

Francisco José Parente Mesquita de Sousa

SÍNTESE DE LIGANDOS QUIRAIS PARA REAÇÕES ASSIMÉTRICAS DE HENRY E DE ALQUILAÇÃO DE ALDEÍDOS

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Fevereiro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Francisco José Parente Mesquita de Sousa

SÍNTESE DE LIGANDOS QUIRAIS PARA REAÇÕES ASSIMÉTRICAS DE HENRY E DE ALQUILAÇÃO DE ALDEÍDOS

**Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química
Área de especialização em Química Avançada e Industrial**

Orientação:

Professora Doutora Dina Maria Bairrada Murtinho

Fevereiro 2018

Universidade de Coimbra

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que
ainda ninguém pensou sobre aquilo que todo o mundo vê”

Arthur Schopenhauer

Agradecimentos

Diz-se que tudo nasce de sonhos...E já tantos sonhos se realizaram, que não temos o direito de duvidar de nenhum! Desde pequeno, que via documentários sobre tudo aquilo que estava relacionado com novas descobertas; ficava fascinado e procurava responder a muitas questões que me iam surgindo. Mas queria saber mais...foi então que em 2012, iniciei o meu percurso académico naquela que seria a casa dos meus próximos anos, naquela que se autointitula como a cidade dos doutores, na cidade do fado e das capas negras traçadas, onde o tempo passa, mas as saudades ficam. Até ao momento foram 6 anos, que me permitiram crescer e nos quais surgiram várias pessoas que permitiram que este projeto de tese fosse possível e que não poderia deixar de agradecer, neste pequeno pedaço de papel.

À Professora Doutora Dina Murtinho, gostava de agradecer pela orientação ao longo deste projeto, todo o apoio, disponibilidade, confiança e ensinamentos que sempre me transmitiu nestes três anos e meio.

À Professora Doutora Elisa Serra agradeço pelos ensinamentos, ajuda e constante disponibilidade demonstrada no decurso deste trabalho.

À Mestre Sílvia Gramacho o meu obrigado por todo o positivismo e disponibilidade que sempre demonstrou. Ao Mestre Pedro Cruz agradeço pela colaboração nos estudos de RMN.

Ao Grupo de Investigação de Química Orgânica da Universidade de Coimbra, gostaria em primeiro lugar de agradecer a todas as pessoas que aqui trabalham e que fazem deste laboratório um excelente local de trabalho, pela ajuda e dicas que permitiram que tudo fosse mais fácil. Em particular gostava de agradecer àqueles que de uma forma ou de outra, foram sempre mais próximos de mim, ao Américo, à Margarida, à Vanessa, à Patrícia, à Andreia e à Nélia. Quero-vos agradecer pelas pessoas que são, pela ajuda e pela amizade que criámos. Também gostava de agradecer à D. Lurdes por estar sempre disponível e pela simpatia.

À Carla poucas são as palavras para te agradecer, mais do que tudo, és a minha melhor amiga. Estiveste sempre presente nos bons e maus momentos, agradeço-te pelo que fizeste por mim e por me incentivares a nunca desistir.

Não podia também deixar de dar o meu enorme agradecimento, a todos os meus amigos, pela amizade, pelo apoio e por todos os bons momentos que passámos juntos. Aos de Coimbra, em especial ao Gustavo, Alves, Veiga, Tita, Coutinho, Luís, Renato e Simão e àqueles que conheci durante o meu percurso académico, em especial ao pitada, ao André, ao Hugo, à Joana Teigão, à Joana Cunha, à Vera, à Catarina e ao Joel que embora não tenha estado presente nestes últimos anos, esteve sempre por perto.

E por último à minha família e aos meus pais, que são aqueles que viveram por perto toda esta etapa que agora concluo. A eles só tenho de agradecer pelo apoio incondicional, pela ajuda e compreensão. São as pessoas mais importantes que tenho na vida, para mim o vosso apoio foi indispensável pois a família é a base de tudo! Agradeço-vos por toda a compreensão, sintam-se orgulhosos do que criaram. Obrigado por me terem tornado na pessoa que sou.

Índice

Índice de Figuras.....	ix
Índice de Tabelas.....	xi
Índice de Esquemas.....	xiii
Resumo.....	xvii
Abstract.....	xxi
CAPÍTULO I.....	1
1. Introdução.....	3
1.1. Quiralidade e estereoquímica.....	3
1.2. Compostos quirais – importância na indústria.....	5
1.3. Síntese assimétrica.....	9
1.4. Álcoois quirais – importância e aplicações.....	13
1.5. Alquilação enantiosseletiva de aldeídos.....	14
1.5.1. Mecanismos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos.....	16
1.5.2. Ligandos usados em alquilação enantiosseletiva de aldeídos.....	20
1.6. Reações assimétricas de Henry.....	24
CAPÍTULO II.....	33
2. Síntese de Ligandos Quirais.....	35
2.1. Síntese de ligandos derivados do ácido canforsulfônico.....	35
2.2. Síntese de ligandos derivados do ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-canfórico.....	44
2.3. Síntese de ligandos derivados da L-cisteína.....	47
2.3.1 Síntese de tiazolidinas 4-carboxilato de metilo.....	48
2.3.2 Síntese de tiazolidinas 4-carboxiamida.....	50
2.3.3 Síntese da 4-hidroximetil-1,3-tiazolidina.....	51
CAPÍTULO III.....	53
3. Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos.....	55

3.1. Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt ₂	55
3.1.1 Ligandos derivados do ácido canforsulfônico	57
CAPÍTULO IV	67
4. Reações Assimétricas de Henry	69
4.1. Ligandos derivados da L-cisteína	69
4.2. Ligandos derivados do ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-canfórico	72
4.3. Ligandos derivados do ácido canforsulfônico	74
CAPÍTULO V	77
Conclusão.....	79
CAPÍTULO VI.....	83
Experimental.....	85
6.1. Instrumentação.....	85
6.2. Purificação e secagem dos solventes	86
6.3. Síntese de ligandos derivados do ácido canforsulfônico	88
6.4. Síntese de ligandos derivados do ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-canfórico	103
6.5. Síntese de ligandos derivados da L-cisteína	107
6.6. Reações de catálise assimétrica	111
Referências	115

Índice de Figuras

Figura 1.1 Quiralidade de dois objetos	3
Figura 1.2 Exemplo de dois enantiómeros do gliceraldeído ⁶	4
Figura 1.3 Enantiómeros do limoneno e carvona ¹⁰	6
Figura 1.4 Afinidade dos enantiómeros com recetores quirais	6
Figura 1.5 Estrutura Química da L-DOPA.....	7
Figura 1.6 Síntese Assimétrica via catalisador quiral	11
Figura 1.7 Álcoois quirais	13
Figura 1.8 Compostos obtidos a partir de álcoois quirais	14
Figura 1.9 Estados de transição propostos por Noyori <i>et al.</i>	19
Figura 1.10 Estados de transição para a alquilação do benzaldeído.	19
Figura 1.11 Ligando derivado do ácido canfórico.	21
Figura 1.12 Estrutura química dos ligandos derivados da L-cisteína e da D- penicilamina	22
Figura 1.13 Ligando usado por Serra <i>et al.</i>	23
Figura 1.14 Estrutura da tetrametilguanidina.....	26
Figura 1.15 Estrutura do ligando quiral usado por Evans <i>et al.</i>	27
Figura 1.16 Ligando usado por Arai <i>et al.</i>	28
Figura 1.17 Ligando usado por Blay <i>et al.</i>	29
Figura 1.18 Estrutura da bisoxazolidina	30
Figura 1.19 ligando usado por Lai <i>et al.</i>	31
Figura 1.20 Organocatalisador usado por Juan <i>et al.</i>	32
Figura 2.1 Representação das formas estereoisoméricas do ácido canforsulfónico	35
Figura 2.2 Estrutura da L-cisteína.....	47
Figura 2.3 Estrutura do hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína.....	48

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 Processos de obtenção de compostos enantiomericamente puros	10
Tabela 1.2 Resultados obtidos com diferentes substratos.....	21
Tabela 1.3 Resultados obtidos com diferentes substratos.....	22
Tabela 1.4 Resultados obtidos com diferentes substratos.....	23
Tabela 2.1 Resultados obtidos na síntese de sulfonamidas derivadas do ácido (1 <i>S</i>)-(+)-10-canforsulfônico	38
Tabela 2.2 Resultados obtidos na síntese de sulfonamidas derivadas do ácido (1 <i>R</i>)-(-)-10-canforsulfônico	39
Tabela 2.3 Resultados obtidos na redução de sulfonamidas derivadas do ácido (1 <i>S</i>)-(+)-10-canforsulfônico	40
Tabela 2.4 Resultados obtidos na redução de sulfonamidas derivadas do ácido (1 <i>R</i>)-(-)-10-canforsulfônico	41
Tabela 3.1 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt ₂ na presença de sulfonamidas derivadas do ácido (1 <i>S</i>)-(+)-10-canforsulfônico ^a ...	57
Tabela 3.2 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt ₂ na presença de ligandos derivados do ácido (1 <i>S</i>)-(+)-10-canforsulfônico ^a	58
Tabela 3.3 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt ₂ na presença de sulfonamidas derivadas do ácido (1 <i>R</i>)-(-)-10-canforsulfônico ^a	59
Tabela 3.4 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt ₂ na presença de sulfonamidas derivadas do ácido (1 <i>R</i>)-(-)-10-canforsulfônico ^a	60
Tabela 3.5 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt ₂ na presença de ligandos quirais derivados do ácido (1 <i>R</i>)-(-)-10-canforsulfônico ^a	62
Tabela 3.6 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt ₂ com diferentes solventes ^a	63
Tabela 3.7 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt ₂ com diferentes percentagens de ligando ^a	64
Tabela 3.8 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt ₂ com diferentes substratos ^a	65
Tabela 4.1 Resultados das Reações de Henry com derivados da L-cisteína ..	71
Tabela 4.2 Resultados das Reações de Henry com derivados do ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-canfórico.....	73

Tabela 4.3 Resultados das Reações de Henry com derivados do ácido (1 <i>R</i>)-(-)-10-canforsulfónico	74
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Índice de Esquemas

Esquema 1.1	8
Esquema 1.2	10
Esquema 1.3	12
Esquema 1.4	15
Esquema 1.5	16
Esquema 1.6	18
Esquema 1.7	24
Esquema 1.8	25
Esquema 1.9	26
Esquema 1.10	28
Esquema 1.11	29
Esquema 1.12	30
Esquema 1.13	31
Esquema 2.1	36
Esquema 2.2	42
Esquema 2.3	43
Esquema 2.4	44
Esquema 2.5	45
Esquema 2.6	46
Esquema 2.7	46
Esquema 2.8	48
Esquema 2.9	49
Esquema 2.10	49
Esquema 2.11	50
Esquema 2.12	51
Esquema 3.1	56
Esquema 4.1	69

Abreviaturas e Nomenclatura

Nesta dissertação de mestrado, a nomenclatura utilizada segue, regra geral as normas da IUPAC.¹ Foram ainda utilizadas, algumas abreviaturas de modo a facilitar e simplificar o texto. As expressões usadas normalmente em inglês, encontram-se entre aspas.

ee	Excesso enantiomérico
er	“Enantiomeric ratio”
L-DOPA	L-ácido 2-amino-3-(3,4-di-hidroxifenil) propanóico
FDA	“Food and Drug Administration”
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de próton
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono - 13
DNA	“Deoxyribonucleic acid”
IUPAC	“International Union of Pure and Applied Chemistry”
REM	“Rare-earth metal”
DBU	1,8-Diazobicycloundec-7-eno
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
TLC	“Thin-layer chromatography”
THF	Tetra-hidrofurano
TFA	Ácido trifluoracético
PTSA	Ácido p-toluenosulfônico
(Boc) ₂ O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
FTIR	“Fourier-transform infrared spectroscopy”
ATR	“Attenuated Total Reflectance”
TMS	Tetrametilsilano
GC	“Gas chromatography”
HPLC	“High pressure liquid chromatography”
equiv	Equivalente
P.f.	Ponto de fusão

t.a. Temperatura ambiente

IV Infravermelho

De modo a facilitar a caracterização dos compostos sintetizados, foram utilizadas algumas abreviaturas na descrição dos espectros de ressonância magnética nuclear.

aprox. aproximadamente

s singuleto

sl singuleto largo

d dubleto

dd duplo dubleto

t tripleto

q quarteto

m multipleteo

Resumo

A formação assimétrica de ligações carbono-carbono usando ligandos quirais, é atualmente um dos temas mais estudados na síntese assimétrica. A obtenção de compostos enantiomericamente puros, é, cada vez mais, de extrema importância, para que estes sejam reconhecidos pelo ambiente quiral onde são inseridos. A alquilação enantiosseletiva de aldeídos e as reações assimétricas de Henry, são reações de formação de ligações C-C, obtendo-se álcoois secundários quirais através da reação de aldeídos com compostos organometálicos. Os álcoois secundários quirais são precursores na síntese dos mais variados compostos biologicamente ativos, nomeadamente, fármacos, perfumes, agroquímicos e muitos outros grupos funcionais. É assim importante, estudar novos métodos de síntese, que permitam a obtenção destes álcoois na sua forma enantiomericamente pura, de forma rápida, eficaz e económica.

Neste projeto, foram desenvolvidos novos ligandos quirais com funcionalidades adequados à utilização em reações de catálise assimétrica. Esses ligandos foram ensaiados em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, bem como em reações assimétricas de Henry.

Na primeira parte desta monografia, encontram-se descritos os processos de síntese dos diversos ligandos quirais derivados do ácido canforsulfónico, ácido (1*R*,3*S*)-canfórico e da L-cisteína. Os ligandos obtidos possuem funcionalidade diversificada como, sulfonamidas, hidroxí-sulfonamidas, imino-sulfonamidas, amino-sulfonamidas, diaminas, diiminas, entre outras.

Foi sintetizada uma série de sulfonamidas derivadas dos ácidos (*R*)-(-)-10- e (*S*)-(+)-10-canforsulfónico, por reação dos cloretos de ácido respetivos com diferentes aminas. As sulfonamidas foram reduzidas às hidroxí-sulfonamidas respetivas, de modo a avaliar o efeito da presença do grupo hidroxilo nas reações de alquilação enantiosseletiva. A preparação de ligandos do tipo amino- e imino-sulfonamida, mostrou ser um processo bastante moroso, sendo necessário efetuar várias tentativas de síntese, de modo a obter bons rendimentos. Estes ligandos foram preparados por reação do grupo carbonilo da sulfonamida *N*-benzil-1-((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida com

benzilamina e fenil-hidrazina, seguida de redução das iminas respectivas para obter as amino-sulfonamidas.

Foram também preparados ligandos derivados do ácido canfórico contendo grupos imina e amina. Para tal, partiu-se do (1*R*,3*S*)-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, que se fez reagir com 2,5-diclorobenzaldeído e *o*-metoxibenzaldeído. A irradiação por micro-ondas mostrou ser um método rápido e eficaz para a síntese destes ligandos, com tempos de reação de 15 minutos e bons rendimentos. As diiminas foram reduzidas às diaminas correspondentes usando boro-hidreto de sódio, como agente redutor.

Foi ainda sintetizada uma série de tiazolidinas, com diferentes grupos substituintes nas posições C2 e C4 do anel, com maior ou menor impedimento estereoquímico, de modo a avaliar este tipo de ligandos heterocíclicos nas reações assimétricas de Henry. Partindo da L-cisteína ou do seu éster metílico, foram sintetizados vários ligandos com diferentes substituintes em C2 por reação com diferentes aldeídos. A redução do grupo éster em C4 da (*R*)-2,2-dietil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo, ou a reação do ácido com (*R*)- e (*S*)-feniletilamina, permitiu sintetizar o álcool ou as amidas respectivas.

A reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco, usando benzaldeído como substrato padrão, foi estudada com os ligandos quirais sintetizados a partir dos ácidos (*R*)-(-)-10- e (*S*)-(+)-10-canforsulfônico. O ligando *N*-benzil-1-((1*R*,4*R*)-2-(benzilamina)-7-7-dimetilbicyclo[2.2.1]hepan-1-il) metanosulfonamida permitiu obter os melhores resultados: 85% de conversão, 86% de produto quiral e um *er* de 24:76 (*R*:*S*), usando ciclo-hexano como solvente e 15 mol% de ligando, à temperatura ambiente. As reações de alquilação a temperaturas mais baixas, 0 °C, mostraram conduzir a piores resultados neste processo catalítico. A presença de grupos mais volumosos, em substituição do grupo carbonilo do sistema bicíclico, mostrou estar associada a melhores resultados na reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.

Posteriormente, e utilizando o melhor ligando, foram otimizados alguns parâmetros da reação, nomeadamente o tipo de solvente e percentagem de ligando. Conclui-se que utilizando tolueno como solvente, embora a conversão fosse ligeiramente inferior (82%), a reação de catálise conduzia a um melhor *er*,

19:81 (*R:S*). Verificou-se que a percentagem de ligando que permitia obter melhores resultados era 15 mol%, quando se usava tolueno como solvente. Por fim, de modo a avaliar a abrangência da reação, estendeu-se a reação de catálise a outros substratos. Foram usados vários aldeídos aromáticos, com grupos dadores e atratores de elétrons, e alifáticos, tendo-se verificado que o melhor resultado foi obtido com o *o*-metoxibenzaldeído, que apresentou uma conversão >99% e um *er* de 10:90 (*R:S*).

Os ligandos derivados do ácido (*R*)-(-)-10-canforsulfônico, ácido (1*R*,3*S*)-canfórico e L-cisteína, foram ensaiados num estudo preliminar de reações assimétricas de Henry, usando benzaldeído, nitrometano e Cu(OAc)₂. Os ligandos estudados mostraram-se pouco eficientes neste tipo de reações, originando produtos com *er* baixos, conduzindo, em muitos casos, à obtenção de misturas racémicas.

Abstract

The asymmetric formation of carbon-carbon bonds, using chiral ligands, is currently one of the most studied topics in asymmetric synthesis. Obtaining enantiomerically pure compounds is increasingly of utmost importance, so that they may be recognized by the chiral environment where they are inserted. The enantioselective alkylation of aldehydes and the asymmetric Henry reactions are C-C bond formation reactions, which originate secondary chiral alcohols through the reaction of aldehydes with organometallic compounds. Secondary chiral alcohols are precursors in the synthesis of a great diversity of biologically active compounds, namely, pharmaceuticals, perfumes, agrochemicals and many other functional groups. It is, therefore, important to study new methods of synthesis which enable the preparation of these alcohols in their enantiomerically pure form in a faster, effective and economical way.

In this project, we developed new chiral ligands suitable for asymmetric catalysis reactions. These ligands were tested in enantioselective alkylation of aldehydes, as well as in asymmetric Henry reactions.

In the first part of this thesis, the processes for the synthesis of various chiral ligands derived from camphorsulfonic acid, (1*R*,3*S*)-camphoric acid and L-cysteine are described. The resulting ligands have various functionalities, such as sulphonamides, hydroxysulfonamides, iminosulphonamides, aminosulphonamides, diamines and diimines, among others.

A series of sulphonamides derived from (*R*)-(-)-10- and (*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acids were synthesized by reaction of the respective acid chlorides with different amines. The sulphonamides were reduced to the corresponding hydroxysulfonamides in order to evaluate the effect of the presence of the hydroxyl group on the enantioselective alkylation reactions. Obtaining ligands of the amino- and imino-sulphonamide type proved to be a time-consuming process, requiring several attempts at the synthesis before it was possible to obtain the products in good yields. These ligands resulted from the reaction of the carbonyl group of *N*-benzyl-1-((1*R*,4*S*)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)

methanesulfonamide with benzylamine and phenyl-hydrazine, followed by reduction of the resulting imines to obtain the amino-sulfonamides.

Ligands derived from camphoric acid, containing imine and amine groups, were also prepared. In order to obtain these ligands, we started with (1*R*,3*S*)-diaminocyclopentane and reacted it with 2,5-dichlorobenzaldehyde and *o*-methoxybenzaldehyde. Microwave irradiation proved to be a fast and efficient method for the synthesis of these ligands, with reaction times of about 15 minutes and good yields. The diimines were reduced to the corresponding diamines using sodium borohydride.

A series of thiazolidines having different substituent groups at C2 and C4 of the heterocycle were also synthesized, with more or less steric hindrance, in order to evaluate this type of heterocyclic ligand in the asymmetric Henry reactions. Starting from L-cysteine or its methyl ester, several ligands with different C2 substituents were synthesized by reaction with different aldehydes. Reduction of the ester group of methyl (*R*)-2-(2-diethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate), or reaction of the acid with (*R*)- and (*S*)-phenylethylamine, allowed the synthesis of the alcohol or amides.

The enantioselective alkylation of aldehydes with diethylzinc using benzaldehyde as the standard substrate, was studied with the chiral ligands synthesized from (*R*)-(-)-10- and (*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid. The *N*-benzyl-1-((1*R*,4*R*)-2-(benzylamine)-7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-1yl) methanesulfonamide ligand gave the best results: 85% conversion, 86% chiral product and an *er* of 24:76 (*R*:*S*), using cyclohexane as solvent and 15 mol% ligand, at room temperature. The alkylation reactions at lower temperatures, 0 °C, led to worse results in this catalytic process. The presence of more bulky groups, replacing the carbonyl group of the bicyclic system, proved to be associated with better results in the enantioselective alkylation of benzaldehyde.

Subsequently, and using the best ligand, some parameters of the reaction were optimized, namely the type of solvent and percentage of ligand. We concluded that using toluene as solvent, although the conversion was slightly lower (82%), the catalysis reaction led to a better *er*, 19:81 (*R*:*S*). It was found that the percentage of ligand that allowed better results was 15 mol%, when the solvent of the reaction was

toluene. Finally, in order to evaluate the scope of the reaction we extended the catalyst reaction to other substrates. A number of aromatic aldehydes with electron-donating and electron-withdrawing substituents and aliphatic groups were used. The best result was obtained with *o*-methoxybenzaldehyde, which had a conversion >99% and an *er* of 10:90 (*R:S*).

Ligands derived from (*R*)-(-)-10-camphorsulfonic acid, (1*R*,3*S*)-camphoric acid and L-cysteine, were tested in a preliminary study of asymmetric Henry reactions using benzaldehyde, nitromethane and Cu(OAc)₂. The ligands studied were not very efficient in this type of reaction, giving products with low *er*, leading in many cases to racemic mixtures.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1. Quiralidade e estereoquímica

Quiralidade é uma propriedade de simetria molecular que, geralmente é associado à química, embora seja um fenómeno que se manifesta em tudo o que é vivo.² É um elemento chave na ciência e tecnologia, dado que um grande número de funções químicas, físicas e biológicas ocorrem devido ao reconhecimento molecular envolvido na quiralidade.

Clayden, Greeves e Warren³, definem quiralidade como sendo qualquer objeto que não possui nenhum plano de simetria, existindo duas imagens não sobreponíveis desse mesmo objeto. As moléculas que não se podem sobrepor às respectivas imagens num espelho plano dizem-se quirais (*chier*, do grego significa mão), por analogia com as mãos direita e esquerda, imagem no espelho uma da outra, que nunca se sobrepõem, figura 1.1. Um objeto quiral, é um objeto que como cada uma das nossas mãos, não se pode colocar sobre a sua imagem especular de forma que todas as partes coincidam.⁴

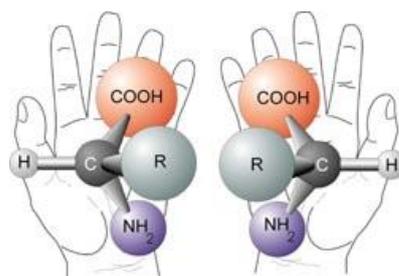


Figura 1.1 Quiralidade de dois objetos

Os isómeros, cuja ordenação dos átomos e respetivas ligações são iguais, e apenas diferem na orientação espacial, chamam-se estereoisómeros. Há dois grandes grupos de estereoisómeros, os isómeros geométricos e os isómeros óticos. Quando uma molécula e a sua imagem no espelho não coincidem, estamos

perante uma imagem que corresponde a um estereoisómero da primeira molécula, sendo estes designados enantiómeros. Uma estrutura com um centro quiral pode existir sob a forma de um par de enantiómeros, denominados *R* ou *S*, de acordo com a nomenclatura de Cahn Prelog-Inglood. Quiralidade é uma condição necessária para a existência de enantiómeros, dado que um composto cujas moléculas são quirais pode existir como um, ou outro, enantiómero; um composto cujas moléculas são aquirais (sem quiralidade) não apresentam enantiómeros. Para determinar se uma molécula é, ou não quiral, constrói-se o seu modelo e da respetiva imagem no espelho, e verifica-se se esses dois modelos são sobreponíveis; não o sendo, a molécula diz-se quiral, figura 1.2.⁵



Figura 1.2 Exemplo de dois enantiómeros do gliceraldeído⁶

Os enantiómeros de uma molécula apresentam maioritariamente todas as propriedades físicas (solubilidade, pontos de fusão, densidade, etc) e químicas idênticas (mesma reatividade), contudo conseguimos distingui-los através da sua reatividade com outras moléculas quirais, ou ainda através da sua interação com a luz plano polarizada (atividade ótica). A atividade ótica de uma molécula é medida através de um polarímetro. Uma molécula pode exibir quiralidade devido a vários fatores estruturais: carbonos quirais, heteroátomos quirais, eixos de quiralidade, planos de quiralidade e helicidade.⁶

As primeiras experiências que levaram à identificação da existência de enantiómeros, devem-se ao físico francês Jean-Baptiste Biot. Biot, verificou que o quartzo tinha a capacidade de rodar o plano da luz polarizada. No entanto, foi em 1848, que Louis Pasteur, reputado químico e biólogo francês, ao estudar a geometria e constituição das moléculas, observou pela primeira vez a quiralidade numa das suas experiências, conseguindo separar os enantiómeros do tartarato de sódio e amónio de uma mistura racémica.⁷ Ainda hoje, esta descoberta é

considerada como uma das mais importantes para a química molecular.⁸ Pasteur, mostrou assim, com as suas experiências que o ácido tartárico, pode existir sob duas formas o (-)-ácido tartárico e o (+)-ácido tartárico. Este cientista demonstrou ainda que estes produtos rodam em sentidos opostos e de igual valor a uma luz plano polarizada.⁹

Os compostos, cujo desvio da luz plano polarizada é para a esquerda, designam-se *levógiros* (do latim, *laevus*, significa esquerda), e aqueles cujo desvio da luz é para a direita designam-se *dextrógiros* (do latim, *dextor*, significa direita). Estes compostos podem ainda, exprimir-se abreviadamente colocando (-) ou (+) antes do valor do desvio da luz.

A origem da estereoquímica data de 1874, quando Van't Hoff argumentou que o arranjo espacial de quatro grupos ligados em torno de um átomo de carbono é tetraédrico. Esta descoberta, constituiu um marco importante na investigação relacionada com a estrutura tridimensional de moléculas (estereoquímica).⁴

1.2. Compostos quirais – importância na indústria

A maioria dos compostos que se associa aos seres vivos são moléculas quirais, como por exemplo, o DNA, enzimas, anticorpos e hormonas, apresentando-se na natureza sob a forma de substâncias enantiomericamente puras. No entanto, os enantiómeros de um composto podem ter atividades biológicas bastante distintas. Por conseguinte, a maioria dos enantiómeros interage de diferentes maneiras com outros sistemas quirais, como é o caso do (*R*)-limoneno, que apresenta cheiro a limão enquanto que o seu enantiómero (*S*)-limoneno, apresenta cheiro a laranja, figura 1.3. Outro exemplo, a carvona, que atualmente é amplamente usada na indústria de perfumes, existe na forma de dois enantiómeros, o (*R*)-carvona com cheiro a hortelã e o (*S*)-carvona com cheiro a cominhos.

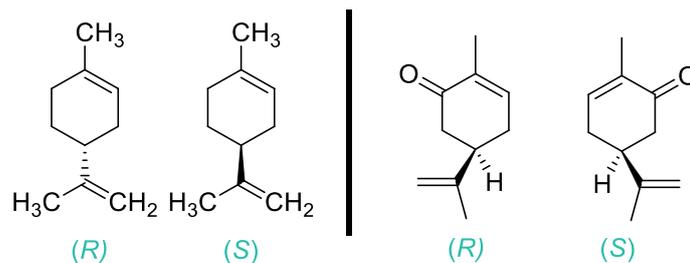


Figura 1.3 Enantiómeros do limoneno e carvona¹⁰

Conseguimos distinguir dois enantiómeros, devido ao facto dos recetores biológicos existentes no nariz serem também quirais. Assim é possível reconhecer os diferentes enantiómeros, dado que interatuam de forma perfeitamente diferente com os recetores. Deste modo, a informação enviada pelo sistema nervoso para o cérebro é também diferente, conseguindo distinguir diferentes cheiros, figura 1.4.¹¹

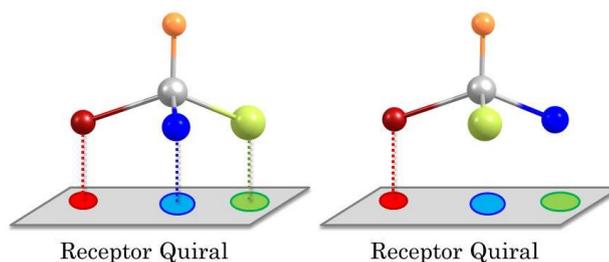


Figura 1.4 Afinidade dos enantiómeros com recetores quirais

Mesmo que as diferenças físicas aparentes entre dois enantiómeros pareçam pequenas, a orientação de um grupo afeta drasticamente as propriedades do composto, tendo assim grandes implicações para o metabolismo humano. O facto de dois enantiómeros poderem apresentar ações diferentes sobre os organismos vivos, leva a que possam apresentar diferentes sabores, odores, toxicidades, etc. Tal enantiodiferenciação é baseada nas diferentes propriedades físicas dos diastereoisómeros formados a partir da interação entre os enantiómeros de um substrato e os recetores biológicos.¹²

Um dos exemplos mais trágicos do efeito da enantiodiferenciação na toxicidade de medicamentos é o da talidomida, dado que isómeros óticos também podem apresentar diferenças na toxicidade. No final dos anos 50, este fármaco foi usado terapêuticamente sob a forma de mistura racémica. Era comercializado não só como sedativo leve, mas também para aliviar os sintomas de náuseas nas mulheres grávidas. O seu uso mostrou provocar mortes fetais, neo-natais e malformações congénitas. Só mais tarde, se descobriu que apenas o enantiómero *R* tinha propriedades sedativas, enquanto que o *S* provocava malformações aos fetos.^{11,13}

Outro exemplo bastante interessante, acerca do efeito da enantiodiferenciação, é o *L-DOPA* (fármaco usado no tratamento da doença de Parkinson) figura 1.5.

