 72 horas. Assim que a reação terminou, o reator foi arrefecido, despressurizado lentamente e o tolueno foi evaporado sob pressão reduzida.

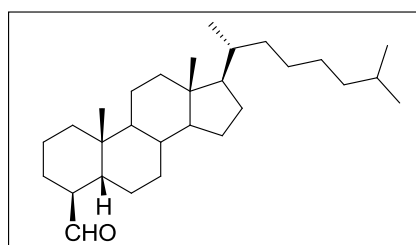
A identificação dos produtos foi realizada por MS (EI), e a quantificação da conversão, quimio-, regio- e diastereosseletividade foi realizado com base na análise por GC. (Cromatógrafo *Agilent-7820A* equipado com uma coluna *HP-5*; temperatura do injetor = 280 °C; temperatura inicial 250 °C (durante 4 min), rampa de aquecimento 20 °C/min até 280 °C (durante 10 min), rampa de aquecimento 20 °C/min até 300°C (durante 10 min); temperatura do detetor 300 °C; gás de arraste: nitrogénio).

Tempos de retenção

Colest-4-eno (**2.13**): 6,3 min;

4 β -Formil-5 β -H-colestano (**2.14**): 9,1 min;

4 α -Formil-5 α -H-colestano (**2.15**): 9,9 min.



O produto maioritário foi identificado como sendo 4 β -formil-5 β -H-colestano **2.14** com ambos os fosfitos. Os dados espectroscópicos estão de acordo com os valores da literatura. MS (EI): $m/z = 414$ (M^+).

4.3 Experimental (referente às secções 2.4 e 2.5 do Capítulo 2)

Nesta secção são apresentados os procedimentos específicos para as reações de arilação e de tandem hidroformlação/arilação (descritas nas secções 2.4 e 2.5 do Capítulo 2), bem como a completa caracterização de todos os produtos.

4.3.1 Reações de arilação catalisadas por complexos de ródio

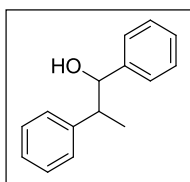
Dentro de um Schlenk, equipado com um condensador sob atmosfera de argon ou azoto, coloca-se o precursor de ródio $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (7,7 mg, 0,03 mmol) com o ligando pretendido (0,032 mmol para ligandos bidentados ou 0,062 mmol para ligandos monodentados), ácido borónico (2 mmol) e KO^tBu (112 mg, 1 mmol). De seguida, adiciona-se DME (1 mL) e H_2O (0,5 mL), ambos destilados e degaseificados, e finalmente o aldeído pretendido (1 mmol). No caso dos carbenos *N*-heterocíclicos o ligando é introduzido dissolvido em DME (1 mL) e, portanto, o DME já não é adicionado aquando a água. A mistura resultante foi deixada em agitação a 90 °C por 24 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, extraída com CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi lavada com H_2O e seca com MgSO_4 . O produto foi posteriormente purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente misturas de diferentes proporções de *n*-hexano/acetato de etilo tendo sido obtidos os álcoois secundários pretendidos.

4.3.1.1 Reações de arilação catalisadas por complexos Rh/dppp

Seguindo o procedimento geral descrito acima, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (7,7 mg, 0,3 mmol), dppp (13,2 mg, 0,32 mmol), o ácido borónico (2 mmol), KO^tBu (1 mmol, 112 mg) foram dissolvidos em DME (1 mL) e H_2O (0,5 mL), aos quais se adicionou o aldeído (1 mmol). A mistura resultante foi mantida em agitação, durante 24 horas, a 90 °C.

1,2-difenilpropan-1-ol, 2.17a

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o 2-fenilpropionaldeído (0,13 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto **2.17a** foi obtido como um óleo, com um rendimento de 42 % (89 mg, 0,42 mmol).

**Syn Diastereoisómero (78 %)**

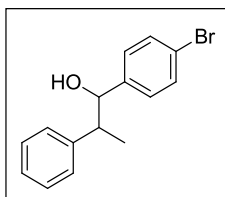
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,30 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3), 1,92 (sl, 1H, OH), 3,06 – 3,13 (m, 1H, CHCH_3), 4,79 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, CHOH), 7,12 – 7,35 (m, 10H, ArH), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14,9; 47,2; 78,7; 126,3; 126,5; 127,2; 128,0; 128,1; 128,3; 142,9; 143,6. HRMS (ESI): para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ONa}^+$ calcd. 235,1093 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 235,1085 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Anti Diastereoisómero (22 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,07 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3), 1,92 (sl, 1H, OH), 2,99 – 3,03 (m, 1H, CHCH_3), 4,64 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, CHOH), 7,12 – 7,35 (m, 10H, ArH), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18,4; 48,2; 79,7; 126,9; 127,0; 127,8; 128,1; 128,3; 128,7; 142,5; 143,4. HRMS (ESI): para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ONa}^+$ calcd. 235,1093 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 235,1085 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1-(4-bromofenil)fenilpropan-1-ol, 2.17c

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o 2-fenilpropionaldeído (0,13 mL, 1 mmol) e o ácido 4-bromofenilborónico (402 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto **2.17c** foi obtido como um óleo, com um rendimento de 35 % (102 mg, 0,35 mmol). [3]

**Syn Diastereoisómero (69 %)**

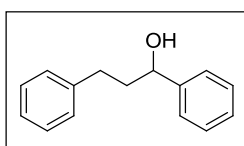
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,31 (d, 3H, $J=7,0$ Hz, CH_3), 1,89 (sl, 1H, OH), 3,03 – 3,12 (m, 1H, CHCH_3), 4,77 (d, 1H, $J=5,8$ Hz, CHOH), 7,07 – 7,57 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15,0; 47,2; 78,8; 126,3; 126,5; 127,2; 128,0; 128,1; 132,0; 142,9; 143,6. HRMS (ESI): para $[\text{M-OH}]^+$ calcd. 273,0273 $[\text{M-OH}]^+$, obtido: 273,0267 $[\text{M-OH}]^+$.

Anti Diastereoisómero (31 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,10 (d, 3H, $J=7,1$ Hz, CH_3), 1,89 (sl, 1H, OH), 2,93 – 3,02 (m, 1H, CHCH_3), 4,64 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, CHOH), 7,07 – 7,57 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18,5; 48,4; 79,6; 126,9; 127,0; 127,8; 128,1; 128,3; 132,3; 142,7; 143,2. HRMS (ESI): para $[\text{M-OH}]^+$ calcd. 273,0273 $[\text{M-OH}]^+$, obtido: 273,0267 $[\text{M-OH}]^+$.

1,3-difenilpropan-1-ol, 2.18a

Seguindo o procedimento descrito anteriormente, procedeu-se à reação usando hidrocinamaldeído (0,13 mL, 1 mmol) e ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto **2.18a** foi obtido como um óleo, com um rendimento de 22 % (47 mg, 0,22 mmol). [4]



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,79 (sl, 1H, OH), 2,00 – 2,15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,65 – 2,76 (m, 2H, CH_2CHOH), 4,68 (t, 1H, $J=5,2$ Hz, CHOH), 7,18 – 7,36 (m, 10H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 32,1; 40,5; 73,9; 125,9; 127,7; 128,4; 128,5; 141,8; 144,6. HRMS (ESI): para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ONa}^+$ calcd. 235,1093 $[\text{M+Na}]^+$, obtido: 235,1085 $[\text{M+Na}]^+$.

4.3.1.2 Reações de arilação catalisadas por complexos Rh/xantphos

Seguindo o procedimento geral descrito acima, Rh(acac)(CO)₂ (7,7 mg, 0,03 mmol), xantphos (19 mg, 0,032 mmol), o ácido borónico (2 mmol), KO^tBu (112 mg, 1 mmol) foram dissolvidos em DME (1 mL) e H₂O (0,5 mL), aos quais se adicionou o aldeído (1 mmol). A mistura resultante foi mantida em agitação, pelo tempo desejado, a 90 °C.

1,2-difenilpropan-1-ol, 2.17a

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado à reação de arilação, usando o 2-fenilpropionaldeído e o ácido fenilborónico, tendo a reação permanecido por 24 horas. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto desejado foi obtido como um óleo, com um rendimento de 33 % (70 mg, 0,33 mmol). A caracterização do produto **2.17a** encontra-se descrita no **ponto 4.3.1.1**.

4.3.1.3 Reações de arilação catalisadas por complexos Rh/PPh₃

Seguindo o procedimento geral descrito acima, Rh(acac)(CO)₂ (7,7 mg, 0,3 mmol), trifenilfosfina (16,3 mg, 0,32 mmol), o ácido borónico (2 mmol), KO^tBu (112 mg, 1 mmol) foram dissolvidos em DME (1 mL) e H₂O (0,5 mL), aos quais se adicionou o aldeído (1 mmol). A mistura resultante foi mantida em agitação, durante 24 horas, a 90 °C.

1,2-difenilpropan-1-ol, 2.17a

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o 2-fenilpropionaldeído (0,13 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto desejado foi obtido como um óleo, com um rendimento de 85 % (180 mg, 0,85 mmol). A caracterização do produto **2.17a** encontra-se descrita no **ponto 4.3.1.1**.

1,3-difenilpropan-1-ol, 2.18a

Seguindo o procedimento descrito anteriormente, procedeu-se à reação usando hidrocinaldeído (0,13 mL, 1 mmol) e ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto desejado foi obtido como um óleo, com um rendimento de 48 % (102 mg, 0,48 mmol). A caracterização do produto **2.18a** encontra-se descrita no **ponto 4.3.1.1**.

4.3.1.4 Reações de arilação catalisadas por complexos Rh/NHC

De acordo com o procedimento geral descrito acima, dentro de um Schlenk seco, equipado com um condensador sob atmosfera de argon ou azoto, coloca-se o precursor de ródio Rh(acac)(CO)₂ (7,74 mg, 0,03 mmol, 3 mol %), sendo o ligando 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazol-2-ilideno introduzido numa solução em DME. A esta solução é adicionado ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol), KO^tBu (112 mg, 1 mmol), H₂O (0,5 mL) e, por fim, o aldeído (1 mmol). A mistura resultante foi mantida em agitação, durante 24 horas, a 90 °C.

1,2-difenilpropan-1-ol, 2.17a

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o 2-fenilpropionaldeído (0,13 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto desejado foi obtido como um óleo, com um rendimento de 87 % (185 mg, 0,87 mmol). A caracterização do produto **2.17a** encontra-se descrita no **ponto 4.3.1.1**.

1,3-difenilpropan-1-ol, 2.18a

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o hidrocinaldeído (0,13 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como

eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto desejado foi obtido como um óleo, com um rendimento de 80 % (170 mg, 0,80 mmol). A caracterização do produto **2.18a** encontra-se descrita no **ponto 4.3.1.1**.

4.3.2 Procedimento geral para as reações tandem hidroformilação/arilação

O precursor de ródio Rh(acac)(CO)₂ (7,7 mg, 0,03 mmol) com o ligando desejado (0,032 mmol para ligandos bidentados ou 0,062 mmol para ligandos monodentados) foram colocados no interior do reator, que é posteriormente fechado e purgado com três ciclos de vácuo e da mistura equimolar CO/H₂. (No caso do ligando 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazol-2-ilideno este foi introduzido numa solução em DME (1 mL) via cânula e o reator foi pressurizado com *syngas* a 35 bar à temperatura pretendida durante 45 min. Após o período de incubação, o reator foi despressurizado).

De seguida, o substrato desejado (1 mmol) e DME (1 mL) foi introduzido via cânula sob vácuo e o reator foi pressurizado para 35 bar com a mistura equimolar de CO/H₂ e aquecida à temperatura e pelo tempo pretendido.

A conversão, quimio- e regioseletividade das reações foram determinadas por cromatografia gasosa através da análise de aliquotas retiradas da mistura reacional, exceto para o 3-vinil-1*H*-indol cuja conversão, quimio- e regioseletividade foram determinadas por RMN ¹H.

Após arrefecimento, o reator foi lentamente despressurizado, aberto na câmara de luvas e, a este, adicionaram-se o ácido borónico (2 mmol), KO^tBu (112 mg, 1mmol) e água destilada e degaseificada (0,5 mL). O reator foi novamente fechado e a mistura reacional foi mantida sob agitação sob atmosfera de azoto a 90 °C durante 24 horas. Finalmente, a mistura resultante foi concentrada a pressão reduzida, extraída com CH₂Cl₂, a fase orgânica foi lavada com H₂O e seca com MgSO₄. O produto foi posteriormente purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente misturas de diferentes proporções de *n*-hexano/acetato de etilo tendo sido obtidos os álcoois secundários pretendidos.

4.3.2.1 Reações tandem hidroformilação/arilação catalisadas por complexos Rh/dppp

Seguindo o procedimento geral descrito acima, Rh(acac)(CO)₂ (7,7 mg, 0,03 mmol), dppp (13,2 mg, 0,032 mmol) e a olefina (1 mmol), dissolvidos em DME (1 mL), foram utilizados na hidroformilação. Decorrido o primeiro passo reacional, adicionam-se o ácido borónico (2 mmol), KO^tBu (112 mg, 1 mmol) e H₂O (0,5 mL). A mistura foi mantida sob agitação sob atmosfera de azoto a 90 °C durante 24 horas.

