



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Almeida Melo

HIDROSSILILAÇÃO DE CETONAS: ESTUDOS DE OTIMIZAÇÃO

Dissertação no âmbito do Mestrado de Química, área de especialização em Química Avançada e Industrial, orientada pela Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Julho de 2024



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Almeida Melo

**HIDROSSILILAÇÃO DE CETONAS: ESTUDOS
DE OTIMIZAÇÃO**

**Dissertação no âmbito do Mestrado de Química, área de
especialização em Química Avançada e Industrial, orientada pela
Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra e apresentada ao
Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia
da Universidade de Coimbra**

Julho de 2024

*A tarefa não é tanto ver
o que ninguém viu ainda,
mas pensar o que ninguém
pensou sobre algo que todos vêem.*

(Arthur Schopenhauer)

Agradecimentos

O meu obrigada a todos os que me ajudaram e apoiaram nesta fase da minha vida.

À minha orientadora Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra pela orientação, amizade, paciência e conhecimentos transmitidos. Os seus conselhos e críticas construtivas foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

À Professora Doutora Dina Murtinho pela disponibilidade e ajuda sempre que precisei.

Ao Grupo de Investigação de Orgânica do Departamento de Química pela oportunidade e todos os colegas e amigos do laboratório do terceiro andar pela disposição em ajudar.

A todos os meus amigos pelo apoio emocional e pelas palavras de incentivo nos momentos mais difíceis.

Um obrigado especial ao grupo dos fixes e à minha segunda casa por estas amizades inabaláveis, pelas sessões de estudo e por todo o apoio ao longo desta jornada.

Aos meus pais, irmão e tia Margarida por acreditarem no meu potencial e sempre me incentivarem a seguir os meus sonhos.

Índice

<i>Agradecimentos</i>	VI
<i>Índice</i>	VII
<i>Nomenclatura e Abreviaturas</i>	VIII
<i>Resumo</i>	X
<i>Abstract</i>	XI
<i>Capítulo 1. Introdução</i>	11
1.1. Estereoquímica – Resumo histórico	12
1.1.1. Quiralidade.....	14
1.1.2. Importância da quiralidade	17
1.2. Estratégias de obtenção de compostos quirais.....	20
1.2.1. Síntese assimétrica – Contexto histórico.....	23
1.2.2. Métodos da síntese assimétrica	26
1.3. Álcoois quirais - Importância e aplicações	29
1.4. Hidrossililação	30
1.4.1. Hidrossililação assimétrica de cetonas proquirais.....	31
1.4.2. Exemplos de silanos na hidrossililação.....	36
1.5. Objetivo deste estudo	37
<i>Capítulo 2. Reações de hidrossililação</i>	38
2.1. Síntese de ligandos.....	39
2.1.1. Síntese do ligando (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano	39
2.1.2. Síntese de pirrolidinas	40
2.2. Hidrossililação da acetofenona	41
<i>Capítulo 3. Conclusões</i>	49
<i>Capítulo 4. Experimental</i>	51
4.1. Técnicas de identificação e caracterização	52
4.2. Purificação e secagem de solventes e reagentes	52
4.3. Metodologia Experimental.....	53
4.3.1. Síntese do (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano	53
4.3.2. (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-pirrolidina	53
4.3.3. (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -benzil-3,4-di-hidroxi-pirrolidina.....	54
4.3.4. Procedimento experimental para as reações de hidrossililação	54
<i>Capítulo 5. Referências</i>	56

Nomenclatura e Abreviaturas

Nomenclatura

A nomenclatura utilizada neste trabalho segue as normas da IUPAC. No caso dos compostos serem conhecidos por designações triviais, estas designações são utilizadas para facilitar a compreensão e simplificar o texto.

Abreviaturas

BINAP – 2,2'-bis (difenilfosfino) – 1,1'-binaftilo
DEMS – dietoximetilsilano
DiPAMP – etilenobis [(2-metoxifenil)fenilfosfina]
ee – excesso enantiomérico
GC – cromatografia gasosa
L- Dopa – L-ácido 2-amino-3-(3,4-di-hidroxifenil) propanoico
PMHS – polimetil-hidrosiloxano
RMN – ressonância magnética nuclear
THF – tetra-hidrofurano
TLC – cromatografia em camada fina
TMS – tetrametilsilano

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

RMN ^1H – ressonância magnética nuclear protônica
s – singuleto
sl – singuleto largo
d – duplete
dd – duplo dublete
t – tripleto
m – multiplete
aprox – aproximadamente
J – constante de acoplamento

Resumo

Os álcoois quirais possuem um papel de extrema importância na síntese de variados compostos biologicamente ativos, com uma diversidade de aplicações como solventes, compostos farmacêuticos, perfumes, combustíveis e agroquímicos. Devido à sua elevada aplicabilidade, é de enorme interesse encontrar métodos fáceis e económicos que permitam a sua obtenção.

Neste estudo foram realizadas reações de hidrossililação enantiosseletiva de cetonas proquirais, visando a obtenção de álcoois secundários quirais.

Vários ligandos previamente sintetizados no Grupo de Química Orgânica e que apresentaram eficiência noutras reações estudadas, assim como alguns ligandos sintetizados ao longo deste estudo foram testados em reações de hidrossililação enantiosseletiva, utilizando a acetofenona como substrato padrão.

As reações de hidrossililação foram efetuadas com PMHS, um silano atrativo porque é um subproduto da indústria do silicone e economicamente viável, e outros silanos. As reações foram realizadas na presença de diferentes solventes e de dietilzinco. O fenilsilano provou ser o melhor silano e ciclo hexano o melhor solvente.

Na busca de uma alternativa mais fácil e económica ao complexo metálico mais utilizado, dietilzinco, o acetato de zinco di-hidratado e o acetato de zinco anidro foram testados. Provou-se uma diferença de comportamento entre os dois complexos, sendo o acetato de zinco anidro mais eficiente.

De forma a testar a eficiência de outro metal diferente do zinco, o acetato de cobre mono-hidratado foi ensaiado, apresentado melhor conversão a temperatura mais elevada do que com os complexos de zinco.

Os ligandos utilizados nos estudos descritos nesta dissertação provaram formar, com o zinco, catalisadores eficientes para a hidrossililação da acetofenona, resultando elevadas conversões. No entanto, nas condições de reação estudadas, não se mostraram bons indutores de quiralidade nestas transformações.

Abstract

Chiral alcohols play an extremely important role in the synthesis of various biologically active compounds, with a wide range of applications such as solvents, pharmaceuticals, perfumes, fuels, and agrochemicals. Due to their high applicability, it is of great interest to find easy and economical methods for their production.

In this study, enantioselective hydrosilylation reactions of prochiral ketones were carried out, aiming at the synthesis of chiral secondary alcohols.

Several ligands previously synthesized in the Organic Chemistry Group that showed efficiency in other studied reactions, and some ligands synthesized throughout this study, were tested in enantioselective hydrosilylation reactions, using acetophenone as the model substrate.