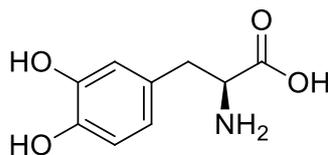


Figura 1.5 Estrutura Química da *L-DOPA*

Neste caso, o princípio ativo é um composto aquiral chamado dopamina, embora este não consiga atravessar a barreira sanguínea do cérebro e assim atingir o local de ação requerido. Existe, portanto, uma enzima a *L-DOPA* descarboxilase que catalisa a descarboxilação da dopamina, e assim a droga é libertada na sua forma ativa. Esta enzima, consegue distinguir os dois enantiómeros e apenas ocorre a descarboxilação do enantiómero *L*. Atualmente sabe-se que a acumulação do enantiómero *D* não metabolizado pode ser extremamente perigoso para o organismo.¹⁴

É, assim, de extrema importância, que a síntese de compostos quirais para aplicação em sistemas biológicos, seja um processo seletivo para que estes sejam obtidos na forma enantiomericamente pura e, desse modo, sejam reconhecidos pelo ambiente quiral dos seres vivos. A FDA (do inglês, Food and Drug Administration) realiza, atualmente, testes biológicos extremamente rigorosos, de

modo a que todos os fármacos sejam preferencialmente produzidos na sua forma enantiomericamente pura e terapêutica. No caso de misturas racémicas é necessário garantir a segurança de dois enantiómeros, e assim, evitar que voltem a ocorrer situações como o caso da talidomida.¹⁵

A síntese de compostos quirais tendo em vista a aplicação em sistemas biológicos, tem sofrido grandes avanços nas últimas décadas. Atualmente, estima-se que na indústria farmacêutica, cerca de 60% dos princípios ativos em uso apresentem quiralidade, dos quais 90% são comercializados sob a forma de misturas racémicas. A administração destes racematos, pode culminar em três situações diferentes: pode acontecer que um dos enantiómeros contrarie o efeito do outro; ambos os enantiómeros serem ativos para o organismo; ou ainda, um deles ser ativo, e o outro, ser tóxico ou inócuo. Algumas indústrias têm-se focado no desenvolvimento de métodos de controlo estereoquímico, destacando-se a manufatura de fármacos, fitofármacos, aromas, estimulantes, drogas, etc. Esta alteração nas formas de síntese, resultou numa maior procura e melhoria da produção, redução de custos, comercialização de substâncias puras e, por conseguinte, mais eficazes para os sistemas biológicos. Existem diversos métodos para se obter compostos enantiomericamente puros, nomeadamente a resolução de misturas racémicas, a modificação de materiais naturais, a transformação biológica e a catálise assimétrica, esquema 1.1.¹⁶



Esquema 1.1

1.3. Síntese assimétrica

Nas últimas décadas, a quiralidade tem sido tema central em congressos da indústria química em geral, farmacêutica e fitoquímica, dado que existe uma procura crescente de substâncias enantiomericamente puras produzidas industrialmente, na tentativa de reduzir custos e, de diminuir os efeitos adversos para os seres vivos da utilização de misturas racêmicas.^{7,16} A produção de novas moléculas, que contribuam para a melhoria da qualidade de vida da sociedade, seja através de princípios ativos para a indústria farmacêutica, ou de aromas e fragâncias para a indústria de perfumes ou mesmo produtos para a agroquímica, estão dependentes na maioria dos casos da produção industrial de produtos enantiomericamente puros.

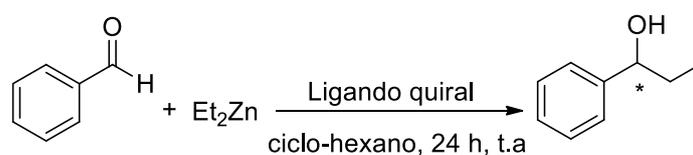
Em 2001, a academia Real de Ciências da Suécia atribuiu aos químicos, William S. Knowles, K. Barry Sharpless e Ryoji Noyori, o *Prémio Nobel da Química* pelo grande avanço científico que proporcionaram à síntese assimétrica. Desde então, o interesse nesta área aumentou consideravelmente, e diversos catalisadores têm sido desenvolvidos para este tipo de reações.¹⁷

Dado a grande procura de produtos quirais, o desenvolvimento de processos de síntese assimétrica cada vez mais eficientes para a obtenção de produtos estereosseletivos, é de grande interesse. Atualmente, existem diversos métodos eficazes para essa finalidade, entre os quais se destacam, as reações de catálise assimétrica, devido à sua economia quiral e ambiental.¹⁸

A síntese assimétrica, tem por objetivo a obtenção de substâncias enantiomericamente puras através da síntese de apenas um dos estereoisómeros. A síntese assimétrica é então um processo que converte um composto de partida aquiral num produto quiral, num meio quiral. É definido pela IUPAC (do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry*) como uma reação química, onde um ou mais novos elementos de quiralidade são formados numa molécula de substrato por indução assimétrica, na qual se produz compostos estereoisoméricos (enantiómeros ou diastereoisómeros) em quantidades diferentes. A grande vantagem da síntese catalítica assimétrica, reside no facto de serem apenas

necessárias pequenas quantidades de um catalisador para gerar grandes quantidades de produtos quirais.¹²

As reações de catálise enantiosseletiva, constituem atualmente uma ferramenta importantíssima na síntese de moléculas quirais. Por exemplo, a alquilação de aldeídos com dietilzinco, permite a síntese de álcoois secundários quirais, compostos de grande importância na preparação de fármacos, produtos agrícolas, perfumes, entre muitos outros, esquema 1.2.¹⁹



Esquema 1.2

A maioria das reações de obtenção de compostos quirais, têm por base a preparação de misturas racêmicas e sua posterior resolução, utilizando compostos quirais. Nestas reações, normalmente metade do produto é desaproveitado, porque apenas um dos enantiômeros sintetizados é útil.²⁰

Atualmente, podemos obter compostos enantiomericamente puros por vários processos distintos, como consta na tabela 1.1.^{6,14}

Tabela 1.1 Processos de obtenção de compostos enantiomericamente puros

Reação controlada pelo substrato	$S^* \xrightarrow{R} P^*$
Reação controlada por um auxiliar quiral	$S + A^* \xrightarrow{R} S - A^* \xrightarrow{R} P^* + A$
Reação controlada pelo reagente	$S \xrightarrow{R^*} P^*$
Reação controlada por um catalisador quiral	$S + R \xrightarrow{\text{Cat.}^*} P^*$

Os processos em que a indução de quiralidade, é introduzida no produto devido à reação com um substrato quiral, ou com um auxiliar quiral que lhe é acoplado, são designados por métodos de síntese assimétrica de primeira e segunda geração. No caso do de primeira geração, em que a quiralidade é controlada pelo substrato, a formação de um novo centro quiral é induzida através de uma reação diastereosseletiva que ocorre entre o substrato quiral e o reagente aquiral. No processo de segunda geração, a quiralidade é controlada por um auxiliar, sendo a reação muito semelhante ao de primeira geração, embora o auxiliar tenha de ser removido após induzir quiralidade no produto final. Num processo de terceira geração, o controlo é feito pelo reagente e, neste caso, um substrato aquiral através da reação com um reagente quiral é convertido num produto quiral.

A grande desvantagem destes três métodos de obtenção de produtos enantiomericamente puros, é o facto de exigirem quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros, pelo que, nos últimos anos a investigação nesta área usando catalisadores quirais sofreu grandes desenvolvimentos. Nos processos de quarta geração, um substrato proquiral é convertido num produto quiral através de um reagente, na presença de um catalisador quiral, figura 1.6.^{14,21}

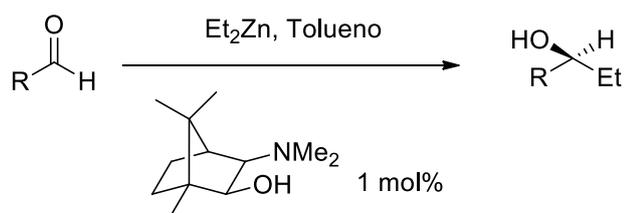


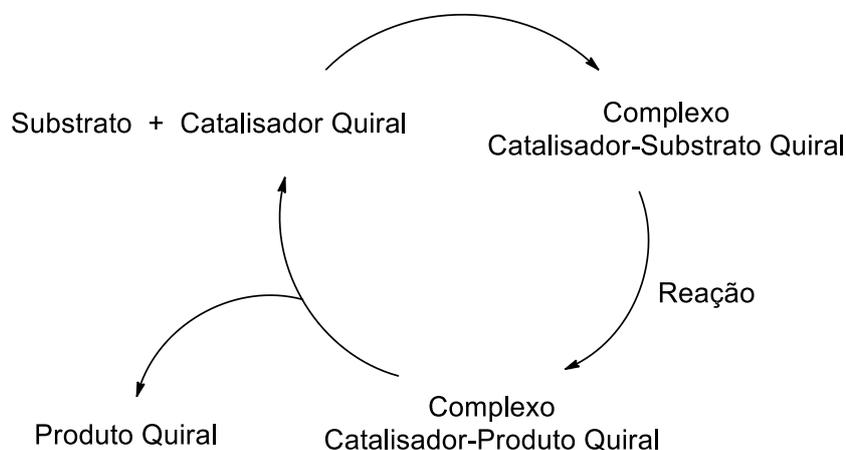
Figura 1.6 Síntese Assimétrica via catalisador quiral

A síntese assimétrica catalítica, com metais de transição, é um dos processos mais importantes para a produção de compostos quirais. Existem várias reações de síntese assimétrica catalisadas por complexos organometálicos, em que o metal usado deve ser o que origina complexos que apresentem conversões mais elevadas e melhor indução da quiralidade. A natureza do ligando e a sua interação

com os outros componentes da reação, afetam sempre a seletividade e a velocidade da reação por eles catalisada.

Um substrato proquiral pode ser diretamente convertido num produto quiral, através da utilização de um reagente quiral ou na presença de um catalisador quiral. Estes catalisadores, podem ser divididos em duas classes: sintéticos (geralmente organometálicos) e naturais (enzimas).²²

De um modo geral, podemos definir o mecanismo de uma síntese assimétrica utilizando um catalisador quiral de acordo com o esquema 1.3. Atualmente, a síntese assimétrica envolve a geração de um novo centro quiral num substrato sob a influência de um catalisador quiral. Neste processo de síntese, é possível regenerar o catalisador quiral e simultaneamente recolher o produto quiral da reação, iniciando assim um novo ciclo catalítico. Os catalisadores usados nas reações de síntese assimétrica, passam por uma escolha criteriosa tendo em conta alguns fatores como: a geometria de coordenação, a acidez do metal, a capacidade de transferência de eletrões, os estados de oxidação, entre outros.²⁰



Esquema 1.3

No trabalho que deu origem a esta dissertação, pretende-se desenvolver vários tipos de catalisadores quirais para serem utilizados em reações de síntese assimétrica. Foram sintetizados ligandos derivados da L-cisteína, do ácido (1*R*,3*S*)-canfórico e do ácido canforsulfónico sendo posteriormente utilizados em reações

de alquilação enantiosseletiva de aldeídos e em reações de Henry. Assim, apenas estes dois tipos de reações de síntese assimétrica serão discutidos nos tópicos seguintes.

1.4. Álcoois quirais – importância e aplicações

A alquilação enantiosseletiva de aldeídos e as reações de Henry, são dois processos de síntese assimétrica amplamente usados na obtenção de álcoois secundários quirais.

Se fosse perguntado a um químico orgânico, que tipo de compostos alifáticos gostaria de ter para prosseguir com o seu trabalho, quase de certeza que escolheria um álcool. A partir dos álcoois, podemos preparar praticamente todas as espécies de compostos orgânicos conhecidos, alcenos, haletos de alquila, aldeídos, cetonas, ésteres, ácidos, éteres e muitos outros. Os álcoois, para além de serem excelentes precursores para síntese de diversos compostos, podem também ser utilizados como solventes em várias reações orgânicas.⁵

Na figura 1.7, são apresentados alguns álcoois secundários quirais com grande importância industrial. Por exemplo, alguns terpenos incluem na sua estrutura álcoois secundários quirais e são compostos muito utilizados em perfumaria e nas indústrias alimentar e farmacêutica.²³

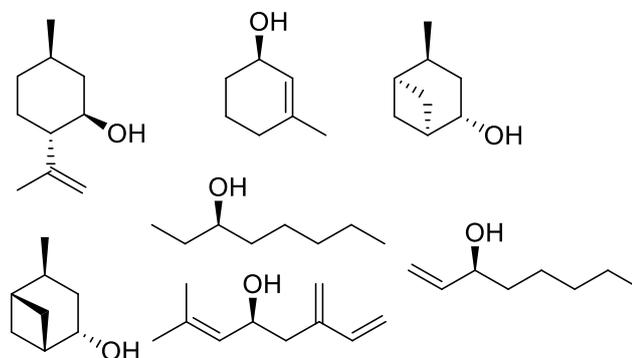


Figura 1.7 Álcoois quirais

Como referido anteriormente, os álcoois quirais, são precursores importantes, que podem servir como intermediários ou como blocos de construção quiral na síntese de diversos compostos quirais de elevada importância biológica, figura 1.8.²³

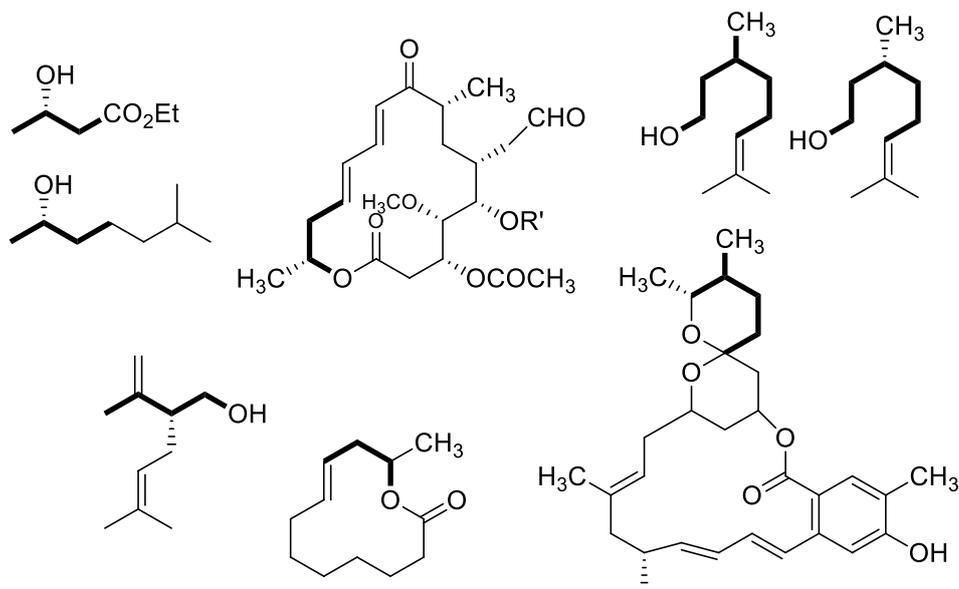


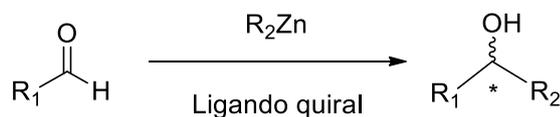
Figura 1.8 Compostos obtidos a partir de álcoois quirais

Tornou-se assim de crucial importância desenvolver e melhorar os processos de obtenção de álcoois quirais. Dado o interesse neste tipo de compostos, este trabalho focou-se em dois processos catalíticos de obtenção de álcoois secundários quirais que serão abordados seguidamente.

1.5. Alquilação enantiosseletiva de aldeídos

Como referido anteriormente, os álcoois secundários quirais são uma classe de compostos extremamente úteis. Dada a sua grande procura, têm surgido nos últimos anos, novos métodos de obtenção desta classe de compostos, cada vez mais eficientes e versáteis.

A alquilação enantiosseletiva de aldeídos com reagentes organometálicos, na presença de ligandos quirais, é um dos métodos de obtenção de álcoois secundários quirais mais eficazes que atualmente se utilizam na química orgânica, esquema 1.4.



Esquema 1.4

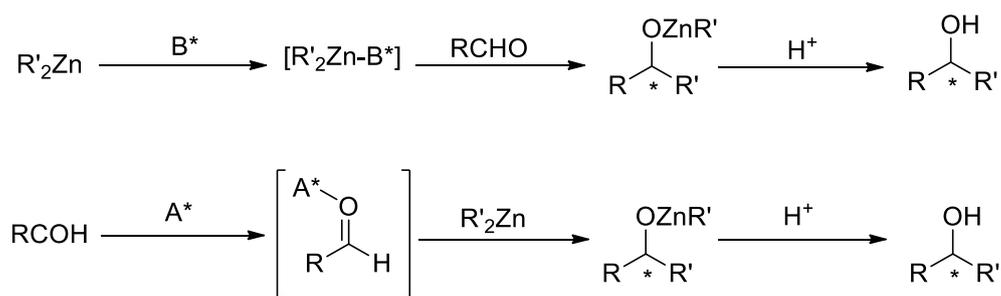
Este tipo de reação, tem a vantagem de promover o aumento da cadeia carbonada e ao mesmo tempo criar um novo centro quiral. Os álcoois secundários quirais, são componentes de vários outros compostos quirais, sendo também precursores na síntese de outros produtos quirais. Vários reagentes organometálicos têm sido utilizados para a síntese destes álcoois, nomeadamente, organolítios e organozincos. Enquanto os primeiros reagem diretamente com os aldeídos, originando produtos racêmicos, pelo que necessitam de quantidades elevadas de ligando para que se obtenham elevadas enantiosseletividades, os segundos são praticamente inertes. Assim, estes últimos requerem a presença de aditivos para serem ativados, pelo que a utilização de ligandos quirais, permite obter produtos com elevada estereosseletividade.²⁴ Trabalhos pioneiros realizados por Oguni, Noyori e Soai, envolveram a adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos utilizando vários tipos de ligandos.^{25,26}

Foi em 1976, quando Mukaiyama *et al.*²⁷ estudavam um sal de lítio de um aminoálcool quiral, derivado da (*S*)-prolina, como ligando na adição assimétrica de organometálicos a aldeídos, que surgiram os primeiros relatos de reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, com ee (excesso enantiomérico) superior a 90%. O (*S*)-1-fenilpentanol com ee de 95%, e o (*R*)-1-fenilpropanol com ee de 92%, foram obtidos através da adição enantiosseletiva de butillítio e dietilmagnésio ao benzaldeído, respetivamente. Anos mais tarde, foram também publicados outros trabalhos com ee bastante elevado, utilizando reagentes de Grignard, de alquil-lítio e de alquil-titânio nas reações de alquilação de aldeídos.²⁸

A adição assimétrica de compostos de dialquilzinc a aldeídos, é, hoje em dia, um dos métodos mais importantes para obter álcoois secundários opticamente ativos, pois estes são fragmentos estruturais de elevada importância em produtos naturais e compostos farmacêuticos. Os β -aminoálcoois, são uma classe privilegiada de ligandos que tem sido muito utilizada em reações de alquilação, devido à sua fácil disponibilidade e condições de síntese simples. Átomos doadores de elétrons pertencentes ao ligando quiral, como por exemplo o oxigénio e o azoto, são capazes de coordenar com os reagentes organometálicos de zinco, dando origem a complexos eficientes em diferenciar as faces enantiotópicas dos aldeídos. Os ligandos quirais usados nas reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, permitem controlar a estereoquímica e também ativar os reagentes de zinco.²⁹

1.5.1. Mecanismos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos

O mecanismo numa reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com reagentes organometálicos de zinco, difere consoante as espécies que catalisam as reações, podendo estas ser promovidas por um ácido de Lewis (A^*) ou por um base de Lewis (B^*), esquema 1.5.



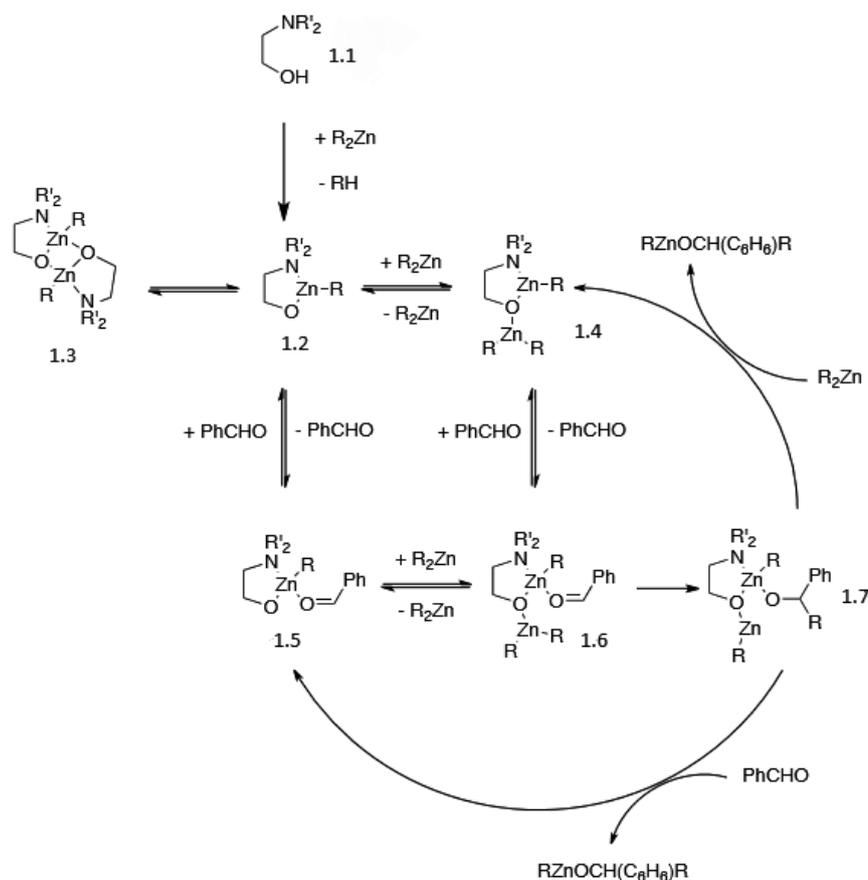
Esquema 1.5

Quando é promovida por uma base de Lewis, comum a ligandos que possuem átomos como o azoto, enxofre e oxigénio, numa primeira etapa ocorre a ativação do organometálico de zinco, através da coordenação do ligando ao zinco, alterando assim a sua geometria e tornando-o mais reativo. No segundo caso, quando a

reação é promovida por um ácido de Lewis, o ácido irá aumentar a eletrofilicidade do carbono carbonílico, facilitando o ataque do grupo alquilo (dialquilzinco), e promovendo desta forma a formação de um álcool secundário quiral.^{22,30}

Todos os catalisadores usados no decorrer deste trabalho, são do tipo bases de Lewis, sendo aqueles que ao longo dos últimos anos têm sido mais estudados neste tipo de reação.^{19,31–35} Os β -aminoálcoois foram os primeiros ligandos a serem testados com sucesso, em reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco, e, por conseguinte, inúmeras publicações referem vários aspectos mecanísticos desta reação.

Em 1995, Noyori *et al.*³³, após realizarem vários estudos de alquilação do benzaldeído, com um β -aminoálcool quiral, afirmaram que a estereoquímica do álcool quiral é determinada por efeitos estéreos e eletrônicos do ligando, no estado de transição. Verificaram ainda, que a reação só ocorria quando a relação entre o dialquilzinco e o ligando quiral era superior a 1, indicando o envolvimento de dois átomos de zinco por cada átomo de aldeído. Estas observações permitiram-lhes chegar a uma proposta mecanística, que se encontra ilustrado no esquema 1.6.



Esquema 1.6

Inicialmente ocorre a coordenação entre **1.1** e ZnR_2 , resultando na formação de um alcóxido de zinco. Neste caso, na espécie **1.1**, o zinco funciona como um ácido de Lewis e o oxigênio como base, levando à formação da espécie **1.4** e **1.5**, após reação com benzaldeído ou dialquilzinco, respectivamente. A espécie **1.5**, pode reagir com o dialquilzinco, formando a espécie **1.6**, um complexo dinuclear que pode ser também gerado através da coordenação do aldeído a **1.4**. Todos os intermediários encontram-se em equilíbrio, quando em solução, e a formação da espécie **1.6**, a partir de **1.5** e **1.4**, possibilita a obtenção da espécie **1.7**, pela transferência de um grupo alquilo para o aldeído. Esta espécie é estável, e é possível convertê-la no alcóxido do produto e nos precursores catalíticos **1.5** e **1.4**.

Estudos teóricos efetuados por Noyori *et al.*, utilizando dimetilzinco, formaldeído e 2-aminoetanol, mostraram a possibilidade de formação de vários estados de transição, figura 1.9, cujas estabilidades dependem das propriedades

eletrônicas e do impedimento estereoquímico do ligando, concluindo assim, que a estereoquímica e a enantiosseletividade da reação serão afetadas pelo ligando utilizado para promover a reação de alquilação.³³

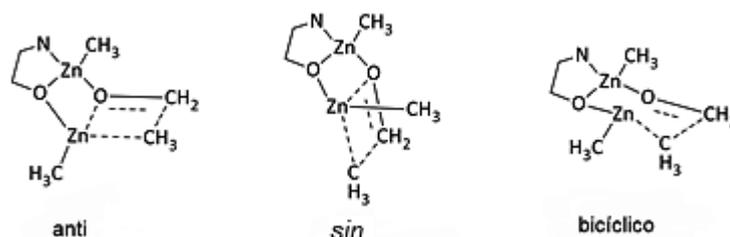


Figura 1.9 Estados de transição propostos por Noyori et al.

A transformação da espécie **1.6** na **1.7**, é, portanto, o passo limitante da reação e é aquele que determina a estereosseletividade de todo o processo catalítico. Nesta situação, o aldeído pode coordenar com o organometálico de zinco pela face *Si* ou *Re*, levando a que o ataque intramolecular possa ocorrer segundo quatro estados de transição diastereoisoméricos, figura 1.10, em que os estados de transição *anti* são os mais estáveis do que os *sin*.³⁶

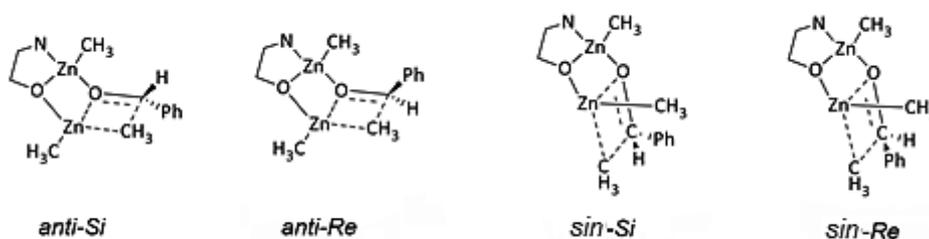


Figura 1.10 Estados de transição para a alquilação do benzaldeído.

1.5.2. Ligandos usados em alquilação enantiosseletiva de aldeídos

São vários os fatores que influenciam os resultados das reações de catálise assimétrica, incluindo as características estruturais do ligando, que podem condicionar quer a conversão quer o ee da reação. Por norma, os ligandos que apresentam estruturas mais rígidas induzem quiralidade com maior facilidade nos produtos obtidos, especialmente se na sua estrutura apresentarem átomos dadores de eletrões que catalisam as reações de catálise assimétrica, obtendo-se assim produtos com maiores ee.²¹

Oguni, Omi *et al.*³⁷, foram os primeiros cientistas, em 1984, a efetuar a reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinc, na presença de uma pequena quantidade de ligando quiral, o (S)-leucinol. Esta reação apresentou um ee de 49%.

Após uma breve análise da literatura^{32,34,38–40}, concluímos que para ligandos do tipo β -aminoálcool os substituintes no carbono ligado ao oxigénio, exibem um papel mais relevante na indução de quiralidade nos aldeídos, do que os substituintes no carbono ligado ao azoto. Isto deve-se ao facto de os substituintes em C(O) se encontrarem mais próximos do local de transferência do grupo alquila.

Embora ao longo de vários anos, a investigação nesta área tenha permitido o desenvolvimento de novos catalisadores e ligandos quirais eficientes nas reações de catálise assimétrica, a investigação neste tema continua bastante atual. Alguns exemplos recentes de ligandos quirais, que obtiveram bons ee desenvolvidos no grupo de investigação de química orgânica da Universidade de Coimbra, encontram-se descritos de seguida.

Em 2015, Murtinho *et al.*³⁴, no seguimento de estudos de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinc, usando o (+)-ácido canfórico³⁵, publicaram um trabalho onde desenvolveram vários ligandos quirais derivados do ácido canfórico, tendo-se observado que o ligando apresentado na figura 1.11, apresentava os melhores resultados.

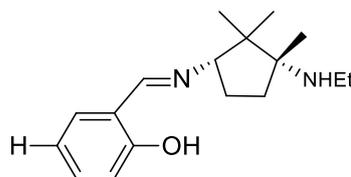


Figura 1.11 Ligando derivado do ácido canfórico.