1,2-difenilpropan-1-ol, 2.17a

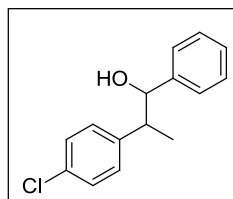
O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o estireno (0,11 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto desejado foi obtido como um óleo, com um rendimento de 42 % (89 mg, 0,42 mmol). A caracterização do produto **2.17a** encontra-se descrita no **ponto 4.3.1.1**.

1-(4-bromofenil)fenilpropan-1-ol, 2.17c

De acordo com o procedimento geral descrito acima, usou-se o estireno (0,11 mL, 1 mmol) e o ácido 4-bromofenilborónico (402 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto desejado foi obtido como um óleo, com um rendimento de 32 % (93 mg, 0,32 mmol). A caracterização do produto **2.17c** encontra-se descrita no **ponto 4.3.1.1**.

2-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol, 2.22a

Seguindo o procedimento geral descrito acima, o 4-cloroestireno (0,12 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol) foram usados. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto **2.22a** foi obtido como um óleo, com um rendimento de 35 % (86 mg, 0,35 mmol). [4]

**Syn Diastereoisómero (70 %)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,32 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3), 1,89 (sl, 1H, OH), 3,06 – 3,13 (m, 1H, CHCH_3), 4,76 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz, CHOH), 7,04 – 7,26 (m, 9H, ArH).

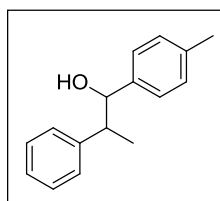
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15,5; 46,7; 78,8; 126,4; 127,5; 128,1; 128,3; 129,5; 132,1; 142,0; 142,6. HRMS (ESI): para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClONa}^+$ calcd. 269,0702 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 29,0705 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Anti Diastereoisómero (30 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,09 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3), 1,89 (sl, 1H, OH), 3,01 – 3,05 (m, 1H, CHCH_3), 4,66 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, CHOH), 7,04 – 7,26 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18,3; 47,4; 79,5; 126,8; 126,9; 128,4; 128,6; 129,7; 132,5; 141,9; 142,4. HRMS (ESI): para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClONa}^+$ calcd. 269,0702 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 29,0705 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-fenil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol, 2.17d

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o estireno (0,11 mL, 1 mmol) e o ácido 4-metilfenilborônico (272 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto **2.17d** foi obtido como um óleo, com um rendimento de 68 % (154 mg, 0,68 mmol).

**Syn Diastereoisómero (77 %)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,21 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CHCH_3), 1,81 (sl, 1H, OH), 2,20 (s, 3H, CH_3), 2,95 – 3,02 (m, 1H, CHCH_3), 4,66 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, CHOH), 6,97 – 7,31 (m, 9H, ArH).

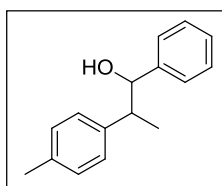
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15,2; 21,2; 47,2; 78,6; 126,3; 126,4; 128,2; 128,3; 128,7; 136,8; 140,0; 143,8. HRMS (ESI): para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ONa}^+$ calcd. 249,1250 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 249,1246 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Anti Diastereoisómero (23 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,97 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CHCH_3), 1,81 (sl, 1H, OH), 2,26 (s, 1H, CH_3), 2,87 – 2,93 (m, 1H, CHCH_3), 4,52 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, CHOH), 6,97 – 7,31 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18,5; 21,2; 48,1; 79,6; 126,9; 127,0; 128,1; 128,7; 129,4; 137,5; 139,6; 143,7. HRMS (ESI): para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ONa}^+$ calcd. 249,1250 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 249,1246 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1-fenil-2-(4-metilfenil)propan-1-ol, 2.23a

De acordo com o procedimento geral descrito acima, usou-se o 4-metilestireno (0,13 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborônico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto **2.23a** foi obtido como um óleo, com um rendimento de 52 % (118 mg, 0,52 mmol).

**Syn Diastereoisómero (70 %)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,17 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CHCH_3), 1,84 (sl, 1H, OH), 2,19 (s, 3H, CH_3), 2,94 – 3,00 (m, 1H, CHCH_3), 4,67 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, CHOH), 6,94 – 7,26 (m, 9H, ArH), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15,0; 21,1; 46,8; 78,7; 126,4; 128,0; 129,0; 135,9; 140,6; 143,1. HRMS (ESI): para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ONa}^+$ calcd. 249,1250 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 249,1241 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

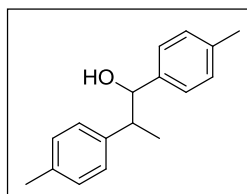
Anti Diastereoisómero (30 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,95 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CHCH_3), 1,84 (sl, 1H, OH), 2,24 (s, 3H, CH_3), 2,86 – 2,89 (m, 1H, CHCH_3), 4,51 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, CHOH), 6,94 – 7,76 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18,5; 21,1; 47,8; 79,8; 127,1; 127,2; 128,3; 128,5; 129,5; 136,5; 140,4; 142,8. HRMS (ESI): para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ONa}^+$ calcd. 249,1250 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 249,1241 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1,2-di-(4-metilfenil)propan-1-ol, 2.23d

De acordo com o procedimento geral descrito acima, usou-se o 4-metilestireno (0,13 mL, 1 mmol) e o ácido 4-metilfenilborônico (272 mg, 2 mmol). Após *work-up* e

purificação por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto **2.23d** foi obtido como um óleo, com um rendimento de 66 % (159 mg, 0,66 mmol).



Syn Diastereoisómero (78 %)

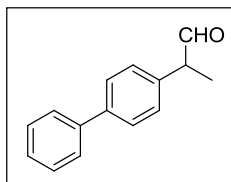
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,17 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CHCH_3), 1,76 (sl, 1H, OH), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,22 (s, 3H, CH_3), 2,94 – 3,00 (m, 1H, CHCH_3), 4,66 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, CHOH), 6,94 – 7,17 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15,0; 21,1; 21,2; 46,7; 78,5; 126,3; 128,0; 128,7; 129,0; 135,9; 136,7; 140,0; 140,7. HRMS (ESI): para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ONa}^+$ calcd. 263,1406 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 263,1403 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Anti Diastereoisómero (22 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,95 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CHCH_3), 1,76 (sl, 1H, OH), 2,25 (s, 3H, CH_3), 2,26 (s, 3H, CH_3), 2,83 – 2,91 (m, 1H, CHCH_3), 4,48 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, CHOH), 6,94 – 7,17 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18,6; 21,1; 21,2; 47,8; 79,6; 127,0; 127,9; 129,0; 129,4; 136,4; 137,4; 139,7; 140,6. HRMS (ESI): para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ONa}^+$ calcd. 263,1406 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 263,1403 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-([1,1'-bifenil]-4-il)propanal, 2.24

Foi também detetado por GC/MS, na reação tandem usando o 4-cloroestireno (0,12 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborônico (244 mg, 2 mmol), o produto **2.24**.

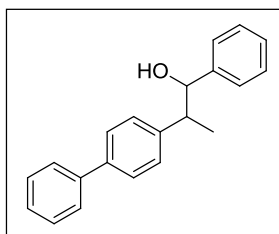


Tempo de retenção= 22,25 min;

$m/z=210$ (M^+)

2-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-fenilpropan-1-ol, 2.25

Foi também detetado por GC/MS, na reação tandem usando o 4-cloroestireno (0,12 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol), o produto **2.25**.



Tempo de retenção= 30,93 min;

$m/z = 288 (M^+)$

4.3.2.2 Reações tandem hidroformilação/arilação catalisadas por complexos Rh/NHC

Seguindo o procedimento geral descrito acima, Rh(acac)(CO)₂ (7,7 mg, 0,03 mmol) foi colocado no reator. De seguida o ligando 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazol-2-ilideno (0,062 mmol) foi introduzido numa solução em DME (1 mL) via cânula. Estes foram mantidos por um período de incubação (45 min) a 35 bar de *syngas* e °C.

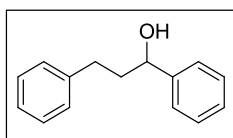
Decorrido o primeiro passo reacional, adicionam-se o ácido borónico (2 mmol), KO^tBu (112 mg, 1 mmol) e H₂O (0,5 mL). A mistura foi mantida sob agitação sob atmosfera de azoto a 90 °C durante 24 horas.

1,2-difenilpropan-1-ol, 2.17a e 1,3-difenilpropan-1-ol, 2.18a

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o estireno (0,11 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.17a** e **2.18a** ambos na forma de óleo, com um rendimento global 77 % e uma relação de 84:16. O produto **2.17a** foi obtido com um rendimento de 65 % (138 mg, 0,65 mmol) e a caracterização deste encontra-se descrita no **ponto 4.3.1.1**.

O produto **2.18a** foi obtido com um rendimento de 12 % (26 mg, 0,12 mmol).

[4]

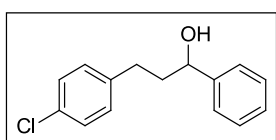


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,79 (sl, 1H, OH), 2,00 – 2,15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,65 – 2,76 (m, 2H, CH_2CHOH), 4,68 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz, CHOH), 7,18 – 7,36 (m, 10H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 32,1; 40,5; 73,9; 125,9; 127,7; 128,4; 128,5; 141,8; 144,6. HRMS (ESI): para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ONa}^+$ calcd. 235,1093 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 235,1085 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol, **2.22a** e 3-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol, **2.26**

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o 4-cloroestireno (0,12 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.22a** e **2.26** ambos na forma de óleo, com um rendimento global 62 % e uma relação de 82:18. O produto **2.22a** foi obtido com um rendimento de 51 % (126 mg, 0,51 mmol) e a caracterização deste encontra-se descrita no **ponto 4.3.2.1**.

O produto **2.26** foi obtido com um rendimento de 11 % (26 mg, 0,11 mmol).



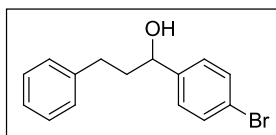
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,01 – 2,18 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,59 – 2,76 (m, 2H, CH_2CHOH), 4,59 – 4,64 (m, 1H, CHOH), 7,16 – 7,36 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 32,1; 40,5; 73,9; 125,9; 127,7; 128,4; 128,5; 141,8; 144,6. HRMS (ESI): para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}$ calcd. 229,07603 $[\text{M}]^+$, obtido: 229,07706 $[\text{M}]^+$.

1-(4-bromofenil)fenilpropan-1-ol, **2.17c** e 1-(4-bromofenil)-3-fenilpropan-1-ol, **2.18c**

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o estireno (0,11 mL, 1 mmol) e o ácido 4-bromofenilborónico (402 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.17c** e **2.18c** ambos na forma de óleo, com um rendimento global 62 % e uma relação de 81:19. O produto

2.17c foi obtido com um rendimento de 50 % (146 mg, 0,50 mmol) e a caracterização deste encontra-se descrita no **ponto 4.3.1.1**.

O produto **2.18c** foi obtido com um rendimento de 12 % (35 mg, 0,12 mmol).



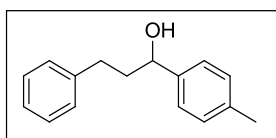
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,89 – 2,07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,56 – 2,69 (m, 2H, CH_2CHOH), 4,63 – 4,69 (m, 1H, CHOH), 7,18 – 7,49 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 32,0; 40,3; 73,9; 125,5; 127,6; 128,4; 131,9; 141,8; 144,6. HRMS (ESI): para $[\text{M-OH}]^+$ calcd. 273,0272 $[\text{M-OH}]^+$, obtido: 273,0268 $[\text{M-OH}]^+$.

2-fenil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol, **2.17d** e 3-fenil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol, **2.18d**

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o estireno (0,11 mL, 1 mmol) e o ácido 4-metilfenilborônico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.17d** e **2.18d** ambos na forma de óleo, com um rendimento global 81 % e uma relação de 81:19. O produto **2.17d** foi obtido com um rendimento de 66 % (149 mg, 0,66 mmol) e a caracterização deste encontra-se descrita no **ponto 4.3.2.1**.

O produto **2.18d** foi obtido com um rendimento de 15 % (34 mg, 0,15 mmol).

[5]



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,86 (sl, 1H, OH), 2,00 – 2,16 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,33 (s, 3H, CH_3), 2,63 – 2,74 (m, 2H, CH_2CHOH), 4,69 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, CHOH), 7,07 – 7,37 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 21,0; 31,6; 40,6; 73,9; 126,0; 127,6; 128,3; 128,5; 129,1; 135,3; 138,7; 144,6. HRMS (ESI): para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ONa}^+$ calcd. 249,1250 $[\text{M+Na}]^+$, obtido: 249,1250 $[\text{M+Na}]^+$.

4.3.2.3 Reações tandem hidroformilação/arilação catalisadas por complexos Rh/PPH₃

Seguindo o procedimento geral descrito acima, Rh(acac)(CO)₂ (7,7 mg, 0,03 mmol), trifenilfosfina (16,3 mg, 0,032 mmol) e a olefina (1 mmol), dissolvidos em DME (1 mL), foram utilizados na hidroformilação. Decorrido o primeiro passo reacional, adicionam-se o ácido borónico (2 mmol), KO^tBu (112 mg, 1 mmol) e H₂O (0,5 mL). A mistura foi mantida sob agitação sob atmosfera de azoto a 90 °C durante 24 horas.