The hydrosilylations were carried out with PMHS a very attractive silane because it is a by-product of the silicone industry and economically viable, as well as other silanes. The reactions were carried out in the presence of different solvents and diethylzinc. Phenylsilane proved to be the best silane and cyclohexane the best solvent.

In the search for an easier and more economical alternative to the most commonly used metal complex, diethylzinc, zinc acetate dihydrate and anhydrous zinc acetate were tested. A difference in behavior between the two complexes was proven, with anhydrous zinc acetate being the most efficient metal complex.

In order to test the efficiency of another metal different from zinc, copper acetate monohydrate was used, showing better conversion at higher temperatures than with the zinc complexes.

The ligands used throughout the studies presented in this dissertation proved to form efficient catalysts with zinc for the hydrosilylation of acetophenone. However, with the reaction conditions studied they were not found to be good inducers of chirality.

Capítulo 1

Introdução

1.1. Estereoquímica – Resumo histórico

A estereoquímica é o ramo da química que estuda o arranjo tridimensional dos átomos nas moléculas.

O estudo da estereoquímica surgiu em 1848, quando Louis Pasteur executou a primeira resolução de um racemato. Pasteur obteve resultados significativos relacionados com a forma e as propriedades óticas de duas substâncias derivadas do tártaro, o ácido tartárico, originado da fermentação das uvas. Pasteur explorou as propriedades óticas do ácido tartárico e do ácido para-tartárico, cristais formados nos depósitos dos túneis de fermentação da uva. Os cristais de ambos apresentavam as mesmas propriedades físicas, diferenciando-se apenas pelo seu comportamento em relação a um feixe de luz polarizada. Enquanto o ácido tartárico, quando dissolvido em água, rodava o plano da luz polarizada para o lado direito, o ácido para-tartárico não rodava o plano de luz polarizada. Pasteur observou que o ácido para-tartárico cristalizava na presença de amónia, formando dois grupos de cristais com estrutura diferenciada, figura 1.1. Num grupo de cristais havia rotação do plano da luz polarizada para o lado direito, no outro grupo de cristais havia rotação do plano da luz polarizada para o lado esquerdo. No estudo dos cristais dos compostos que apresentavam atividade ótica, Pasteur percebeu que os cristais exibiam formas assimétricas, sugerindo que as moléculas tinham uma disposição espacial específica, colocando a hipótese dos substituintes em redor do átomo de carbono se encontrarem num arranjo tetraédrico. Essa disposição fazia com que as moléculas se apresentassem como imagens espelhadas não sobreponíveis.^{1,2,3}

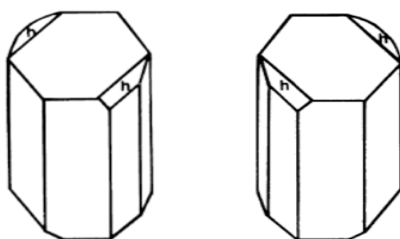


Figura 1.1 – Cristais hemiédricos de ácido para-tartárico de amónio e sódio, segundo Pasteur.⁴

Numa tentativa de abordar a hipótese colocada por Pasteur, em 1874, Van't Hoff e Le Bel, em trabalhos independentes, expandiram as ideias de Kekulé, que afirmava que o carbono era tetravalente e capaz de formar ligações com outros átomos, de forma a criar compostos cíclicos ou cadeias abertas. Van't Hoff propôs que os quatro substituintes do átomo de carbono se orientavam no espaço, cada um ocupando um vértice de um tetraedro, com o átomo de carbono no centro, figura 1.2. Com esses quatro substituintes diferentes, há dois arranjos geométricos possíveis, imagens espelhadas uma do outro, mas não sobreponíveis, originando a existência de duas configurações espaciais distintas para a mesma substância. O carbono central era chamado de carbono assimétrico e conferia a capacidade dessas moléculas rodarem o plano da luz polarizada.

Le Bel propôs que moléculas estruturalmente assimétricas, independentemente da presença de carbonos assimétricos, possuíam atividade ótica. Considerou que a assimetria molecular, relacionada com a disposição tridimensional dos átomos em torno do centro, podem conferir propriedades à molécula. Mesmo sem a presença de carbonos assimétricos, a assimetria espacial poderia ser responsável pela atividade ótica.^{5,6,7}

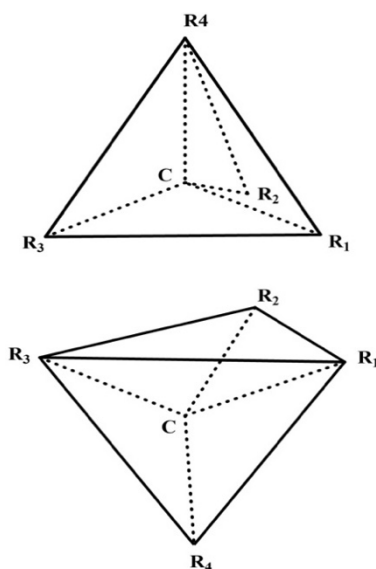


Figura 1.2 – Ilustração de isômeros geométricos, segundo Van't Hoff.

Victor Meyer, em 1890, estabeleceu o termo “estereoquímica” para descrever o ramo da química que estuda a disposição tridimensional dos átomos numa molécula. As moléculas que exibem uma igual ordem de associação dos átomos, mas distintos arranjos espaciais, são denominadas estereoisómeros. Os estereoisómeros dividem-se em dois grupos principais: enantiómeros, moléculas com imagens não sobreponíveis no espelho, e diastereoisómeros, moléculas que não possuem a relação objeto-imagem no espelho.^{8,9}

1.1.1. Quiralidade

A quiralidade é uma característica geométrica de um objeto. Um objeto não sobreponível à sua imagem num espelho plano é quiral, enquanto um objeto sobreponível à sua imagem é aquiral. Um dos exemplos mais utilizados, no espaço de três dimensões, é a mão. A mão direita e a mão esquerda são imagens uma da outra num espelho plano, mas não podem ser sobrepostas, como apresentado na figura 1.3.^{9,10}

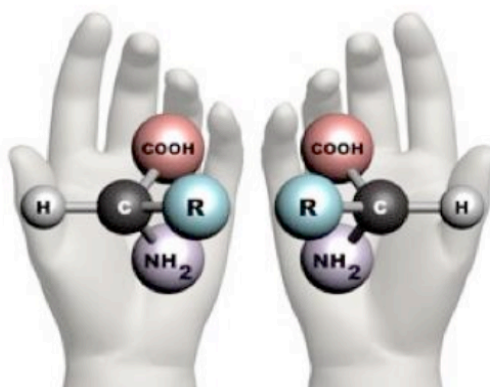


Figura 1.3 – As mãos, como exemplo de quiralidade.¹¹

Os enantiómeros têm a maioria das propriedades físicas e químicas iguais, diferindo-se pela interação com a luz polarizada ou com outra molécula quiral. Jean-Baptiste Biot, no início do século XIX, evidenciou a existência de enantiómeros. Biot constatou que compostos naturais, como o quartzo, tinham duas configurações diferentes e que cada uma rodavam o plano de luz polarizada em diferentes direções.¹²