Para estes ligandos, utilizando benzaldeído como substrato e dietilzinco como reagente, observou-se uma conversão superior a 99%, uma percentagem de produto quiral de 99% e um ee de 92%, com 15 mol% de ligando, em ciclo-hexano à temperatura ambiente, durante 24 horas. Foram ainda testados diferentes substratos nesta reação, cujos resultados se apresentam na tabela 1.2. Com a utilização de diversos substratos, as conversões foram bastante elevadas, superiores a 97%, e os ee entre 72-97%.

Tabela 1.2 Resultados obtidos com diferentes substratos

Aldeído	Conversão (%)	ee (%)
<i>o</i>-metilbenzaldeído	>99	88 (S)
<i>m</i>-metilbenzaldeído	>99	96 (S)
<i>p</i>-metilbenzaldeído	>99	93 (S)
<i>m</i>-anisaldeído	>99	97 (S)
<i>o</i>-clorobenzaldeído	>99	75 (S)
<i>p</i>-clorobenzaldeído	>99	78 (S)
1-naftaldeído	98	72 (S)
2-naftaldeído	97	74 (S)

Em 2016, Serra *et al.*³⁸, desenvolveram vários ligandos derivados de dois aminoácidos de origem natural, figura 1.12, a L-cisteína e a D-penicilamina. Alguns ligandos derivados destes mesmos aminoácidos já tinham sido estudados na reação de alquilação enantiossletiva de aldeídos, por outros autores com excelentes ee.⁴¹ Através deste estudo, foi possível analisar o efeito da presença de centros quirais opostos dos aminoácidos, e os efeitos estereoquímicos na seletividade da reação de alquilação.

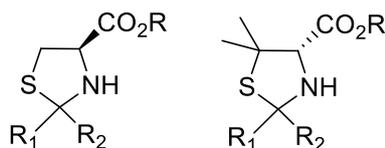


Figura 1.12 Estrutura química dos ligandos derivados da L-cisteína e da D-penicilamina

A L-cisteína apresenta um centro quiral com configuração absoluta (*R*), enquanto que a D-penicilamina apresenta uma configuração (*S*), permitindo obter álcoois quirais com configurações (*S*) e (*R*), respetivamente. No trabalho desenvolvido, concluíram que usando um ligando derivado da D-penicilamina, com diferentes grupos na posição C2, conseguiam obter conversões entre 92-99% e ee entre 11-87% do enantiómero (*R*) enquanto que usando ligandos derivado da L-cisteína com diferentes grupos na posição C2, obtinham conversões entre 91-93% e ee até 89% do enantiómero (*S*). O ligando usado neste estudo que apresenta melhores resultados, foi ainda testado com diferentes substratos, tendo-se obtido conversões superiores a 99% para todos os aldeídos exceto o *p*-anisaldeído e ee entre 86-99%, tabela 1.3.

Tabela 1.3 Resultados obtidos com diferentes substratos

Aldeído	Conversão (%)	ee (%)
benzaldeído	>99	95 (<i>R</i>)
<i>o</i> -metilbenzaldeído	>99	89 (<i>R</i>)
<i>p</i> -metilbenzaldeído	>99	95 (<i>R</i>)
<i>o</i> -anisaldeído	>99	98 (<i>R</i>)
<i>m</i> -anisaldeído	>99	>99 (<i>R</i>)
<i>p</i> -anisaldeído	97	>99 (<i>R</i>)
<i>o</i> -clorobenzaldeído	>99	86 (<i>R</i>)
<i>p</i> -clorobenzaldeído	>99	91 (<i>R</i>)
1-naftaldeído	99	97 (<i>R</i>)

Em 2017, Serra *et al.*³², desenvolveram uma série de novos ligandos quirais derivados do (+)-ácido canfórico, que foram testados na reação de alquilação

enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco. Nesta reação foram obtidas, conversões entre 88-99% e bons *er* para os ligandos sintetizados. Foi ainda estudado o melhor ligando, figura 1.13, em diferentes condições de reação (tempo e porcentagem de ligando), concluindo-se que ao fim de duas horas e com apenas 5 mol% de ligando obtém-se uma conversão 99% e um *er* de 86:14 (*R:S*) em ciclohexano.

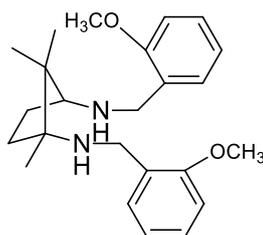


Figura 1.13 Ligando usado por Serra et al.

Neste estudo, foram ainda utilizados outros aldeídos como substratos, tendo-se obtido um *er* de 93,5:6,5 (*R:S*), usando o *m*-metoxibenzaldeído como substrato, tabela 1.4.

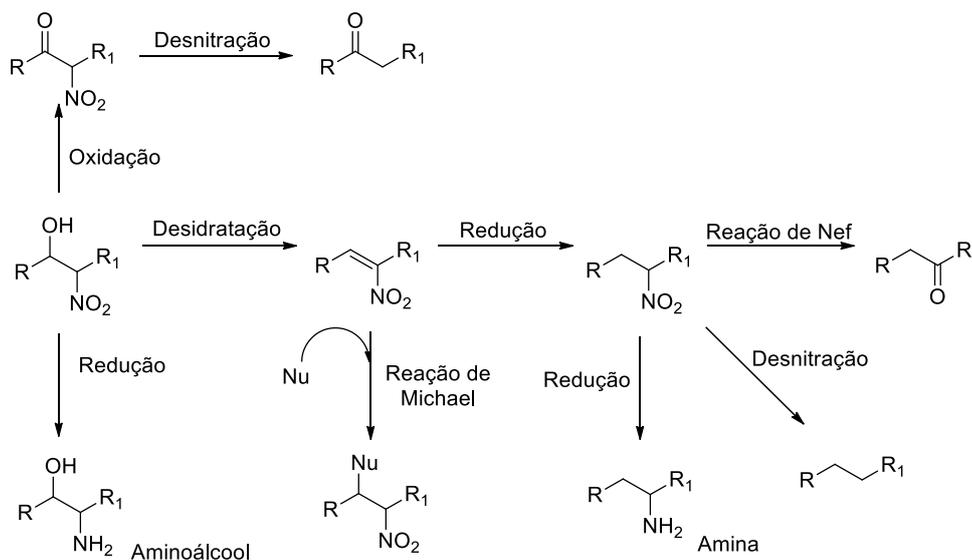
Tabela 1.4 Resultados obtidos com diferentes substratos

Aldeído	Conversão (%)	<i>er</i> (<i>R:S</i>)
<i>o</i>-metoxibenzaldeído	>99	91,5:8,5
<i>m</i>-metoxibenzaldeído	>99	93,5:6,5
<i>p</i>-metoxibenzaldeído	89	84,5:15,5
<i>o</i>-clorobenzaldeído	>99	85:15
<i>p</i>-clorobenzaldeído	>99	84,5:15,5
1-naftaldeído	>99	90,5:9,5
<i>o</i>-metilbenzaldeído	>99	84,5:15,5
cinamaldeído	>99	78:22

1.6. Reações assimétricas de Henry

Os primeiros relatos de reações assimétricas de Henry datam de 1895, e desde então, têm sido amplamente utilizadas. Esta reação, também chamada de nitroaldólica, é uma reação de formação de ligações C-C, sendo facilmente reconhecida como uma das reações clássicas da síntese orgânica.⁴² É uma reação de acoplamento do nucleófilo, um nitroalcano, com um eletrófilo, um composto de carbonilo. A transformação global, permite a formação de novas ligações C-C, concomitante com a formação de um novo grupo funcional, um β -nitroálcool quiral.⁴³

Os nitroálcoois obtidos nas reações de Henry, podem ser convertidos num grande número de grupos funcionais importantes para a química orgânica, tal como descrito no esquema 1.7.^{44,45}



Esquema 1.7

Uma das principais características das reações de Henry, e que as torna ecologicamente sustentáveis, resulta do facto de uma pequena quantidade catalítica de base conseguir promover a reação. Podem ser utilizadas uma grande variedade de bases, que vão desde as bases iónicas como hidróxidos de metais alcalinos, alcóxidos, carbonatos, fontes de anião fluoreto ou bases não iónicas

como aminas orgânicas.⁴⁶ É ainda possível, a utilização de ácidos de Lewis para catalisar este tipo de reações, ativando os compostos carbonílicos sob condições ácidas suaves.⁴⁴

Nos últimos anos, o interesse nas reações assimétricas de Henry, esquema 1.8, tem aumentado consideravelmente e, por conseguinte, vários catalisadores metálicos e não metálicos têm sido desenvolvidos para estas reações. Quando o eletrófilo é uma imina, em vez de um composto de carbonilo, é designada por reação de aza-Henry ou de nitro-Mannich.⁴⁷

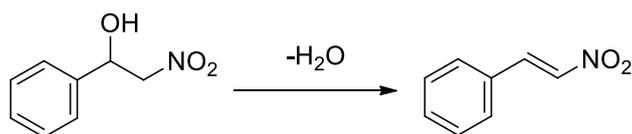


Esquema 1.8

A primeira reação assimétrica de Henry, foi publicada por Sasai *et al.*⁴⁴, em 1992. Estes autores descrevem a reação entre o nitrometano e vários aldeídos, na presença de um ligando quiral, originando β-nitroálcoois quirais com *ee* até 90%. Dependendo do substrato usado nas reações, podem ser gerados um ou mais centros estereogénicos, caso sejam gerados dois estes apresentam configurações *anti* ou *sin*.

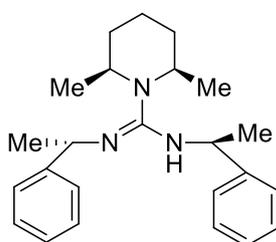
Tal como as reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, as reações assimétricas de Henry, apresentam-se atualmente como uma ferramenta importantíssima na síntese de precursores de compostos farmacologicamente ativos. A transformação de β-nitroálcoois em β-aminoálcoois, α-nitrocetonas, nitroalquenos e ácidos α-hidroxicarboxílicos é de grande interesse do ponto de vista sintético. Esta reação, pode ser efetuada em várias condições diferentes e utilizando diversos sistemas catalíticos favorecendo à partida a enantiosseletividade do produto.⁴⁸

Uma outra característica importante desta reação é a seletividade durante o processo de síntese, uma vez que pode ocorrer a eliminação de uma molécula de água, formando um nitroalceno em vez do β-nitroálcool quiral, esquema 1.9.

**Esquema 1.9**

Assim como todas as outras reações de catálise assimétrica, também as reações de Henry podem ser efetuadas com recurso a três tipos de catalisadores quirais que incluem biocatalisadores, organocatalisadores e complexos metálicos, sendo estes últimos os mais utilizados para a obtenção de nitroálcoois opticamente puros. É possível controlar a estereoquímica das transformações assimétricas através da utilização de complexos metálicos resultantes da reação de espécies metálicas com diferentes ligandos quirais. Atualmente, a utilização destes catalisadores são um dos métodos mais frequentemente utilizados para induzir a enantiodiferenciação ou diastereoseletividade nas reações de Henry.⁴³

Nas reações de Henry, os complexos metálicos mais usados como catalisadores, incluem complexos de metais alcalinos, complexos de metais de transição e complexos de terras raras. Os complexos de metais de transição destacam-se devido ao facto de proporcionarem uma elevada seletividade, e ainda por serem mais económicos e versáteis. A primeira reação nitroaldólica assimétrica catalisada por metais de terras raras, data de 1994, onde foi usada uma tetrametilguanidina, figura 1.14, como catalisador na reação de Henry entre o benzaldeído e o nitrometano.⁴⁹

**Figura 1.14** Estrutura da tetrametilguanidina.

Este tipo de metais, pertencem ao grupo da tabela periódica designado por lantanídeos, sendo definidos pela IUPAC como *rare-earth metal* (REM). São exemplos de metais de terras raras, lantânio (La), lutécio (Lu), hólmio (Ho), térbio (Tb), etc.⁵⁰

Encontram-se na literatura descritos dois métodos para as reações de Henry usando complexos de metais de transição. O mais utilizado envolve a utilização do complexo isolado do metal de transição, enquanto o outro método envolve a utilização do complexo de metal de transição formado *in situ*, a partir de um ligando orgânico quiral e um sal do metal de transição.⁴⁷

De entre os diversos trabalhos publicados após o de Sasai *et al*, aquele que merece maior destaque foi o publicado por Evans *et al.*⁵¹, em 2003. Para Evans e colaboradores, a seletividade da reação de Henry depende maioritariamente do ligando quiral usado e da escolha do metal. Fatores como a base, a temperatura e o solvente apresentam uma menor influência. No trabalho publicado, os autores reportam um novo sistema catalítico para as reações de Henry, onde o catalisador utilizado foi um complexo metálico quiral formado a partir de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ e ligandos quirais do tipo bis(oxazolinas). De entre os ligandos testados, aquele que conduzia a melhores resultados foi o apresentado na figura 1.15, com um ee de 81%, utilizando etanol como solvente.

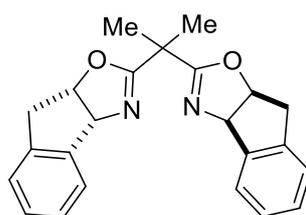
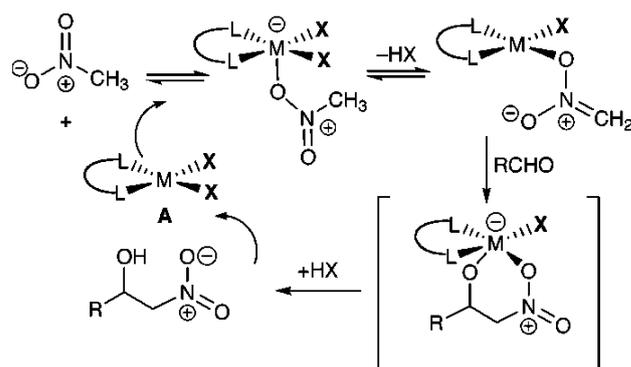


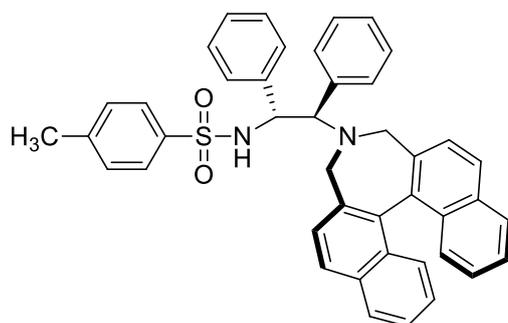
Figura 1.15 Estrutura do ligando quiral usado por Evans *et al.*

De modo a determinar a abrangência da reação, foram ainda testados diversos aldeídos como substratos, obtendo-se conversões que variaram entre os 66% e 95% e ee entre 87% e 94%. O ciclo catalítico proposto por Evans, para a reação de Henry, é apresentado no esquema 1.10.

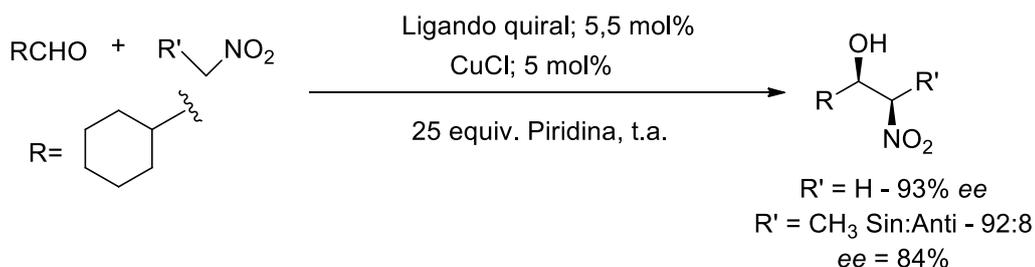


Esquema 1.10

Anos mais tarde, em 2008, Arai *et al.*⁵² publicaram um trabalho onde desenvolveram um ligando, neste caso uma diamina, figura 1.16, que apresentava um grupo sulfonilo, o que aumentaria a acidez do complexo metálico formado, tornando a ativação do aldeído mais eficiente, como proposto por Evans *et al.*⁵¹ Ao longo deste trabalho, foram também testadas várias bases como a trietilamina, DBU, DMAP, DIPEA para averiguar qual a mais eficiente, tendo-se verificado que a base que conduzia a melhores resultados foi a piridina (25 mol%) com 97% de conversão e 67% de ee, após 18 horas de reação.

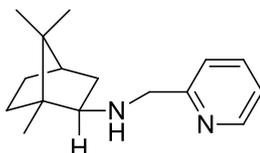
Figura 1.16 Ligando usado por Arai *et al.*

Após a otimização de vários parâmetros de reação, foi estudada a utilização de vários aldeídos como substratos, esquema 1.11.



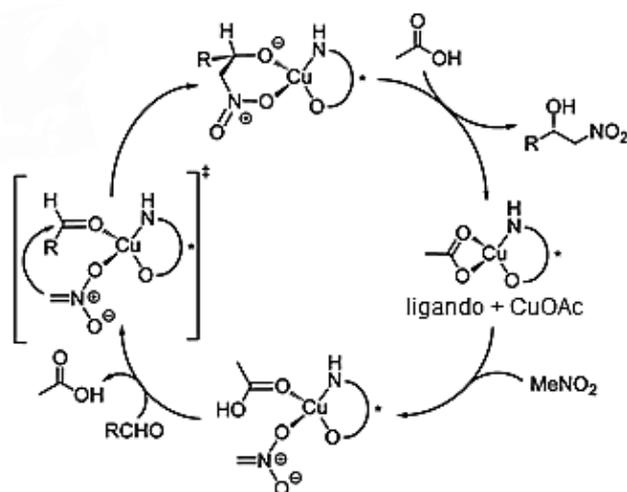
Esquema 1.11

Ainda em 2008, Blay *et al.*⁵³, publicaram um trabalho onde desenvolveram um ligando quiral amino-piridínico, derivado da cânfora, figura 1.17. No trabalho desenvolvido, concluíram que uma grande variedade de aldeídos aromáticos, bem como heteroaromáticos, alifáticos e insaturados reagem com o nitrometano e outros nitroalcanos segundo um processo de reação otimizado. Apenas com 1 equivalente de DIPEA como base, 5 mol% de $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ como metal, e 5 mol% do ligando, obtiveram conversões na ordem dos 99% e ee até 98%. Utilizando como substratos, 2-metoxibenzaldeído e 2-metilbenzaldeído, após 3 e 2 horas de reação, respetivamente, obtiveram-se conversões de 99% e ee de 98%.

Figura 1.17 Ligando usado por Blay *et al.*

Em 2009, Spangler *et al.*⁵⁴, propuseram o ciclo catalítico apresentado no esquema 1.12, para a reação do nitrometano com aldeídos, na presença de $Cu(OAc)_2$ e de um ligando por eles sintetizado, uma bisoxazolidina, figura 1.18. No primeiro passo do ciclo catalítico, ocorre a coordenação do nitrometano ao complexo de cobre e a transferência de um próton do nitrometano para o grupo acetato. No passo seguinte, este grupo é substituído pelo aldeído usado como substrato na reação e o anião nitronato ataca o aldeído pela face *Re*. No *términus* do ciclo catalítico, após a formação da ligação C-C, o produto obtido é libertado

através da protonação pelo ácido acético e o complexo ligando quiral-acetato de cobre é regenerado.⁵⁴



Esquema 1.12

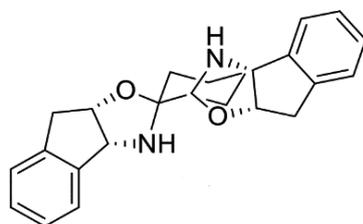


Figura 1.18 Estrutura da bisoxazolidina

Em 2011, Lai *et al.*⁵⁶ desenvolveram vários ligandos derivados da prolina para serem utilizados na reação assimétrica de Henry, usando água como solvente. Neste estudo, utilizando o ligando apresentado na figura 1.19 e acetato de cobre para formar o complexo *in situ*, obtiveram conversões de 51% e ee de 76%.

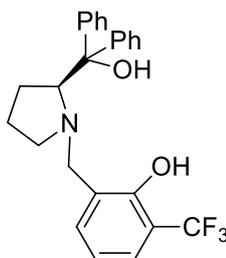
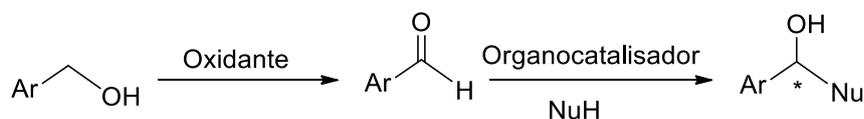


Figura 1.19 ligando usado por Lai et al.

É ainda referido o uso de agentes de transferência de fase de modo a aumentar o ee, tendo-se verificado um aumento mais significativo deste último quando se usou Bu_4NBr como catalisador. Foram também estudados diferentes sais de cobre, de modo a verificar se o contra-íon do cobre teria alguma influência na reação. Os autores obtiveram melhores resultados usando CuBr_2 , com conversões de 61% e ee de 93%.

Recentemente, em outubro de 2017, Juan *et al.*⁵⁷ no seguimento de trabalhos realizados em reações de catálise assimétrica⁵⁸, propuseram uma nova abordagem para as reações assimétricas de Henry. No trabalho desenvolvido, os autores fazem referência ao facto de muitos aldeídos, usados nas reações de Henry, apresentarem alguma acidez que afetará uma pequena parte do catalisador, com consequências a nível da enantiosseletividade e reatividade das reações de catálise assimétrica. Para contornar este problema, Juan *et al.* propõem sintetizar os aldeídos *in situ*, através de uma reação de oxidação dos álcoois, esquema 1.13.



Esquema 1.13

É referido no trabalho publicado que o oxidante mais eficiente é o MnO_2 , não se observando por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão picos característicos de compostos ácidos. O tempo necessário para que ocorra a oxidação completa do álcool depende da sua estrutura, verificando-se que aqueles

que possuem anéis aromáticos necessitam de tempos de reação mais longos. Os resultados obtidos na reação de Henry, com o organocatalisador apresentado na figura 1.20, são bastante promissores, tendo-se obtido ee superiores a 90%. De modo a efetuar uma comparação entre o processo descrito e o tradicional, partindo de aldeídos, foi efetuada a mesma reação, utilizando os dois processos. Observou-se que os valores de ee eram idênticos, mas que eram obtidos melhores valores de conversão quando se efetuava a oxidação.

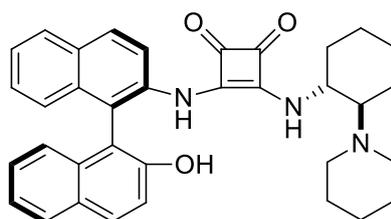


Figura 1.20 Organocatalisador usado por Juan et al.

Apesar das reações assimétricas de Henry terem conhecido ao longo destes anos grandes avanços, quer quanto ao tipo de ligandos desenvolvidos, quer em relação aos complexos usados, a investigação nesta área tem prosseguido com o intuito de desenvolver novos catalisadores economicamente mais acessíveis e uma maior abrangência em termos de substratos.

CAPÍTULO II

SÍNTESE DE LIGANDOS QUIRAIS

2. Síntese de Ligandos Quirais

Este trabalho, teve como principal objetivo a síntese de ligandos quirais, com vista à sua aplicação em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, bem como em reações assimétricas de Henry. Assim, partiu-se de compostos quirais adquiridos na sua forma enantiomericamente pura, sendo-lhes posteriormente introduzidas modificações estruturais adequadas, de modo a serem usados em catálise assimétrica.

No decorrer do trabalho laboratorial, foram sintetizados ligandos quirais derivados dos ácidos canforsulfónico e canfórico e da L-cisteína, pelo que este capítulo se encontra dividido em três secções distintas de acordo com os reagentes de partida.

2.1. Síntese de ligandos derivados do ácido canforsulfónico

O ácido canforsulfónico (figura 2.1), pode ser obtido comercialmente sob a forma de dois estereoisómeros⁵⁹, os ácidos (1*S*)-(+)-10- e (1*R*)-(-)-10-canforsulfónicos, embora possam ser facilmente preparados através da sulfonação da cânfora, com ácido sulfúrico e anidrido acético.⁶⁰

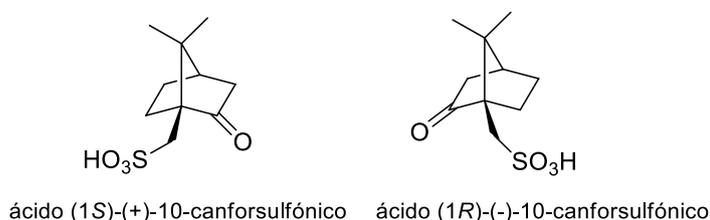
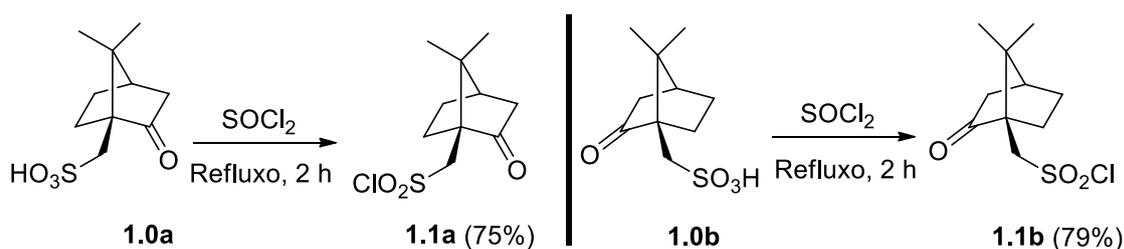


Figura 2.1 Representação das formas estereoisoméricas do ácido canforsulfónico

O ácido canforsulfônico é considerado um ácido forte e à temperatura ambiente encontra-se na forma de um sólido branco, sendo solúvel em água e numa grande variedade de solventes orgânicos. É usado para vários fins, normalmente como catalisador em diversas reações de proteção de grupos funcionais, ciclizações, como auxiliar quiral em reações assimétricas de Diels-Alder e em reações de alquilação de aldeídos.^{61,62} Assim, decidiu-se sintetizar novos ligandos quirais derivados deste ácido de modo a obter ligandos do tipo sulfonamida, hidroxi-sulfonamida, imino-sulfonamida e amino-sulfonamida.

Este trabalho, iniciou-se com a síntese dos cloretos de ácido (**1.0a** e **1.0b**), precursores de todos os ligandos quirais sintetizados ao longo deste subcapítulo. A síntese dos ligandos derivados do ácido canforsulfônico, é efetuada em dois, três ou quatro passos de síntese.

O cloreto de ácido **1.1a**, foi obtido através da reação do ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico **1.0a** em refluxo de cloreto de tionilo durante 2 horas, de acordo com um procedimento publicado.⁶³ O cloreto do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico **1.1b** foi sintetizado de forma análoga. Em ambos os casos, foram obtidos sólidos brancos com rendimentos de 75% e 79%, respetivamente, esquema 2.1. Observou-se que o aumento do tempo da reação, para a síntese do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico, conduzia a menores rendimentos, baixando para 69%.



Esquema 2.1

Após a síntese dos cloretos de ácido, foram preparados diversos ligandos, com diferentes grupos funcionais através de reações de substituição. Utilizando diversas aminas primárias e secundárias, com maior ou menor impedimento estereoquímico, foi possível obter várias sulfonamidas que foram ensaiadas nas reações de catálise assimétrica. É de notar que a utilização de aminas primárias

resulta na obtenção de sulfonamidas secundárias, enquanto que ao utilizar-se aminas secundárias obtém-se sulfonamidas terciárias.

O método de síntese utilizado para todas as sulfonamidas sintetizadas ao longo deste estudo foi idêntico. As reações dos cloretos de ácido com as várias aminas, foram efetuadas à temperatura ambiente, utilizando diclorometano como solvente, na presença de trietilamina. Controlou-se a reação por cromatografia em camada fina e, ao fim de 24 horas, verificou-se que esta se encontrava completa. Numa fase inicial, foram sintetizadas sulfonamidas derivadas do ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico **1.0a**.

Todos as sulfonamidas derivados do ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico, apresentavam impurezas após isolamento, pelo que foram sujeitas a purificação. A sulfonamida **1.2.1a** foi cristalizada em diclorometano/éter etílico, enquanto que a **1.2.2a** foi cristalizada numa mistura de éter etílico/hexano e a sulfonamida **1.2.3a** foi submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente. Os rendimentos obtidos para a síntese destas sulfonamidas encontram-se descritos na tabela 2.1.

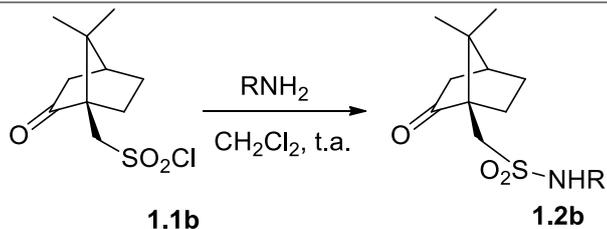
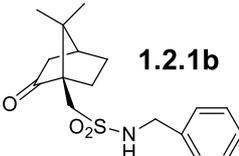
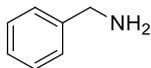
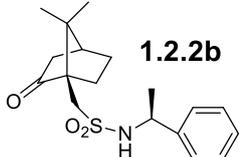
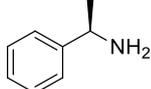
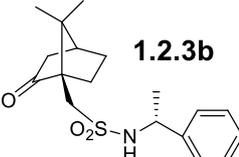
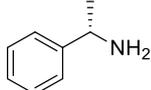
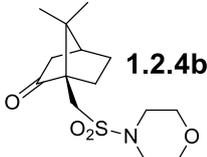
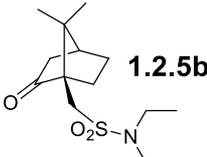
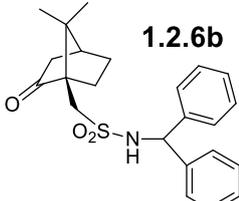
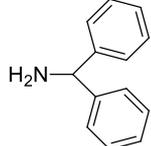
Tabela 2.1 Resultados obtidos na síntese de sulfonamidas derivadas do ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico

Estrutura do Ligando	Amina	Rendimento (%)
1.2.1a		70
1.2.2a		87
1.2.3a		84

Com o objetivo de estudar a influência da configuração do ácido canforsulfônico na indução de quiralidade nos produtos das reações de catálise, foram sintetizadas, de forma análoga, sulfonamidas derivadas do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico **1.0b**.