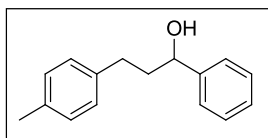
1,2-difenilpropan-1-ol, 2.17a e 1,3-difenilpropan-1-ol, 2.18a

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o estireno (0,11 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.17a** e **2.18a** ambos na forma de óleo, com um rendimento global 83 % e uma relação de 98:2. O produto **2.17a** foi obtido com um rendimento de 81 % (172 mg, 0,81 mmol) e a caracterização deste encontra-se descrita no **ponto 4.3.1**. O produto **2.18a** foi obtido com um rendimento de 2 % (4 mg, 0,02 mmol) e a caracterização deste encontra-se descrita no **ponto 4.3.1.1**.

1-fenil-2-(4-metilfenil)propan-1-ol, 2.23a e 1,3-di-(4-metilfenil)propan-1-ol, 2.27

De acordo com o procedimento geral descrito acima, usou-se o 4-metilestireno (0,13 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.23a** e **2.27** ambos na forma de óleo, com um rendimento global 87 % e uma relação de 97:3. O produto **2.23a** foi obtido com um rendimento de 84 % (189 mg, 0,84 mmol) e a caracterização deste encontra-se descrita no **ponto 4.3.2.1**.

O produto **2.27** foi obtido com um rendimento de 3 % (7 mg, 0,03 mmol).



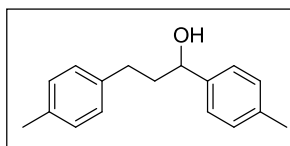
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,60 (sl, 1H, OH), 1,94 – 2,02 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,24 (s, 3H, CH_3), 2,55 – 2,65 (m, 2H, CH_2CHOH), 4,60 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, CHOH), 6,98 – 7,27 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 21,0; 31,6; 40,6; 73,9; 126,0; 127,6; 128,3; 128,5; 129,1; 135,3; 138,7; 144,6. HRMS (ESI): para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ONa}^+$ calcd. 249,1250 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 249,1241 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-fenil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol, **2.17d** e 3-fenil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol, **2.18d**

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o estireno (0,11 mL, 1 mmol) e o ácido 4-metilfenilborónico (mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.17d** e **2.18d** ambos na forma de óleo, com um rendimento global 89 % e uma relação de 96:4. O produto **2.17d** foi obtido com um rendimento de 85 % (192 mg, 0,85 mmol) e a caracterização deste encontra-se descrita no **ponto 4.3.2.1**. O produto **2.18a** foi obtido com um rendimento de 4 % (9 mg, 0,04 mmol) e a caracterização deste encontra-se descrita no **ponto 4.3.2.2**.

1,2-di-(4-metilfenil)propan-1-ol, **2.23d** e 1,3-di-(4-metilfenil)propan-1-ol, **2.28**

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o 4-metilestireno (0,13 mL, 1 mmol) e o ácido 4-metilfenilborónico (272 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.23d** e **2.28** ambos na forma de óleo, com um rendimento global 88 % e uma relação de 95:5. O produto **2.23d** foi obtido com um rendimento de 84 % (192 mg, 0,84 mmol) e a caracterização deste encontra-se descrita no **ponto 4.3.2.1**. O produto **2.28** foi obtido com um rendimento de 4 % (10 mg, 0,04 mmol).



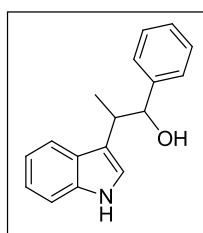
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,61 (sl, 1H, OH), 1,91 – 2,05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,24 (s, 3H, CH_3), 2,27 (s, 3H, CH_3), 2,53 – 2,62 (m, 2H, CH_2CHOH), 4,57 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, CHOH), 6,94 – 7,17 (m, 8H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 20,4; 31,0; 40,0; 73,3; 125,4; 127,1; 127,8; 127,9; 128,5; 134,7; 138,1; 144,1. HRMS (ESI): para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ONa}^+$ calcd. 263,1406 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 263,1401 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol, **2.22a**

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o 4-cloroestireno (0,12 mL, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto **2.22a** foi obtido como um óleo, com um rendimento de 56 % (138 mg, 0,56 mmol) e a caracterização deste encontra-se descrita no **ponto 4.3.2.1**.

2-(1*H*-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ol, **2.29** e 3-(1*H*-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ol, **2.30**

De acordo com o procedimento geral descrito acima, usou-se o 3-vinil-1*H*-indol **2.4** (143 mg, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (4:1), obtiveram-se os produtos **2.29** e **2.30** ambos na forma de um sólido branco, com um rendimento global 58 % e uma relação de 93:7. O produto **2.29** foi obtido com um rendimento de 51 % (128 mg, 0,51 mmol).



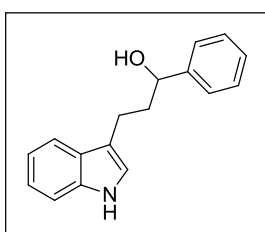
Syn Diastereoisómero (87 %)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,17 (d, 3H, $J = 5,4$ Hz, CH_3), 1,84 (sl, 1H, OH), 3,39 – 3,45 (m, 1H, CHCH_3), 5,02 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, CHOH), 6,88 – 7,62 (m, 10H, ArH), 7,94 (sl, 1H, NH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13,2; 38,5; 76,3; 111,3; 118,5; 119,2; 119,5; 121,9; 122,3; 126,1; 127,0; 128,0; 136,5; 142,8. HRMS (ESI): for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ONNa}^+$ calcd. 274,1202 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 274,1204 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Anti Diastereoisómero (13 %)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,80 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3), 2,12 (sl, 1H, OH), 3,26 – 3,29 (m, 1H, CHCH_3), 4,73 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, CHOH), 6,88 – 7,62 (m, 10H, ArH), 8,01 (sl, 1H, NH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17,8; 40,1; 79,1; 111,4; 117,5; 119,6; 119,7; 122,0; 122,3; 126,7; 127,7; 128,2; 136,6; 142,7. HRMS (ESI): for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ONNa}^+$ calcd. 274,1202 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 274,1204 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

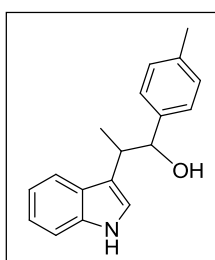
O produto **2.30** foi obtido com um rendimento de 7 % (18 mg, 0,07 mmol).



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,92 (sl, 1H, OH), 2,13 – 2,27 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,77 – 2,89 (m, 2H, CH_2CHOH), 4,81 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz, CHOH), 6,97 – 7,76 (m, 10H, ArH), 8,07 (sl, 1H, NH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 22,0; 39,1; 74,1; 111,1; 119,0; 119,2; 121,2; 122,0; 126,0; 128,8; 129,2; 136,4; 137,3; 141,5. HRMS (ESI): for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ONNa}^+$ calcd. 274,1202 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 274,1204 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-(1H-indol-3-il)-1-(4-metilfenil)propan-1-ol, 2.31 e 3-(1H-indol-3-il)-1-(4-metilfenil)propan-1-ol, 2.32

De acordo com o procedimento geral descrito acima, usou-se o 3-vinil-1H-indol **2.4** (143 mg, 1 mmol) e o ácido 4-metilfenilborónico (402 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (4:1), obtiveram-se os produtos **2.31** e **2.32** ambos na forma de um sólido branco, com um rendimento global 57 % e uma relação de 90:10. O produto **2.31** foi obtido com um rendimento de 51 % (135 mg, 0,51 mmol).

**Syn Diastereoisómero** (87 %)

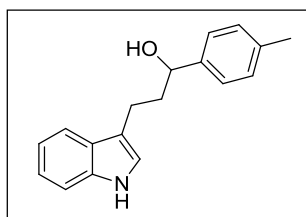
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,29 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CHCH_3), 1,95 (sl, 1H, OH), 2,38 (s, 3H, CH_3), 3,52 – 3,54 (m, 1H, CHCH_3), 5,12 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, CHOH), 6,97 – 7,76 (m, 9H, ArH), 8,07 (sl, 1H, NH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 13,3; 21,2; 38,4; 76,2; 111,4; 118,5; 119,2; 119,4; 122,0; 122,2; 126,1; 126,8; 128,8; 136,5; 136,6; 139,9. HRMS (ESI): para $C_{18}H_{19}ONNa^+$ calcd. 288,1359 $[M+Na]^+$, obtido: 288,1353 $[M+Na]^+$.

Anti Diastereoisómero (13 %)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1,12 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $CHCH_3$), 2,28 (s, 3H, CH_3), 3,23 – 3,30 (m, 1H, $CHCH_3$), 4,71 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, $CHOH$), 6,99 – 7,29 (m, 9H, ArH), 8,04 (sl, 1H, NH). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 16,8; 20,1; 49,0; 77,9; 110,3; 116,6; 118,5; 118,6; 121,0; 121,2; 125,9; 127,7; 127,8; 134,7; 136,2; 138,6. HRMS (ESI): para $C_{18}H_{19}ONNa^+$ calcd. 288,1359 $[M+Na]^+$, obtido: 288,1353 $[M+Na]^+$.

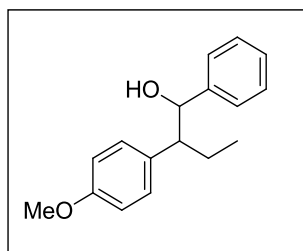
O produto **2.32** foi obtido com um rendimento de 6 % (16 mg, 0,06 mmol).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1,72 (sl, 1H, OH), 2,11 – 2,26 (m, 2H, CH_2CH_2CH), 2,39 (s, 3H, CH_3), 2,80 – 2,93 (m, 2H, CH_2CHOH), 4,74 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz, $CHOH$), 7,10 – 7,72 (m, 9H, ArH), 7,93 (sl, 1H, NH). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 21,1; 21,7; 39,1; 74,1; 111,1; 119,0; 119,2; 121,2; 122,0; 126,0; 128,9; 129,2; 136,4; 137,3; 141,5. HRMS (ESI): para $C_{18}H_{19}ONNa^+$ calcd. 288,1359 $[M+Na]^+$, obtido: 288,1359 $[M+Na]^+$.

2-(4-metoxifenil)-1-fenilbutan-1-ol, 2.33 e 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-fenilpropan-1-ol, 2.34

De acordo com o procedimento geral descrito acima, usou-se o anetole **2.7** (148 mg, 1 mmol) e o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (4:1), obtiveram-se os produtos **2.33** e **2.34** ambos na forma de um sólido branco, com um rendimento global 64 % e uma relação de 89:11. O produto **2.33** foi obtido com um rendimento de 56 % (144 mg, 0,56 mmol).

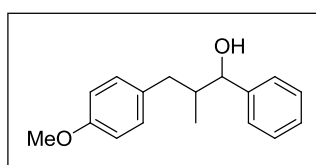
**Syn Diastereoisómero (75 %)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,64 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_2CH_3), 1,54 – 1,60 (m, 1H, CH_2), 1,84 – 1,89 (m, 1H, CH_2), 2,64 – 2,70 (m, 1H, CHCH_2CH_3), 3,62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,61 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, CHOH), 6,62 – 7,21 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12,2; 25,4; 55,1; 54,6; 78,5; 113,5; 126,6; 127,1; 127,9; 129,8; 133,3; 143,1; 158,1. HRMS (ESI): para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}^+$ calcd. 279,1356 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 279,1356 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Anti Diastereoisómero (25 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,52 – 0,56 (m, 3H, CH_2CH_3), 1,33 – 1,36 (m, 2H, CH_2), 2,56 – 2,62 (m, 1H, CHCH_2CH_3), 3,67 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,55 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, CHOH), 6,62 – 7,21 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12,0; 22,9; 55,1; 55,5; 78,8; 114,1; 127,1; 128,3; 130,3; 132,9; 143,0; 158,5. HRMS (ESI): para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}^+$ calcd. 279,1356 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 279,1356 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

O produto **2.34** foi obtido com um rendimento de 8 % (21 mg, 0,08 mmol).

**Diastereoisómero (50 %)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,74 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz CHCH_3), 1,54 – 1,60 (m, 1H, CH_2), 2,17 – 2,23 (m, 1H, CH_2), 2,56 – 2,62 (m, 1H, CHCH_3), 3,65 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,45 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz, CHOH), 6,62 – 7,21 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13,8; 38,9; 42,3; 55,2; 78,5; 113,6; 126,8; 127,7; 132,8; 143,5; 157,8. HRMS (ESI): para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}^+$ calcd. 279,1356 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 279,1356 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

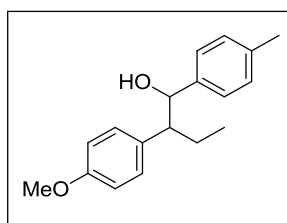
Diastereoisómero (50 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,52 – 0,56 (m, 3H, CHCH_3), 1,54 – 1,60 (m, 1H, CH_2), 2,17 – 2,23 (m, 1H, CH_2), 2,82 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, CHCH_3), 3,67 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,33 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz, CHOH), 6,62 – 7,21 (m, 9H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15,5; 37,8; 42,6; 55,5; 78,7; 113,7; 126,3; 128,2;

133,0; 143,8; 157,8. HRMS (ESI): para $C_{17}H_{20}O_2Na^+$ calcd. 279,1356 $[M+Na]^+$, obtido: 279,1356 $[M+Na]^+$.

2-(4-metoxifenil)-1-(4-metilfenil)butan-1-ol, 2.35 e 3-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(4-metilfenil)propan-1-ol, 2.36

De acordo com o procedimento geral descrito acima, usou-se o anetol **2.7** (148 mg, 1 mmol) e o ácido 4-metilfenilborónico (402 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (4:1), obtiveram-se os produtos **2.35** e **2.36** ambos na forma de um sólido branco, com um rendimento global 58 % e uma relação de 89:11. O produto **2.35** foi obtido com um rendimento de 47 % (127 mg, 0,47 mmol).