A quiralidade pode surgir como consequência de vários fatores:

- Carbonos quirais (assimétricos);
- Heteroátomos quirais. Para além do carbono, outros átomos com geometria tetraédrica podem ser centros de quiralidade, como o sílcio, germânio e o estanho. Átomos trivalentes de nitrogénio, fósforo e enxofre podem também ser centros assimétricos, apesar da sua geometria piramidal. A existência de três substituintes diferentes e o lobo da orbital sp^3 , ocupado pelo par de eletrões não partilhados, considerado um quarto substituinte, concede a estas moléculas uma geometria tetraédrica. Na figura 1.4, é apresentado um exemplo de um heteroátomo quiral.^{9,13}

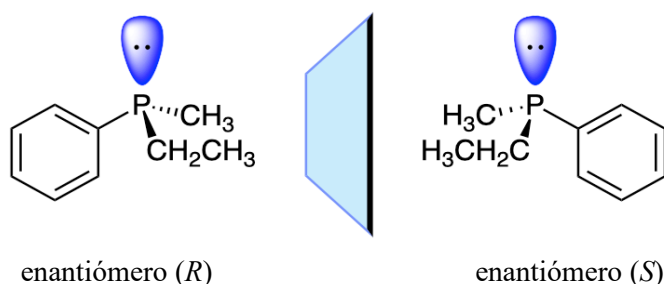


Figura 1.4 – Enantiómeros do etilfenilmetilfosfina.¹⁴

- Plano de quiralidade. Se uma molécula tem um plano de simetria no esqueleto base da estrutura, a adição de um substituinte ao redor do esqueleto base, pode anular a simetria. Um exemplo é o ciclofano, figura 1.5. O ciclofano a) possui um plano de simetria. Se ocorrer substituição de um dos átomos de hidrogénio por um grupo metilo, há quebra de simetria do ciclofano b), que irá possuir um plano de quiralidade.⁹
- Eixo de quiralidade. Numa molécula em que o esqueleto base possui um eixo de simetria, a adição de substituintes pode quebrar a simetria. Um exemplo é o aleno da figura 1.6. O eixo comum das ligações duplas é um eixo de simetria, pois rodando 180° o aleno a), a molécula permanece indistinta da inicial, sendo aquiral. Se apenas um átomo de hidrogénio deste aleno for substituído, não existem elementos de simetria, e o aleno b) é quiral, possuindo um eixo de quiralidade.⁹

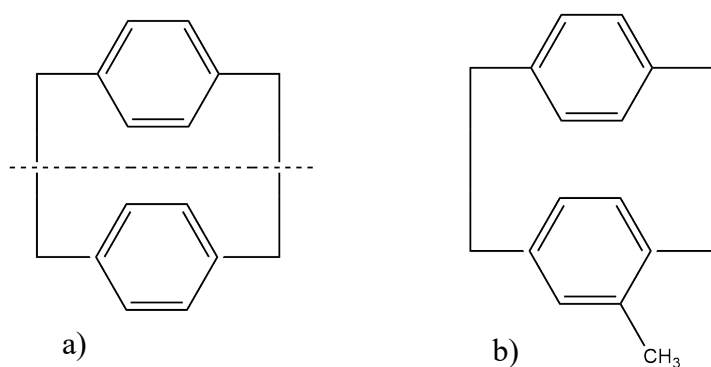


Figura 1.5 – Quebra da simetria no ciclofano por adição de um grupo metilo, originando um plano de quiralidade.

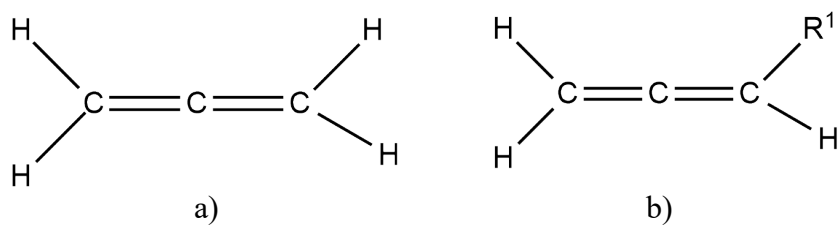


Figura 1.6 – Exemplo de um aleno aquiral e de um aleno quiral, respetivamente.

- Helicidade. Uma hélice, que pode ser direita ou esquerda, não possui qualquer elemento de simetria, figura 1.7. A sua imagem no espelho é o seu enantiómero, sem que para isso seja necessária a presença de qualquer átomo assimétrico.⁹

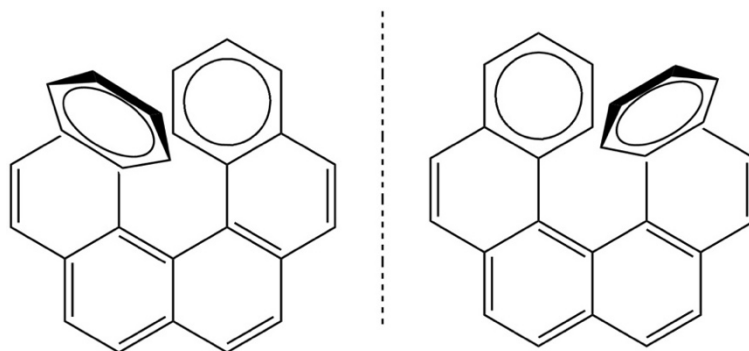


Figura 1.7 – Exemplo de enantiómeros numa molécula com forma de hélice.

Para que um composto seja considerado quiral, é necessário que contenha um dos elementos de quiralidade acima referidos ou um átomo de carbono com quatro substituintes diferentes. A presença de dois ou mais átomos de carbono quirais não garante automaticamente a quiralidade do composto. Isso é ilustrado através dos estereoisômeros do ácido tartárico, conforme apresentado na figura 1.8. Os compostos 1 e 2 são enantiômeros, imagens espelhadas não sobreponíveis entre si, que são opticamente ativos. O composto 3 é diastereoisômero dos compostos 1 e 2, sendo denominado por composto meso. O composto meso difere dos outros dois compostos, uma vez que não exibe atividade ótica, apesar de possuir centros quirais, devido à sua simetria interna que proporciona sobreposição com a sua imagem espelhada.¹⁵