Na maioria dos casos, foi também necessário purificar os produtos através de cromatografia em coluna de gel de sílica, usando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente. No que diz respeito à sulfonamida **1.2.6b**, foi usada uma proporção de (1:1) do eluente, dado evidenciar melhor separação dos produtos no TLC. A sulfonamida **1.2.1b** foi cristalizada em éter etílico/hexano. Os rendimentos obtidos encontram-se na tabela 2.2.

Tabela 2.2 Resultados obtidos na síntese de sulfonamidas derivadas do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico

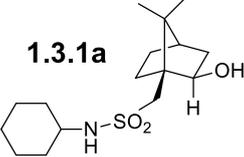
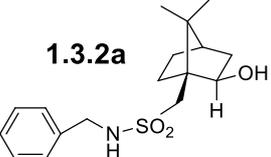
		
Estrutura do Ligando	Amina	Rendimento (%)
 1.2.1b		71
 1.2.2b		80
 1.2.3b		82
 1.2.4b		70
 1.2.5b		81
 1.2.6b		60

Para estudar a influência da presença de grupos hidroxilo no ligando, nas reações de catálise assimétrica, todas as sulfonamidas apresentadas nas tabelas 2.1 e 2.2 foram reduzidas, por reação com boro-hidreto de sódio, numa mistura de THF/PrOH (1:1), como solvente. A adição de boro-hidreto de sódio é feita

lentamente, num banho de gelo, e a evolução da reação foi controlada por TLC. A mistura reage durante uma noite, seguida de isolamento, obtendo-se uma mistura de dois estereoisômeros, o *endo* e o *exo*. Após breve análise da literatura e, tendo em conta resultados anteriores do grupo de investigação de química orgânica⁶⁴, verificou-se que o composto maioritário é o *exo*, tendo-se submetido a mistura reacional a cromatografia em coluna de gel de sílica, para separar os dois produtos.

Os rendimentos obtidos para os compostos derivados do ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico, encontram-se na tabela 2.3, em que o rendimento apresentado é referente aos estereoisômeros *exo*.

Tabela 2.3 Resultados obtidos na redução de sulfonamidas derivadas do ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico

Ligando	Rendimento (%)
 <p>1.3.1a</p>	76
 <p>1.3.2a</p>	70

A sulfonamida **1.2.3a** não foi reduzida, dado ter-se verificado que com esta amina os resultados obtidos na reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos eram pouco promissores, pelo que se optou por não preparar este derivado.

Seguindo um procedimento análogo, reduziram-se também os ligandos derivados do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico. Os rendimentos obtidos encontram-se na tabela 2.4, sendo que os rendimentos apresentados são referentes ao estereoisômero *exo*.

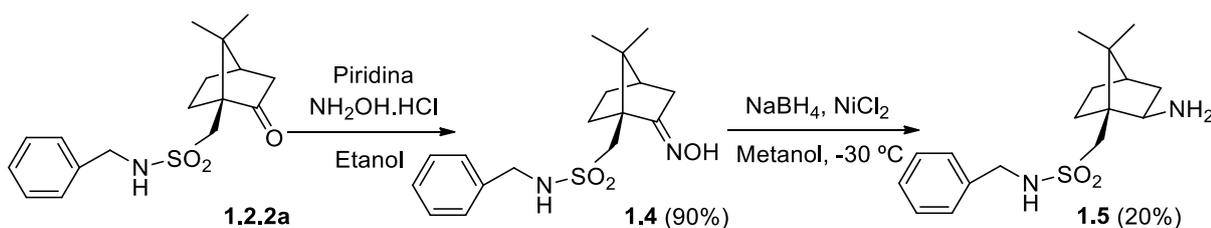
Tabela 2.4 Resultados obtidos na redução de sulfonamidas derivadas do ácido (1R)-(-)-10-canforsulfônico

Ligando	Rendimento (%)
<p style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{THF}/i\text{PrOH (1:1)}]{\text{NaBH}_4}$ </p> <p style="text-align: center;"> 1.2b 1.3b </p>	
<p style="text-align: center;">1.3.1b</p>	57
<p style="text-align: center;">1.3.2b</p>	65
<p style="text-align: center;">1.3.3b</p>	63
<p style="text-align: center;">1.3.4b</p>	55
<p style="text-align: center;">1.3.5b</p>	60
<p style="text-align: center;">1.3.6b</p>	55

Para obtenção da oxima **1.4**, esquema 2.2, seguiu-se um procedimento que consta na literatura.⁶³ Para tal, foi efetuada a reação entre a sulfonamida **1.2.2a**, derivada do ácido (1S)-(+)-10-canforsulfônico, com o hidrocloreto de hidroxilamina,

em piridina e refluxo de etanol. A mistura reacional foi controlada por TLC e ao fim de 24 horas, verificou-se que esta se encontrava completa. Após isolamento, a mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, tendo-se obtido a oxima **1.4**, com um rendimento de 90%.

Por redução da oxima **1.4** obteve-se a amina **1.5**. A redução foi efetuada fazendo reagir a oxima **1.4** com cloreto de níquel e boro-hidreto de sódio, em metanol, a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, esquema 2.2. A reação foi controlada por TLC e ao fim de 3 horas encontrava-se praticamente completa, sendo em seguida a mistura reacional submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica usando clorofórmio/metanol (9:1) como eluente, para purificar o produto. Obteve-se a amina **1.5** com um rendimento de 20%.



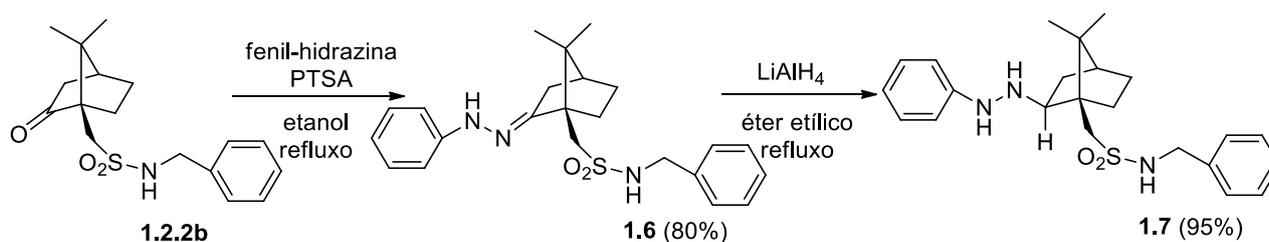
Esquema 2.2

Foram ainda sintetizadas novas imino-sulfonamidas e amino-sulfonamidas, partindo da sulfonamida **1.2.2b**, dado ser aquela que apresentava melhores resultados nas reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco, que serão discutidas no capítulo III. Numa fase inicial, foi ensaiada a reação da fenil-hidrazina com o cloreto de ácido **1.1a**, derivado do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico, com o objetivo de sintetizar a sulfonamida respectiva. Após isolamento, verificou-se por RMN de próton que não se obteve o produto pretendido.

Assim, decidiu-se tentar a síntese de uma imina derivada da sulfonamida **1.2.2b** por reação com a fenil-hidrazina. O método de síntese da imina **1.6**, foi otimizado no decorrer deste trabalho. Numa primeira abordagem, fez-se reagir a sulfonamida **1.2.2b** com fenil-hidrazina, em refluxo de diclorometano, na presença

de uma pequena quantidade de ácido *p*-toluenosulfônico. Embora se tenha observado a formação do produto pretendido, o rendimento da reação foi de 60%, ao fim de 72 horas. Numa segunda abordagem, devido ao elevado impedimento estereoquímico que a molécula apresenta, o que dificulta a reação, foi alterado o solvente, a fim de aumentar a temperatura, com o objetivo de diminuir o tempo de reação e aumentar o rendimento. O solvente utilizado foi etanol, tendo-se verificado que ao fim de 48 horas a reação encontrava-se praticamente completa. Após isolamento foi obtido o produto **1.7**, com um rendimento de 80%, esquema 2.3.

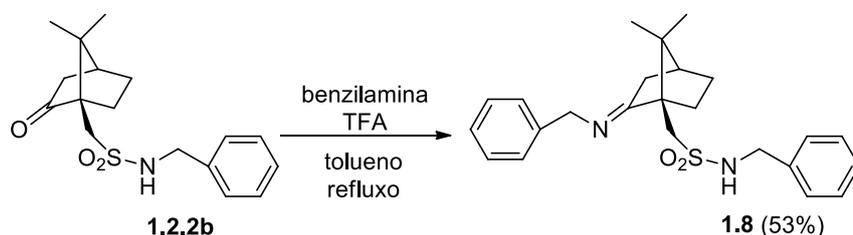
Para reduzir a imina **1.6** à respectiva amina **1.7**, inicialmente tentou-se o mesmo método de síntese utilizado para as sulfonamidas, reação com boro-hidreto de sódio. A mistura reacional foi controlada por cromatografia em camada fina, não evidenciando a presença do produto pretendido. Assim, foi necessário a utilização de um dador de hidretos mais forte, o hidreto de alumínio e lítio. A reação foi efetuada em refluxo de éter etílico, otimizando-se um método de redução de iminas existente na literatura.⁶⁵ Numa primeira tentativa foi efetuado um refluxo de 3 horas em éter etílico, isolou-se a mistura reacional e verificou-se por RMN de próton que não se obteve o produto pretendido. Decidiu-se então aumentar o tempo de reação para 12 horas de refluxo de éter etílico, sendo, deste modo, possível obter o produto pretendido, com um rendimento de 95%, esquema 2.3.



Esquema 2.3

O processo de síntese para obtenção da imina **1.8**, esquema 2.4, foi também otimizado no decorrer do trabalho experimental. Numa primeira tentativa, foi tentada a síntese em micro-ondas, utilizando benzilamina, o composto **1.2.2b** e ácido *p*-toluenosulfônico, como catalisador. Foi utilizada uma potência de 250 W, à temperatura de 150 °C. A mistura reacional foi controlada por cromatografia em

camada fina e, ao fim de 1 hora, não apresentava evidência de formação de produto. Numa segunda tentativa e usando outro procedimento de síntese, fez-se reagir a sulfonamida **1.2.2b**, em refluxo de tolueno seco, com benzilamina e TFA, usando um Dean-Stark para recolher a água que se forma no decorrer da reação. Ao fim de 12 horas foi possível obter o produto pretendido, com um rendimento de 30%. Verificou-se que aumentando o tempo de reação, era possível atingir maiores rendimentos. Para um tempo de reação de 24 horas 41% e de 30 horas 53%. Após isolamento, foi possível obter o produto puro por agitação em éter etílico, durante uma hora.



Esquema 2.4

A redução da imina **1.8** foi também tentada seguindo o protocolo utilizado para a síntese da amina **1.7**. Ao fim de várias tentativas, não nos foi possível afirmar com certeza que obtínhamos a amina correspondente, observando-se na ressonância magnética nuclear de próton a presença de uma mistura de pelo menos dois compostos, provavelmente os estereoisómeros *exo* e *endo*, que não foi possível separar no decorrer deste trabalho laboratorial.

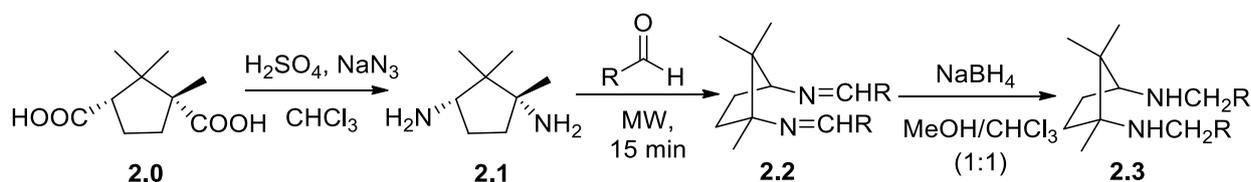
2.2. Síntese de ligandos derivados do ácido (1*R*,3*S*)-canfórico

No grupo de investigação de química orgânica da Universidade de Coimbra, têm sido sintetizados vários ligandos quirais derivados do ácido (1*R*,3*S*)-canfórico para reações de catálise assimétrica, uma vez que este pode ser obtido comercialmente na sua forma enantiomericamente pura e facilmente transformado

noutros compostos quirais, através de sequências sintéticas simples. Estes ligandos quirais, têm sido estudados em reações de redução de cetonas⁶⁶, em silicianações⁶⁷ e alquilações^{32,34,35} enantiosseletivas de aldeídos, com excelentes resultados.

Deste modo, decidimos preparar alguns ligandos quirais anteriormente sintetizados no nosso grupo de investigação⁶⁸, que apresentaram resultados promissores em reações de hidrossilação e alquilação assimétricas de aldeídos, e estudar a sua eficácia em reações assimétricas de Henry.

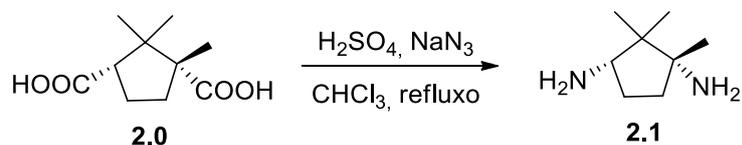
Utilizando a diamina **2.1**, derivada do ácido (1*R*,3*S*)-canfórico **2.0**, sintetizaram-se as diiminas, **2.2**, e as diaminas quirais, **2.3**, esquema 2.5.



Esquema 2.5

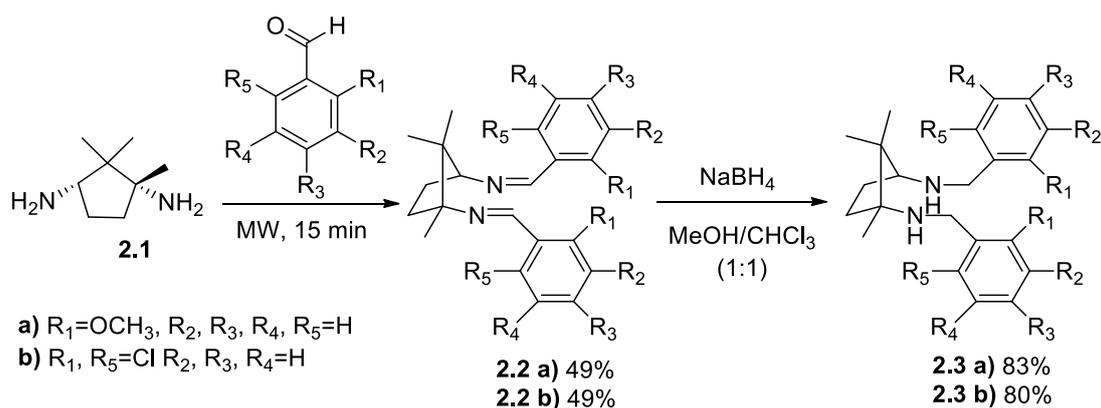
A diamina **2.1**, (1*R*,3*S*)-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, é obtida através da reação do ácido canfórico **2.0** com azida de sódio e ácido sulfúrico, usando clorofórmio como solvente, a uma temperatura de 60-65 °C, comumente conhecida por reação de Schmidt, esquema 2.6.⁶⁸ A reação de Schmidt envolve a adição de ácido hidrazóico a ácidos carboxílicos, aldeídos, cetonas e álcoois. Nesta reação ocorre a formação de um ião acílio, através da eliminação de água, promovendo o ataque do ácido hidrazóico a este ião. De seguida, ocorre um rearranjo, com migração do grupo alquilo do carbono para o azoto e eliminação simultânea de N_2 . Durante o rearranjo, a configuração mantém-se, pelo que a diamina **2.1** apresenta a mesma configuração do ácido de partida. Durante muitos anos, o mecanismo da reação de Schmidt esteve envolvido nalgumas controvérsias, dado que alguns autores referem que primeiro ocorre a eliminação de N_2 com formação de um intermediário, o ião nitreno, e só posteriormente a migração de R. Estudos mais recentes, referem que não ocorre a formação do

nitreno intermediário, e que o mecanismo é concertado. A hidrólise é o último passo do mecanismo, que conduz à formação de aminas.²²



Esquema 2.6

Partindo da diamina **2.1**, foram sintetizados quatro ligandos quirais, descritos no esquema 2.7.



Esquema 2.7

Inicialmente, sintetizaram-se as diiminas **2.2a** e **2.2b**, por irradiação em micro-ondas através de um processo otimizado no nosso grupo de investigação, com rendimento de 49% em ambos os casos. A reação é efetuada utilizando uma potência de 250 W, durante 15 min.⁶⁸ Verificou-se que o processo utilizado é mais eficiente que o convencional (refluxo), pois a síntese com micro-ondas é mais rápida, uma vez que ao fim de 15 min de reação é possível obter o produto pretendido, e, na maioria das vezes, após arrefecimento da solução, o produto cristaliza.

Uma vez sintetizadas as diiminas **2.2a** e **2.2b**, estas foram reduzidas às diaminas correspondentes, **2.3a** e **2.3b**. Para a obtenção das diaminas, procedeu-se à redução das diiminas, utilizando excesso de boro-hidreto de sódio numa mistura de metanol/clorofórmio (1:1). Esta adição foi efetuada num banho de gelo e a reação foi deixada à temperatura ambiente, durante uma noite. Após isolamento, obtiveram-se os compostos **2.3a** e **2.3b** com rendimentos de 83 e 80%, respetivamente.

2.3. Síntese de ligandos derivados da L-cisteína

Na atualidade, a investigação em compostos de base tiazolidina tem tido um grande avanço, não só pela sua importância em síntese química, mas principalmente devido à sua atividade biológica. As tiazolidinas, são compostos orgânicos heterocíclicos que apresentam na sua estrutura um anel saturado de 5 membros. As tiazolidinas quirais podem ser obtidos a partir da L-cisteína (um aminoácido natural), figura 2.2, e contêm um grupo tioéter e um grupo amina nas posições 1 e 3, respetivamente.

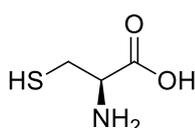
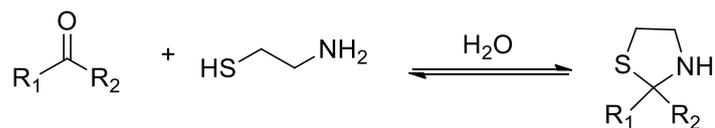


Figura 2.2 Estrutura da L-cisteína

Genericamente, as tiazolidinas podem ser sintetizadas através de uma reação de condensação, entre um β -aminotiol e um aldeído ou cetona. A hidrólise das tiazolidinas, gera o tiol e o aldeído ou cetona a partir do qual foram sintetizadas, esquema 2.8.⁶⁹

**Esquema 2.8**

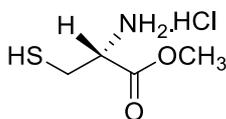
Os seus derivados apresentam melhor atividade do que alguns medicamentos tradicionais, prevendo-se que no futuro sejam incorporadas em diversos tratamentos antifúngicos, anti-inflamatórios, anticancerígenos, anticonvulsivantes e analgésicos. Atualmente, são muito utilizados em medicamentos para a diabetes tipo II, triglicerídeos, tensão arterial e colesterol.^{70,71}

Na área da síntese assimétrica, encontra-se descrita a utilização de tiazolidinas quirais em reações de alquilação^{25,31,72-74}, aldólicas^{75,76}, etc, com resultados bastante promissores. Assim, foram sintetizados alguns ligandos de base tiazolidina para serem ensaiados em reações assimétricas de Henry.

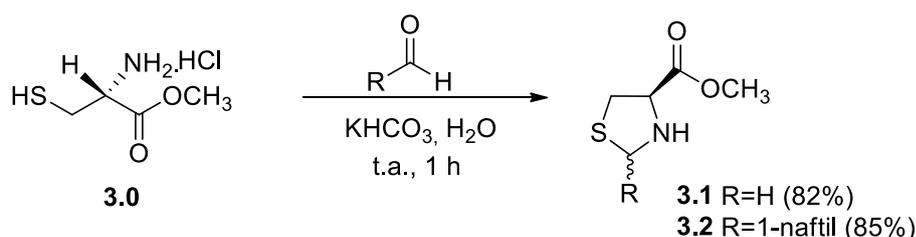
2.3.1 Síntese de tiazolidinas 4-carboxilato de metilo

Em trabalhos anteriores realizados no grupo de investigação de química orgânica, verificou-se que o volume estéreo dos substituintes no carbono C2 da tiazolidina têm uma grande influência na estereosseletividade dos produtos obtidos na reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco.³⁸ Assim, decidiu-se sintetizar algumas tiazolidinas com substituintes nessa posição, de modo a serem aplicadas em reações assimétricas de Henry.

Partindo do hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína, figura 2.3, sintetizou-se as tiazolidinas **3.1**, **3.2** e **3.3**, por reação com formaldeído, 1-naftaldeído e pentan-2-ona, respetivamente.

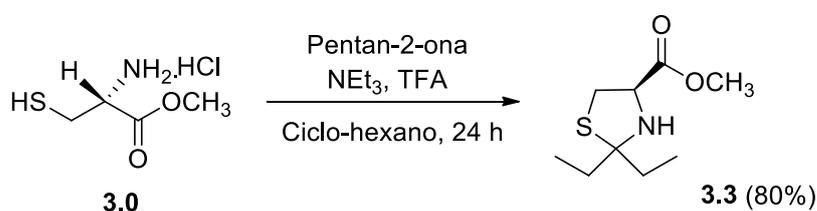
**Figura 2.3** Estrutura do hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína

A síntese dos ligandos **3.1** e **3.2**, foi efetuada por reação do hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína (**3.0**) com formaldeído ou 1-naftaldeído em água, na presença de hidrogenocarbonato de potássio, à temperatura ambiente durante 1 hora, esquema 2.9. O ligando **3.1** foi obtido praticamente puro após isolamento, enquanto que o ligando **3.2** foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando acetato de etilo/hexano (1:3) como eluente.



Esquema 2.9

Relativamente ao ligando **3.3**, este foi obtido por reação do hidrocloreto de éster metílico da L-cisteína com pentan-2-ona. Esta reação, foi efetuada à temperatura ambiente, em ciclo-hexano e atmosfera inerte, durante 24 horas, na presença de trietilamina e de TFA como catalisador. O produto foi purificado em coluna de gel sílica usando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, com um rendimento de 80%, esquema 2.10.

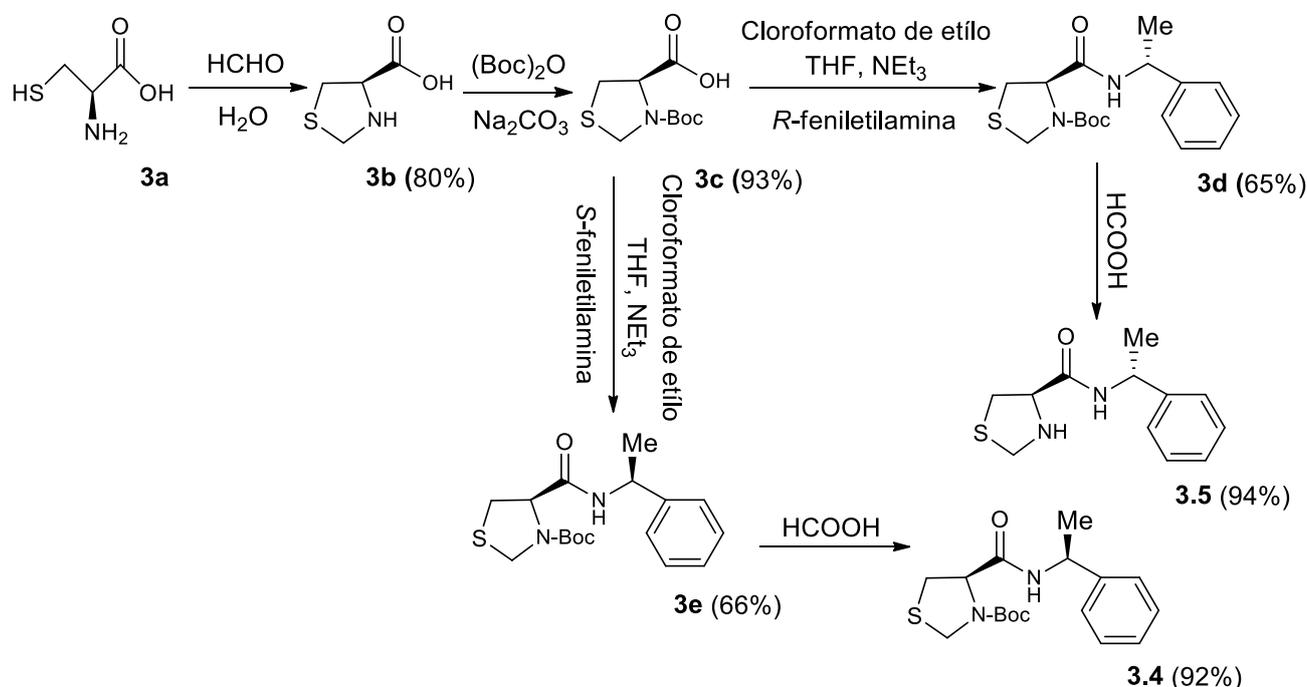


Esquema 2.10

2.3.2 Síntese de tiazolidinas 4-carboxiamida

Com o objetivo de estudar a influência da presença de diferentes grupos substituintes na posição C4, foram também sintetizadas duas tiazolidinas com função carboxiamida, **3.4** e **3.5**, anteriormente estudadas em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos⁷⁷ e em estudos preliminares na reação de Henry.⁷⁸

A rota sintética para a síntese destes ligandos tiazolidínicos encontra-se descrita no esquema 2.11.



Esquema 2.11

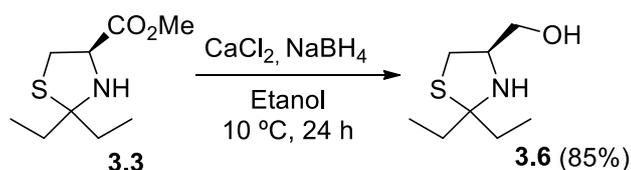
A rota de síntese inicia-se com a reação da L-cisteína **3a** com formaldeído, em água, obtendo-se a tiazolidina **3b**, com rendimento de 80%, após cristalização do meio reacional. No segundo passo de síntese, protegeu-se o grupo amina com anidrido *t*-butoxicarbonilo, $(\text{Boc})_2\text{O}$, na presença de uma base Na_2CO_3 , à temperatura ambiente. Após isolamento, obteve-se o composto **3c**, com um rendimento de 93%. Este composto, por reação com cloroformato de etilo, forma um anidrido *in situ*, que por reação com a (R) ou a (S)-feniletilamina permite obter

as tiazolidinas **3d** e **3e**, com rendimentos de 65 e 66%, respetivamente. No último passo de síntese é efetuada a remoção do grupo protetor com ácido fórmico. A adição do ácido fórmico é efetuada a 0 °C e a mistura reacional é deixada em gelo até atingir a temperatura ambiente, reagindo durante uma noite. Os ligandos **3.4** e **3.5** foram obtidos com rendimentos de 92 e 94%, respetivamente, após isolamento.

É importante referir que, normalmente, a desproteção da amina é efetuada com recurso a ácidos mais fortes como é o caso de HCl ou do TFA. No caso das tiazolidinas foi verificado em trabalhos anteriores, que o uso destes ácidos resulta na abertura do anel da tiazolidina.²⁰

2.3.3 Síntese da 4-hidroximetil-1,3-tiazolidina

Para além da síntese de tiazolidinas esterificadas, foi também objetivo deste trabalho a transformação destas nos derivados 4-hidroximetilados. Nesse sentido, pretendeu-se estudar a atividade catalítica destes dois tipos de tiazolidinas, com função éster e com função álcool. Assim, foi reduzido o grupo éster da posição C4 da tiazolidina **3.3**, esquema 2.12, de modo a averiguar se a presença do grupo hidroxilo teria alguma influência benéfica na estereosseletividade das reações de Henry.



Esquema 2.12

É importante referir que em reações de redução de compostos com grupos éster, como é o caso do ligando **3.3**, geralmente é necessário usar um redutor mais forte, como o LiAlH_4 , para efetuar a reação. No entanto, no caso das tiazolidinas, dado a elevada reatividade deste tipo de compostos, não é aconselhável usá-los, devido à possibilidade de abertura do anel tiazolidínico. Assim, optou-se por efetuar

esta redução utilizando um redutor mais suave, o boro-hidreto de sódio, na presença de cloreto de cálcio.

Seguindo um procedimento otimizado⁷⁹, para a síntese do ligando **3.6**, adicionou-se à tiazolidina **3.2** cloreto de cálcio e boro-hidreto de sódio em etanol, à temperatura de 10 °C. A reação é mantida a esta temperatura durante 24 horas e, após isolamento, o produto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando acetato de etilo/hexano (4:1) como eluente. O produto foi obtido com um rendimento de 85%, esquema 2.12.

CAPÍTULO III

ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS

3. Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos

Como referido no capítulo I, a alquilação enantiosseletiva de aldeídos, usando reagentes organometálicos de zinco, na presença de ligandos quirais, é atualmente um dos métodos de catálise assimétrica amplamente usados, e dos mais eficazes na obtenção de álcoois secundários quirais. Este tipo de reações, promovem um aumento da cadeia carbonada do aldeído proquiral e ao mesmo tempo a criação de um centro quiral.

No decorrer deste trabalho, foram desenvolvidos novos ligandos quirais derivados do ácido canforsulfónico, cuja síntese se encontra descrita no capítulo anterior. Todos esses ligandos, foram testados na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco, encontrando-se os resultados descritos no presente capítulo.