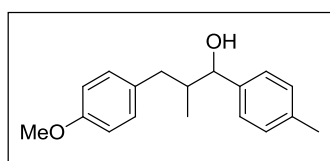
Syn Diastereoisómero (75 %)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0,66 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_2CH_3), 1,51 – 1,63 (m, 1H, CH_2), 1,75 – 1,85 (s, 1H, OH), 1,80 – 1,90 (m, 1H, CH_2), 2,20 (s, 3H, CH_3), 2,67 – 2,72 (m, 1H, $CHCH_3$), 3,67 (s, 3H, $-OCH_3$), 4,64 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, $CHOH$), 6,66 – 7,16 (m, 8H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 12,2; 21,2; 22,9; 55,1; 54,5; 78,3; 113,5; 126,5; 128,6; 129,8; 133,4; 136,7; 140,1; 158,0. HRMS (ESI): para $C_{18}H_{22}O_2Na^+$ calcd. 293,1512 $[M+Na]^+$, obtido: 293,1510 $[M+Na]^+$.

Anti Diastereoisómero (25 %)

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0,52 – 0,58 (m, 3H, CH_2CH_3), 1,31 – 1,39 (m, 2H, CH_2), 1,75 – 1,85 (s, 1H, OH), 2,26 (s, 3H, CH_3), 2,56 – 2,65 (m, 1H, $CHCH_2CH_3$), 3,72 (s, 3H, $-OCH_3$), 4,54 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, $CHOH$), 6,66 – 7,16 (m, 8H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 12,0; 21,2; 25,1; 55,2; 55,4; 78,7; 114,1; 127,0; 129,0; 129,8; 133,1; 137,3; 140,0; 158,5. HRMS (ESI): para $C_{18}H_{22}O_2Na^+$ calcd. 293,1512 $[M+Na]^+$, obtido: 293,1510 $[M+Na]^+$.

O produto **2.36** foi obtido com um rendimento de 11 % (30 mg, 0,11 mmol).



Diastereoisómero (50 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,76 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CHCH_3), 1,75 – 1,85 (s, 1H, OH), 1,93 – 2,04 (m, 1H, CH_2), 2,20 – 2,23 (m, 1H, CH_2), 2,26 (s, 3H, CH_3), 2,56 – 2,65 (m, 1H, CHCH_3), 3,70 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,45 (d, 1H, J = 5,0 Hz, CHOH), 6,66 – 7,16 (m, 8H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13,9; 21,1; 38,8; 42,2; 55,1; 78,3; 113,6; 126,2; 128,9; 130,0; 132,9; 136,9; 140,5; 157,8. HRMS (ESI): para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}^+$ calcd. 293,1512 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 293,1510 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Diastereoisómero (50 %)

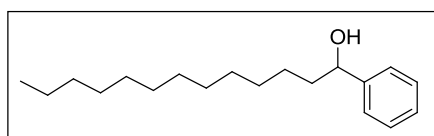
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,52 – 0,58 (m, 3H, CHCH_3), 1,75 – 1,85 (s, 1H, OH), 1,93 – 2,04 (m, 1H, CH_2), 2,24 – 2,26 (m, 1H, CH_2), 2,26 (s, 3H, CH_3), 2,89 – 2,93 (m, 1H, CHCH_3), 3,70 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,34 (d, 1H, J = 7,2 Hz, CHOH), 6,66 – 7,16 (m, 8H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15,5; 21,1; 37,9; 42,5; 55,2; 78,5; 113,7; 126,7; 129,0; 130,3; 133,1; 137,2; 140,8; 157,8. HRMS (ESI): para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}^+$ calcd. 293,1512 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 293,1510 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4.3.2.4 Reações tandem hidroformilação/arilação de olefinas alquílicas (referente à tabela 2.5.6)

Seguindo o procedimento geral descrito acima, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (7,7 mg, 0,03 mmol), o ligando (0,032 ou 0,062 mmol) e a olefina (1 mmol), dissolvidos em DME (1 mL), foram utilizados na hidroformilação. Decorrido o primeiro passo reacional, adicionam-se o ácido borónico (2 mmol), KO^tBu (112 mg, 1 mmol) e H_2O (0,5 mL). A mistura foi mantida sob agitação sob atmosfera de azoto a 90 °C durante 24 horas.

4.3.2.4.1 Reações tandem hidroformilação/arilação de olefinas alquílicas catalisadas por complexos Rh/dppp

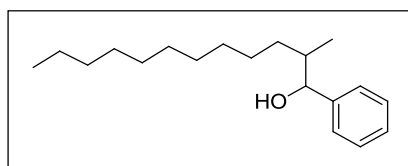
De acordo com o procedimento geral descrito acima, a dppp (13,2 mg, 0,032 mmol) e dodec-1-eno **2.10** (0,35 mL, 1 mmol) foram utilizados na hidroformilação a qual permaneceu a 80 °C e 20 bar de pressão de *syngas*. De seguida foi usado o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.37**, **2.38**, **2.39** na forma de um óleo, com um rendimento global 40 % e uma relação de 54:24:21. O produto **2.37** foi obtido com um rendimento de 22 % (61 mg, 0,22 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,81 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3), 1,17 – 1,33 (m, 20H, CH_2), 1,61 – 1,73 (m, 2H, CH_2CHOH), 1,85 (sl, 1H, OH), 4,57 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz, CHOH), 7,18 – 7,27 (m, 5H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14,1; 22,7; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 31,9; 39,1; 74,7; 125,9; 127,5; 128,4; 145,0. HRMS (ESI): para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{ONa}^+$ calcd. 299,2345 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 299,2338 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-metil-1-fenildodecan-1-ol, **2.38**

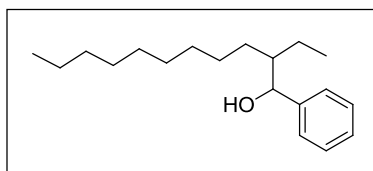
O produto **2.38** foi obtido com um rendimento de 10 % (28 mg, 0,10 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,81 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz, CHCH_3), 0,84 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_2CH_3), 1,17 – 1,33 (m, 18H, CH_2), 1,69 – 1,73 (m, 1H, CHCHOH), 1,85 (sl, 1H, OH), 4,45 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, CHOH), 7,18 – 7,27 (m, 5H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14,1; 15,7; 22,7; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 32,3; 78,2; 126,4; 127,2; 128,2; 143,6. HRMS (ESI): para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{ONa}^+$ calcd. 299,2345 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 299,2338 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-etil-1-fenilundecan-1-ol, 2.39

O produto **2.39** foi obtido com um rendimento de 8 % (22,1 mg, 0,08 mmol).



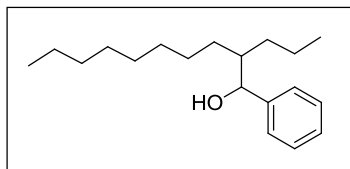
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,79 – 0,82 (m, 6H, CH_3), 1,17 – 1,33 (m, 16H, CH_2), 1,69 – 1,73 (m, 1H, CHCHOH), 1,61 – 1,65 (m, 2H, CHCH_2CH_3), 1,85 (sl, 1H, OH), 4,35 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, CHOH), 7,18 – 7,27 (m, 5H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14,1; 14,3; 22,7; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 33,2; 79,1; 126,7; 127,4; 128,4; 143,9. HRMS (ESI): para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{ONa}^+$ calcd. 299,2345 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 299,2338 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4.3.2.4.2 Reações tandem hidroformilação/arilação de olefinas alquílicas catalisadas por complexos Rh/NHC

Seguindo o procedimento geral descrito, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (7,7 mg, 0,03 mmol) foi colocado no reator. De seguida o ligando 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenilo)imidazol (0,062 mmol) foi introduzido numa solução em DME (1 mL) via cânula. Estes foram mantidos por um período de incubação (45 min) a 20 bar de *syngas* e 80 °C. Após este período, com o reator despressurizado, adicionou-se um dodec-1-eno, tendo a reação de hidroformilação permanecido por 5 horas, a 80 °C e 20 bar de *syngas*. De seguida foi usado o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.37**, **2.38**, **2.39**, **2.40** na forma de um óleo, com um rendimento global 88 % e uma relação de 32:36:17:15. O produto **2.37** foi obtido com um rendimento de 28 % (74 mg, 0,28 mmol), o produto **2.38** foi obtido com um rendimento de 32 % (89 mg, 0,32 mmol) o produto **2.39** foi obtido com um rendimento de 15 % (42 mg, 0,15 mmol). A caracterização dos produtos **2.37**, **2.38**, **2.39** encontra-se descrita no ponto 4.3.2.4.1.

O produto **2.40** foi obtido com um rendimento de 13 % (36 mg, 0,13 mmol).

1-fenil-2-propildecane-1-ol, **2.40**



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,79 – 0,85 (m, 6H, CH_3), 1,15 – 1,38 (m, 18H, CH_2), 1,69 – 1,73 (m, 1H, CHCHOH), 1,88 (sl, 1H, OH), 4,35 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, CHOH), 7,16 – 7,29 (m, 5H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14,1; 14,3; 20,8; 22,7; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 33,2; 79,1; 126,7; 127,4; 128,4; 143,9. HRMS (ESI): para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{ONa}^+$ calcd. 299,2345 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, obtido: 299,2338 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4.3.2.4.3 Reações tandem hidroformilação/arilação de olefinas alquílicas catalisadas por complexos Rh/ PPh_3

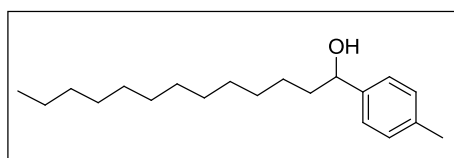
De acordo com o procedimento geral descrito acima, a PPh_3 (16,3 mg, 0,062 mmol) e a olefina (1 mmol) foram utilizados na hidroformilação a qual permaneceu à temperatura pretendida e 20 bar de pressão de *syngas*. Decorrido o primeiro passo reacional, adicionam-se o ácido borónico (2 mmol), KO^tBu (112 mg, 1 mmol) e H_2O (0,5 mL). A mistura foi mantida sob agitação sob atmosfera de azoto a 90 °C durante 24 horas.

1-feniltridecan-1-ol (**2.37**), 2-metil-1-fenildodecan-1-ol (**2.38**) e 2-etil-1-fenilundecan-1-ol (**2.39**)

Seguindo o procedimento geral, usou-se na hidroformilação dodec-1-eno **2.10** (0,35 mL, 1 mmol), a qual permaneceu a 80 °C e 20 bar de pressão de *syngas* durante 5 horas. De seguida foi usado o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/ EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.37**, **2.38**, **2.39** na forma de um óleo, com um rendimento global 35 % e uma relação de 66:17:17. O produto **2.37** foi obtido com um rendimento de 23 % (64 mg, 0,23 mmol), o produto **2.38** foi obtido com um rendimento de 6 % (17 mg, 0,06 mmol) e finalmente o produto **2.40** foi obtido com um rendimento de 6 % (17 mg, 0,06 mmol). A caracterização de todos os produtos encontra-se descrita no ponto **4.3.2.4.1**.

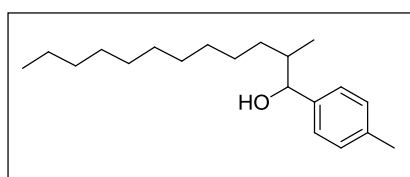
1-(4-metilfenil)tridecan-1-ol (2.41), 2-metil-1-(4-metilfenil)dodecan-1-ol (2.42), 2-etil-1-(4-metilfenil)undecan-1-ol (2.43)

Seguindo o procedimento geral, usou-se na hidroformilação dodec-1-eno **2.10** (0,35 mL, 1 mmol), a qual permaneceu a 80 °C e 20 bar de pressão de *syngas* durante 5 horas. De seguida foi usado o ácido 4-metilfenilborónico (402 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obtiveram-se os produtos **2.41**, **2.42**, **2.43** na forma de um óleo, com um rendimento global 40 % e uma relação de 70:18:12. O produto **2.41** foi obtido com um rendimento de 28 % (77 mg, 0,28 mmol).



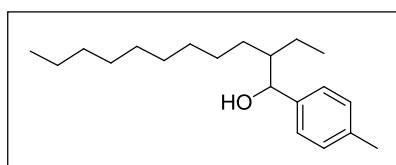
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0,81 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz, CH₂CH₃), 1,17 – 1,33 (m, 20H, CH₂), 1,56 – 1,72 (m, 2H, CH₂CHOH), 1,87 (sl, 1H, OH), 2,26 (s, 3H, CH₃), 4,53 (t, 1H, *J* = 6,4 Hz, CHOH), 7,06 – 7,17 (m, 4H, ArH). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14,1; 21,1; 22,7; 25,9; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 31,9; 39,1; 74,6; 125,9; 129,1; 137,1; 142,0. HRMS (ESI): para [M-OH]⁺ calcd. 273,25768 [M-OH]⁺, obtido: 273,25744 [M-OH]⁺.