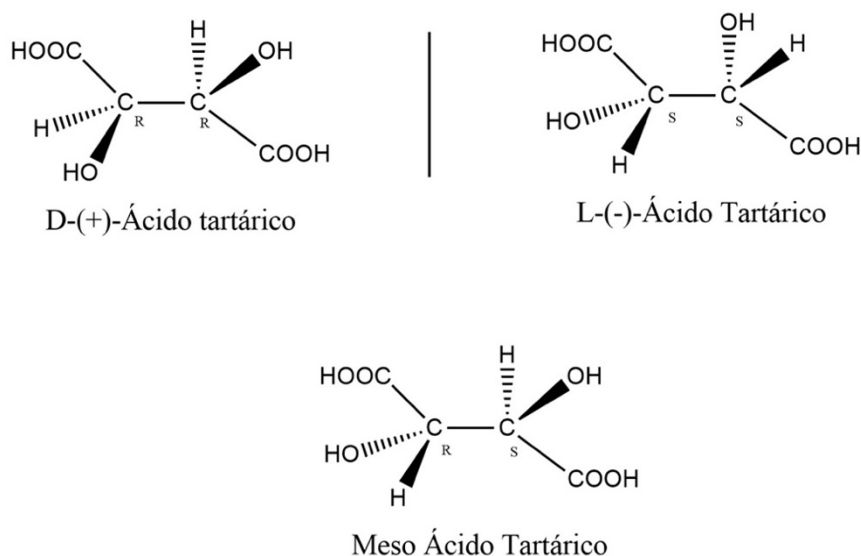


Figura 1.8 – Os três isômeros do ácido tartárico.

1.1.2. Importância da quiralidade

Diversas moléculas presentes nos seres vivos exibem quiralidade, sendo essenciais para a sua sobrevivência. Substâncias vitais, como açúcares, aminoácidos e nucleótidos, ocorrem na natureza predominantemente na forma de enantiômeros puros.¹⁶

Embora estruturalmente semelhantes, dois enantiômeros diferem significativamente devido à distribuição espacial distinta dos seus grupos. Isto resulta,

geralmente, em propriedades distintas associadas a cada enantiómero. Por exemplo, o borneol apresenta dois enantiómeros, figura 1.9, sendo o (-)-borneol responsável pelo odor de madeira e o (+)-borneol pelo odor semelhante a terra.¹⁷

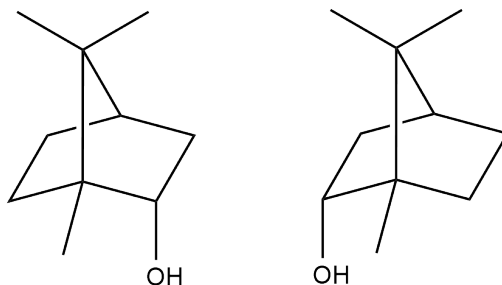


Figura 1.9 – Estruturas dos enantiómeros do borneol.

Essas diferenças perceptíveis são consequência da interação específica dos recetores presentes nos organismos vivos com os enantiómeros de moléculas quirais, ou seja, um dado enantiómero adapta-se apenas a um dado recetor, enquanto o outro não, figura 1.10.^{18,19,20,21}

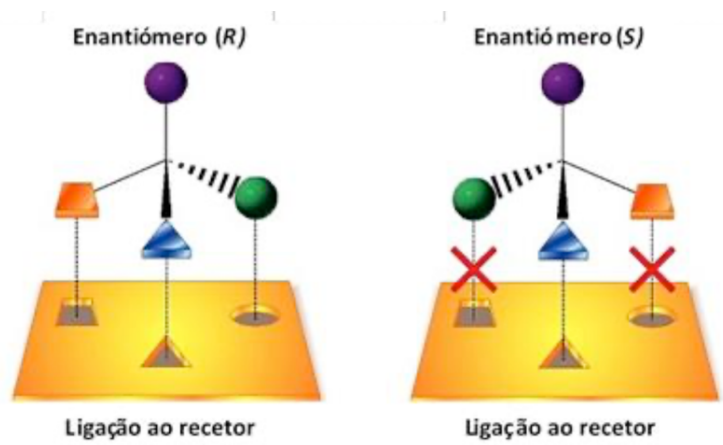


Figura 1.10 – Afinidade de dois enantiómeros ao mesmo recetor.²²

É crucial ter compostos quirais na forma de enantiómeros puros, especialmente quando destinados a aplicações biológicas, de modo a garantir o correto reconhecimento pelos ambientes quirais presentes nos seres vivos. A resposta diferencial aos dois enantiómeros é de extrema importância na área farmacêutica.^{23,24} Várias situações distintas podem ocorrer na administração dum fármaco na forma racémica, entre eles:

- 1) Enquanto um dos enantiómeros apresenta a ação farmacológica desejada, o outro enantiómero é inativo não exibindo atividade biológica e sem efeito nocivo à saúde. Um exemplo é o ibuprofeno, figura 1.11, um fármaco anti-inflamatório e analgésico, em que um dos enantiómeros apresenta atividade farmacológica e o outro enantiómero é inativo. ^{25,26}

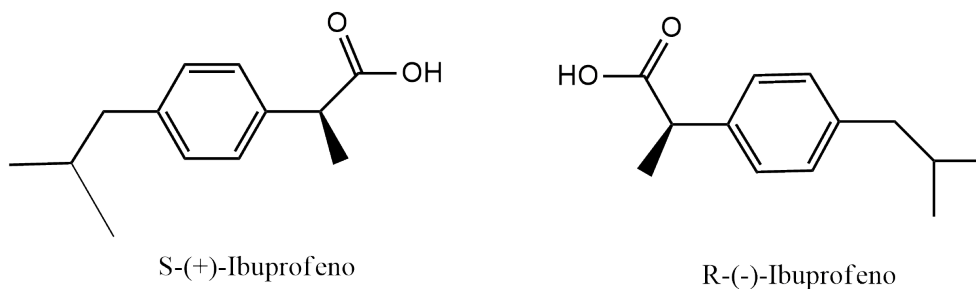


Figura 1.11 –Estruturas dos enantiómeros do ibuprofeno.

- 2) Enquanto um dos enantiómeros apresenta a ação farmacológica desejada, o outro enantiómero exibe um efeito nocivo à saúde. Um exemplo bastante conhecido é a talidomida, figura 1.12, comercializada em forma racêmica no final dos anos 50 do século passado, como fármaco para aliviar os sintomas de náuseas em mulheres grávidas. Em 1963, descobriu-se que a talidomida era responsável pelo nascimento de fetos com deformações físicas graves. Um dos enantiómeros da talidomida tinha propriedade anti-nauseante e analgésica, mas o outro enantiómero apresentava efeitos teratogênicos. Neste caso, é de extrema importância a comercialização do fármaco na sua forma enantiomericamente pura. ^{27,28}

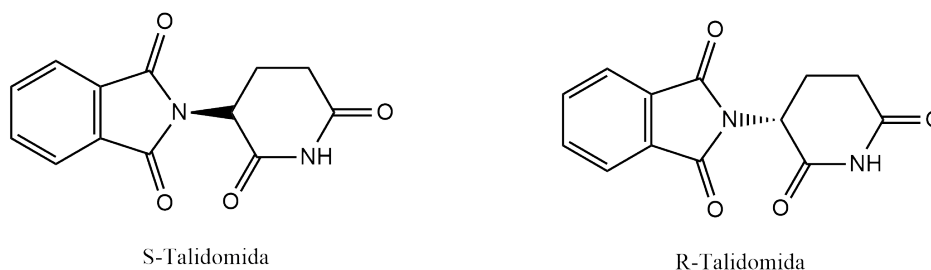


Figura 1.12 – Estruturas dos enantiómeros da talidomida.