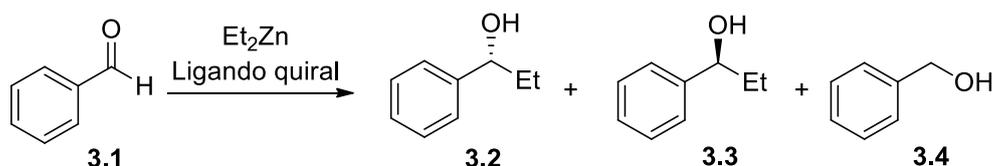
3.1. Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com $ZnEt_2$

Os ligandos derivados do ácido canforsulfónico, cuja síntese se encontra descrita no capítulo II, exibem uma elevada rigidez decorrente de possuírem na sua estrutura um sistema bicíclico. Para além disso, o facto de estes compostos deterem na estrutura um grupo sulfónico e um grupo carbonilo suscetíveis de modificação, possibilita a incorporação de grupos funcionais com átomos coordenantes, como o oxigénio (O) e o azoto (N), torna-os ligandos bastante interessantes para reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.

Na reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, ocorre a coordenação de um ligando quiral com um reagente organometálico, formando-se um complexo ligando-metal. Desta reação, obtém-se preferencialmente um dos dois enantiómeros dos álcoois secundários quirais. Neste tipo de reações, torna-se necessário usar um reagente organometálico, como por exemplo, o dietilzinco, que tem a dupla função de coordenar com o ligando e de transferir o grupo etilo para o

aldeído. No seguimento de diversos estudos efetuados no grupo de investigação de química orgânica, também neste trabalho usou-se o dietilzinco como reagente alquilante.

No início deste estudo, utilizou-se como substrato padrão o benzaldeído **3.1**, dado este apresentar grandes diferenças de impedimento estereoquímico entre o grupo fenilo e o hidrogénio, facilitando assim, a indução de quiralidade e resultando em melhores ee. Como produtos de reação de catálise resultam o (*R*) ou o (*S*)-1-fenilpropan-1-ol, **3.2** e **3.3**, respetivamente. Da reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, pode ainda formar-se um produto secundário, o álcool benzílico **3.4**, esquema 3.1. Este produto resulta da reação lenta do produto de etilação, o etil-1-fenilprop-1-óxyzinco com o benzaldeído.



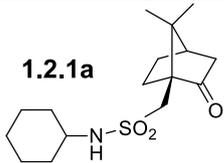
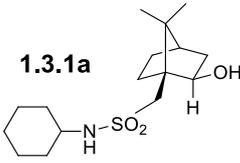
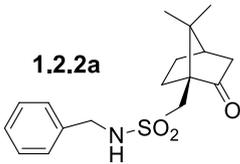
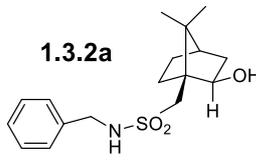
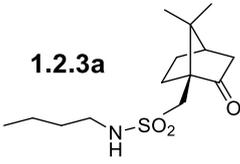
Esquema 3.1

São vários os parâmetros que podem influenciar o desfecho deste tipo de reações, como a temperatura, o solvente, o tempo de reação e a percentagem de ligando. Normalmente, a variação de temperatura afeta as conversões e os ee, sendo necessário verificar aquela em que o balanço entre estes dois seja elevado. Regra geral, temperaturas mais baixas favorecem ee mais elevados, no entanto, as conversões tendem a ser mais baixas.⁸⁰ As reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos por nós realizadas, foram efetuadas à temperatura ambiente e a 0 °C. Geralmente, os solventes apolares conduzem a melhores valores de conversão e ee. De notar que o meio reacional destas reações é muitas vezes uma mistura de solventes, dado o dietilzinco ser comercializado numa solução de hexano.

3.1.1 Ligandos derivados do ácido canforsulfônico

O nosso estudo de reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos do benzaldeído com dietilzinco, iniciou-se com as sulfonamidas derivadas do ácido (1S)-(+)-10-canforsulfônico, utilizando ciclo-hexano como solvente, a 0 °C ou à temperatura ambiente, durante 24 horas. Os resultados obtidos encontram-se descritos da tabela 3.1.

Tabela 3.1 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com $ZnEt_2$ na presença de sulfonamidas derivadas do ácido (1S)-(+)-10-canforsulfônico^a

Ligando	Temperatura	Conversão (%) ^b	1-Fenilpropan-1-ol (%) ^{b,c}	er ^d (R:S)
1.2.1a 	t.a	74	65	50:50
	0 °C	50	58	50:50
1.3.1a 	t.a	84	67	50:50
	0 °C	68	65	50:50
1.2.2a 	t.a	99	88	62:38
	0 °C	73	83	68:32
1.3.2a 	t.a	95	76	67:33
	0 °C	75	63	60:40
1.2.3a 	t.a	93	81	50:50
	0 °C	53	75	50:50

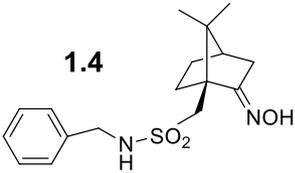
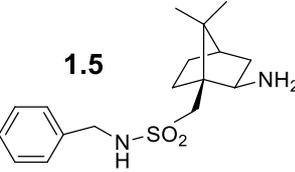
^a) ciclo-hexano (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (2 mmol), 24 horas. ^b) Determinada por GC ^c). Relativa ao benzaldeído convertido ^d) Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral.

Da análise da tabela 3.1, podemos concluir que as sulfonamidas com cadeias alifáticas não apresentam seletividade nos produtos obtidos nas reações de catálise

assimétrica, originando misturas racêmicas, tanto à temperatura ambiente como a 0 °C, e conversões mais baixas. A utilização da sulfonamida derivada da benzilamina **1.2.2a**, permitiu obter uma conversão de 99%, à temperatura ambiente e um *er* de 62:38 (*R:S*), enquanto que a 0 °C a conversão diminui para 73%, embora o *er* aumente para 68:32 (*R:S*). A hidroxil-sulfonamida correspondente, **1.3.2a**, apresenta um *er* maior à temperatura ambiente 67:33 (*R:S*) do que a 0 °C 60:40 (*R:S*), verificando-se também que a conversão diminui significativamente a 0 °C (de 95% para 75% respetivamente).

Com o objetivo de averiguar se a presença de um grupo oxima ou amina no carbono C2, em vez de um grupo carbonilo, conduzia à obtenção de melhores estereosseletividades foram sintetizados os ligandos **1.4** e **1.5**. Foi utilizada a sulfonamida que apresentava melhores resultados, derivada da benzilamina, como reagente de partida. Os resultados obtidos com estes ligandos encontram-se na tabela 3.2.

Tabela 3.2 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com $ZnEt_2$ na presença de ligandos derivados do ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfónico^a

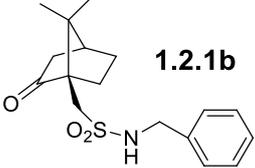
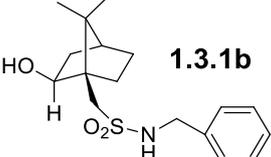
Ligando	Temperatura	Conversão (%) ^b	1-Fenilpropan-1-ol (%) ^{b,c}	<i>er</i> ^d (<i>R:S</i>)
1.4 	t.a	84	72	47:53
	0 °C	40	77	53:47
1.5 	t.a	84	67	57:43

^a) ciclo-hexano (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (2 mmol), 24 horas. ^b) Determinada por GC ^c). Relativa ao benzaldeído convertido ^d) Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral.

A análise da tabela 3.2, permite concluir que a presença de um grupo oxima ou amina no carbono C2 conduz a uma diminuição da conversão e do *er*, em comparação com a presença de um carbonilo em C2.

Com o objetivo de verificar qual a influência de centros quirais opostos no ácido canforsulfônico na indução de quiralidade nos produtos de alquilação, partiu-se da sulfonamida derivada da benzilamina, que apresentava melhores resultados, e ensaiou-se o ligando análogo derivado do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico. Os resultados obtidos encontram-se descritos na tabela 3.3.

Tabela 3.3 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt₂ na presença de sulfonamidas derivadas do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico^a

Ligando	Temperatura	Conversão (%) ^b	1-Fenilpropan-1-ol (%) ^{b,c}	er ^d (R:S)
 1.2.1b	t.a	99	93	39:61
	0 °C	75	84	34:66
 1.3.1b	t.a	97	81	31:69
	0 °C	70	66	40:60

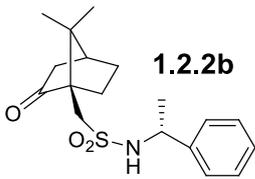
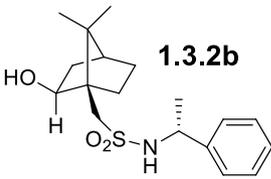
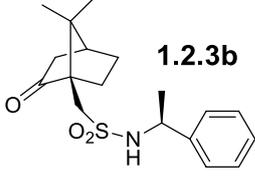
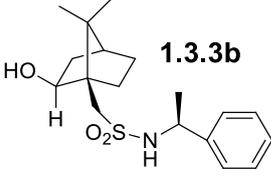
^a) ciclo-hexano (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (2 mmol), 24 horas. ^b) Determinada por GC ^c). Relativa ao benzaldeído convertido ^d) Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral.

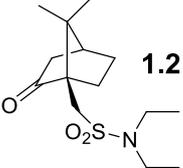
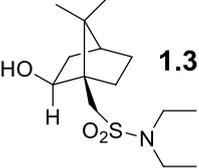
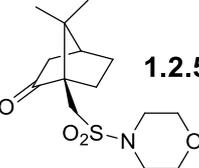
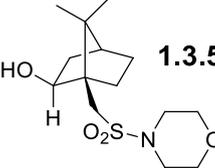
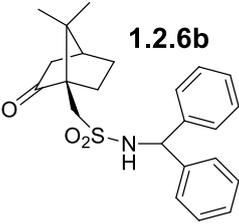
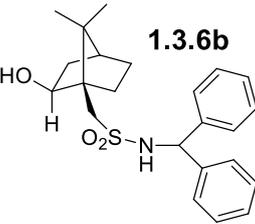
Os resultados da tabela 3.3, permitem concluir que a sulfonamida **1.2.1b** e a hidroxi-sulfonamida **1.3.1b** apresentam resultados promissores à temperatura ambiente. A sulfonamida **1.2.1b** apresenta uma conversão de 99% e *er* de 39:61 (*R*:*S*), enquanto que a hidroxi-sulfonamida **1.3.1b** correspondente, apresenta 97% de conversão e um *er* de 31:69 (*R*:*S*). Verificou-se que à temperatura de 0 °C, as percentagens de conversão e produto quiral são inferiores, com ambos os ligandos. No caso dos ligandos derivados do ácido (*R*)-(-)-10-canforsulfônico, a presença do grupo hidroxilo em C2 conduz à obtenção de melhores resultados, à temperatura ambiente quando comparados com a presença de um grupo carbonilo em C2, tal como observado com os ligandos análogos derivados do ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico. De salientar que a utilização dos derivados do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico conduz à formação preferencial do enantiómero *S* do 1-fenilpropan-1-ol, enquanto que com o ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico se obtém preferencialmente o enantiómero *R*.

Após análise dos resultados das tabelas 3.1 e 3.3, decidiu-se sintetizar um conjunto de ligandos quirais, derivados do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico, dado serem aqueles que apresentavam melhores resultados em termos de conversão, percentagem de produto quiral e *er*.

Assim, ensaiou-se as novas sulfonamidas e hidroxi-sulfonamidas usando benzaldeído como substrato, ciclo-hexano como solvente, à temperatura de 0 °C e à temperatura ambiente. Os resultados obtidos encontram-se descritos na tabela 3.4.

Tabela 3.4 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com $ZnEt_2$ na presença de sulfonamidas derivadas do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico^a

Ligando	Temperatura	Conversão (%) ^b	1-Fenilpropan-1-ol (%) ^{b,c}	<i>er</i> ^d (R:S)
 1.2.2b	t.a	99	93	40:60
	0 °C	60	84	40:60
 1.3.2b	t.a	98	72	50:50
	0 °C	70	61	57:43
 1.2.3b	t.a	99	95	66:34
	0 °C	70	70	64:36
 1.3.3b	t.a	98	80	65:35
	0 °C	72	75	63:37

 1.2.4b	t.a	83	53	50:50
	0 °C	39	44	50:50
 1.3.4b	t.a	92	65	66:34
	0 °C	53	44	60:40
 1.2.5b	t.a	94	59	50:50
	0 °C	47	36	50:50
 1.3.5b	t.a	85	63	60:40
	0 °C	48	40	50:50
 1.2.6b	t.a	95	90	58:42
	0 °C	65	84	60:40
 1.3.6b	t.a	95	80	64:36
	0 °C	70	79	69:31

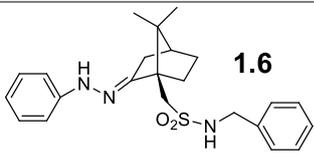
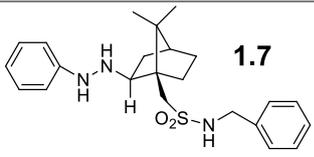
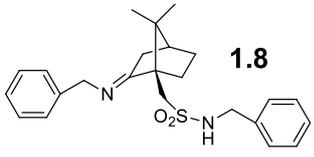
^{a)} ciclo-hexano (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (2 mmol), 24 horas. ^{b)} Determinada por GC ^{c)} Relativa ao benzaldeído convertido ^{d)} Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral.

Da análise da tabela 3.4, é possível concluir que a utilização de amins alifáticas, tal como observado anteriormente, resulta na obtenção de misturas racêmicas ou *er* baixos. Por outro lado, amins contendo grupos aromáticos resultam em conversões acima dos 95%, à temperatura ambiente. O ligando contendo a (*S*)-feniletilamina, **1.2.3b**, conduz a melhores resultados tanto à

temperatura ambiente como a 0 °C, do que os derivados contendo a (*R*)-feniletilamina, **1.2.2b**. O ligando **1.3.6b**, contendo o grupo benzidrilamina, que apresenta maior impedimento estereoquímico, conduz a um *er* mais elevado a 0 °C, 69:31 (*R*:*S*), do que à temperatura ambiente 64:36 (*R*:*S*). De salientar que este valor de *er* é igual ao obtido com o melhor ligando o **1.3.1b** à temperatura ambiente.

Sendo a sulfonamida **1.3.1b** derivada da benzilamina quando reduzida à temperatura ambiente que apresentava melhores resultados nas reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco, foram ainda testadas as imino-sulfonamidas **1.6** e **1.8** e uma amino-sulfonamida, **1.7**, derivadas desta, com o intuito de verificar se a introdução de maior impedimento em C2 permitia aumentar a estereosseletividade da reação. Os resultados obtidos encontram-se na tabela 3.5.

Tabela 3.5 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt₂ na presença de ligandos quirais derivados do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico^a

Ligando	Temperatura	Conversão (%) ^b	1-Fenilpropan-1-ol(%) ^{b,c}	<i>er</i> ^d (<i>R</i> : <i>S</i>)
 1.6	t.a	50	70	60:40
 1.7	t.a	81	57	60:40
 1.8	t.a	85	86	24:76

^a) ciclo-hexano (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (2 mmol), 24 horas. ^b) Determinada por GC ^c). Relativa ao benzaldeído convertido ^d) Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral.

A tabela 3.5, permite concluir que de entre este conjunto de ligandos, a imino-sulfonamida **1.8** é o ligando que apresenta melhor conversão e *er*, com 85% de conversão e *er* de 24:76 (*R*:*S*). A utilização da amino-sulfonamida **1.7** resulta na

obtenção de conversões superiores à imino-sulfonamida **1.6** correspondente, embora o *er* se mantenha inalterado. A análise dos resultados permite concluir que a presença da fenil-hidrazina induz menor estereosseletividade na reação de catálise. Uma possível explicação para este resultado pode ser o facto desta amina apresentar maior número de átomos coordenantes, pelo que poderá efetuar uma coordenação tridentada ao metal, o que parece ser desfavorável, neste caso.

De salientar que a presença de grupos volumosos e com menos átomos coordenantes em substituição do carbonilo, conduzem a melhores resultados de *er*, embora a conversão seja ligeiramente inferior à obtida com as hidroxisulfonamidas **1.3.1b** e **1.3.6b**.

Depois de analisar todos os resultados, concluiu-se que o ligando que apresenta resultados mais promissores é a imino-sulfonamida **1.8**, sendo assim, efetuou-se um estudo da reação de alquilação enantiosseletiva usando diferentes solventes e percentagens de ligando. Iniciou-se este estudo com a utilização de diferentes solventes, usando benzaldeído como substrato, 15 mol% do ligando **1.8**, à temperatura ambiente e um tempo de reação de 24 horas. Os resultados obtidos encontram-se na tabela 3.6.

Tabela 3.6 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com $ZnEt_2$ com diferentes solventes^a

Solvente	Conversão (%) ^b	1-Fenilpropan-1-ol (%) ^{b,c}	<i>er</i> (R:S) ^d
Ciclo-hexano	85	86	24:76
Hexano	73	71	28:72
Tolueno	82	89	19:81
Éter etílico	87	72	38:62
THF	13	59	46:54

^a) solvente (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (2 mmol), 24 horas. ^b) Determinada por GC ^c). Relativa ao benzaldeído convertido ^d) Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral.

Após análise dos resultados obtidos com os diferentes solventes, verificou-se que ao usar tolueno o *er* aumentava significativamente, para 19:81 (*R:S*). Deste modo, decidiu-se estudar o efeito da variação da percentagem de ligando em ciclo-hexano e em tolueno. Verificou-se que ao usar 15, 10 ou 5 mol% em ciclo-hexano os resultados em termos de *er* e percentagem de produto quiral eram idênticos,

mas que a utilização de 5 mol% de ligando conduzia à obtenção de uma conversão ligeiramente superior. Assim, testou-se ainda uma menor quantidade de ligando, 2 mol%, observando-se neste caso uma menor conversão, embora o *er* se mantivesse inalterado.

Com estes resultados decidiu-se estudar a reação de alquilação enantiosseletiva em tolueno, com 15 e 5 mol% de ligando. Neste caso, obteve-se uma melhor conversão, percentagem de produto quiral e *er* com 15 mol% de ligando. Os resultados obtidos encontram-se na tabela 3.7.

Tabela 3.7 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com $ZnEt_2$ com diferentes percentagens de ligando^a

Solvente	% de ligando	Conversão (%) ^b	1-Fenilpropan-1-ol (%) ^{b,c}	<i>er</i> (R:S) ^d
Ciclo-hexano	15	85	86	24:76
	10	82	84	27:73
	5	90	86	24:76
	2	68	74	24:76
Tolueno	15	82	89	19:81
	5	73	73	24:76

^a) solvente (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (2 mmol), 24 horas. ^b) Determinada por GC ^c). Relativa ao benzaldeído convertido ^d) Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral.

Para concluir o nosso estudo com os ligandos derivados do ácido canforsulfónico, foi estudada a reação de catálise assimétrica com diferentes substratos utilizando as condições otimizadas no decorrer deste trabalho, tolueno como solvente, 15 mol% de ligando, à temperatura ambiente durante 24 horas. Os resultados obtidos encontram-se na tabela 3.8.

Tabela 3.8 Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt₂ com diferentes substratos^a

Substrato	Conversão (%) ^b	<i>er</i> (R:S) ^c
<i>o</i>-metoxibenzaldeído	>99	10:90
<i>m</i>-metoxibenzaldeído	35	17:83
<i>p</i>-metoxibenzaldeído	>99	17:83
<i>o</i>-metilbenzaldeído	42	24:76
<i>o</i>-clorobenzaldeído	>99	28:72
<i>p</i>-clorobenzaldeído	55	35:65
Ciclo-hexanocarboxialdeído	67	36:64
1-naftaldeído	34	17:83
cinamaldeído	79	32:68

^a) solvente (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (2 mmol), 24 horas. ^b) Determinada por GC ^c) Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral.

Com o objetivo de estender o nosso estudo a outros substratos, de modo a avaliar a abrangência do processo catalítico, foram usados outros aldeídos aromáticos com grupos atratores e dadores de elétrons em diferentes posições no anel aromático e também aldeídos alifáticos. Verificou-se que aldeídos com grupos dadores de elétrons no anel aromático, conduziam a melhores resultados em termos de *er*, quando comparados com aromáticos com grupos atratores de elétrons.

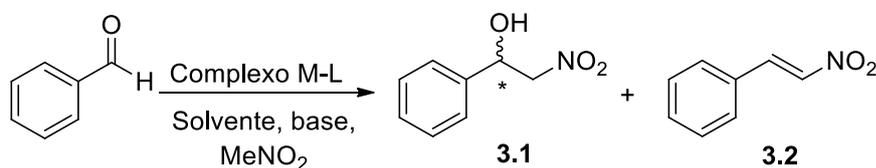
Os melhores resultados foram obtidos utilizando *o*-metoxibenzaldeído e *p*-metoxibenzaldeído, com conversão >99% e *er* de 10:90 e 17:83 (R:S), respectivamente. Os aldeídos alifáticos, ciclo-hexanocarboxialdeído e cinamaldeído, substratos que por norma conduzem a *er* mais baixos, apresentam conversões moderadas e *er* também moderados.

CAPÍTULO IV

REAÇÕES ASSIMÉTRICAS DE HENRY

4. Reações Assimétricas de Henry

As reações assimétricas de Henry, como discutido no capítulo I, são reações de acoplamento do nucleófilo, um nitroalcano, com um eletrófilo, um composto de carbonilo. Esta reação permite obter novas ligações C-C, com formação de um novo grupo funcional, um β -nitroálcool. Nesta reação, podem formar-se dois produtos, o produto quiral, **3.1**, e um produto secundário, **3.2**, resultante da eliminação de uma molécula de água, esquema 4.1.



Esquema 4.1

Para esta reação catalítica foram sintetizados ligandos derivados do ácido canforsulfônico, ácido (1*R*,3*S*)-canfórico e L-cisteína, partindo de reagentes quirais de partida acessíveis, introduzindo-lhes diversos grupos funcionais. Os ligandos sintetizados, foram testados na reação assimétrica de Henry, utilizando benzaldeído como substrato, na presença de excesso de nitrometano.

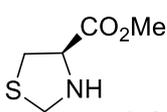
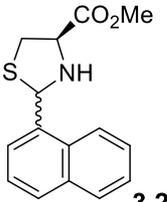
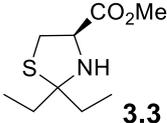
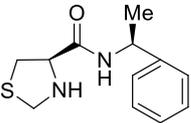
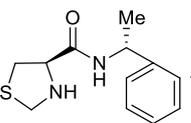
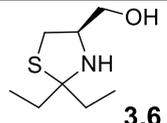
4.1. Ligandos derivados da L-cisteína

Tendo por base trabalhos anteriores realizados no grupo de investigação de química orgânica, cujo principal objetivo era otimizar parâmetros como solvente, metal e base a utilizar nas reações de Henry, verificou-se que os melhores resultados em termos de conversão, formação de produto quiral e *er* eram obtidos utilizando Cu(OAc)₂, isopropanol como solvente e DIPEA ou Na₂CO₃ como bases.^{55,78}

Assim, e tendo em conta esses resultados, os ligandos sintetizados foram ensaiados utilizando as seguintes condições já otimizadas: 10 mol% de ligando, 10 mol% de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 10 equivalentes de nitrometano, em diferentes solventes, na presença de Na_2CO_3 ou DIPEA. O decorrer das reações foi acompanhado por TLC, verificando-se que ao fim de 24 horas ainda não se encontravam completas, pelo que se optou por 48 horas de reação.

Seguindo trabalhos anteriores do grupo de investigação de química orgânica^{30,31}, que apresentaram bons resultados nas reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com ligandos quirais de base tiazolidina, decidiu-se testar vários ligandos derivados da L-cisteína nas reações assimétricas de Henry, utilizando as condições de reação acima referidas. Estudos anteriores já tinham mostrado que a utilização de Na_2CO_3 como base conduzia a melhores resultados que a utilização de bases mais fortes como a DIPEA.⁵⁵ Foram ensaiados vários solventes com diferentes polaridades nesta reação, nomeadamente álcoois (*i*PrOH, BuOH, MeOH e EtOH), água, THF, éter etílico e tolueno. Os resultados obtidos encontram-se na tabela 4.1.

Tabela 4.1 Resultados das Reações de Henry com derivados da L-cisteína

Ligando	Base	Solvente	Conversão (%) ^b	Produto quiral (%) ^b	er (R:S) (%) ^c
 3.1	Na ₂ CO ₃	iPrOH	96	>99	49:51
	Na ₂ CO ₃	Éter Etílico	<1	-	-
	Na ₂ CO ₃	THF	<1	-	-
	Na ₂ CO ₃	Tolueno	<1	-	-
	Na ₂ CO ₃	Butanol	89	93	50:50
	Na ₂ CO ₃	Metanol	21	62	-
	Na ₂ CO ₃	Etanol	50	75	50:50
	Na ₂ CO ₃	H ₂ O	>99	>99	50:50
 3.2	Na ₂ CO ₃	iPrOH	46	86	50:50
 3.3	Na ₂ CO ₃	iPrOH	65	97	48:52
 3.4	Na ₂ CO ₃	iPrOH	43	87	47:53
 3.5	Na ₂ CO ₃	iPrOH	48	88	47:53
	Na ₂ CO ₃	Tolueno	8	-	-
 3.6	Na ₂ CO ₃	iPrOH	55	85	52:48

^a) Benzaldeído (0,4 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 2,4 mL, 8 mL de solvente, 48 horas. ^b) Determinado por RMN de ¹H ^c) Determinado por HPLC, usando uma coluna quiral.

A análise dos resultados apresentados na tabela 4.1, permite verificar, em primeiro lugar, que a utilização de álcoois como solventes, conduz a melhores conversões, enquanto que a utilização de solventes apolares conduz a conversões

inferiores a 1%. No caso da tiazolidina **3.1**, a utilização de isopropanol ou água permite obter conversões acima dos 95%. No caso da água observou-se conversão praticamente completa do reagente, embora em ambos os casos, se tenham obtido produtos praticamente racêmicos.

Ao ensaiar a tiazolidina **3.2**, com grande impedimento estérico na posição C2 do anel, não se observou melhoria no *er*. A presença de um grupo mais pequeno nesta posição resultou num aumento significativo da conversão (tiazolidina **3.3**), quando comparado com o ligando **3.2**, embora o *er* não tenha melhorado. A presença de um grupo hidroxilo (tiazolidina **3.6**) em vez do éster, não aumentou a eficiência deste processo catalítico. No entanto, os ensaios utilizando amidas e introduzindo um segundo centro quiral (tiazolidinas **3.4** e **3.5**) também mostraram que este tipo de ligandos não são eficientes nas reações de Henry, obtendo-se conversões de 48% e 43% e *er* de 47:53 (*R:S*), em isopropanol.

Em virtude destes ligandos não se terem mostrado promissores neste tipo de reações, não foram efetuados outros estudos nem sintetizados novos ligandos deste tipo.

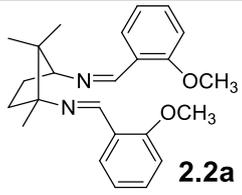
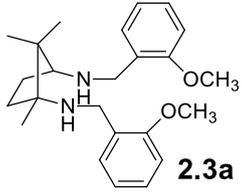
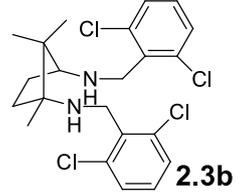
4.2 Ligandos derivados do ácido (1*R*,3*S*)-canfórico

Ligandos quirais derivados do ácido (1*R*,3*S*)-canfórico, têm sido amplamente estudados no nosso grupo de investigação, em reações de alquilação assimétrica de aldeídos^{32,34,35}, e também já foram efetuados alguns estudos preliminares em reações assimétricas de Henry⁵⁵, que apresentaram resultados bastante promissores.

Assim, neste trabalho foram ensaiados alguns ligandos derivados do ácido (1*R*,3*S*)-canfórico, que tinham apresentado bons resultados em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.³² Foram usadas as condições de reação já otimizadas em trabalhos anteriores do grupo de investigação de química orgânica, para ligandos deste tipo.⁵⁵ Deste modo, utilizámos 10 mol% ligando, 10 mol% Cu(OAc)₂, 10 equivalentes de nitrometano, isopropanol como solvente e Na₂CO₃

como base, para facilitar a desprotonação do nitrometano, durante 48 horas. Os resultados obtidos encontram-se na tabela 4.2.

Tabela 4.2 Resultados das Reações de Henry com derivados do ácido (1*R*,3*S*)-canfórico

Ligando	Base	Solvente	Conversão (%) ^b	Produto quiral (%) ^b	<i>er</i> (R:S) (%) ^c
 2.2a	Na ₂ CO ₃	iPrOH	98	96	60:40
 2.3a	Na ₂ CO ₃	iPrOH	98	98	58:42
 2.3b	Na ₂ CO ₃	iPrOH	94	>99	54:46

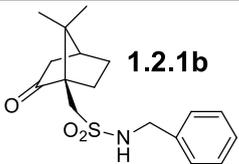
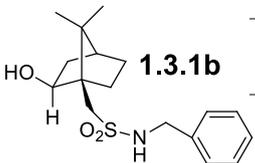
^{a)} Benzaldeído (0,4 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 2,4 mL, 8 mL de solvente, 48 horas. ^{b)} Determinado por RMN de ¹H ^{c)} Determinado por HPLC, usando uma coluna quiral.

Da análise dos resultados obtidos para a reação de Henry, com ligandos derivados do ácido (1*R*,3*S*)-canfórico, concluiu-se que a diimina **2.2a** apresenta resultados mais promissores do que as diaminas **2.3a** e **2.3b** correspondentes, possivelmente devido ao facto da primeira apresentar uma estrutura mais rígida, exibindo pouca liberdade conformacional. Este resultado é oposto ao obtido nas reações de alquilação com estes ligandos, em que as aminas apresentam *er* mais elevado do que as iminas.³² Por outro lado, verificou-se que a presença do grupo -OCH₃ permite obter β-nitroálcoois quirais com *er* mais elevado, quando comparado com a presença de átomos de cloro, possivelmente porque o volume estéreo ou as propriedades eletrónicas deste grupo, tornam este ligando mais ativo neste processo catalítico.