O produto **2.42** foi obtido com um rendimento de 7 % (19 mg, 0,07 mmol)



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0,81 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz, CH₂CH₃), 0,85 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, CHCH₃), 1,17 – 1,33 (m, 18H, CH₂), 1,68 – 1,72 (m, 1H, CHCHOH), 1,87 (sl, 1H, OH), 2,26 (s, 3H, CH₃), 4,40 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, CHOH), 7,06 – 7,17 (m, 4H, ArH). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14,1; 14,5; 21,1; 22,7; 257,2; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 33,1; 40,1; 78,2; 126,3; 128,8; 136,8; 140,9. HRMS (ESI): para [M-OH]⁺ calcd. 273,25768 [M-OH]⁺, obtido: 273,25744 [M-OH]⁺.

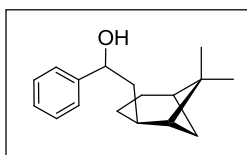
O produto **2.43** foi obtido com um rendimento de 5 % (14 mg, 0,05 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,79 – 0,82 (m, 6H, CH_2CH_3), 1,17 – 1,33 (m, 16H, CH_2), 1,68 – 1,72 (m, 2H, CHCH_2CH_3), 1,69 – 1,73 (m, 1H, CHCHOH), 1,87 (sl, 1H, OH), 2,26 (s, 3H, CH_3), 4,31 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, CHOH), 7,06 – 7,17 (4H, m, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14,1; 15,6; 21,1; 22,7; 27,1; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 32,4; 40,1; 78,9; 126,7; 128,8; 137,0; 140,6. HRMS (ESI): para $[\text{M-OH}]^+$ calcd. 273,25768 $[\text{M-OH}]^+$, obtido: 273,25744 $[\text{M-OH}]^+$.

2-((2R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)-1-feniletanol, 2.44

Seguindo o procedimento geral, usou-se na hidroformilação β -pineno (mL, 1 mmol), a qual permaneceu a 100 °C e 20 bar de pressão de *syngas* durante 20 horas. De seguida foi usado o ácido fenilborónico (244 mg, 2 mmol). Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), obteve-se o produto **2.44** na forma de um óleo, com um rendimento de 20 % (49 mg, 0,2 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,95 (s, 3H, CH_3), 1,10 (s, 3H, CH_3), 1,11 – 1,13 (m, 1H, prótons do esqueleto), 1,40 – 1,48 (m, 2H, prótons do esqueleto), 1,74-1,92 (m, 6H, prótons do esqueleto) 2,22 – 2,26 (m, 2H, CH_2CHOH), 4,61 – 4,65 (m, 1H, CHOH), 7,19 – 7,28 (m, 5H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 23,3; 23,4; 26,3; 26,4; 26,5; 28,1; 28,2; 33,6; 33,7; 37,4; 37,6; 38,6; 38,7; 41,3; 41,4; 45,9; 46,1; 47,1; 47,6; 72,9; 73,3; 125,9; 126,1; 127,5; 127,6; 128,5; 129,6; 132,0; 132,1; 132,2; 144,9; 145,4. HRMS (ESI): para $[\text{M-C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$ calcd. 123,1168 $[\text{M}]^+$, obtido: 123,1166 $[\text{M}]^+$.

4.4 Experimental (referente à secção 2.6 do Capítulo 2)

Nesta secção são apresentados os procedimentos específicos para as reações hidroformilação/Strecker e hidroaminometilação (descritas na secção 2.6 do Capítulo 2), bem como a completa caracterização de todos os produtos.

4.4.1 Reação hidroformilação/Strecker

O precursor de ródio $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ com a quantidade apropriada de ligando de fósforo foram colocados no interior do reator, o qual é posteriormente fechado e purgado com três ciclos de vácuo e da mistura equimolar CO/H_2 . (No caso do ligandos do tipo fosfito **L1** e **L2** estes necessitam de um período de incubação, a 100 °C e 20 bar de *syngas*). De seguida, a olefina dissolvida em dimetoxietano foi introduzida via cânula, sob vácuo, e o reator foi pressurizado com a mistura equimolar de CO/H_2 e aquecida à temperatura e pelo tempo pretendido.

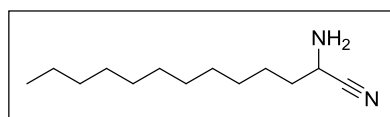
A reação permaneceu em agitação, à temperatura selecionada, durante o tempo pretendido. A conversão, quimio- e regioseletividade das reações foram determinadas por cromatografia gasosa através da análise de aliquotas retiradas da mistura reacional, exceto para o 3-vinil-1*H*-indol cuja conversão, quimio- e regioseletividade foram determinadas por RMN ^1H .

Após este período, o reator foi despressurizado e arrefecido até à temperatura ambiente e uma solução aquosa de quantidades estequiométricas NH_4Cl e NaCN foi adicionada *via* cânula. A reação foi mantida a 50 °C, sob agitação, pelo tempo desejado. Finalmente, a mistura reacional foi lavada com uma solução brine, extraída com éter etílico e a fase orgânica seca com e seca com MgSO_4 . O produto foi posteriormente purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

2-aminotridecanonitrilo, 2.45

De acordo com o procedimento descrito acima, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (2,6 mg, 0,01 mmol), xantphos (28,9 mg, 0,05 mmol) são colocados no reator. De seguida, dodec-1-eno (111 mL, 5 mmol) em dimetoxietano (8 mL) foi adicionado *via* cânula, o reator foi pressurizado com 20 bar da mistura equimolar CO/H_2 e a reação foi deixada por

18 horas, sob agitação, a 80°C. O reator foi despressurizado e arrefecido até à temperatura ambiente e uma solução aquosa (2 mL de água) com NH₄Cl (5,5 mmol) e NaCN (5,5 mmol) foi adicionada, tendo a reação sido mantida a 50 °C por 20 horas. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente CH₂Cl₂, obteve-se o produto **2.45** foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 83 % (873 mg, 4,2 mmol).



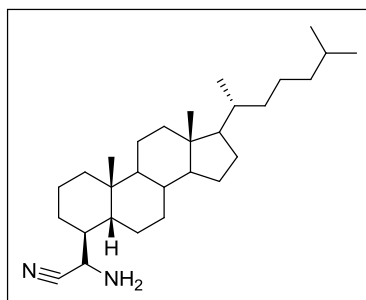
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0,88 (t, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃), 1,23 – 1,37 (m, 16H, CH₂), 1,46 – 1,52 (m, 2H, CH₂), 1,78 – 1,85 (m, 2H, CH₂CHNH₂CN), 4,46 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz, CHNH₂CN) ppm. RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14,1; 22,7; 24,6; 29,0; 29,4; 29,5; 29,6; 31,9; 35,2; 61,3; 120,2 ppm. HRMS (ESI): para C₁₃H₂₇N₂⁺ calcd. 211,2169 [M+H]⁺, obtido: 211,2161 [M+H]⁺.

(β) 2-amino-2-(colestan-4-il)etanonitrilo, 2.46 e (α) 2-amino-2-(colestan-4-il)etanonitrilo, 2.47

Tendo em conta o procedimento descrito acima, Rh(acac)(CO)₂ (2,6 mg, 0,01 mmol), **L1** (26,3 mg, 0,055 mmol) ou **L2** (63,7 mg, 0,055 mmol) foram colocados no reator. Este foi pressurizado com 20 bar da mistura equimolar de CO/H₂, e mantida a 100 °C por 1 hora. Após o período de incubação, o reator foi lentamente despressurizado e o colest-4-eno **2.13** (400 mg, 1,1 mmol) dissolvido em dimetoxietano (3 mL) foi adicionado *via* cânula. O reator foi novamente pressurizado com 20 bar da mistura equimolar CO/H₂ e a reação foi deixada por 72 horas, sob agitação, a 100 °C. Finalmente, o reator foi despressurizado e arrefecido até à temperatura ambiente e uma solução aquosa (1 mL de água) com NH₄Cl (1,3 mmol) e NaCN (1,3 mmol) foi adicionada, tendo a reação sido mantida a 50 °C por 20 horas. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente CH₂Cl₂, obtiveram-se os produtos **2.46** e **2.47** na forma de sólido branco.

- Usando tris(*o*-*tert*-butilfenil)fosfito, **L1**

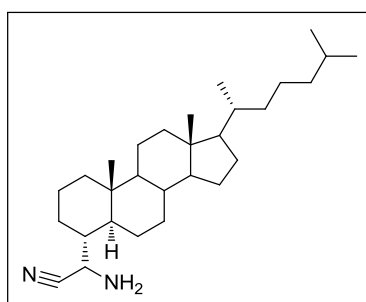
Com o ligando **L1** os produtos **2.46** e **2.47** com um rendimento global de 52 % numa relação de 70:30. O produto **2.46** foi obtido com um rendimento de 36 % (169 mg, 0,40 mmol).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,64 – 2,36 (47 H, m, prótons do esqueleto), 4,69 (d, 1H, J = 7,0 Hz, CHNH₂CN) ppm. RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 11,2 – 55,5 (esqueleto carbonado), 62,1/63,0 (CN), 117,5/119,0 (CHNH₂CN) ppm. HRMS (ESI) calcd para C₂₉H₅₁N₂ [M+H]⁺: 427,4047. Obtido:

427,4032.

O produto **2.47** foi obtido com um rendimento de 16 % (75 mg, 0,18 mmol).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0,64 – 1,99 (47H, m, prótons do esqueleto), 4,72 (d, 1H, J = 7,0 Hz, CHNH₂CN) ppm. RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12,1 – 56,5 (esqueleto carbonado), 62,9/63,9, 118,5/120,0 ppm. HRMS (ESI): calcd. para C₂₉H₅₁N₂ [M+H]⁺: 427,4047.

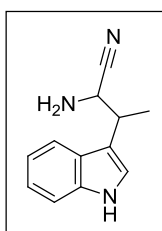
Obtido: 427,4032.

- Usando tris[(*R*)-2'-(benziloxi)-1,1'-binaftil-2-il]fosfito, **L2**

Com o ligando **L2** os produtos **2.46** e **2.47** com um rendimento global de 66 % numa relação de 63:37. O produto **2.46** foi obtido com um rendimento de 42 % (197 mg, 0,46 mmol). O produto **2.47** foi obtido com um rendimento de 24 % (113 mg, 0,26 mmol). A caracterização dos produtos **2.46** e **2.47** encontra-se descrita no ponto acima.

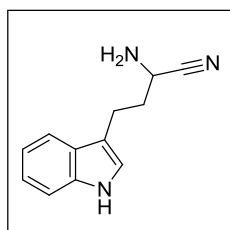
2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanenitrilo, 2.48 e 2-amino-4-(1*H*-indol-3-il)butanenitrilo, 2.49

Seguindo o procedimento descrito anteriormente, Rh(acac)(CO)₂ (2,1 mg, 0,0081 mmol), trifenilfosfina (4,2 mg, 0,016 mmol) são colocados no reator. De seguida, 3-vinil-1*H*-indol (mg, 0,81 mmol) em dimetoxietano (4 mL) foi adicionado *via* cânula, o reator foi pressurizado com 30 bar da mistura equimolar CO/H₂ e a reação foi deixada por 18 horas, sob agitação, a 65°C. De seguida, foi adicionada a solução aquosa (1 mL de água) com NH₄Cl (0,9 mmol) e NaCN (0,9 mmol), tendo a reação sido mantida a 50 °C por 4 horas. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente CH₂Cl₂, obtiveram-se os produtos **2.48** e **2.49** na forma de sólido branco, com um rendimento global de 86 % numa relação de 89:11: O produto **2.49** foi obtido com um rendimento de 77 % (124 mg, 0,62 mmol) da mistura diastereoisomérica na relação 50/50 dos quais só é possível distinguir alguns sinais.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,53/1,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 3,49 – 3,59 (m, 1H, CHCH₃), 4,61/4,62 (sl, 1H, CHNH₂CN), 7,07 – 7,68 (m, 5H, ArH), 8,22/8,25 (sl, 1H, NH), ppm. RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 15,4/16,1; 35,5/35,8; 66,4/66,8; 111,6; 113,5/113,9; 118,6/118,7; 119,2/119,3; 119,7/119,8; 122,4; 122,6; 126,3/126,8; 136,1/136,2 ppm.

O produto **2.49** foi obtido com um rendimento de 9 % (14 mg, 0,07 mmol)



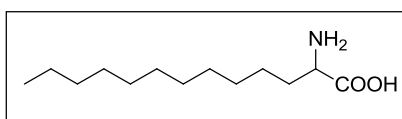
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2,11 – 2,16 (m, 2H, CH₂CHNH₂CN), 2,92 – 2,96 (m, 2H, CH₂CH₂CHNH₂CN), 4,25 (t, 1H, *J* = 6,7 Hz, CHNH₂CN), 6,90 – 6,23 (m, 5H, ArH). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 20,1; 35,2; 60,4; 111,4; 113,4; 118,6; 119,4; 120,2; 122,1; 122,2; 127,0; 136,3.

4.4.2 Hidrólise dos aminonitrilos

Cada α -aminonitrilo foi suspenso numa solução concentrada de HCl (37 % v/v) tendo permanecido sob agitação a 40 °C. Os produtos foram filtrados e lavados com água. Finalmente, os aminoácidos resultantes foram dissolvidos em metanol e o valor de pH foi ajustado para o ponto isoelétrico com uma solução aquosa de amónia. O solvente foi evaporado e o produto foi seco sob vácuo.