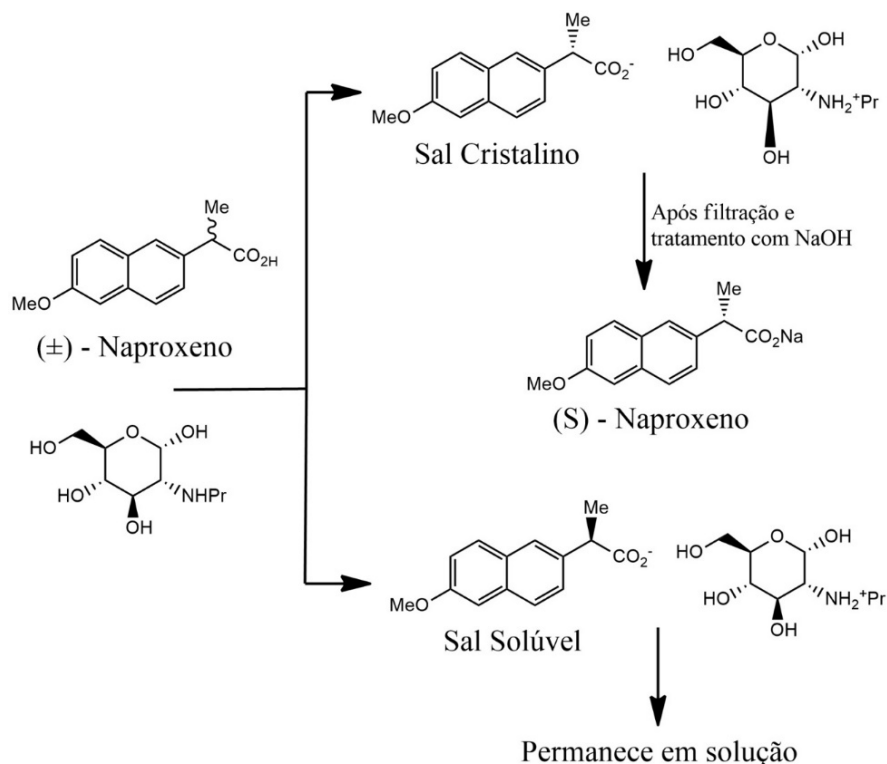
Na atualidade, a FDA possui rigorosos procedimentos na utilização de fármacos de mistura racêmica para garantir a segurança biológica, sendo a maioria dos fármacos produzidos na sua forma enantiomericamente pura.²⁹

1.2. Estratégias de obtenção de compostos quirais

O elevado interesse pelos compostos quirais tem vindo a aumentar ao longo dos anos e as substâncias enantiomericamente puras provenientes da natureza geralmente não estão disponíveis em quantidades suficientes para a indústria, sendo que muitos dos compostos quirais de interesse nem são encontrados naturalmente. Assim, a obtenção de compostos enantiomericamente puros é desafiadora devido à semelhança de propriedades físicas e químicas apresentadas pelos enantiómeros. Consequentemente, a conceção de abordagens para alcançar os compostos quirais é um dos domínios essenciais na química orgânica.^{30,31,32.}

É possível obter compostos quirais por meio de três abordagens distintas: resolução enantiomérica, síntese usando compostos naturais quirais (chiral pool) e síntese assimétrica.³³

Na resolução enantiomérica, o produto é obtido na forma de mistura racêmica. Como os enantiómeros apresentam propriedades físicas e químicas semelhantes, é necessária a transformação dos enantiómeros em diastereoisómeros, que possuem propriedades distintas, permitindo assim uma fácil separação, através de processos comuns. O (S)-Naproxeno, um fármaco conhecido pelas suas propriedades anti-inflamatórias, pode ser obtido por cristalização seletiva a partir do racemato, como representado no esquema 1.1. O (\pm) – Naproxeno, na presença de um agente de resolução leva à formação de dois sais diastereoméricos que possuem solubilidades distintas, podendo ser separados. O sal, por tratamento com uma base, é transformado no enantiómero puro.^{34,35,36}



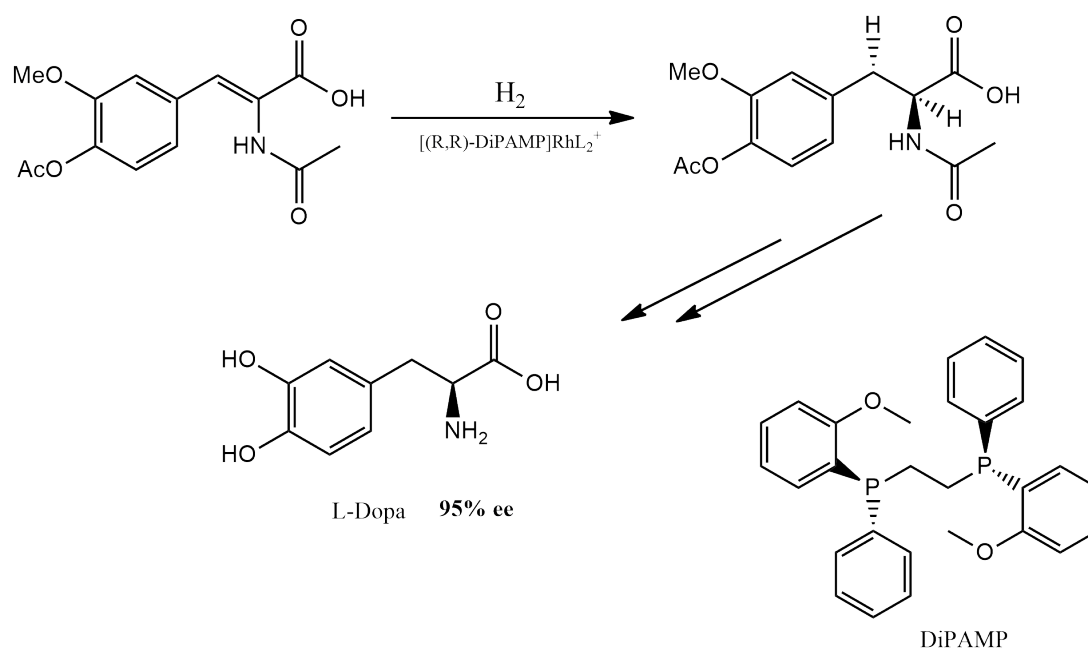
Esquema 1.1 – Processo de resolução por cristalização seletiva do Naproxeno.