4.3 Ligandos derivados do ácido canforsulfônico

Efetuuou-se um estudo preliminar das reações de Henry com dois ligandos quirais derivados do ácido canforsulfônico. Foi usada a sulfonamida **1.2.1b** e a hidroxí-sulfonamida **1.3.1b**, que apresentavam boas conversões e *er* na reação de alquilação do benzaldeído com dietilzinco. Os resultados encontram-se na tabela 4.3.

Tabela 4.3 Resultados das Reações de Henry com derivados do ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico

Ligando	Base	Solvente	Conversão (%) ^b	Produto quiral (%) ^b	<i>er</i> (R:S) (%) ^c
 1.2.1b	Na ₂ CO ₃	iPrOH	25	93	50:50
	Na ₂ CO ₃	iPrOH	15	88	19:81
 1.3.1b	Na ₂ CO ₃	H ₂ O	>99	98	40:60
	Na ₂ CO ₃	Tolueno	<1	-	-
	DIPEA	iPrOH	93	97	46:54

^{a)} Benzaldeído (0,4 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 2,4 mL, 8 mL de solvente, 48 horas. ^{b)} Determinado por RMN de ¹H ^{c)} Determinado por HPLC, usando uma coluna quiral.

Após análise da tabela 4.3, é possível concluir que o ligando **1.2.1b**, a sulfonamida não reduzida, apresenta conversão e *er* muito baixos para este tipo de reações, o que nos leva a concluir que a coordenação entre o ligando e o metal não é eficiente, conduzindo a uma menor indução de quiralidade no produto de catálise. É também possível verificar que a utilização da sulfonamida reduzida conduz a melhores resultados em termos de conversão e *er*. Utilizando isopropanol como solvente e Na₂CO₃ como base obtém-se um *er* de 18:81 (R:S), embora a conversão seja muito baixa 15%. O uso de DIPEA como base resulta num *er* muito baixo, enquanto que a conversão aumenta para 93%. Podemos ainda verificar que

a utilização de um solvente apolar (tolueno) conduz a conversões inferiores a 1%, enquanto que a utilização de água como solvente permite obter conversão praticamente completa da reação. Este resultado abre caminho para explorar futuramente a utilização de outras bases e eventualmente misturas de água com outros solventes polares, o que poderá levar a melhores resultados de estereosseletividade.

CAPÍTULO V

CONCLUSÃO

Conclusão

Este projeto, teve como principal objetivo a síntese de ligandos quirais derivados dos ácidos (*R*)-(-)-10 e (*S*)-(+)-10-canforsulfônico, ácido (1*R*,3*S*)-canfórico e da L-cisteína para serem ensaiados em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, bem como em reações assimétricas de Henry, de modo a obter álcoois secundários quirais.

Iniciou-se o estudo com a síntese de várias sulfonamidas derivadas do ácido (*R*)-(-)-10- e (*S*)-(+)-10-canforsulfônico, por reação do cloreto de ácido respectivo com várias aminas, tendo-se obtido rendimentos entre 60 e 87%. As sulfonamidas sintetizadas foram reduzidas às correspondentes hidroxi-sulfonamidas, através da reação com boro-hidreto de sódio. A reação conduz à formação de uma mistura de estereoisômeros (o *endo* e o *exo*), que são separados por cromatografia em coluna de gel de sílica com rendimentos moderados, formando-se preferencialmente o isômero *exo*.

As imino-sulfonamidas e amino-sulfonamidas, revelaram-se mais difíceis de sintetizar, e ao contrário dos outros ligandos, foram obtidas por reação do ligando *N*-benzil-1-((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il) metanosulfonamida com benzilamina e fenilhidrazina. Depois de várias tentativas, inicialmente com a obtenção de produtos com baixos rendimentos, foi possível efetuar com sucesso esta reação, usando condições de refluxo (etanol ou tolueno), e ácido *p*-toluneosulfônico, como catalisador. Partindo da imino-sulfonamida *N*-benzil-1-((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-(2-fenilhidrazona)biciclo[2.2.1]heptan-1-il) metanosulfonamida foi preparada a respectiva amino sulfonamida, em refluxo de éter etílico, usando hidreto de alumínio e lítio como agente redutor durante uma noite. As imino-sulfonamidas e a amino-sulfonamida foram obtidas com bons rendimentos.

Os ligandos de base ácido canforsulfônico foram ensaiados na alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco, utilizando o benzaldeído como substrato padrão, 15 mol% de ligando quiral, ciclo-hexano como solvente, à temperatura ambiente, durante 24 horas. A maioria dos ligandos quirais sintetizados não se mostraram muito ativos nestas reações, obtendo-se, por regra,

conversões moderadas e *er* reduzidos. O melhor resultado foi obtido com o ligando *N*-benzil-1-((1*R*,4*S*)-2-(benzilimino)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida, com uma conversão de 85% e *er* de 24:76 (*R*:*S*). Destes ensaios, verificou-se ainda que ligandos com substituintes alifáticos na sulfonamida conduziam à obtenção de misturas praticamente racêmicas nas reações de alquilação, enquanto que a presença de grupos mais volumosos e com substituintes aromáticos, permitiam obter produtos com *er* mais elevados. A utilização de hidroxí-sulfonamidas como ligandos, também permitiu obter produtos com *er* ligeiramente mais elevados do que as sulfonamidas correspondentes. A diminuição da temperatura da reação de alquilação para 0 °C, não conduziu à melhoria da enantiosseletividade das reações de catálise.

Utilizando o melhor ligando *N*-benzil-1-((1*R*,4*S*)-2-(benzilimino)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida efetuou-se uma otimização de algumas condições da reação de alquilação, nomeadamente solvente e percentagem de ligando. Verificou-se que o solvente mais eficiente neste processo catalítico era o tolueno, que embora apresentasse conversões ligeiramente inferiores às obtidas com o ciclo-hexano, o *er* aumentava para 19:81 (*R*:*S*). Concluiu-se que a percentagem de ligando que permitia obter melhores resultados era de 15 mol%. Foram também realizadas reações de alquilação utilizando outros substratos, incluindo aldeídos aromáticos com grupos atratores e dadores de elétrons, de forma a avaliar a abrangência da reação. Verificou-se que os melhores resultados foram obtidos usando *o*-metoxibenzaldeído como substrato, com uma conversão >99% e um *er* de 10:90 (*R*:*S*). Foram ainda testados alguns aldeídos alifáticos, verificando-se que estes apresentam conversões e *er* inferiores aos obtidos com aldeídos aromáticos.

Futuramente, como continuação do estudo deste processo catalítico, poderiam ser efetuadas sínteses de novas imino e amino-sulfonamidas por reação de outras aminas com o grupo carbonilo, de modo a obter um maior leque de derivados e testar a sua eficiência nas reações de alquilação assimétrica de aldeídos.

Num estudo preliminar, alguns ligandos derivados do ácido (*R*)-(-)-10-canforsulfónico foram também, ensaiados em reações assimétricas de Henry entre

o benzaldeído e o nitrometano, na presença de Na_2CO_3 ou DIPEA com base e utilizando isopropanol, tolueno ou água como solventes. A sulfonamida derivada da benzilamina e a hidroxil-sulfonamida correspondente foram ensaiadas usando Na_2CO_3 como base e isopropanol como solvente, observando-se que a hidroxil-sulfonamida apresentava melhores resultados em termos de estereosseletividade, embora a conversão fosse baixa. A utilização de DIPEA como base conduziu a um aumento da conversão da reação, embora tenha diminuído o *er*. Utilizando água como solvente, foi possível melhorar os resultados, obtendo-se uma conversão superior a 99%, embora o *er* seja inferior ao obtido com isopropanol.

Foram também sintetizadas diaminas derivadas do (1*R*,3*S*)-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, cuja síntese mostrou ser bastante eficiente utilizando irradiação por micro-ondas. As diaminas foram preparadas usando 2,5-diclorobenzaldeído e *o*-metoxibenzaldeído e de ácido *p*-toluenossulfónico monohidratado como catalisador em etanol, sob irradiação micro-ondas em apenas 15 minutos. As correspondentes diaminas, foram obtidas por redução com boro-hidreto de sódio numa mistura de metanol/clorofórmio (1:1), com bons rendimentos.

Estes ligandos foram também ensaiados em reações assimétricas de Henry, usando Na_2CO_3 como base e isopropanol como solvente à temperatura ambiente. Ao comparar os resultados entre as diaminas, verificou-se que a presença do grupo $-\text{OCH}_3$ permite obter β -nitroálcoois quirais com *er* mais elevados, possivelmente porque o volume estereo ou as propriedades eletrônicas tornam este ligando mais ativo. Verificou-se também, que as diaminas conduzem a melhores resultados de *er*, provavelmente devido ao facto de estes ligando serem mais rígidos, restringindo a liberdade conformacional do estado de transição.

Por último, foram sintetizados vários ligandos de base tiazolidina derivados da L-cisteína. Partindo do hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína, foram sintetizadas tiazolidinas com grupos éster na posição C4 e com grupos com maior e menor impedimento estereo na posição C2 do anel. Estas tiazolidinas foram preparadas por reação do éster metílico da L-cisteína com formaldeído, pentan-2-ona e 1-naftaldeído. Estes últimos foram obtidos com rendimentos elevados, entre os 80 e 85%. Com o objetivo de avaliar a influência de diferentes grupos na posição C4, foram sintetizadas duas amidas por reação do grupo ácido da tiazolidina com

(*R*) e (*S*)-feniletilamina através de uma rota sintética com 4 passos. Foi também sintetizada a tiazolidina (*R*)-2,2-dietil-4-hidroximetil-1,3-tiazolidina por reação do grupo éster da posição C4 com boro-hidreto de sódio em etanol. O produto foi obtido com um rendimento de 85%.

Estes ligandos foram ensaiados nas reações de Henry, não se mostrando muito eficientes neste tipo de reações. O melhor *er* foi de apenas 47:53 (*R*:*S*) com o ligando (*R*)-*N*-[(*S*)-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-4-carboxiamida. Foi possível observar que a utilização de solventes polares conduz a resultados de conversão bastante mais elevados que os solventes apolares. Por outro lado, grupos volumosos na posição C2, conduziram à obtenção de misturas racémicas e conversões abaixo dos 50%. A presença do grupo hidroxilo na posição C4, também não melhorou a eficiência da reação de catálise assimétrica. Com as amidas é possível obter conversões mais elevadas, embora o *er* se mantenha baixo.

CAPÍTULO VI

EXPERIMENTAL

Experimental

Ao longo deste capítulo, descrevem-se os procedimentos experimentais utilizados para a síntese dos ligandos usados nas reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, nas reações assimétricas de Henry, bem como o procedimento para estas reações. São também descritos, os instrumentos referentes às técnicas de identificação e caracterização usados no decorrer deste trabalho, bem como os métodos de secagem dos solventes.

6.1. Instrumentação

Cromatografia

Utilizaram-se placas de sílica gel *60 F264*, com suporte de alumínio fornecidas pela *Merck*, para controlar a evolução das reações. Para cromatografia em coluna, foi utilizado gel de sílica 60 (0,040-0,063), fornecida pela *Merck* ou *Fluka*.

As percentagens de conversão, produto quiral e excessos enantioméricos apresentados no capítulo III, foram determinadas recorrendo à técnica de cromatografia gasosa. Foi utilizado um cromatógrafo *Agilent 7820A*, com detetor de ionização em chama. O gás arrastador usado foi o hidrogénio e a coluna capilar quiral de γ -ciclodextrina (*FS-Lipodex*, 25,0 m; 0,25 i.d) da *Machery-Nagel*.

As percentagens de conversão, produto quiral e excessos enantioméricos apresentados no capítulo IV, foram determinados por HPLC, num cromatógrafo *Agilent 1100 series*, detetor *G1314A*, degasser *G1322A*, *ALS G1313A*, *QuatPump G1311A*.

Ponto de Fusão

Todos os pontos de fusão foram determinados recorrendo a um medidor de pontos de fusão *Falc*, nº de série R132467.

Espetroscopia de Infravermelho

A caracterização por infravermelho foi efetuada num espectrofotómetro *Agilent Technologies Cary 630 FTIR*, equipado com refletância total atenuada (ATR).

Rotação específica

Os valores de rotação específica, dos compostos opticamente ativos, foram determinados num polarímetro digital automático *Optical Activity AA-5*.

Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram efetuados num espectrómetro de 400 MHz e 100 MHz, *Brucker AMX.*, usando como padrão interno tetrametilsilano (TMS). Os desvios químicos, são indicados em ppm, e os valores das constantes de acoplamento em Hz.

6.2. Purificação e secagem dos solventes

Todos os solventes usados foram destilados e secos de acordo com o procedimento referido em seguida. O dietilzinco, fornecido pela *Sigma-Aldrich*, foi utilizado como uma solução 1 M em hexano. O benzaldeído foi previamente destilado.

Éter etílico, THF, Ciclo-hexano, Tolueno

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

Etanol

Foi seco pelo método de Lund e Bjerrum, sendo refluxado e posteriormente destilado a partir do respetivo alcóxido de magnésio.

Clorofórmio e Diclorometano

Foi refluxado na presença de cloreto de cálcio, destilado e guardado sobre peneiros moleculares 4 Å.

Acetato de Etilo

Foi refluxado durante 3 horas na presença de carbonato de potássio e de seguida destilado.

Isopropanol

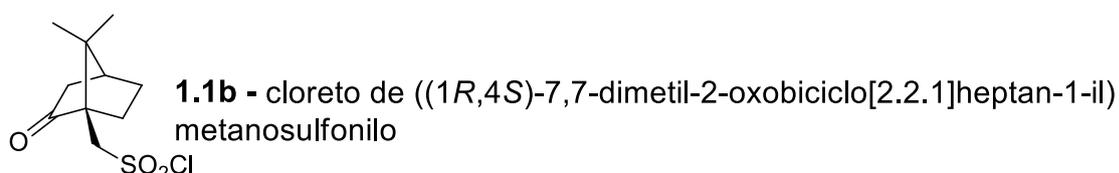
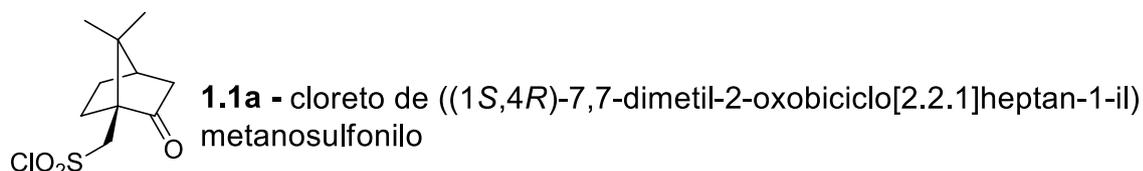
Foi refluxado com hidreto de cálcio, destilado e armazenado sobre peneiros moleculares de 4 Å.

Trietilamina

Reagente armazenado sobre palhetas de hidróxido de potássio.

Todos os outros reagentes e solventes utilizados no decorrer deste trabalho foram obtidos comercialmente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

6.3. Síntese de ligandos derivados do ácido canforsulfónico

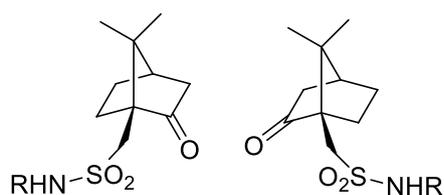


A síntese destes compostos foi baseada num procedimento desenvolvido por Gayet *et al.*⁶³

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, colocar o ácido (*R*)-(-)-10- ou (*S*)-(+)-10-canforsulfónico (10,0 g; 39,9 mmol) e cloreto de tionilo (10,0 mL). Agitar durante 10 minutos e colocar sob refluxo durante 2 horas.

Passado este tempo, esperar que a mistura reacional arrefeça e verter para água (50,0 mL) e gelo (50,0 mL). Filtrar e *recristalizar* em hexano a quente. O produto obtido é um sólido branco com um rendimento de 75% (*S*) e 79% (*R*).

Este composto foi utilizado diretamente nos passos seguintes da reação.

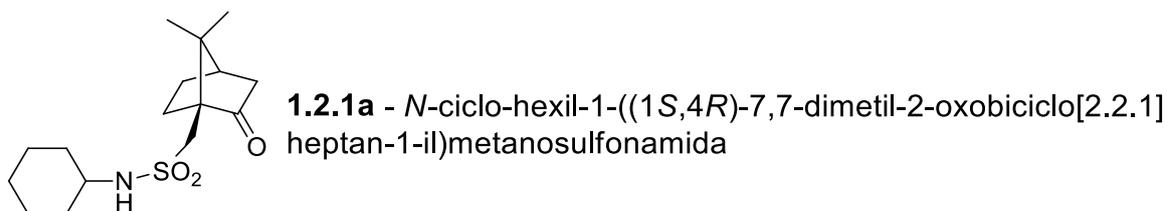


1.2a / 1.2b - Procedimento geral para a síntese de sulfonamidas

Num funil de adição controlada, adicionar o cloreto de ácido **1.1a** ou **1.1b** (2,0 g; 8,0 mmol), em diclorometano seco (20,0 mL). Num balão de fundo redondo equipado com agitação magnética, adicionar em diclorometano seco (20,0 mL), trietilamina (1,2 mL; 8,0 mmol) e a amina pretendida (1 equivalente; 8,0 mmol).

Efetuar a adição do cloreto de ácido lentamente, num banho de gelo e em atmosfera inerte. Terminada a adição colocar a mistura reacional à temperatura ambiente, durante 24 horas.

Passado este tempo, adicionar água e extrair com diclorometano. Secar as fases orgânicas com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente.



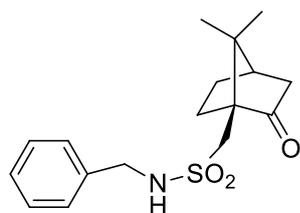
O produto **1.2.1a**, foi recristalizado em diclorometano/éter etílico, obtendo-se um sólido branco com um rendimento de 70%.

P.f.: 114-115 °C

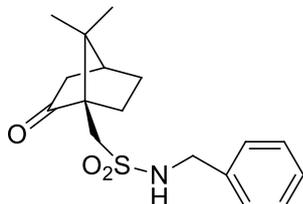
RMN de ¹H (CDCl₃): 0,91 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 1,12-1,35 (m, 5H); 1,37-1,48 (m, 2H); 1,57-1,63 (m, 1H); 1,68-1,78 (m, 2H); 1,91-2,08 (m, 5H); 2,12 (t, 1H; *J*=12,0 Hz); 2,21-2,30 (m, 1H); 2,37-2,43 (m, 1H); 2,98 (d, 1H, sist AB, *J*=16,0 Hz); 3,31-3,37 (m, 1H); 3,41 (d, 1H, sist AB, *J*=16,0 Hz); 5,10 (d, 1H, *J*=8,0 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): 19,6; 19,9; 24,7; 24,8; 25,3; 26,6; 27,0; 33,9; 34,8; 42,8; 43,0; 48,6; 51,7; 53,0; 59,3; 216,7.

IV (cm⁻¹): 3275, 2932, 2851, 1735, 1449, 1315, 1136, 1082, 1051, 913, 887, 775, 740.



1.2.2a - *N*-benzil-1-((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida



1.2.1b - *N*-benzil-1-((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida

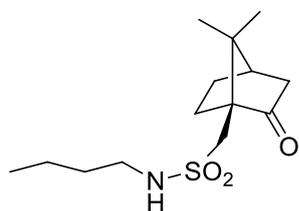
O produto **1.2.2a**, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, sob a forma de um sólido obtendo-se um sólido branco, com um rendimento de 87%. O produto **1.2.1b** foi cristalizado em éter etílico/hexano.

P.f.: 54-55 °C

RMN de ¹H (CDCl₃): 0,74 (s, 3H); 0,95 (s, 3H); 1,39-1,46 (m, 1H); 1,91 (d, 1H, *J*=19,0 Hz); 1,95-2,03 (m, 2H); 2,09-2,20 (m, 2H); 2,33-2,40 (m, 1H); 2,87 (d, sist AB, 1H, *J*=15,0 Hz); 3,14 (d, sist AB, 1H, *J*=15,0 Hz); 4,31-4,41 (m, 2H); 5,73 (t, 1H, *J*=6,0 Hz); 7,27-7,40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃): 19,4; 19,8; 27,0; 27,1; 42,8; 43,0; 47,9; 48,8; 50,8; 59,4; 127,9; 128,4; 128,8; 137,1; 217,1.

IV (cm⁻¹): 3234, 2958, 1726, 1454, 1326, 1148, 1057, 1031, 821, 733, 695.



1.2.3a - *N*-butil-1-((1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida

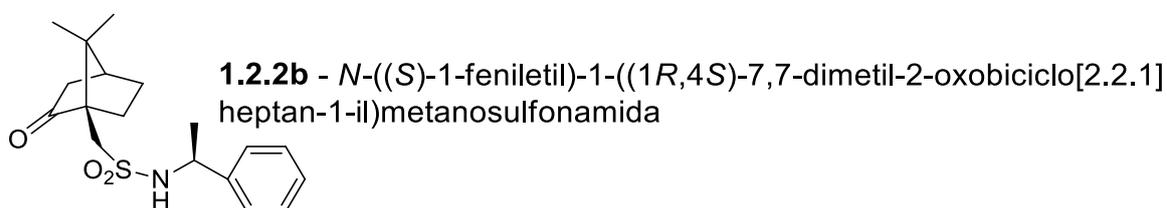
O produto **1.2.3a**, foi obtido após purificação em coluna cromatográfica em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, sob a forma de um sólido branco, com um rendimento de 84%.

P.f.: 253-254 °C

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,92 (s, 3H); 0,94 (t, 3H, $J=7,0$ Hz); 1,03 (s, 3H); 1,36-1,48 (m, 3H); 1,55-1,63 (m, 2H); 1,91-2,08 (m, 3H); 2,14 (t, 1H, $J=5,0$ Hz); 2,16-2,26 (m, 1H); 2,37-2,43 (m, 1H); 2,91 (d, 1H, sist AB, $J=15,0$ Hz); 3,08-3,23 (m, 2H); 3,4 (d, 1H, sist AB, $J=15,0$ Hz); 5,11 (t, 1H, $J=5,0$ Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 13,6; 18,7; 19,9; 20,1; 26,4; 29,1; 29,6; 37,4; 43,0; 49,0; 49,2; 52,2; 58,2; 199,4.

IV (cm^{-1}): 2952, 1711, 1521, 1415, 1373, 1282, 1226, 1176, 1157, 1039, 940, 884, 852, 770, 731.



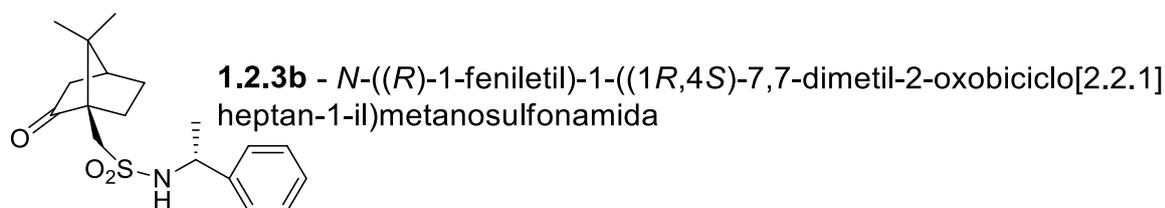
O produto **1.2.2b** foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, obtendo-se um sólido branco, com um rendimento de 80%.

P.f.: 119-120 °C

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,88 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,38-1,45 (m, 1H); 1,57 (d, 3H, $J=7,0$ Hz); 1,81-2,04 (m, 3H); 2,10 (t, 1H, $J=4,0$ Hz); 2,16-2,30 (m, 2H); 2,36-2,42 (m, 1H); 2,84 (d, sist AB, 1H, $J=15,0$ Hz); 3,29 (d, sist AB, 1H, $J=15,0$ Hz); 4,66-4,73 (m, 1H); 5,46 (d, 1H, $J=7,0$ Hz); 7,27-7,30 (m, 1H); 7,34-7,40 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 19,6; 19,9; 23,7; 26,6; 27,0; 42,8; 42,9; 48,5; 51,4; 53,8; 59,2; 126,3; 127,6; 128,7; 143,1; 216,4.

IV (cm^{-1}): 3267, 2954, 1735, 1457, 1431, 1315, 1269, 1138, 1085, 1058, 976, 889, 762, 699.



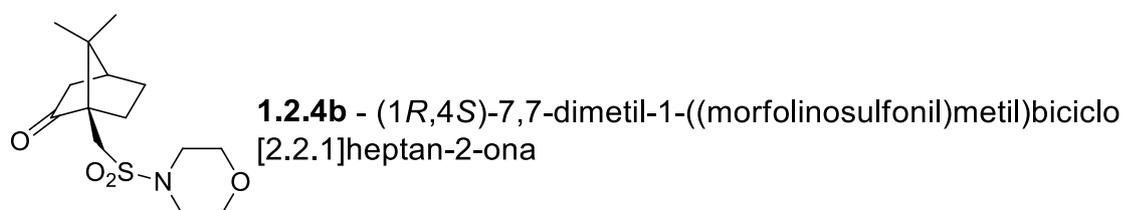
O produto **1.2.3b** foi purificado por coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, obtendo-se um sólido branco, com um rendimento de 82%.

P.f.: 98-99 °C

RMN de ¹H (CDCl₃): 0,44 (s, 3H); 0,78 (s, 3H); 1,35-1,42 (m, 1H); 1,58 (d, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,83-2,09 (m, 5H); 2,27-2,33 (m, 1H); 2,54 (d, sist AB, 1H, *J*=15,0 Hz); 2,60 (d, sist AB, 1H, *J*=15,0 Hz); 4,64-4,70 (m, 1H); 6,16 (d, 1H, *J*=9,0 Hz); 7,23-7,27 (m, 1H); 7,30-7,38 (m, 4H).

RMN de ¹³C (CDCl₃): 19,2; 19,7; 23,8; 27,0; 27,8; 42,7; 42,8; 48,7; 52,0; 54,7; 59,7; 126,9; 127,9; 128,9; 142,3; 217,0.

IV (cm⁻¹): 3276, 2971, 1731, 1422, 1324, 1275, 1144, 1086, 1016, 950, 909, 785, 770, 709.



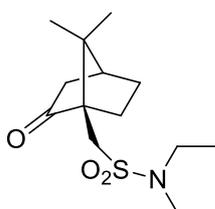
O produto **1.2.4b** foi obtido após cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:1) como eluente, sob a forma de um sólido branco, com um rendimento de 70%.

P.f.: 146-147 °C

RMN de ¹H (CDCl₃): 0,89 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); 1,40-1,47 (m, 1H); 1,61-1,68 (m, 1H); 1,93-2,13 (m, 3H); 2,36-2,42 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 1H); 2,75 (d, sist AB, 1H, *J*=14,0 Hz); 3,26-3,36 (m, 5H); 3,77 (t, 4H, *J*=5,0 Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 19,8; 20,0; 25,1; 26,9; 42,6; 42,8; 44,5; 45,8; 48,0; 58,2; 66,6; 215,2.

IV (cm^{-1}): 2857, 1744, 1451, 1341, 1329, 1300, 1150, 1108, 1068, 946, 847, 766, 701, 680.



1.2.5b - *N,N*-dietil-1-((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida

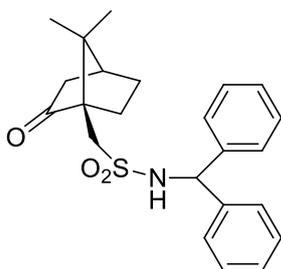
O produto **1.2.5b** foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, obtendo-se um sólido branco, com um rendimento de 81%.

P.f.: 42-43 °C

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,89 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,23 (t, 6H; $J=7,0$ Hz); 1,38-1,44 (m, 1H); 1,60-1,67 (m, 1H); 1,91-2,10 (m, 3H); 2,34-2,41 (m, 1H); 2,52-2,60 (m, 1H); 2,78 (d, sist AB, 1H; $J=15,0$ Hz), 3,23-3,40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14,7; 19,8; 20,1; 25,2; 26,9; 41,8; 42,6; 42,9; 47,8; 47,9; 58,6; 215,6.

IV (cm^{-1}): 2961, 2884, 1740, 1465, 1326, 1201, 1144, 1051, 1018, 929, 776, 694.



1.2.6b - *N*-benzidril-1-((1*R*,4*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida

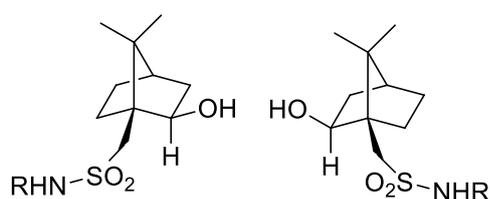
O produto **1.2.6b** foi obtido por coluna cromatografia em gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 60%.

P.f.: 134-135 °C

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,49 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 1,35-1,43 (m, 1H); 1,83-2,10 (m, 5H); 2,26-2,33 (m, 1H); 2,73 (d, sist AB, 1H, $J=15,0$ Hz); 2,77 (d, sist AB, 1H, $J=15,0$ Hz); 5,81 (d, 1H, $J=9,0$ Hz); 6,59 (d, 1H, $J=9,0$ Hz); 7,27-7,37 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 19,6; 19,8; 27,0; 27,9; 42,7; 42,9; 48,7; 52,5; 59,7; 61,8; 127,1; 127,4; 128,0; 128,3; 128,5; 128,9; 140,9; 141,2; 216,9.

IV (cm^{-1}): 3177, 2952, 1727, 1450, 1431, 1326, 1272, 1146, 1050, 1027, 913, 835, 763, 749, 700, 684.