Ácido 2-aminotridecanóico, 2.50

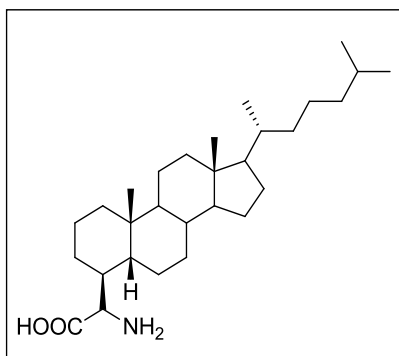
Seguindo o procedimento descrito anteriormente, 2-aminotridecanonitrilo **2.45** (873 mg, 4,2 mmol) foi suspenso numa solução concentrada de HCl (10 mL) tendo permanecido sob agitação por 6 horas a 40 °C. Após *work-up*, obteve-se o produto **2.50** na forma de sólido branco, com 73 % (711 mg, 3,1 mmol) de rendimento.



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 0,90 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz, CH_3), 1,21 – 1,37 (m, 14H, CH_2), 1,42 (m, 2H, CH_2), 1,68 (m, 2H, CH_2), 1,77 (m, 2H, CH_2), 3,98 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz, CHNH_2COOH) ppm. RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 180,7; 72,7; 35,7; 33,1; 30,8; 30,6; 30,5; 26,3; 23,8; 14,5 ppm. HRMS (ESI) calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230,2109. Obtido: 230,2115.

(β) Ácido 2-amino-2-(colestan-4-il)etanóico, 2.51

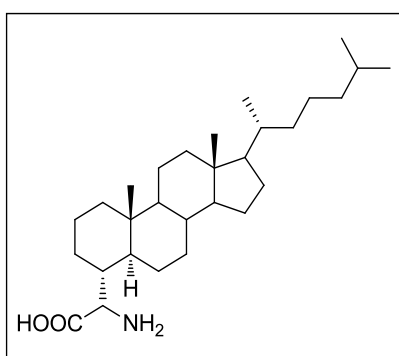
O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o aminonitrilo **2.46** (169 mg, 0,40 mmol) suspenso numa solução concentrada de HCl (3 mL), tendo permanecido sob agitação por 6 horas a 40 °C. Após *work-up*, obteve-se o produto **2.51** na forma de sólido bege, com 82 % (146 mg, 0,33 mmol) de rendimento.



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 0,71 – 2,04 (m, 47H, prótons do esqueleto), 4,73 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{NH}_2\text{COOH}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 12,6 – 57,8 (esqueleto carbonado), 178,3/179,0 (COOH) ppm. HRMS (ESI) calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 445,4047. Obtido: 445,4149.

(α) Ácido 2-amino-2-(colestan-4-il)etanóico, 2.52

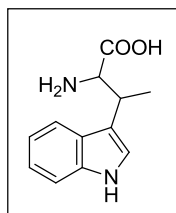
Da mesma forma usando o aminonitrilo **2.47** (75 mg, 0,18 mmol) suspenso numa solução concentrada de HCl (3 mL), tendo permanecido sob agitação por 6 horas a 40 °C. Após *work-up*, obteve-se o produto **2.52** na forma de sólido bege, com 84 % (67 mg, 0,15 mmol) de rendimento.



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 0,77 – 2,10 (m, 47H, prótons do esqueleto), 4,76 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{NH}_2\text{COOH}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 12,6 – 57,8 (esqueleto carbonado), 178,7/179,4 (COOH) ppm. HRMS (ESI) calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$: 445,4047. Obtido: 445,4149.

Ácido 2-amino-3-(1H-indol-3-il)butanóico, 2.53

De acordo com o procedimento descrito acima, o 2-amino-3-(1H-indol-3-il)butanenitrilo **2.48** (124 mg, 0,62 mmol) foi suspenso numa solução concentrada de HCl (4 mL) tendo permanecido sob agitação por 3 horas e 30 minutos a 40 °C. Após *work-up*, obteve-se o produto **2.53** na forma de sólido bege, com 88 % (119 mg, 0,55 mmol) de rendimento.



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1,48$ (d, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH_3), 3,59 – 3,68 (m, 1H, CHCH_3), 4,14 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, CHNH_2COOH), 6,95 – 7,77 (m, 5H, ArH). RMN ^{13}C (101 MHz, CD_3OD): $\delta = 20,2$; 36,6; 78,2; 111,9; 117,3; 119,2; 120,6; 121,8; 123,6; 128,9; 137,9; 180,5 ppm. HRMS (ESI) calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219,1128. Obtido: 219,1134; p.f. 58 – 62 °C.

4.4.3 Reação tandem de hidroaminometilação

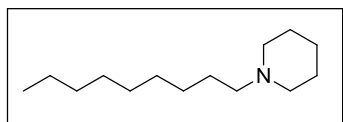
O precursor de ródio $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ e a quantidade apropriada de ligando de fósforo foram colocados no interior do reator, o qual é posteriormente fechado e purgado com três ciclos de vácuo e da mistura equimolar CO/H_2 .

De seguida, a olefina e a amina dissolvida em tetrahidrofurano foi introduzida via cânula sob vácuo e o reator foi pressurizado com a mistura equimolar de CO/H_2 e aquecida à temperatura e pelo tempo pretendido. A reação permaneceu em agitação, à temperatura selecionada, durante o tempo pretendido.

Após este período, a mistura de CO/H_2 foi alterada para H_2 e a reação mantida durante 10 h, à temperatura selecionada. Finalmente, o solvente foi removido a pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

1-nonilpiperidina, 2.54

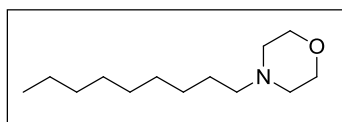
Seguindo o procedimento descrito anteriormente, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (2,6 mg, 0,01 mmol) e xantphos (28,9 mg, 0,05 mmol) foram colocados no reator. De seguida, o oct-1-eno (0,85 mL, 5 mmol) e a piperidina (0,99 mL, 10 mmol) em THF (6 mL) foram adicionados *via* cânula, o reator foi pressurizado com 20 bar da mistura equimolar de CO/H_2 , a qual permaneceu por 18 hora, sob agitação, a 80 °C. Após este período, mistura equimolar de CO/H_2 foi alterada para H_2 (20 bar), tendo a reação permanecido a 80 °C por 10 horas. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (8:1), obteve-se o produto **2.54** foi obtido como um óleo com um rendimento de 96 % (1,01 g, 4,8 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,83 (t, J = 6,6 Hz, 3H, CH_3), 1,17 – 1,26 (m, 12H, CH_2), 1,34 – 1,48 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$ + $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,49 – 1,59 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 2,19 – 2,26 (m, 2H, N-CH_2), 2,26 – 2,38 (m, 4H, N-CH_2) ppm. RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 59,7; 54,6; 31,9; 29,7; 29,6; 29,3; 27,8; 26,9; 26,0; 24,5; 22,7; 14,1 ppm. HRMS (ESI) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212,2373. Obtido: 212,2364.

1-nonilmorfolina, 2.55

Seguindo o procedimento descrito anteriormente, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (2,6 mg, 0,01 mmol) e xantphos (28,9 mg, 0,05 mmol) foram colocados no reator. De seguida, o oct-1-eno (0,85 mL, 5 mmol) e a morfolina (0,86 mL, 10 mmol) em THF (6 mL) foram adicionados *via* cânula, o reator foi pressurizado com 20 bar da mistura equimolar de CO/H_2 , a qual permaneceu por 18 hora, sob agitação, a 80 °C. Após este período, mistura equimolar de CO/H_2 foi alterada para H_2 (20 bar), tendo a reação permanecido a 80 °C por 10 horas. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (8:1), obteve-se o produto **2.55** foi obtido como um óleo com um rendimento de 94 % (1,00 g, 4,7 mmol).

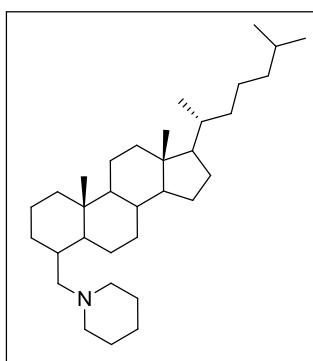


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,84 (t, 3H, J = 6,8 Hz, CH_3), 1,17 – 1,29 (m, 12H, CH_2), 1,37 – 1,50 (m, 2H, CH_2), 2,25 – 2,29 (m, 2H, N-CH_2), 2,32 – 2,48 (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-N}$), 3,62 – 3,73 (m, 4H, O-CH_2). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14,1; 22,6; 26,5; 27,5; 29,2; 29,5; 29,6; 31,9; 53,8; 59,2; 67,0 ppm. HRMS (ESI): calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213,2128. Obtido: 213,2134.

1-[(colestan-4-il)metil]piperidina, 2.56

Tendo em conta o procedimento descrito acima, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (5,7 mg, 0,022 mmol), **L1** (26,3 mg, 0,055 mmol) foram colocados no reator. O sistema foi purgado com três ciclos de vácuo e da mistura equimolar CO/H_2 , e o tetrahydrofurano (3 mL) foi introduzido *via* cânula, sob vácuo. Este foi pressurizado com 20 bar da mistura

equimolar de CO/H₂, e mantida a 100 °C por 1 hora. Após o período de incubação, o reator foi lentamente despressurizado e o colest-4-eno (400 mg, 1,1 mmol) dissolvido em tetrahydrofurano (3 mL) foi adicionado *via* cânula. O reator foi novamente pressurizado com 20 bar da mistura equimolar CO/H₂ e a reação foi deixada por 72 horas, sob agitação, a 100 °C. Finalmente, foi adicionada a piperidina (0,22 mL, 2,2 mmol) e o reator foi pressurizado com 20 bar de H₂ e a reação foi mantida por 10 horas a 100 °C. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (8:1), obteve-se o produto **2.56** na forma de sólido branco com um rendimento de 59 % (277 mg, 0,65 mmol).

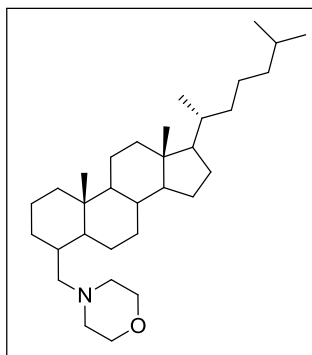


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0,66 – 1,78 (m, 53H, prótons do esqueleto + N-CH₂CH₂ + N-CH₂CH₂CH₂), 1,69 – 1,93 (m, 6H, N-CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12,2 – 59,7 (esqueleto carbonado + N-CH₂) ppm. HRMS (ESI) calcd. para C₃₃H₆₀N [M+H]⁺: 470,4720. Obtido: 470,4723.

1-[(colest-4-il)metil]morfolina, 2.57

Seguindo o procedimento descrito acima, Rh(acac)(CO)₂ (5,7 mg, 0,022 mmol) e **L1** (26,3 mg, 0,055 mmol) foram colocados no reator. O sistema foi purgado com três ciclos de vácuo e da mistura equimolar CO/H₂, e o tetrahydrofurano (3 mL) foi introduzido *via* cânula, sob vácuo. Este foi pressurizado com 20 bar da mistura equimolar de CO/H₂, e mantida a 100 °C por 1 hora. Após o período de incubação, o reator foi lentamente despressurizado e o colest-4-eno (400 mg, 1,1 mmol) dissolvido em tetrahydrofurano (3 mL) foi adicionado *via* cânula. O reator foi novamente pressurizado com 20 bar da mistura equimolar CO/H₂ e a reação foi deixada por 72 horas, sob agitação, a 100 °C. Finalmente, foi adicionada a morfolina (0,19 mL, 2,2 mmol) e o reator foi pressurizado com 20 bar de H₂ e a reação foi mantida por 10 horas a 100 °C. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (8:1), obteve-se

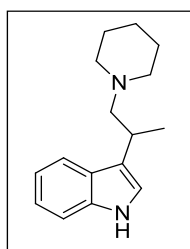
o produto **2.57** na forma de sólido branco com um rendimento de 51 % (265 mg, 0,56 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0,64 – 1,49 (m, 49H, prótons do esqueleto + N- CH_2), 2,26 – 2,47 (m, 4H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$), 3,70 (m, 4H, O- CH_2) ppm. RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12,1 – 56,8 (esqueleto carbonado + N- CH_2) 64,5/64,0 (O- CH_2) ppm. HRMS (ESI) calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 472,4513. Obtido: 472,4518.

3-(1-(piperidin-1-il)propan-2-il)-1*H*-indol, 2.58

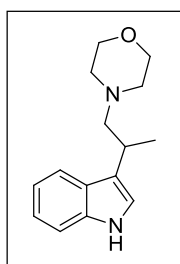
De acordo com o procedimento referido acima, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (2,1 mg, 0,0081 mmol) e trifetilfosfina (4,2 mg, 0,016 mmol) foram colocados no reator. De seguida, 3-vinil-1*H*-indol (116 mg, 0,81 mmol) e a piperidina (0,16 mL, 1,6 mmol) dissolvidos em THF (4 mL) foram adicionados, e o reator foi pressurizado com 30 bar de *syngas* tendo a reação permanecido por 18 horas, sob agitação, a 65 °C. Após este período, a mistura de gases foi alterada para H_2 (30 bar), tendo a reação permanecido a 65 °C por 10 horas. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto **2.58** foi obtido na forma de um sólido bege com um rendimento de 89 % (175 mg, 0,72 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,41 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3), 1,41 – 1,47 (m, 2H, CH_2), 1,55 – 1,71 (m, 4H, CH_2), 2,43 – 2,63 (m, 6H, N- CH_2), 3,31 – 3,43 (m, 1H, CHCH_3), 7,04 – 7,65 (m, 5H, ArH), 8,21 (sl, 1H, NH) ppm. RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18,7; 23,4; 24,9; 27,5; 54,0; 65,2; 110,3; 117,9; 118,2; 119,4; 120,0; 120,7; 125,7; 135,4. HRMS (ESI) calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 243,1856. Obtido: 243,1857.