A resolução enantiomérica é um método bastante utilizado devido à sua simplicidade e rapidez. No entanto, apresenta desvantagens como o elevado custo do processo de síntese necessário e o desperdício no isolamento de apenas um dos enantiômeros, apesar de poder existir, nalguns casos, uma posterior reciclagem englobando a racemização e nova resolução de enantiômeros (resolução cinética).

Designa-se por chiral pool um conjunto de compostos naturais quirais como os aminoácidos, hidroxíácidos, hidratos de carbono, terpenos e alcaloides. Podem ser efetuadas modificações estruturais sobre estes compostos naturais, que já têm um ou mais centros quirais, para formar outros compostos quirais, sendo que durante a síntese não há destruição dos centros quirais. Este método apesar de eficiente, é bastante limitativo devido à baixa disponibilidade de alguns compostos naturais quirais. ^{34,35}

Devido às limitações no uso da resolução enantiomérica e dos compostos do chiral pool, foi adotado outra abordagem, síntese assimétrica. Marckwald publicou, em 1904, a definição de síntese assimétrica como um conjunto de reações que produz substâncias opticamente ativas a partir de compostos constituídos simetricamente, com

a utilização intermediária de materiais opticamente ativos, para induzir assimetria de forma controlada, mas evitando quaisquer separações, sintetizando-se diretamente o composto desejado. Os estereoisômeros possíveis (enantiômeros e diastereoisômeros) formam-se em diferentes quantidades, havendo uma formação preferencial ou exclusiva de um deles. Na síntese assimétrica, há indução assimétrica, onde centros quirais já presentes, seja na estrutura ou num catalisador, direcionam de maneira preferencial a formação de um dos estereoisômeros. A primeira utilização industrial da indução assimétrica, na presença de complexos de metais de transição ocorreu em 1974, durante a síntese da L-dopa por hidrogenação catalítica assimétrica, utilizando o ligando difosfínico quiral DiPAMP, sintetizado por Knowles, como apresentado no esquema 1.2. Esta abordagem resultou na obtenção de L-dopa com alta seletividade.^{34,35,36,38}

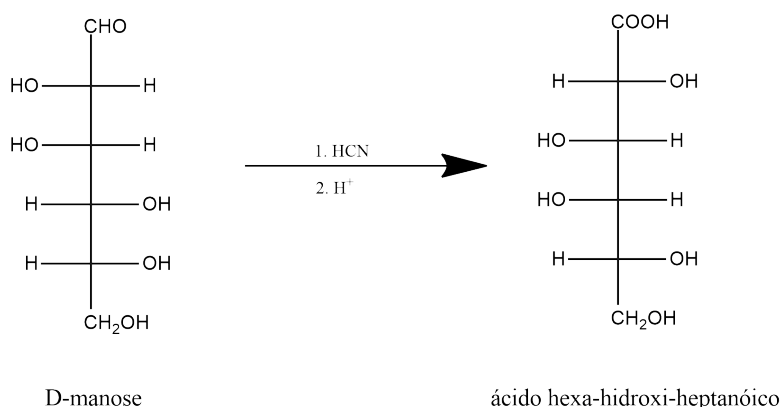


Esquema 1.2 – Síntese da L-dopa por hidrogenação catalítica assimétrica, utilizando o ligando difosfínico quiral DiPAMP.

1.2.1. Síntese assimétrica – Contexto histórico

Os primeiros exemplos de catálise assimétrica envolveram o uso de enzimas ou de microrganismos como catalisadores em diversas transformações químicas. Acredita-se que Pasteur, em 1858, realizou a pioneira reação catalítica assimétrica. Pasteur percebeu que a destruição do D-tartarato de amónio, por parte do organismo *Penicillium glaucum*, foi muito mais rápida do que no caso do seu enantiómero.^{32,39,40}

Em 1894, a investigação de Emil Fischer foi um passo muito importante para o surgimento do conceito de síntese assimétrica. Fischer observou a conversão de um açúcar no seu homólogo superior, via formação de ciano-hidrinas, sem ocorrer a formação de diastereoisómeros. As ciano-hidrinas originadas, seguidas de hidrólise, formaram hidroxiácidos opticamente ativos, esquema 1.3.^{32,41}



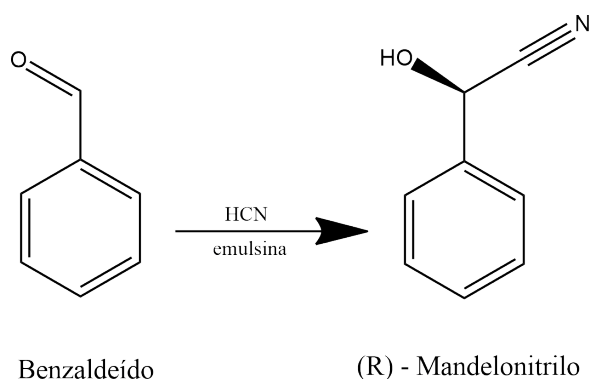
Esquema 1.3 – Exemplo da formação do ácido hexa-hidroxi-heptanóico a partir da D-manose, através da formação intermediária de ciano-hidrinas e posterior hidrólise.

Em 1908, Rosenthaler realizou a adição assimétrica de cianeto de hidrogénio a uma variedade de aldeídos, utilizando a emulsina como catalisador, esquema 1.4.^{42,43}

Bredig e Fiske, em 1913, desenvolveram os primeiros catalisadores químicos para reações assimétricas, quinina e quinidina, numa adição de cianeto de hidrogénio a benzaldeído. Obtiveram o produto, mandelonitrilo, com 8% de excesso enantiomérico.^{44,45,46}

A quinina e a quinidina são alcaloides naturais que possuem atividade ótica, figura 1.13. A utilização destas substâncias como catalisadores, favorecem a formação

preferencial de um dos enantiómeros do mandelonitrilo. Esta estratégia originou o início da utilização de catalisadores químicos em reações assimétricas.⁴⁷



Esquema 1.4 –Adição assimétrica de cianeto de hidrogênio ao benzaldeído, utilizando emulsina como catalisador.

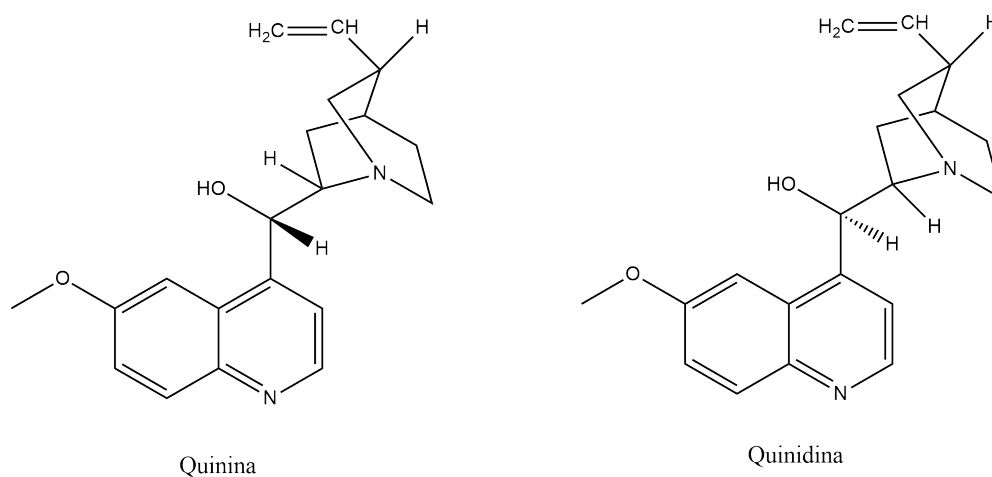


Figura 1.13 – Catalisadores quinina e quinidina.