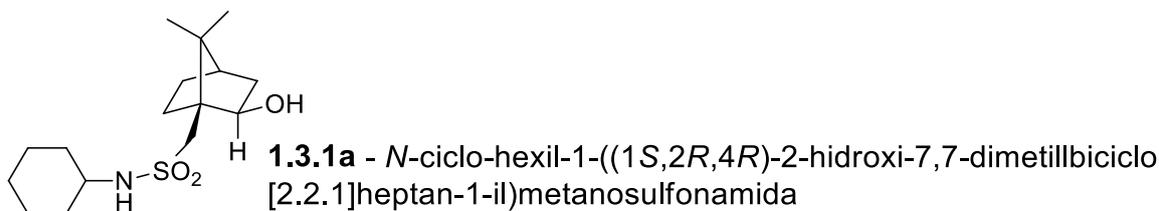


1.3a / 1.3b - Procedimento geral para a síntese das hidroxí-sulfonamidas

A uma solução das sulfonamidas **1.2a** ou **1.2b** (2,0 mmol) numa mistura de THF/ i PrOH (1:1) (30,0 mL), adicionar boridreto de sódio (7 equivalentes; 0,51 g; 14,0 mmol), num banho de gelo. Deixar a mistura reacional a agitar durante a noite à temperatura ambiente.

Adicionar uma solução de cloreto de amónia, num banho de gelo, até parar a evolução de gás. Evaporar os solventes, retomar com água e extrair com diclorometano. Lavar com água as fases orgânicas combinadas e secar com sulfato de sódio anidro. Filtrar e evaporar o solvente.

O produto obtido é uma mistura de diastereoisómeros (*endo* e *exo*), sendo o *exo* o produto maioritário.



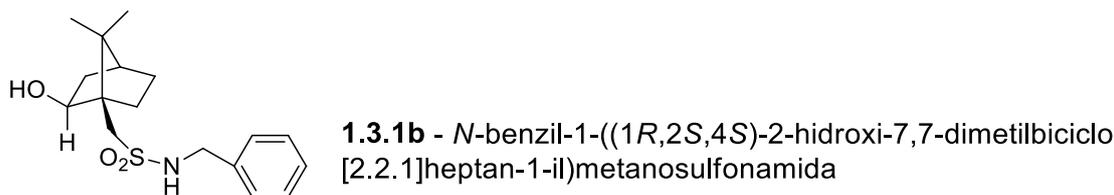
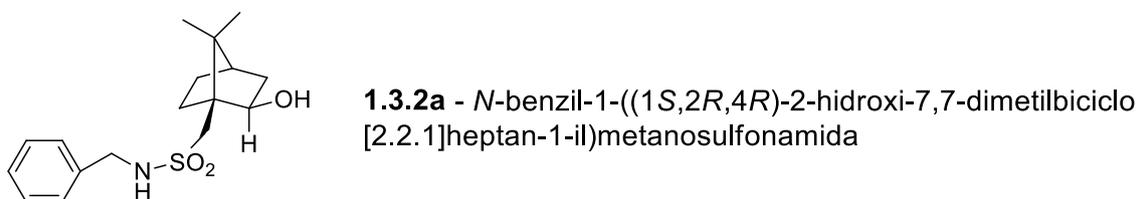
O produto **1.3.1a** foi obtido após coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, com um rendimento de 76%.

P.f.: 160-161 °C

RMN de ¹H (CDCl₃): 0,83 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,10-1,42 (m, 5H); 1,49-1,60 (m, 3H); 1,68-1,86 (m, 7H); 1,95-2,04 (m, 2H); 2,88 (d, sist AB, 1H, *J*=14,0 Hz); 3,28-3,38 (m, 2H); 3,44 (d, sist AB, 1H, *J*=14,0 Hz); 4,08-4,15 (m, 2H), 4,19 (d, 1H, *J*=8,0 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃): 19,9; 20,6; 24,8; 25,2; 27,4; 30,6; 34,6; 34,7; 38,9; 44,4; 48,7; 50,5; 53,0; 54,2; 76,5.

IV (cm⁻¹): 2952, 1711, 1450, 1415, 1373, 1280, 1226, 1176, 1157, 1039, 940, 884, 852, 770, 731.



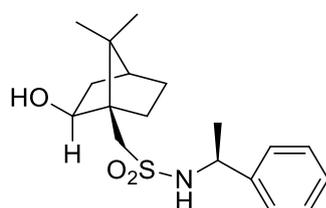
Os produtos **1.3.2a** e **1.3.1b** foram obtidos após cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) com eluente, sob a forma de um sólido branco, com um rendimento de 70% e 57%, respectivamente.

P.f.: 108-109 °C

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,74 (s, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,07-1,15 (m, 1H); 1,24-1,27 (m, 1H); 1,46-1,52 (m, 1H); 1,62-1,83 (m, 5H); 2,75 (d, sist AB, 1H, $J=14,0$ Hz); 3,13 (d, $J=4,0$ Hz); 3,33 (d, sist AB, 1H, $J=14,0$ Hz); 4,06-4,10 (m, 1H); 4,30-4,39 (m, 2H); 4,52-4,55 (m, 1H); 7,31-7,41 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 19,8; 20,5; 27,4; 30,5; 39,0; 44,4; 47,5; 48,7; 50,4; 53,3; 76,4; 128,1; 128,3; 129,0; 136,6.

IV (cm^{-1}): 3530, 3307, 2952, 2882, 1452, 1305, 1257, 1128, 1058, 1028, 881, 846, 744, 700.



1.3.2b - *N*-((*S*)-1-feniletil)-1-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-hidroxi-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida

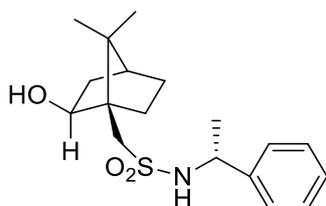
O produto **1.3.2b** foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, obtendo-se um sólido branco, com um rendimento de 65%.

P.f.: 98-99 °C

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,62 (m, 3H); 0,80 (m, 3H); 1,03-1,08 (m, 1H); 1,36-1,42 (m, 1H); 1,51-1,55 (m, 1H); 1,57 (d, 3H, $J=8,0$ Hz); 1,60-1,76 (m, 4H); 2,48 (d, sist AB, 1H, $J=14,0$ Hz); 2,92 (d, sist AB, 1H, $J=14,0$ Hz); 2,97 (d, 1H, $J=4,0$ Hz); 3,98-4,02 (m, 1H); 4,55 (d, 1H, $J=6,0$ Hz); 4,63-4,70 (m, 1H); 7,30-7,42 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 19,5; 20,4; 23,7; 27,3; 30,4; 38,8; 44,3; 48,5; 50,3; 53,9; 54,0; 76,3; 126,5; 128,2; 129,0; 142,3.

IV (cm^{-1}): 3548, 3243, 2954, 1453, 1431, 1308, 1261, 1135, 1109, 1020, 962, 874, 764, 704.



1.3.2b - *N*-((*R*)-1-feniletíl)-1-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-hidroxi-7,7-dimetilbíciclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida

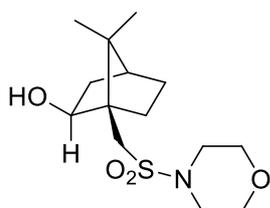
O produto **1.3.2b** foi obtido após cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, sob a forma de um sólido branco, com um rendimento de 63%

P.f.: 115-116 °C

RMN de ¹H (CDCl₃): 0,55 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,03-1,09 (m, 1H); 1,41-1,51 (m, 2H); 1,58 (d, 3H, *J*=7,0 Hz); 1,60-1,78 (m, 4H); 2,30 (d, sist AB, 1H, *J*=14,0 Hz); 3,07 (d, sist AB, 1H, *J*=14,0 Hz); 3,16 (d, 1H, *J*=4,0 Hz); 4,00-4,04 (m, 1H); 4,54 (d, 1H, *J*=7,0 Hz); 4,64-4,71 (m, 1H); 7,30-7,42 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃): 19,8; 20,2; 23,6; 27,3; 30,4; 38,9; 44,3; 48,5; 50,4; 53,9; 54,0; 76,4; 126,5; 128,2; 129,0; 142,4.

IV (cm⁻¹): 3455, 3182, 2945, 2883, 1456, 1319, 1141, 1122, 1090, 1014, 962, 764, 703.



1.3.3b - (1*R*,2*S*,4*S*)-7,7-dimetil-1-((morfolinosulfonil)metil)bíciclo[2.2.1]heptan-2-ol

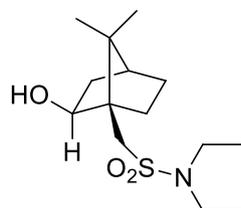
O produto **1.3.3b** foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:1) como eluente, obtendo-se um sólido branco, com um rendimento de 55%.

P.f.: 170-171 °C

RMN de ¹H (CDCl₃): 0,82 (s, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,01-1,07 (m, 1H); 1,24-1,30 (m, 1H); 1,65-1,70 (m, 4H); 1,74-1,82 (m, 1H); 2,73 (d, sist AB, 1H, *J*=14,0 Hz); 3,11-3,23 (m, 4H); 3,38 (d, sist AB, 1H, *J*=14,0 Hz); 3,66 (t, 4H, *J*=5,0 Hz); 3,82-3,89 (m, 1H); 4,59 (d, 1H, *J*=4,0 Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 19,9; 20,6; 27,3; 30,8; 30,9; 39,0; 44,5; 45,9; 46,5; 48,8; 50,0; 66,5; 76,4.

IV (cm^{-1}): 3526, 2867, 1738, 1427, 1326, 1264, 1149, 1113, 1075, 941, 780, 718.



1.3.4b - *N,N*-dietil-1-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-hidroxi-7,7-dimetilbicyclo [2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida

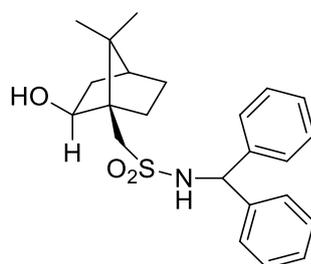
O produto **1.3.4b** foi obtido na forma de um sólido branco, com 60% de rendimento, após cromatografia em coluna em gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente.

P.f.: 100-101 °C

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,82 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 1,10-1,15 (m, 1H); 1,23 (t, 6H, $J=7,0$ Hz); 1,65-1,85 (m, 5H); 2,68 (d, sist AB, 1H, $J=14,0$ Hz); 3,24-3,36 (m, 6H); 4,07-4,12 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14,6; 19,9; 20,6; 27,4; 30,8; 38,9; 41,8; 44,5; 48,6; 50,4; 50,8; 76,5.

IV (cm^{-1}): 3499, 2951, 2877, 1486, 1317, 1203, 1135, 1075, 1019, 936, 880, 772, 710, 678.



1.3.5b - *N*-benzidril-1-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-hidroxi-7,7-dimetilbicyclo [2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonamida

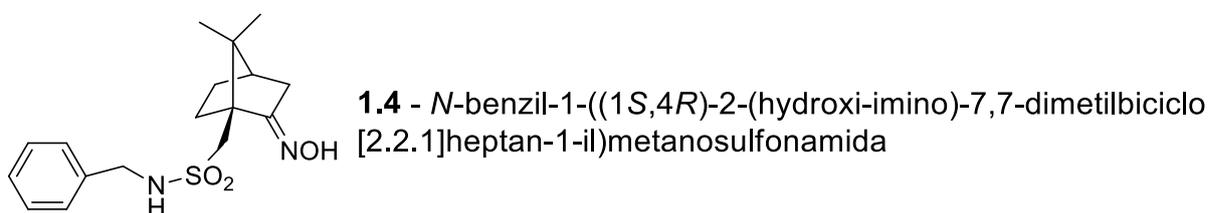
O produto **1.3.5b** foi obtido na forma de um sólido branco, com um rendimento de 55%, após cromatografia em coluna em gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente.

P.f.: 113-114 °C

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,58 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 1,04-1,10 (m, 1H); 1,40-1,46 (m, 1H); 1,51-1,58 (m, 1H); 1,58-1,77 (m, 4H); 2,45 (d, 1H, $J=14,0$ Hz); 3,03-3,04 (d, 1H, $J=4,0$ Hz); 3,06 (d, sist AB, 1H, $J=14,0$ Hz); 4,01-4,05 (m, 1H); 4,92 (d, 1H, $J=7,0$ Hz); 5,76 (d, 1H, $J=7,0$ Hz); 7,30-7,40 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 19,6; 20,3; 27,3; 30,3; 38,9; 44,3; 48,5; 50,4; 54,3; 61,5; 76,4; 127,5; 127,6; 128,1; 128,2; 128,9; 129,0, 140,6.

IV (cm^{-1}): 3431, 3255, 3158, 1455, 1315, 1264, 1143, 1060, 1026, 911, 879, 779, 738, 696.



A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Gayet *et al.*⁶³

A uma solução do produto **1.4** (1,4 g; 4,34 mmol) em etanol (25,0 mL), adicionar piridina (3 equivalentes; 1,1 mL) e hidrocloreto de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) (5 equivalentes; 1,51 g). Colocar a mistura reacional em refluxo durante 24 horas.

Ao fim desse tempo, evaporar o solvente e adicionar HCl 10% (10,0 mL). Extrair com diclorometano e levar com água. Secar as fases orgânicas com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente.

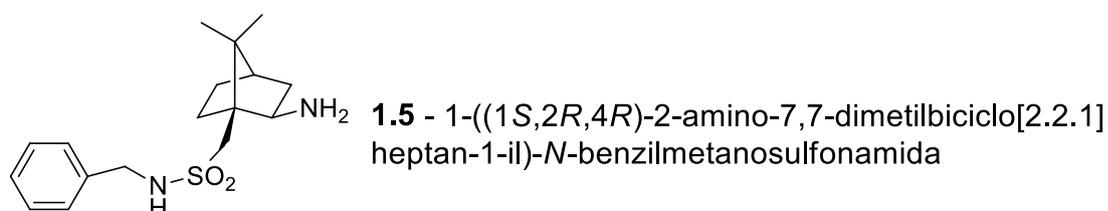
O produto foi submetido a cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, obtendo-se um sólido branco com um rendimento de 90%.

P.f.: 132-133 °C

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,75 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); 1,28-1,34 (m, 1H); 1,84-1,94 (m, 2H); 2,03-2,06 (m, 3H); 2,53-2,58 (m, 1H); 2,98 (d, sist AB, 1H, $J=15,0$ Hz), 3,27 (d, sist AB, 1H, $J=15,0$ Hz); 4,23 (dd, 1H, $J=6,0$ Hz, $J=14,0$ Hz); 4,37 (dd, 1H, $J=7,0$ Hz, $J=14,0$ Hz); 6,30 (aprox. t, 1H, $J=6,0$ Hz), 6,63 (s, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 18,8; 19,5; 27,4; 30,0; 33,1; 43,0; 48,0; 50,9; 52,1; 53,0; 127,9; 128,3; 128,8; 137,1; 168,9.

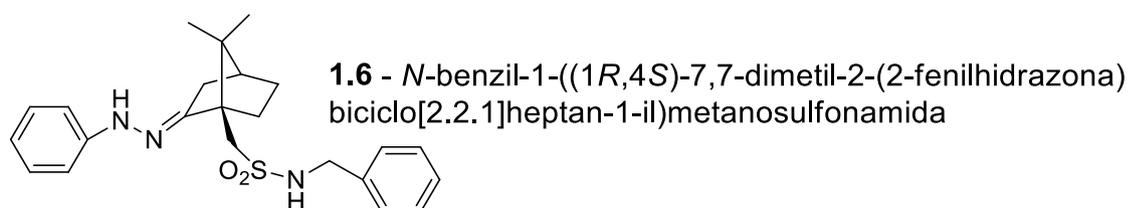
IV (cm^{-1}): 3496, 3441, 3265, 2943, 1427, 1312, 1148, 1045, 929, 895, 846, 746, 698, 668.



A uma solução da oxima **1.6** (0,5 g; 1,48 mmol) em metanol (35,0 mL), adicionar cloreto de níquel (2 equivalentes; 0,61 g; 2,96 mmol), adicionar em pequenas porções, a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ boro-hidreto de sódio (10 equivalentes; 0,9 g; 14,8 mmol) durante uma hora. No fim da adição, deixar a mistura reacional a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora e à temperatura ambiente durante 2 horas.

Passado este tempo, evaporar o solvente e adicionar NaOH 3 M (5,0 mL). Extrair com éter etílico e filtrar a suspensão. Secar as fases orgânicas com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente. O produto foi submetido a cromatografia em coluna de sílica, utilizando clorofórmio/metanol (9:1) como eluente, obtendo-se um sólido branco com um rendimento de 20%.

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,75 (s, 3H); 0,80-0,92 (m, 1H); 0,98 (s, 3H); 1,11-1,19 (m, 1H); 1,67-1,82 (m, 5H); 2,75 (d, sist AB, 1H, $J=14,0\text{ Hz}$); 3,26-3,30 (m, 1H); 3,50 (d, sist AB, 1H, $J=14,0\text{ Hz}$); 4,30-4,38 (m, 2H); 7,31-7,38 (m, 5H).



Num balão de fundo redondo colocar o composto **1.2.2b** (0,90 g; 2,80 mmol), adicionar em etanol (20,0 mL) fenilhidrazina (1 equivalente; 0,28 mL; 2,80 mmol),

uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenosulfônico e, deixar a mistura a reagir em refluxo durante 48 horas.

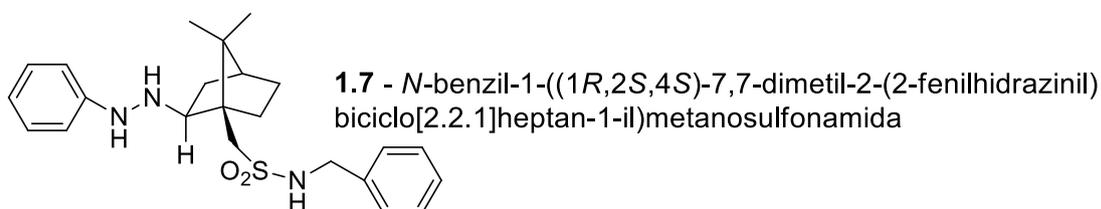
Após arrefecimento, precipitou um sólido branco, que foi filtrado e lavado com etanol várias vezes. Evaporar o filtrado e purificar o resíduo por cromatografia em coluna em gel de sílica utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente. Obteve-se um sólido castanho, com um rendimento de 80%.

P.f.: 153-154 °C

RMN de ¹H (CDCl₃): 0,74 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); 1,24-1,35 (m, 1H); 1,89-2,08 (m, 4H); 2,18, 2,25 (m, 1H); 2,40-2,46 (m, 1H); 3,07 (d, sist AB, 1H, *J*=15,0 Hz); 3,45 (d, sist AB, 1H, *J*=15,0 Hz), 4,31-4,40 (m, 2H); 6,50 (sl, 1H); 6,57 (s, 1H); 6,79-6,88 (m, 3H); 7,08-7,11 (m, 2H); 7,21-7,29 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃): 19,1; 19,6; 27,5; 29,8; 33,2; 43,7; 47,4; 50,4; 52,9; 53,9; 113,6; 120,5; 127,6; 128,1; 128,6; 129,4; 137,2; 145,2; 158,9.

IV (cm⁻¹): 3297, 2943, 1599, 1494, 1392, 1316, 1141, 1051, 910, 874, 792, 760, 697.



A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Takahashi *et al.*⁶⁵

Num balão de fundo redondo com agitação magnética, adicionar éter etílico seco (50,0 mL) e arrefecer em gelo. Adicionar LiAlH₄ (0,6 g; 16,0 mmol) lentamente. Terminada a adição, refluxar durante 30 minutos. De seguida adicionar o composto **1.6** (0,2 g; 0,4 mmol) lentamente durante 15 minutos. Deixar a mistura a reagir durante uma noite, em refluxo.

Passado este tempo, colocar num banho de gelo e adicionar acetato de etilo até cessar a evolução de gás. Adicionar 0,6 mL H₂O; 0,6 mL NaOH 15%; 1,8 mL

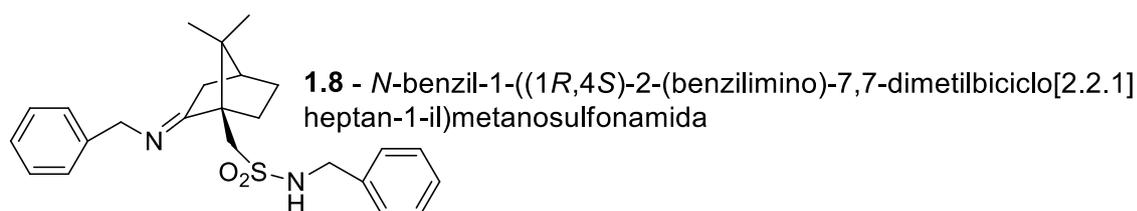
H₂O e deixar agitar durante aproximadamente 1 hora. No final, filtrar a mistura sob celite, em funil de Buchner, lavar várias vezes com éter etílico e evaporar o solvente.

O produto obtido com um rendimento de 95%, é um sólido castanho após recristalização em diclorometano/éter etílico

P.f.: 182-183 °C

RMN de ¹H (CDCl₃): 0,74 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); 1,24-1,44 (m, 1H); 1,68-1,71 (m, 1H); 1,89-2,08 (m, 5H); 2,40-2,46 (m, 1H); 3,07 (d, sist AB, 1H, *J*=15,0 Hz); 3,46 (d, sist AB, 1H, *J*=15,0 Hz); 3,69-3,72 (m, 1H); 4,31-4,41 (m, 2H); 6,50 (t, 1H, *J*=6,0 Hz); 6,57 (s, 1H); 6,81 (t, 1H, *J*=7,0 Hz); 6,85-6,89 (m, 2H); 7,08-7,12 (m, 2H); 7,21-7,28 (m, 5H).

IV (cm⁻¹): 3284, 2956, 2886, 1735, 1596, 1453, 1323, 1204, 1142, 1050, 1026, 838, 748, 693.



Num balão de fundo redondo equipado com agitação magnética, adicionar o composto **1.2.2b** (0,55 g; 1,72 mmol), benzilamina (1 equivalente; 0,19 mL; 1,72 mmol) e ácido trifluoracético (17,2 μL) em tolueno seco (35,0 mL). Colocar um Dean-Stark e refluxar durante 48 horas.

Decorrido este tempo, adicionar uma solução saturada de NaHCO₃ (10,0 mL) e extrair com acetato de etilo. As fases orgânicas, são lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secar com sulfato de sódio anidro. Filtrar e evaporar o solvente.

O produto foi obtido na forma de um sólido branco, após cromatografia em coluna em gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluente, com um rendimento de 60%. Em alguns casos, foi necessário apenas colocar o produto com éter etílico sob agitação.

P.f.: 120-121 °C

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,70 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 1,26-1,35 (m, 1H); 1,88-2,06 (m, 4H); 2,13-2,20 (m, 1H); 2,43-2,52 (m, 1H); 2,92 (d, sist AB, 1H, $J=15,0$ Hz); 3,09 (d, sist AB, 1H, $J=15,0$ Hz); 3,98-4,10 (m, 2H); 4,27-4,36 (m, 2H); 6,96-6,99 (m, 2H); 7,15-7,29 (m, 8H); 8,23 (t, 1H, $J=7,0$ Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 19,0; 19,7; 27,5; 29,8; 35,8; 43,4; 47,1; 49,6; 53,0; 56,0; 56,1; 127,2; 127,9; 128,2; 128,3; 128,8; 137,5; 139,0; 181,9.

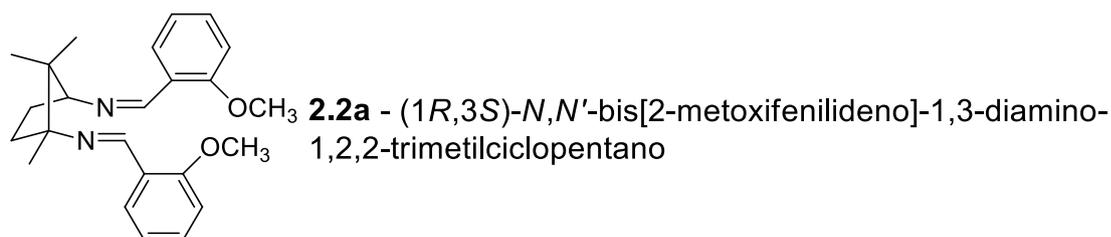
IV (cm^{-1}): 2945, 1664, 1453, 1364, 1321, 1146, 1082, 1066, 897, 835, 775, 740, 698.

6.4. Síntese de ligandos derivados do ácido (1*R*,3*S*)-canfórico



Para a síntese da diamina **2.1**, foi seguido um procedimento já publicado.³⁵ Num balão de fundo redondo de duas tubuladuras, adicionou-se ácido (1*R*,3*S*)-canfórico **2.0** (10,15 g; 51,0 mmol), 30,0 mL de ácido sulfúrico concentrado e 100,0 mL de clorofórmio. Colocou-se a mistura a 60-65 °C e, adicionou-se lentamente em pequenos intervalos, 143,0 mmol de azida de sódio. Deixou-se reagir durante a noite. A mistura reacional foi vertida para uma mistura de água e gelo e adicionou-se NaOH lentamente até pH=14 (foi adicionado gelo sempre que a reação aqueceu).

Extrair com clorofórmio várias vezes. As fases orgânicas foram lavadas com água e secas com sulfato de sódio anidro. Filtrar e evaporar o solvente. No final, adicionou-se duas porções de 25,0 mL de tolueno e evaporou-se para remover os vestígios de água. Obteve-se um óleo amarelo com um rendimento de 92%.



Utilizando a diamina **2.1** (0,85 g) sintetizada no passo anterior, adicionou-se ácido p-toluenosulfônico mono hidratado (10 mol%; 0,11 g; 0,6 mmol) e *o*-metoxibenzaldeído (2 equivalentes; 12,0 mmol) em etanol (3,0 mL) num tubo próprio de micro-ondas. Este foi colocado no micro-ondas, num programa de controlo de potência a 250 W durante 15 minutos.

No final dos 15 minutos de reação e, após arrefecimento da solução precipitou um sólido, o produto. É posteriormente feita uma recristalização em etanol a quente. O produto foi filtrado e seco com sulfato de sódio anidro, obtendo-se um sólido branco, com um rendimento de 49%.

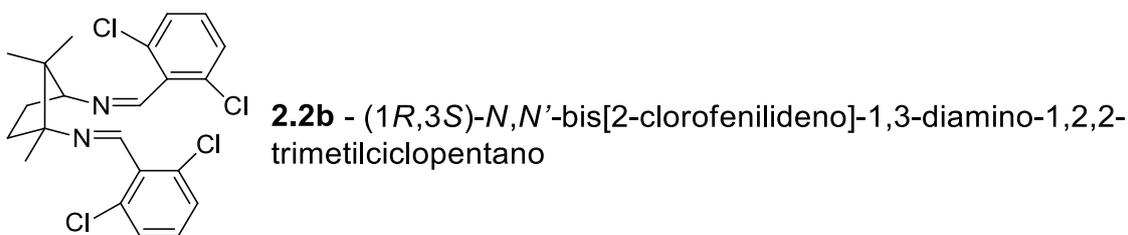
P.f.: 124-125 °C

[α]²⁰_D= -1,7 (c6; CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (CDCl₃): 0,92 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,75-1,82 (m, 1H); 2,02-2,08 (m, 2H); 2,28-2,36 (m, 1H); 3,59 (aprox. t, 1H, *J*=8,4 Hz); 3,87 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 6,91 (d, 2H, *J*=8,0 Hz); 6,95-7,00 (m, 2H); 7,33-7,38 (m, 2H); 7,99-8,06 (m, 2H); 8,67 (s, 1H); 8,68 (s, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃): 18,7; 21,0; 24,8; 28,0; 34,3; 49,1; 55,5; 71,3; 77,9; 110,9; 120,8; 125,2; 126,0; 127,1; 127,7; 131,2; 131,4; 152,0; 155,1; 158,6.

IV (cm⁻¹): 2964, 2941, 2869, 2838, 1631, 1599, 1486, 1459, 1437, 1375, 1286, 1240, 1176, 1160, 1111, 1104, 1043, 1024, 755.



A diimina **2.2b** é sintetizada seguindo o mesmo processo de síntese da diimina **2.2a**, utilizando 2,5-diclorobenzaldeído. Obteve-se um sólido branco, com um rendimento de 49%.

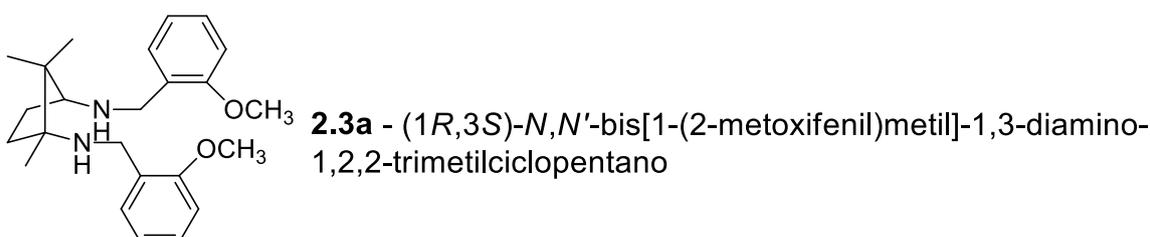
P.f.: 92-93 °C

$[\alpha]^{20}_D = -7,2$ (c2;1, CH₂Cl₂).

RMN de ¹H (CDCl₃): 1,08 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,82-1,88 (m, 1H); 2,10-2,17 (m, 2H); 2,38-2,45 (m, 1H); 3,70 (aprox. t, 1H, *J*=8,0 Hz); 7,18-7,23 (m, 2H); 7,32-7,35 (m, 4H); 8,40 (s, 1H); 8,42 (s, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃): 18,8; 21,1; 24,6; 28,0; 34,4; 49,3; 71,7; 77,8; 126,9; 128,2; 128,9; 129,6; 129,7; 130,9; 131,2; 133,6; 134,3; 134,9; 135,1; 153,3; 156,0.