3-(1-morfolinopropan-2-il)-1H-indol, 2.59

De acordo com o procedimento referido acima, Rh(acac)(CO)₂ (2,1 mg, 0,0081 mmol) e trifenilfosfina (4,2 mg, 0,016 mmol) foram colocados no reator. De seguida, 3-vinil-1H-indol (116 mg, 0,81 mmol) e a morfolina (0,14 mL, 1,6 mmol) dissolvidos em THF (4 mL) foram adicionados, e o reator foi pressurizado com 30 bar de *syngas* tendo a reação permanecido por 18 horas, sob agitação, a 65 °C. Após este período, a mistura de gases foi alterada para H₂ (30 bar), tendo a reação permanecido a 65 °C por 10 horas. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (5:1), o produto **2.59** foi obtido na forma de um sólido bege com um rendimento de 82 % (162 mg, 0,66 mmol).



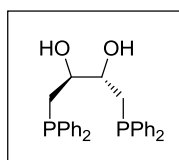
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,41 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, CH₃), 2,35 – 2,76 (m, 6H, N-CH₂) 3,20 – 3,41 (m, 1H, CHCH₃), 3,57 – 3,81 (m, 4H, O-CH₂), 7,00 – 7,66 (m, 5H, ArH), 8,01 (s, 1H, NH) ppm. RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 19,6; 28,4; 54,2; 66,0; 67,2; 111,4; 119,2; 119,3; 120,4; 120,9; 122,1; 126,9; 136,6 ppm. HRMS (ESI) calcd. para C₁₅H₂₁N₂O [M+H]⁺: 245,1648. Obtido: 243,1646.

4.5 Experimental (referente ao Capítulo 3)

Nesta secção são apresentados os procedimentos para a síntese dos complexos bimetálicos, para as reações catalíticas nas quais os complexos bimetálicos foram aplicados, bem como a completa caracterização de todos os compostos.

4.5.1 Síntese da (*S,S*)-DIOP-diol, **3.2**

A (*S,S*)-DIOP **3.1** (1 g, 2,0 mmol) é colocada num Schlenk, o qual é purgado com três ciclos de vácuo/azoto. De seguida é adicionado diclorometano desarejado (10 mL). A esta solução adiciona-se ácido perclórico (4 mL, 70 % v/v), também este desarejado, e a reação é deixada à temperatura ambiente sob agitação forte. O progresso da reação foi seguido por TLC e RMN ³¹P. Após o término da reação (aproximadamente 30 min), esta foi neutralizada com hidrogenocarbonato de sódio e extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** foi obtida como um sólido branco cristalino com um rendimento de 75 % (688 mg, 1,5 mmol).[8]



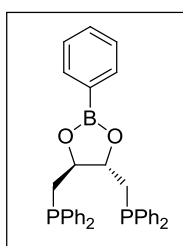
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2,25 (d, 4H, *J* = 10,6 Hz, CH₂), 3,61 (d, 2H, *J* = 10,6 Hz, CH), 7,00 – 7,66 (m, 20H, ArH).
 RMN ³¹P (161 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -24,4 ppm. HRMS (ESI) calcd. para C₂₈H₂₉O₂P₂ [M+H]⁺: 459,1648. Obtido: 243,1646.

4.5.2 Síntese de boro-difosfinas 3.3-3.5

A (*S,S*)-DIOP-diol (200 mg, 0,44 mmol) e o ácido borónico desejado (0,52 mmol) foram colocados num Schlenk, o qual foi purgado com três ciclos de vácuo/azoto. De seguida foi adicionado diclorometano seco desarejado (6 mL), tendo a reação permanecido sob agitação à temperatura e pelo tempo desejados. A monitorização da reação foi, mais uma vez, realizada por RMN ³¹P. Após o término da reação as difosfinas foram purificadas por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/CH₂Cl₂.

(4*S*,5*S*)-2-fenil-4,5-bis(difenilfosfino-metil)-1,3,2-dioxaborolano, 3.3

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o ácido fenilborônico (63 mg, 0,52 mmol). Após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/CH₂Cl₂ (1:1), o produto **3.3** foi obtido como um sólido branco cristalino com um rendimento de 98 % (235 mg, 0,43 mmol).

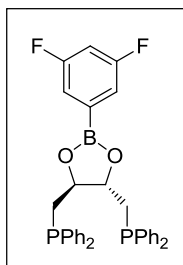


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2,45 (dd, 2H, *J* = 5,5 Hz, *J* = 13,9 Hz, CH₂), 2,60 (dd, 2H, *J* = 6,0 Hz, *J* = 13,9 Hz, CH₂), 4,57 (dd, 2H, *J* = 5,5 Hz, *J* = 6,0 Hz, CH), 7,35 – 7,75 (m, 25H, ArH). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 36,0; 81,7; 127,6; 128,5; 128,6; 128,7; 128,9; 131,4; 132,7; 132,9; 133,1; 134,9 ppm.

RMN ³¹P (161 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -24,6 ppm. RMN ¹¹B (128 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 30,12 ppm. HRMS (ESI) calcd. para C₃₄H₃₂BO₂P₂ [M+H]⁺: 545,1917. Obtido: 545,1919.

(4*S*,5*S*)-2-(2,6-difluorofenil)-4,5-bis(difenilfosfino-metil)-1,3,2-dioxaborolano, 3.4

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o ácido 3,5-difluorofenilborônico (82 mg, 0,52 mmol). Após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/CH₂Cl₂ (1:1), o produto **3.4** foi obtido como um sólido branco cristalino com um rendimento de 94 % (240 mg, 0,41 mmol).

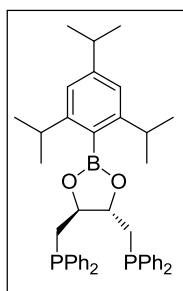


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2,40 - 2,55 (m, 4H, CH₂), 4,53 (dd, 2H, *J* = 5,5 Hz, *J* = 6,0 Hz, CH), 6,73 – 7,37 (m, 23H, ArH). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 35,9; 81,2; 111,3; 111,9; 128,6; 128,8; 132,7; 132,9; 133,1; 133,5; 133,7; 168,4 ppm. RMN ³¹P (161 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -25,7 ppm. RMN ¹¹B (128 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27,57 ppm. RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -99,24 ppm.

HRMS (ESI) calcd. para C₃₄H₃₀BF₂O₂P₂ [M+H]⁺: 581,1748. Obtido: 581,1746.

(4*S*,5*S*)-2-(2,4,6-tri-*iso*-propilfenil)-4,5-bis(difenilfosfino-metil)-1,3,2-dioxaborolano, 3.5

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o ácido 2,4,6-isopropilfenilfenilborônico (129 mg, 0,52 mmol). Após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/CH₂Cl₂ (1:1), o produto **3.5** foi obtido como um sólido branco cristalino com um rendimento de 88 % (260 mg, 0,39 mmol).



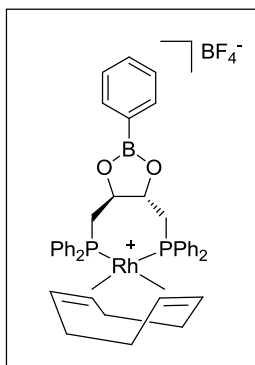
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,20 (d, 18H, *J* = 7,2 Hz, CH₃), 2,42 (dd, 2H, *J* = 5,6 Hz, *J* = 14,0 Hz, CH₂), 2,57 (dd, 2H, *J* = 6,2 Hz, *J* = 14,0 Hz, CH₂), 2,87 (m, 3H, CH(CH₃)₂), 4,57 (dd, *J* = 5,6 Hz, *J* = 6,0 Hz, 2H, O-CH), 7,25 – 7,69 (m, 22H, ArH). RMN ¹³C (100 Mz, CDCl₃): δ (ppm) = 23,3; 23,7; 33,8; 34,6; 36,1; 81,7; 122,3; 127,6; 128,5; 128,9; 132,9; 133,1; 135,1; 147,8; 147,9 ppm. RMN ³¹P (161 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -25,6 ppm. RMN ¹¹B (128 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 31,25 ppm. HRMS (ESI) calcd. para C₄₃H₅₀BO₂P₂ [M+H]⁺: 671,3381. Obtido: 671,3375.

4.5.3 Síntese dos complexos bimetálicos ródio-boro 3.6-3.8

A (*S,S*)-difosfina **3.3-3.5** (0,1 mmol) pretendida e o precursor de ródio Rh(cod)₂BF₄ (41 mg, 0,1 mmol) em quantidades equimolares, foram colocados num Schlenk tendo este sido purgado com três ciclos de vácuo/azoto. De seguida foi adicionado clorofórmio seco e desarejado (2 mL) e a reação permaneceu, sob agitação, à temperatura ambiente durante 1 hora. Após este período o espetro de RMN ³¹P das soluções resultantes foi registado. Finalmente, o complexo **3.6** foi precipitado com éter etílico (seco e destilado) e filtrado sob atmosfera inerte.

η^2, η^2 -(1,5-ciclooctadieno)-*P, P'*-[(4*S*)-*trans*-2-fenil-4,5-bis(difenilfosfinometil)-1,3,2-dioxaborolano]ródio(I) tetrafluoroborato, **3.6**

O procedimento descrito anteriormente foi utilizado, usando a difosfina **3.3** (54,4 mg, 0,1 mmol) do qual se obteve o complexo **3.6** como um sólido amarelo alaranjado com um rendimento de 74 % (62,3 mg, 0,074 mmol).



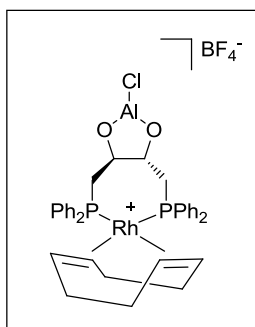
RMN ^{31}P (161 MHz, CHCl_3): δ (ppm) = 13,2 ppm [$^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 144,5$ Hz]. HRMS (ESI): calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{P}_2\text{Rh}^+$ [$\text{M}-\text{BC}_6\text{H}_5$] $^+$: 669,1601; obtido: 669,1626. Análise Elemental calcd. para $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{B}_2\text{F}_4\text{O}_2\text{P}_2\text{Rh} \cdot \text{CHCl}_3$: C 53,71; H 4,61. Obtida: C 54,6; H 4,0.

4.5.4 Síntese dos complexos bimetálicos Rh-Al (3.12) e Rh-Ti (3.14)

Para obter estes complexos, a (*S,S*)-DIOP-diol **3.2** (50 mg, 0,11 mmol) foi dissolvida em CHCl_3 (2 mL), sob atmosfera inerte de azoto. A esta solução adicionaram-se quantidades equimolares de $\text{Ti}^i(\text{OPr})_4$ ou Et_2AlCl (0,11 mmol) tendo a reação permanecido sob agitação durante 1 hora, à temperatura ambiente. Após este período, quantidades equimolares de $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ (45,1 mg, 0,11 mmol) foram adicionadas e a reação permaneceu, à temperatura ambiente, sob agitação por mais 1 hora. Após este período o espectro de RMN ^{31}P das soluções resultantes foi registado. Finalmente os complexos foram precipitados com éter etílico (seco e destilado) e filtrados.

Complexo Rh/Al, 3.12

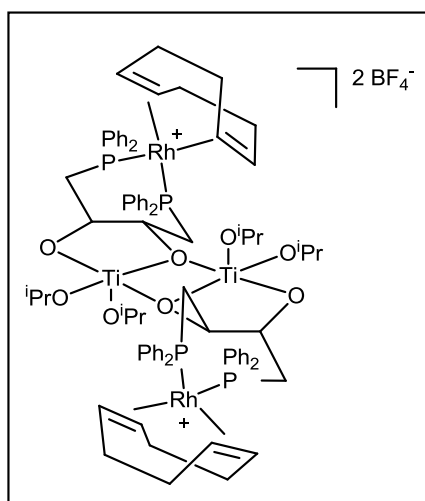
O procedimento descrito anteriormente foi usado com Et_2AlCl (0,11 mmol; 0,12 mL de uma solução de Et_2AlCl a 0,9 M em tolueno) tendo-se obtido o complexo **3.12** como um sólido amarelo alaranjado com um rendimento de 55 % (49,8 mg, 0,061 mmol).



RMN ^{31}P (161 MHz, CHCl_3): δ (ppm) = 20,4 ppm [$^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 122,0$ Hz]. HRMS (ESI): calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{P}_2\text{Rh}^+$ [M-AlCl] $^+$: 669,1601; obtido: 669,1626. Análise Elemental calcd. para $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{AlBClF}_4\text{O}_2\text{P}_2\text{Rh}\cdot 4\text{CHCl}_3$: C 37,12; H 3,3. Obtida: C 37,6; H 4,7.

Complexo Rh/Ti, 3.14

Utilizando o procedimento descrito anteriormente, com $\text{Ti}^i(\text{OPr})_4$ (0,11 mmol, 0,33 mL) obteve-se 83 mg do complexo **3.14** como um sólido amarelo alaranjado.