Os avanços nesta área, na primeira metade do século XX, desenvolveram-se lentamente. Porém, publicações efetuadas nos anos seguintes ajudaram na compreensão de alguns conceitos. Um exemplo, em 1952, é a publicação de Cram e Abd Elhafez acerca de reações de adição a cetonas ou aldeídos que possuíam um centro quiral adjacente ao grupo carbonilo, originando preferencialmente um estereoisómero, estabelecendo-se assim o conceito de indução assimétrica intramolecular.^{32,48}

Durante os finais do século XX, o estudo da síntese assimétrica assumiu extrema importância na investigação química e industrial. Variados autores contribuíram para a

evolução deste conceito utilizando complexos de metais de transição com ligandos de fósforo quirais, para hidrogenação assimétrica de alcenos. Esta evolução adveio de uma publicação de Wilkinson, de 1966, que desenvolveu o catalisador apresentado na figura 1.14, para reações de hidrogenação de alcenos.^{32,49}

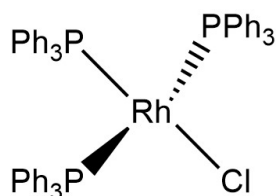


Figura 1.14 –Catalisador de Wilkinson.

A evolução da síntese de fosfinas quirais, capazes de coordenar com metais de transição, deu origem a uma grande diversidade de catalisadores quirais. O BINAP, apresentado na figura 1.15, é um exemplo de uma fosfina quiral, sintetizada por Noyori e os seus colaboradores, ficando conhecido como um ligando de elevada eficiência em hidrogenações assimétricas de diversos substratos insaturados.^{50,51,52}

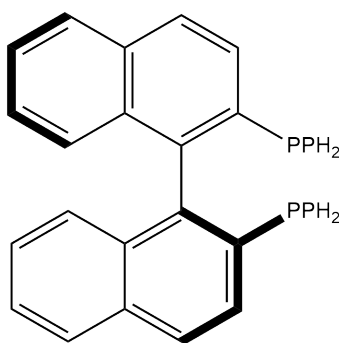
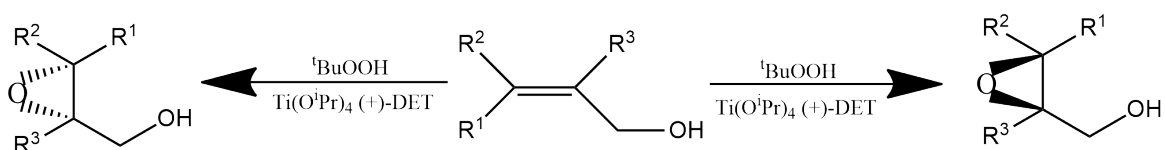


Figura 1.15 –(S)-BINAP.

Outra contribuição para esta área foi realizada por Barry Sharpless, que realizou a primeira epoxidação assimétrica, esquema 1.5, catalisada por um complexo de titânio e tartarato de dietilo, originando produtos com elevados excessos enantioméricos.^{53,54}

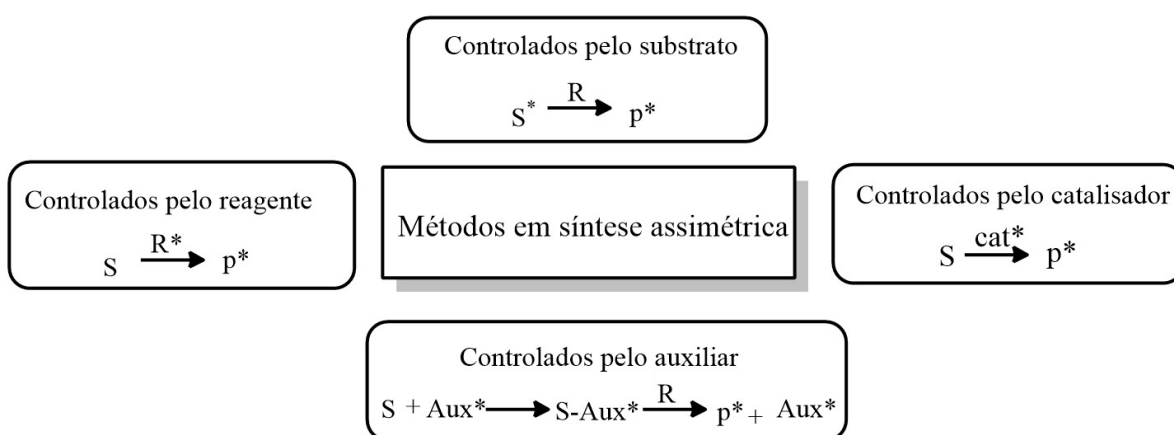


Esquema 1.5 – Epoxidação assimétrica, catalisada por um complexo de titânio e tartarato de dietilo.

Ao longo dos anos, a progressão na síntese assimétrica resultou em inúmeras publicações na área, cobrindo uma ampla gama de reações, levando ao desenvolvimento de diversos compostos com capacidade de indução quiral.

1.2.2. Métodos da síntese assimétrica

Numa síntese assimétrica ocorre conversão de uma substância aquiral numa substância quiral, havendo formação preferencial de um dos enantiómeros ou diastereoisómeros. A formação de novos centros quirais durante a síntese pode ocorrer por 4 abordagens principais, como apresentado no esquema 1.6.^{9,32}



Esquema 1.6 – Diferentes métodos em síntese assimétrica para a formação de novos centros quirais.