IV (cm⁻¹): 3067, 2964, 2869, 1629, 1466, 1438, 1377, 1366, 1271, 1050, 1028, 963, 756, 709.



Num balão de fundo redondo, foi adicionada a diamina **2.2a** (0,81 g; 2,0 mmol) e uma mistura de metanol:clorofórmio (20,0 mL) e deixou-se reagir durante 10 minutos, à temperatura ambiente. De seguida foi adicionado lentamente, em banho de gelo, boro-hidreto de sódio (20 equivalentes; 40,0 mmol), sob agitação magnética. A mistura reacional foi deixada a agitar durante 3 horas a 0 °C. De seguida foi colocada em banho de gelo e agitação e adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amónia, lentamente até que cesse a evolução de gás.

Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente. O produto foi sujeito a cromatografia em coluna gel de sílica, utilizando éter etílico/trietilamina (80:2) como eluente, obtendo-se um sólido branco, com 70% de rendimento.

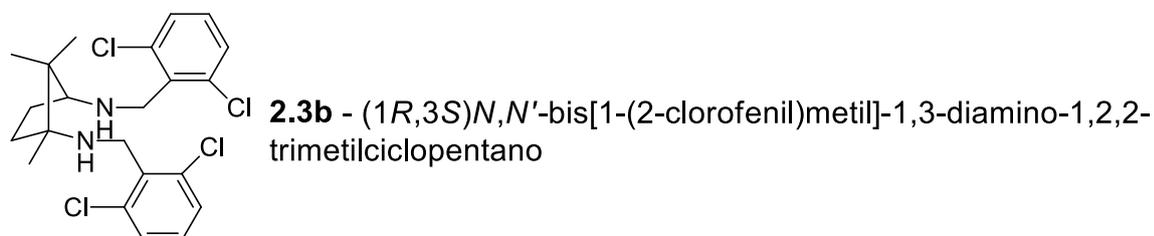
P.f.: 69-70 °C

[α]²⁰_D = +39,4 (c1; CH₂Cl₂)

RMN de ¹H (CDCl₃): 0,96 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,11 (s, 3H); 1,35-1,45 (m, 1H); 1,55-1,62 (m, 1H); 1,80-1,88 (m, 3H); 1,91-2,00 (m, 1H); 2,77-2,82 (m, 1H); 3,67-3,72 (m, 2H); 3,78-3,83 (m, 2H), 3,80 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 6,81-6,92 (m, 4H); 7,17-7,34 (m, 4H).

RMN de ¹³C (CDCl₃): 16,8; 20,9; 23,8; 28,2; 34,8; 42,3; 47,2; 48,1; 55,2; 64,5; 66,2; 110,1; 120,4; 120,6; 127,6; 127,8; 129,3; 129,4; 157,4; 157,6.

IV (cm⁻¹): 3277, 2952, 2932, 2878, 2831, 2798, 1599, 1588, 1489, 1459, 1449, 1442, 1438, 1433, 1420, 1374, 1284, 1237, 1192, 1171, 1156, 1091, 1083, 1050, 1027, 749, 716.



A diamina **2.3b** é sintetizada seguindo um procedimento análogo ao descrito para **2.3a**.

O produto é obtido na forma de um sólido branco, após cromatografia em coluna em gel de sílica, utilizando clorofórmio/metanol (90:10) como eluente, com um rendimento de 65%.

P.f.: 87-88 °C

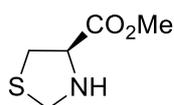
[α]²⁰_D = +30,0 (c1, CH₂Cl₂).

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,91 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,34-1,43 (m, 1H); 1,51-1,69 (m, 3H); 1,81-1,88 (m, 1H); 1,93-2,02 (m, 1H); 2,83 (aprox. t, 1H, $J=7,8$ Hz); 3,93-4,10 (m, 4H); 7,07-7,13 (m, 2H); 7,25-7,28 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 16,5; 20,7; 23,7; 28,8; 34,9; 42,8; 47,4; 48,2; 64,5; 66,9; 128,3; 128,4; 128,5; 128,6; 135,9.

IV (cm $^{-1}$): 2962, 2863, 1561, 1457, 1434, 1420, 1374, 1169, 1111, 1085, 1053, 1019, 771, 760, 735, 693.

6.5. Síntese de ligandos derivados da L-cisteína

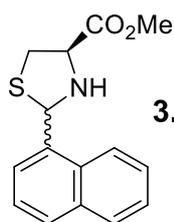


3.1 - (*R*)-1,3-tiazolidina-4 carboxilato de metilo

A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína (3,4 g; 20,0 mmol) em água (15,0 mL), adicionar hidrogenocarbonato de potássio (2,0 g; 20,0 mmol) e formaldeído (0,81 mL; 22,0 mmol) em etanol (15,0 mL). Deixar a mistura reacional em agitação durante 1 hora, à temperatura ambiente.

Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporar o solvente. O produto obtido é um óleo amarelo, com 83% de rendimento.⁸¹

RMN ^1H (CDCl_3): δ 2.89 (dd, 1H, $J=8.0$ Hz, $J=10.0$ Hz), 3.25 (dd, 1H, $J=7.0$ Hz, $J=10.0$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.87 (aprox. t, 1H, $J=7.6$ Hz), 4.12 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 4.38 (d, $J=9.6$ Hz, 1H).

**3.2** - (*R*)-2-(1-naftil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína (0,34 g; 20,0 mmol) em água (20,0 mL) adicionar hidrogenocarbonato de potássio (0,21 g; 21,0 mmol) e 1-naftaldeído (0,34 g; 0,30 mL; 22,0 mmol). Deixar a mistura reacional em agitação durante 1 hora, à temperatura ambiente.

Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto foi isolado, como uma mistura de diastereoisómeros (*2R,4R*) e (*2S,4R*) 55:45, por cromatografia em coluna de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (1:3) como eluente. O produto obtido é um sólido amarelo, com um rendimento de 89%.⁷⁹

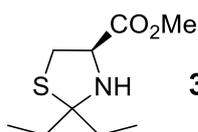
P.f.: 87–88 °C;

[α]_D²⁰= -250 (c1,01; CH₂Cl₂)

RMN ¹H (CDCl₃): mistura de diastereoisómeros: 2,87 (s, 1H); 3,13/3,22 (1H, dd, *J*=9,4 Hz, *J*=10,2 Hz/dd, *J*=6,2 Hz, *J*=10,4 Hz); 3,41/3,53 (1H, dd, *J*=6,8 Hz, *J*=10,4 Hz/dd, *J*=6,8 Hz, *J*=10,2 Hz); 3,82/3,84 (s, 3H); 4,09-4,16/4,38 (1H, m/aprox. t, *J*=6,8 Hz); 6,30/6,50 (s, 1H); 7,42-7,58 (m, 3H); 7,76-7,92 (m, 3H); 8,14/8,21 (1H, d, *J*=8,4 Hz/d, *J*=8,4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 27,3, 29,4, 37,9, 38,8, 64,8, 65,7, 67,9, 69,4, 122,5, 123,5, 123,6, 123,8, 125,2, 125,3, 125,8, 125,9, 126,3, 126,5, 128,5, 128,7, 128,8, 129,2, 130,8, 131,4, 133,6, 133,7, 133,9, 136,6, 171,6, 172,4.

IV (cm⁻¹): 3285; 2922; 1734; 1437.

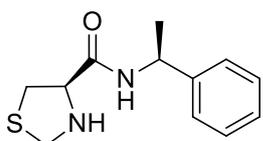


3.3 - (*R*)-2,2-diethyl-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína (5,18 g; 30,2 mmol), adicionar trietilamina (4,2 mL; 30,3 mmol) e pentan-2-ona (4,3 mL) em 60,0 mL de ciclo-hexano e 2-3 gotas de TFA. Deixar a mistura reacional em refluxo durante 24 horas.

Filtrar o sólido e evaporar o solvente. O produto foi sujeito a cromatografia em coluna de sílica, usando acetato de etilo/hexano (1:1), obtendo-se um óleo amarelo, com um rendimento de 80%.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,92 (t, 3H, *J*=7,6 Hz); 1,04 (t, 3H, *J*=7,6 Hz); 1,68-1,86 (m, 3H); 1,92-2,01 (m, 1H); 2,42 (s, 1H); 2,85 (dd, 1H, *J*=9,6 Hz, *J*=10,4 Hz); 3,3 (dd, 1H, *J*=8 Hz, *J*=10,4 Hz); 3,78 (s, 3H); 4,02 (aprox. t, 1H, *J*=8 Hz).



3.4 - (*R*)-*N*-[(*S*)-1-feniletil]-1,3-tiazolidina-4-carboxiamida

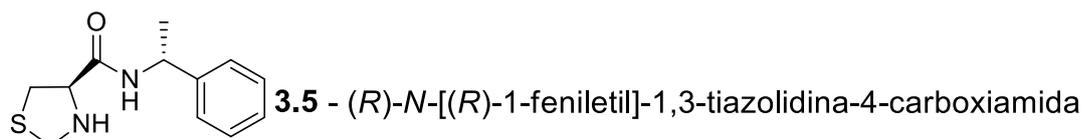
Colocou-se num balão de fundo redondo, em banho de gelo, a tiazolidina *N*-[(*S*)-1-feniletil]-3-(*t*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxiamida, previamente sintetizada no grupo de investigação de química orgânica⁷⁸ (1,67 g; 4,95 mmol), e adicionou-se gota a gota com funil de adição ácido fórmico (7,0 mL). Deixou-se a mistura a reagir durante a noite em gelo, para a temperatura ir aumentando gradualmente.

Passado esse tempo, adicionar água e neutralizar com NaHCO₃, em gelo e lentamente, devido à evolução de gás. Extrair várias vezes com diclorometano. As fases orgânicas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporou-se o solvente.

O produto foi obtido na forma de óleo, após cromatografia em coluna em gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (3:1) como eluente, com um rendimento de 94%.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,49 (d, 3H, *J*=8,0 Hz); 2,39 (sl, 1H); 3,12 (dd, 1H, *J*=10,0 Hz, *J*=8,0 Hz); 3,49 (dd, 1H, *J*=10,0 Hz, *J*=4,0 Hz); 3,98 (d, 1H, *J*=10,0 Hz); 4,10-4,15 (m, 1H); 4,26 (d, 1H, *J*=10,0 Hz); 5,06-5,13 (m, 1H); 7,29-7,37 (m, 5H).

IV (cm⁻¹): 3336; 3210; 1646; 1529; 1446; 1369; 1246; 1132; 976; 937; 905; 757; 698.

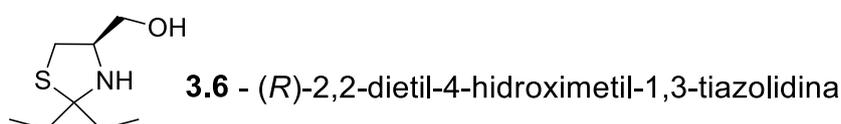


Utilizando novamente a tiazolidina *N*-[(*R*)-1-feniletil]-3-(*t*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxiamida, previamente sintetizada no grupo de investigação de química orgânica⁷⁸, seguiu-se o mesmo processo de síntese descrito para o composto **3.4**.

O produto é obtido na forma de um óleo, após cromatografia em coluna em gel de sílica, utilizando acetato de etilo/hexano (3:1) como eluente, com um rendimento de 92%.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,51 (d, 3H, *J*=4,0 Hz); 2,38 (sl, 1H); 3,13 (dd, 1H, *J*=10,0 Hz, *J*=8,0 Hz); 3,46 (dd, 1H, *J*=10,0 Hz, *J*=4,0 Hz); 3,83 (d, 1H, *J*=10,0 Hz); 4,15-4,18 (m, 1H); 4,21 (d, 1H, *J*=10,0 Hz); 5,07-5,13 (m, 1H); 7,28-7,36 (m, 5H).

IV (cm⁻¹): 3273; 2973; 1636; 1546; 1449; 1374; 1247; 1201; 1128; 970; 923; 841; 751; 696.



A uma solução de cloreto de cálcio (1,12 g; 10,0 mmol) em etanol (14,0 mL), adicionar pouco a pouco uma solução de boro-hidreto de sódio (0,38 g; 13,0 mmol) em etanol (15,0 mL), a -10 °C. Adicionar de seguida a tiazolidina **3.2** (1,52 g; 7,5 mmol) em etanol (5,0 mL). Agitar a mistura reacional durante 24 horas, à temperatura ambiente.

Adicionar uma solução de ácido clorídrico/metanol 20:80 (9,0 mL) e evaporar o solvente. Adicionar amónia até pH=9 e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto foi isolado por cromatografia em coluna de sílica, utilizando éter etílico/hexano (4:1) como eluente. O produto obtido é um óleo amarelo com um rendimento de 87%.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,94 (t, 3H, *J*=7,2 Hz); 1,01 (t, 3H, *J*=7,2 Hz); 1,72-1,94 (m, 4H); 2,71 (dd, 1H, *J*=9,6 Hz, *J*=10,4 Hz); 3,00 (dd, 1H, *J*=6 Hz, *J*=10,4 Hz); 3,55-3,61 (m, 1H); 3,71 (dd, 1H, *J*=5,6 Hz, *J*=10,8 Hz); 3,89 (dd, *J*=4 Hz, *J*=10,8 Hz).

6.6. Reações de catálise assimétrica

Reação de Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos

Seguiu-se o procedimento descrito por Murtinho *et al*⁶⁵ para esta reação.

Pesou-se o ligando (0,15 mmol) para um tubo de Schlenk, seco numa estufa durante pelo menos 2 horas a 120 °C, equipado com agitação magnética, selando-o com um septo, fez-se vácuo e, posteriormente, colocou-se em atmosfera inerte. O tubo de Schlenk é arrefecido num banho de gelo e adicionou-se com uma seringa o ciclo-hexano seco e destilado (4,0 mL), o benzaldeído (0,1 mL; 1,0 mmol) e, por fim, uma solução de 1M de dietilzinco em hexano (2,0 mL; 2,0 mmol). Deixou-se agitar durante 10 minutos no banho de gelo, e à temperatura ambiente durante 24 horas. Ao fim das 24 horas, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (1,0 mL) e uma solução de HCl 2M (1,0 mL). A mistura reacional, foi extraída com éter etílico três vezes e lavou-se a fase orgânica uma vez com água e outra com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se.

Procedimento experimental para diferentes temperaturas

No decorrer deste trabalho, foram efetuadas reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos utilizando diferentes temperaturas, temperatura ambiente e 0 °C. O procedimento experimental é análogo ao descrito acima.

Análise das misturas reacionais

Para análise das misturas reacionais, os produtos das catálises foram dissolvidos em 2,0 mL de diclorometano, sendo injetados 0,3 µL no GC e analisadas segundo programas isotérmicos de temperaturas adequados à separação dos enantiômeros. O enantiômero do 1-fenilpropan-1-ol pode ser separado a 90 °C. Os tempos de retenção do benzaldeído, do enantiômero (*R*) e do (*S*), são 5,4 min, 19,4 min e 20,4 min, respectivamente. O produto secundário proveniente da catálise (álcool benzílico), tem um tempo de retenção de aproximadamente 14,6 min.

Os enantiômeros do substrato *o*-anisaldeído, foram separados a uma temperatura de 130 °C. O tempo de retenção do reagente, a esta temperatura, é de aproximadamente 4,3 min, enquanto que o dos produtos é 8,1 min para o (*R*)-1-(2-metoxifenil)propano-1-ol e 8,3 min para o (*S*)-1-(2-metoxifenil)propano-1-ol.

Para a reação com o substrato *m*-anisaldeído, os enantiômeros foram separados através de uma isotérmica a 110 °C. O aldeído tem um tempo de retenção de 9,0 min e os enantiômeros (*R*)-1-(3-metoxifenil)propano-1-ol 33,3 min e (*S*)-1-(3-metoxifenil)propano-1-ol 34,1 min.

Foi possível separar os enantiômeros do produto da catálise com *p*-anisaldeído a uma temperatura de 110 °C. O tempo de retenção do aldeído é de 10,5 min, enquanto que o enantiômero (*R*)-1-(4-metoxifenil)propano-1-ol têm um tempo de retenção de 33,0 min e o (*S*)-1-(4-metoxifenil)propano-1-ol 33,5 min.

A mistura reacional da reação de alquilação com o substrato ciclohexanocarboxialdeído, foi derivatizada com anidrido trifluoracético. Para tal,

adicionou-se 2,0 mL de diclorometano à reação, retirou-se 0,2 mL, adicionou-se 0,5 mL de anidro trifluoracético e deixou-se a agitar durante 30 min. Os enantiómeros do ciclo-hexanocarboxialdeído foram separados a uma temperatura de 75 °C, e os tempos de retenção foram de 5,1 min para o aldeído, 7,0 min para (*R*)-1-ciclohexilpropan-1-ol e 7,4 min para (*S*)-1-ciclohexilpropan-1-ol.

Foi possível separar os enantiómeros da reação de catálise com *o*-clorobenzaldeído a uma temperatura de 110 °C. O tempo de retenção do aldeído é de 4,52 min, enquanto que para os enantiómeros (*R*)-1-(2-clorofenil)propano-1-ol é de 21,2 min e para o (*S*)-1-(2-cloroifenil)propano-1-ol 23,9 min.

Os enantiómeros do substrato *p*-clorobenzaldeído, foram separados a uma temperatura de 110 °C. O tempo de retenção para o aldeído é de 5,5 min, enquanto que para os enantiómeros (*R*)-1-(4-clorofenil)propano-1-ol é de 32,7 min e (*S*)-1-(4-cloroifenil)propano-1-ol de 35,6 min.

Para a reação com o substrato cinamaldeído, foi possível separar os dois enantiómeros a 90 °C. O tempo de retenção para o aldeído é de 5,4 min enquanto que para os enantiómeros (*R*)-1-fenilpent-1-en-3-ol é de 128,1 min e (*S*)-1-fenilpent-1-en-3-ol de 130,9 min.

Os enantiómeros do substrato 1-naftaldeído, foram separados a uma temperatura de 140 °C. O tempo de retenção para o aldeído é de 11,9 min, enquanto que para os enantiómeros (*R*)-1(naftalen-1-il)propano-1-ol é de 34,8 min e (*S*)-1(naftalen-1-il)propano-1-ol de 35,5 min.

Para a reação com *o*-metilbenzaldeído, foi possível separar os dois enantiómeros a uma temperatura de 100 °C. O tempo de retenção para o aldeído é de 6,3 min, enquanto que para os enantiómeros (*R*)-1-(*o*-tolil)propano-1-ol é de 21,5 min e (*S*)-1-(*o*-tolil)propano-1-ol de 25,2 min.

Reação Assimétrica de Henry

Colocar num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, o ligando (10 mol%) e o solvente (4,0 mL). Deixar agitar à temperatura ambiente até

à dissolução do ligando estar completa. De seguida, adiciona-se o sal do metal de transição (10 mol%), e deixa-se a agitar à temperatura ambiente durante cerca de 2 horas até formar o complexo.

À solução resultante, adicionar benzaldeído (80 μ L; 0,8 mmol) e nitrometano (4,2 mL; 44,8 mmol). Deixa-se agitar durante 10 min e de seguida, adiciona-se a base (50 mol%; 0,04 mmol). A mistura reacional, fica a agitar durante 48 horas, à temperatura ambiente.

Ao fim deste tempo, o solvente é removido a pressão reduzida e o resíduo é purificado por coluna de cromatografia em gel de sílica utilizando acetato de etilo/hexano (1:3), como eluente.

Análise das misturas reacionais

As percentagens de conversão e produto secundário foram determinadas por RMN de ^1H . Os excessos enantioméricos para o 1-fenil-2-nitroetanol foram determinados por HPLC utilizando uma coluna quiral, *chiralpack IB* e uma mistura de hexano e isopropanol (90:10) como eluente e um fluxo de 1 mL/min.

Ao utilizar DIPEA como base, é necessário preparar uma solução de 0,7 mL de DIPEA em 10,0 mL de isopropanol, retirando-se posteriormente, 0,2 mL desta solução.

Referências

- (1) *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos*; Lidel: Lisboa, 2002.
- (2) Paiva, A. *Soc. Port. Química*. **2006**, 103 (2), 56–61.
- (3) Clayden, J. J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press, 2ª edição, 2001.
- (4) Solomons, G.; Fryhle, C.; Snyder, S. *Organic Chemistry*; Wiley, 10ª Edição, 2011.
- (5) Morrison, R.; Boyd, R. *Química Orgânica*; Fundação Calouste Gulbenkian, 13ª edição, 1996.
- (6) Gonsalves, A. M. d'A. R.; Serra, M. E. S.; Eusébio, M. E. S. *Estereoquímica*; Imprensa da Universidade de Coimbra, 2011.
- (7) Neves, J. F. *Soc. Port. Química*. **2016**, 143 (3), 33–36.
- (8) Flack, H. D. *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2009**, 65 (5), 371–389.
- (9) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley, 1ª edição, 1994.
- (10) Pimentel, F. A. G. R. Síntese de Ligandos Quirais para Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos e Reacção de Strecker Assimétrica, Tese de mestrado, Universidade de Coimbra, 2011.
- (11) Denmark, S. E.; Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33 (6), 324.
- (12) Pinheiro, S.; Ferreira, V. F. *Quim. Nova*. **1998**, 21 (3), 312–318.
- (13) Patil, C. R.; Bhise, S. B. *Indian J. Pharmacol.* **2003**, 3 (4), 204–212.
- (14) Lin, G. Q.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; Wiley-interscience, 1ª edição, 2002.
- (15) Supplement, D.; Competition, D. P.; Quality, D.; Prevention, F. S.; Labeling, F. A. **2015**.
- (16) Barreiro, E. J.; Ferreira, V.; Costa, P. *Quim. Nova*. **1997**, 20 (6), 647–656.
- (17) Pilli, R. *Química Nov. na Esc.* **2001**, 14, 16–24.
- (18) Wang, Z.; Ding, K.; Uozumi, Y. *An Overview of Heterogeneous Asymmetric Catalysis*; in *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis*, Wiley, pag 1-24, 2008.
- (19) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Gonsalves, A. M. d'A. R. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, 22 (9), 488–493.
- (20) Gomes, A. R. Síntese de novos organocatalisadores quirais para reações assimétricas, Tese de mestrado, Universidade de Coimbra, 2015.

- (21) Serra, M. E. S.; Figueiredo, J. L.; Pereira, M. M.; Faria, J. *Enantioselective Alkylation of Aldehydes with Organozinc Reagents*; Imprensa da Universidade de Coimbra, 2008.
- (22) Murtinho, D. M. B. Desenvolvimento de Novos Catalisadores Quirais para Alquilação e Redução, Tese de doutoramento, Universidade de Coimbra, 2006.
- (23) Temba, E. S. C.; Oliveira, I. M. F.; Donnici, C. L. *Quim. Nova.* **2003**, *26* (1), 112–122.
- (24) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92* (5), 833–856.
- (25) Meng, Q.; Li, Y.; He, Y.; Guan, Y. *Tetrahedron Asymmetry.* **2000**, *11* (21), 4255–4261.
- (26) Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (43), 7849–7852.
- (27) Mukaiyama, T.; Asami, M. *Chiral Pyrrolidine Diamines as Efficient Ligands in Asymmetric Synthesis*; In *Organic Chemistry. Topics in Current Chemistry*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1985.
- (28) Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. *Rev. Virtual Quim.* **2012**, *4* (6), 840–871.
- (29) Kim, S. H.; Chung, S. T.; Jin, M. J. *J. Ind. Eng. Chem.* **1998**, *4* (4), 345–347.
- (30) Tavares, C. T. Tiazolidinas: da catálise enantiosseletiva à dinâmica molecular, Tese de mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (31) Serra, M. E. S.; Costa, D.; Murtinho, D.; Tavares, N. C. T.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron.* **2016**, *72* (39), 5923–5927.
- (32) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Paz, V. *Tetrahedron Asymmetry.* **2017**, *28* (2), 381–386.
- (33) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (23), 6327–6335.
- (34) Murtinho, D.; Ogihara, C. H.; Serra, M. E. S. *Tetrahedron Asymmetry.* **2015**, *26* (21–22), 1256–1260.
- (35) Murtinho, D.; Serra, M. E. S.; Gonsalves, A. M. d'A. R. *Tetrahedron Asymmetry.* **2010**, *21* (1), 62–68.
- (36) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics.* **1999**, *18* (5), 128–133.
- (37) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (26), 2823–2824.
- (38) Serra, M. E. S.; Costa, D.; Murtinho, D.; Tavares, N. C. T.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron.* **2016**, *72* (39), 5923–5927.
- (39) Asami, M.; Hasome, A.; Yachi, N.; Hosoda, N.; Yamaguchi, Y.; Ito, S. *Tetrahedron Asymmetry.* **2016**, *27* (7–8), 322–329.
- (40) Jarzynski, S.; Lessniak, S.; Pieczonka, A. M.; Rachwalski, M. *Tetrahedron Asymmetry.* **2015**, *26* (1), 35–40.
- (41) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron Asymmetry.* **2006**, *17* (19), 2793–2797.

- (42) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron Asymmetry*. **2006**, *17* (24), 3315–3326.
- (43) Luzzio, F. A. *Tetrahedron*. **2001**, *57* (6), 915–945.
- (44) Sasai, H. *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier, 2ª edição, 2014.
- (45) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis (Stuttg)*. **2004**, *24* (12), 1947–1950.
- (46) Wilmot, J. Assymmetric variants of Henry reactions, Organic Literature Seminar Abstracts, 2005.
- (47) Dimroth, J.; Weck, M. *RSC Adv*. **2015**, *5* (37), 29108–29113.
- (48) Casao, Y. A.; Lopez, E. M.; Herrera, R. P. *Symmetry (Basel)*. **2011**, *3* (2), 220–245.
- (49) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Agulló, P. S. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, *5* (7), 1393–1402.
- (50) IUPAC. *Nomenclature of Inorganic Chemistry: IUPAC Recommendations*; 2005.
- (51) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12692–12693.
- (52) Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (13), 4903–4906.
- (53) Blay, G.; Domingo, L. R.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. A Eur. J.* **2008**, *14* (15), 4725–4730.
- (54) Spangler, K. Y.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4724–4727.
- (55) Rénio, M. A. R. R. Síntese de Ligandos Quirais para Reações Assimétricas de Henry, Tese de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (56) Lai, G.; Guo, F.; Zheng, Y.; Fang, Y.; Song, H.; Xu, K.; Wang, S.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. A Eur. J.* **2011**, *17* (4), 1114–1117.
- (57) Requena, J. V. A.; López, E. M.; Herrera, R. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *360* (1), 124–129.
- (58) Requena, J. V. A.; López, E. M.; Herrera, R. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (11), 1801–1809.
- (59) (1R)-(-)-10-Camphorsulfonic acid | Sigma-Aldrich, <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/1r10camphorsulfonicacid232303596320311?lang=pt®ion=PT.>, aceso a 1/1/2018.
- (60) Estevão, M. S. *Synlett*. **2009**, *4*, 683–684.
- (61) Leahy, E. M. *10-Camphorsulfonic Acid*; e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2001.
- (62) Steven C. C.; Wiemer, D. *J. Chem. Educ.* **1999**, *76* (12), 1715–1716.
- (63) Gayet, A.; Bolea, C.; Andersson, P. G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (13),

- 1887.
- (64) Sun, J.; Pan, X.; Dai, Z.; Zhu, C. *Tetrahedron Asymmetry*. **2008**, *19* (21), 2451–2457.
- (65) Takahashi, H.; Tomita, K.; Noguchi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *50* (4), 476–480.
- (66) Lapis, A. A. M.; Fátima, A.; Martins, J. E. D.; Costa, V. E. U.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (3), 495–498.
- (67) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A.; Gonsalves, M. d'A. R.; Abreu, P. E.; Pais, A. A. C. C. *Chirality*. **2010**, *22* (4), 425–431.
- (68) Paz, V. Síntese de diiminas e diaminas quirais para reações de hidrossililação e alquilação enantiosseletivas, Tese de mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (69) Pandey, Y.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Singh, A. *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, *3* (2), 980–985.
- (70) Shih, M. H.; Xu, Y. Y.; Yang, Y. S.; Lin, G. L. *Molecules*. **2015**, *20* (4), 6520–6532.
- (71) Cunico, W.; Gomes, C. R. B.; Walcimar, T. V. J. *Science (80-.)*. **2008**, *55* (21), 336–344.
- (72) Kim, S. H.; Ahn, S. J.; Chung, S. T.; Jin, M. J. *J. Ind. Eng. Chem.* **1997**, *3* (1), 37–38.
- (73) Jin, M. J.; Kim, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23* (3), 509–510.
- (74) Huang, H. L.; Lin, Y. C.; Chen, S. F.; Wang, C. L. J.; Liu, L. T. *Tetrahedron Asymmetry*. **1996**, *7* (11), 3067–3070.
- (75) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (22), 5260–5267.
- (76) Rambo, R. S.; Schneider, P. H. *Tetrahedron Asymmetry*. **2010**, *21* (18), 2254–2257.
- (77) Sousa, F. Síntese de Ligandos Quirais de base Tiazolidina para Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos, Relatório de estágio laboratorial de licenciatura, Universidade de Coimbra, 2015.
- (78) Sousa, F. Síntese de Ligandos Quirais para Reações Assimétricas de Henry, Relatório de estágio laboratorial de mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (79) Neves, C. T. Síntese de Ligandos Tiazolidínicos para Catálise Enantiosseletiva, Tese de mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (80) Zhong, Y. W.; Jiang, C. S.; Xu, M. H.; Lin, G. Q. *Tetrahedron*. **2004**, *60* (40), 8861–8868.
- (81) Soares, M. I. L. A química de dipolos conjugados na síntese de pirróis e pirazóis, Tese de doutoramento, Universidade de Coimbra, 2007.