RMN ^{31}P (161 MHz, CHCl_3): δ (ppm) = 14,67 [$^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 143,9$ Hz; $^2J(^{31}\text{P}_1-^{31}\text{P}_2) = 42,2$ Hz], 17,12 [$^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 144,5$ Hz; $^2J(^{31}\text{P}_1-^{31}\text{P}_2) = 42,2$ Hz] ppm. HRMS (ESI): calcd para $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{P}_2\text{Rh}^+$: 669,1601; obtido: 669,1626.

4.5.5 Procedimento geral para a avaliação dos complexos bimetálicos na hidroformilação do estireno

Para estas reações, a quantidade apropriada do precursor de ródio $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (6,5 mg, 0,025 mmol) e de fosfina **3.3** – **3.5** (0,38 mmol), foram colocados no interior do reator, aos quais foi adicionado tolueno (3 mL). No caso do catalisador de Rh-Al este foi preparado num Schlenk, por adição de Et_2AlCl (0,025 mmol) à (*S,S*)-DIOP-diol (0,025 mmol) dissolvida em tolueno (1 hora), seguida pela adição do precursor de ródio (6,5 mg, 0,025 mmol) também dissolvido em tolueno (1 hora) tendo depois sido transferida para o interior do reator. Finalmente o estireno (dissolvido em

tolueno) foi adicionado *via* cânula. De seguida, a pressão foi ajustada para o valor desejado da mistura equimolar de CO/H₂, e a reação foi mantida em agitação durante o tempo e temperatura pretendidos.

Para determinar enantiosseletividade, os aldeídos resultantes foram adicionados a uma solução de KMnO₄ em acetona e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 15-30 minutos. De seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em H₂O, a 70 ° C. A solução foi lavada com diclorometano para remover a olefina que não reagiu e aldeídos não oxidados, e a fase aquosa foi então acidificada com solução de HCl a 10 % (até pH = 1) para assegurar a protonação dos carboxilatos. A extração de ácidos carboxílicos foi realizada com diclorometano. Depois da secagem e filtração, o solvente foi removido sob vácuo, e o produto resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ e analisado por GC, utilizando uma coluna quiral.[9] O excessos enantioméricos foram determinados de acordo com a expressão:

$$\text{Enantiosseletividade (\%)} = \left(\frac{\text{enantiómero maioritário} - \text{enantiómero minoritário}}{\text{enantiómero maioritário} + \text{enantiómero minoritário}} \right) \times 100$$

4.5.6 Procedimento geral para a reação de Passerini

Dentro de um Schlenk, sob atmosfera de azoto, colocou-se a DIOP-diol **3.2** ou o derivado salen **3.14** (0,05 mmol) e adicionou-se tolueno (0,4 mL) e Ti(ⁱOPr)₄ ou Et₂AlCl (0,05 mmol). No caso da borodifosfina **3.4** (0,05 mmol), esta foi apenas dissolvida em tolueno. Após 30 minutos em agitação, a mistura reacional foi arrefecida para a temperatura desejada e o aldeído (0,5 mmol) e o 4-metoxifenilisocineto (67 mg, 0,5 mmol) foram adicionados dissolvidos em 0,1 mL de tolueno. De seguida, o ácido benzóico (56 mg, 0,5 mmol) dissolvido em tolueno (1 mL) foi adicionado lentamente durante 1 hora. A mistura resultante foi deixada em agitação à temperatura pretendida por 48 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, extraída com acetato de etilo, a fase orgânica foi lavada com H₂O e seca com MgSO₄. O crude foi posteriormente purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura *n*-

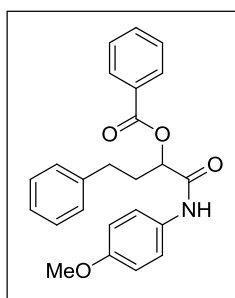
hexano/acetato de etilo (4:1). Para determinar o excesso enantiomérico os produtos foram analisados por HPLC de fase quiral.

4.5.6.1 Reações de Passerini catalisadas por complexos de boro

Seguindo o procedimento geral descrito acima, foi usado o catalisador **3.4** (29 mg, 0,05 mmol), aldeído (0,5 mmol) e o 4-metoxifenilisocineto (67 mg, 0,5 mmol), aos quais se adicionou o ácido benzóico (56 mg, 0,5 mmol). A mistura resultante foi mantida em agitação, durante 48 horas, à temperatura pretendida.

Benzoato de 1-(4-metoxibenzilamino)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilo, **3.18**

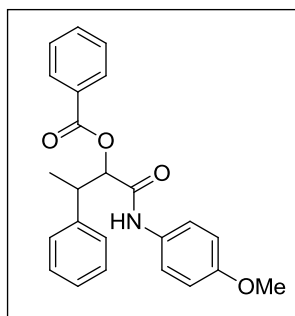
O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o hidrocinamaldeído (0,07 mL, 0,5 mmol) e a reação foi mantida a 0 °C. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (4:1), o produto desejado foi obtido na forma de um sólido branco, com um rendimento de 55 % (111 mg, 0,28 mmol).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,27 – 2,39 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,69 – 2,81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3,68 (s, 3H, OCH_3), 5,44 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz, CHCH_2CH_2), 6,74 – 7,99 (m, 14H, ArH), 7,97 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (100 Mz, CDCl_3): δ (ppm) = 31,3; 33,3; 55,5; 74,2; 114,2; 122,1; 126,2; 128,5; 128,6; 128,7; 129,1; 129,9; 130,0; 133,8; 140,6; 156,8; 165,6; 167,5 ppm. HRMS (ESI): para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. 390,1700 $[\text{M}+\text{H}]^+$, obtido: 390,1706 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Benzoato de 1-(4-metoxibenzilamino)-1-oxo-3-fenilbutan-2-ilo, **3.17**

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o 2-fenilpropionaldeído (0,07 mL, 0,5 mmol) e a reação foi mantida a 0 °C. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (4:1), o produto **3.17** foi obtido na forma de um sólido branco, com um rendimento de 47 % (97 mg, 0,24 mmol).

**Diastereoisómero Maioritário (55 %)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,58 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3), 3,68 – 3,70 (m, 1H, CHCH_3), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 5,60 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, CHCHCH_3), 6,80 – 8,12 (m, 14H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15,8; 17,4; 55,5; 78,8; 114,1; 122,5; 128,0; 128,5; 128,6; 128,8; 129,7; 129,8; 129,9; 133,8; 141,4; 156,9; 165,4; 166,8

ppm. HRMS (ESI): para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. 390,1700 $[\text{M}+\text{H}]^+$, obtido: 390,1704 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Diastereoisómero Minoritário (45 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,51 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3), 3,68 – 3,70 (m, 1H, CHCH_3), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 5,70 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, CHCHCH_3), 6,80 – 8,12 (m, 14H, ArH). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15,8; 17,4; 55,5; 78,5; 114,1; 122,8; 127,3; 128,3; 128,8; 129,1; 129,6; 129,9; 133,8; 140,8; 157,0; 165,6; 167,2 ppm. HRMS (ESI): para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. 390,1700 $[\text{M}+\text{H}]^+$, obtido: 390,1704 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4.5.6.2 Reações de Passerini catalisadas por complexos DIOP-diol/Ti

Seguindo o procedimento geral descrito acima, foram usados DIOP-diol (23 mg, 0,05 mmol), $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (15 μL , 0,05 mmol), aldeído (0,5 mmol) e o 4-metoxifenilisocineto (67 mg, 0,5 mmol), aos quais se adicionou o ácido benzóico (56, 0,5 mmol). A mistura resultante foi mantida em agitação, durante 48 horas, à temperatura pretendida.

Benzoato de 1-(4-metoxibenzilamino)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilo, 3.18

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o hidrocinaldeído (0,07 mL, 0,5 mmol) e a reação foi mantida a 0 °C. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (4:1), o produto desejado foi obtido na forma de um sólido branco, com um rendimento de 51 % (103 mg, 0,26 mmol). A caracterização do produto encontra-se descrita no **ponto 4.5.6.1**.

4.5.6.3 Reações de Passerini catalisadas por complexos DIOP-diol/Al

Seguindo o procedimento geral descrito acima, foram usados DIOP-diol (23 mg, 0,05 mmol), Et₂AlCl (56 µL em tolueno 0,9 M; 0,05 mmol), aldeído (0,5 mmol) e o 4-metoxifenilisocineto (67 mg, 0,5 mmol), aos quais se adicionou o ácido benzóico (56 mg, 0,5 mmol). A mistura resultante foi mantida em agitação, durante 48 horas, à temperatura pretendida.

Benzoato de 1-(4-metoxibenzilamino)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilo, 3.18

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o hidrocinamaldeído (0,07 mL, 0,5 mmol) e a reação foi mantida a 0 °C. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (4:1), o produto **3.18** foi obtido na forma de um sólido branco, com um rendimento de 60 % (121 mg, 0,3 mmol).

Para a reação realizada a -30 °C o produto **3.18** foi obtido na forma de um sólido branco, com um rendimento de 48 % (100 mg, 0,13 mmol). A caracterização do produto encontra-se descrita no **ponto 4.5.6.1**.

Benzoato de 1-(4-metoxibenzilamino)-1-oxo-3-fenilbutan-2-ilo, 3.17

O procedimento descrito anteriormente foi aplicado, usando o 2-fenilpropionaldeído (0,07 mL, 0,5 mmol) e a reação foi mantida a 0 °C. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (4:1), o produto **3.17** foi obtido na forma de um sólido branco, com um rendimento de 53 % (109 mg, 0,27 mmol) e uma relação diastereoisomérica de 60:40. A caracterização do produto encontra-se descrita no **ponto 4.5.6.1**.

4.5.6.4 Reação de Passerini catalisada por complexos salen/Al

Seguindo o procedimento geral descrito acima, foram usados o ligando salen **3.15** (23 mg, 0,5 mmol), Et₂AlCl (56 µL em tolueno 0,9 M; 0,5 mmol), hidrocinamaldeído (0,07 mL, 0,5 mmol) e o 4-metoxifenilisocineto (67 mg, 0,5 mmol), aos quais se adicionou o ácido benzóico (56 mg, 0,5 mmol). A mistura resultante foi mantida em agitação, durante 48 horas, a -30 °C.

Benzoato de 1-(4-metoxibenzilamino)-1-oxo-3-fenilbutan-2-ilo, **3.17**

O procedimento descrito anteriormente foi usado. Após *work-up* e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de *n*-hexano/EtOAc (4:1), o produto **3.17** foi obtido na forma de um sólido branco, com um rendimento de 25 % (51 mg, 0,13 mmol). A caracterização do produto encontra-se descrita descrita no **ponto 4.5.6.1**.

4.5.7 Procedimento geral para a reação tandem hidroformilação/Passerini

Dentro de um Schlenk, sob atmosfera de azoto, colocou-se a DIOP-diol **3.2** (23 mg, 0,05 mmol) e adicionou-se tolueno (0,5 mL) e Et₂AlCl (56 µL em tolueno 0,9 M; 0,05 mmol). Após 30 minutos em agitação, foi adicionado o precursor de ródio Rh(acac)(CO)₂ (12,9 mg, 0,05 mmol) e, após 1 hora em agitação, o complexo foi então transferido para o interior do reator, ao qual se adicionou o estireno (0,06 mL, 0,5 mmol) dissolvido em tolueno (0,5 mL) tendo a reação permanecido 1 hora a 30 bar de pressão da mistura equimolar de CO/H₂ e 65 °C. A mistura reacional contendo o 2-fenilpropionaldeído (obtido com 98 % de conversão, 94 % de quimiosseletividade e 96 % de regioseletividade) foi arrefecida para 0 °C e o 4-metoxifenilisocianeto (67 mg, 0,5 mmol) foi adicionado. Finalmente o ácido benzóico (56 mg, 0,5 mmol) dissolvido em tolueno (1 mL) é adicionado lentamente durante 1 hora. A mistura resultante foi deixada em agitação à temperatura pretendida por 48 horas. Após *work-up* obteve-se apenas o produto **3.17**, resultante do aldeído ramificado, na forma de um sólido branco com 46 % (93 mg, 0,23 mmol) de rendimento isolado e uma relação diastereoisomérica de 60:40. A caracterização do produto **3.17** encontra-se descrita no **ponto 4.5.6.1**.

4.6 Referências

- [1] R. M. Carrilho, A. C. B. Neves, M. A. Lourenço, A. R. Abreu, M. T. Rosado, P. E. Abreu, M. E. S. Eusébio, L. Kollár, J. C. Bayón, M. M. Pereira, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *698*, 28 – 34.
- [2] D. F. Shriver, M. A. Drezdson, *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, Wiley and Sons, New York, **1986**.
- [3] H. Burrows, M. M. Pereira (Eds.), *Síntese e Estrutura*, Escolar Editora, Lisboa, **2005**.
- [4] C. Kocher, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 261.
- [5] A. F. Peixoto, M. M. Pereira, A. M. S. Silva, C. M. Foca, J. C. Bayon, M. Moreno, A. M. Beja, J. A. Paixao, M. R. Silva, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *275*, 121.
- [6] *Dictionary of Organic Compounds*; Eyre and Spottiswoode Publishers, **1965**, Vol. 2.
- [7] C. Köcher, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 261
- [8] A. M. d'A. R. Gonsalves, J. C. Bayon, M.M. Pereira, M. E. S. Serra, J. P. R. Pereira, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *553*, 199.
- [9] L. C. Serrano, *Hidroformilación Asimétrica de Olefinas con Catalisadores de Rodio y Difosfitos Metalamacrocíclicos*, PhD Thesis, Universidad Autònoma de Barcelona, **2007**.