Em síntese assimétrica de primeira geração, um método controlado pelo substrato, a quiralidade é induzida através de um centro quiral pré-existente no

substrato. O centro quiral presente orienta seletivamente a formação de um novo centro quiral durante a síntese, originando um produto final com uma configuração específica. Este método é eficaz, no entanto, o desafio prende-se com a realização destas reações enantiosseletivas quando não existe um precursor apropriado para o produto pretendido.^{55,56}

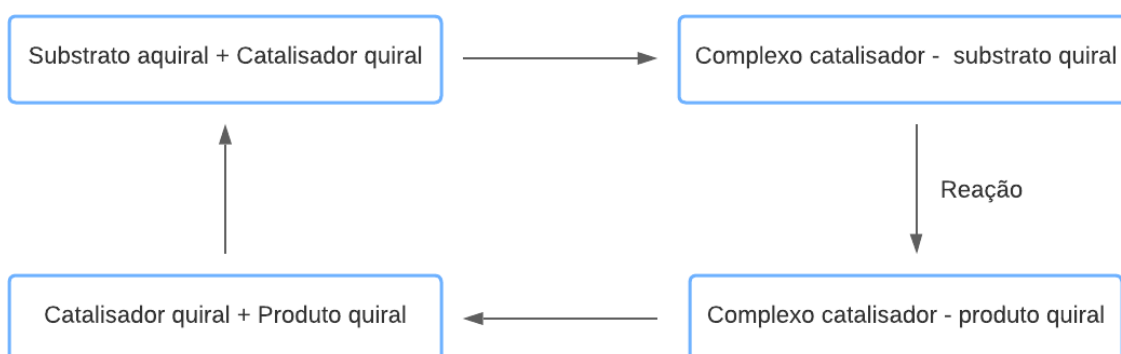
O método de síntese assimétrica de segunda geração, controlado por um auxiliar quiral, consiste na utilização de um composto enantiomericamente puro que age como guia estereoquímico. O auxiliar quiral é temporariamente adicionado ao substrato aquiral, permitindo indução intramolecular na formação do novo centro quiral na molécula. Sulfonamidas, oxazolidonas e açúcares funcionalizados são alguns exemplos de auxiliares quirais utilizados em reações enantiosseletivas. O auxiliar quiral pode ser recuperado e, por vezes, reciclado, tornando o processo mais sustentável. No entanto, é um método de síntese menos atrativo devido à necessidade de quantidades estequiométricas de auxiliares, e aos dois passos adicionais na sequência sintética para a colocação e remoção do auxiliar.^{55,56,57}

No método de síntese controlado pelo reagente, também conhecido como método de terceira geração, a quiralidade é induzida através da reação de um reagente quiral com um substrato aquiral. Enquanto no método de primeira e segunda geração a quiralidade é induzida de forma intramolecular, neste método a quiralidade é induzida de forma intermolecular.^{55,56}

Os três métodos referidos anteriormente tornam o produto final dispendioso, uma vez que todos necessitam de quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros.

Os progressos consideráveis na utilização de catalisadores quirais levaram ao método de quarta geração, controlado por um catalisador, que promove a transformação de substratos proquirais em produtos quirais, através da reação com um reagente aquiral na presença de um catalisador quiral sintético (compostos organometálicos) ou biológico (enzimas e microrganismos), esquema 1.7. Enquanto os três métodos anteriormente referidos utilizam quantidades estequiométricas, envolvem reações químicas adicionais e originam uma maior quantidade de resíduos, dificultando e encarecendo o processo de isolamento, o método de quarta geração não necessita de quantidades estequiométricas, utilizando pequenas quantidades de

catalisadores, para obter maiores quantidades de produto, devido ao seu ciclo de regeneração e reutilização.^{55,56}



Esquema 1.7 – Esquema da catálise enantiosseletiva.

O ligando, devido à sua assimetria, induz quiralidade no produto. A indução pelo ligando depende de diversos fatores como os efeitos estéreos e eletrônicos, a pureza ótica, fenômenos de rigidez e flexibilidade, proximidade do centro quiral ao metal e o número de átomos coordenantes. O uso de ligandos contendo o grupo amina começaram a ser explorados nos anos 70 e 80, devido à facilidade de obter esses ligandos na sua forma enantiomericamente pura. Os complexos de metais de transição desempenham uma dupla função nos processos de catálise estereosseletiva. O metal atua como catalisador ao coordenar-se com o substrato e/ou o reagente e aumenta a velocidade da reação por meio de diminuição da energia de ativação. A escolha do metal pode afetar o processo, uma vez que depende de fatores como acidez, geometria de coordenação e estado de oxidação. Na formação de complexos, metais como o titânio, zinco, cobre, manganês e cobalto coordenam preferencialmente com ligandos contendo átomos de oxigênio e nitrogênio. Já metais nobres como paládio, ródio e rutênio coordenam preferencialmente com ligandos contendo átomos de nitrogênio e fósforo.^{30,32}

1.3. Álcoois quirais - Importância e aplicações

Os álcoois desempenham um papel de extrema importância na indústria devido à sua diversidade de aplicações, contribuindo para a produção de variados produtos essenciais. São utilizados como solventes, combustíveis, matérias-primas e precursores de compostos farmacêuticos, entre outros.⁵⁸

A presença do grupo hidroxilo nos álcoois permite a sua utilização como bloco de construção na síntese de uma ampla variedade de compostos quirais, mediante substituições seletivas, levando ao desenvolvimento de produtos de valor acrescentado, especialmente na área de indústria farmacêutica e química fina.^{58,60}

Na figura 1.16 são apresentados alguns exemplos de álcoois quirais. Os terpenos são óleos essenciais de plantas que possuem diversas aplicações na síntese orgânica. O (-) - mentol é um composto utilizado em produtos farmacêuticos como pastas de dentes, pomadas e medicamentos para a tosse e garganta irritada. Já o (+) - mentol é utilizado em produtos de higiene pessoal e perfumes. O (R) - lavandulol foi identificado em feromonas de alguns pesticidas globais enquanto o (S) - lavandulol foi identificado em feromonas do sexo feminino da cochonilha da videira. O (R) - lavandulol possui um odor fresco de ervas e limão e o (S) - lavandulol é inodoro. Assim, estes dois enantiómeros são de extrema importância para a indústria de perfumes e controlo de pesticidas.^{61,62}

Cada vez mais é necessária a exploração de métodos mais eficientes para a obtenção de álcoois quirais. A hidrossililação assimétrica de cetonas proquirais é um método que permite a obtenção de álcoois quirais, sendo explorada esta técnica neste trabalho.

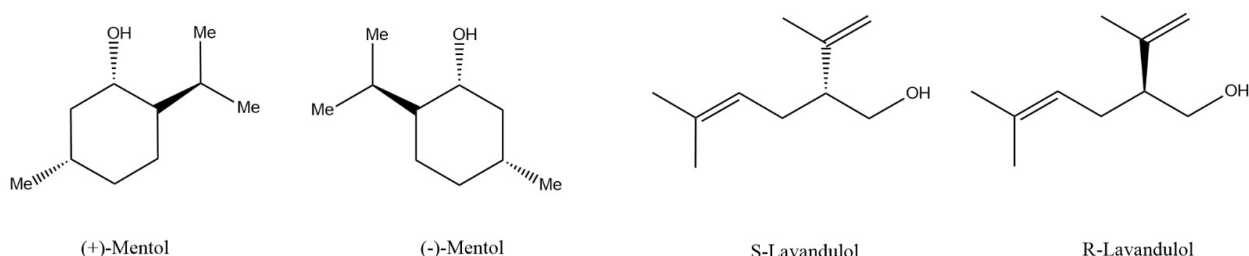
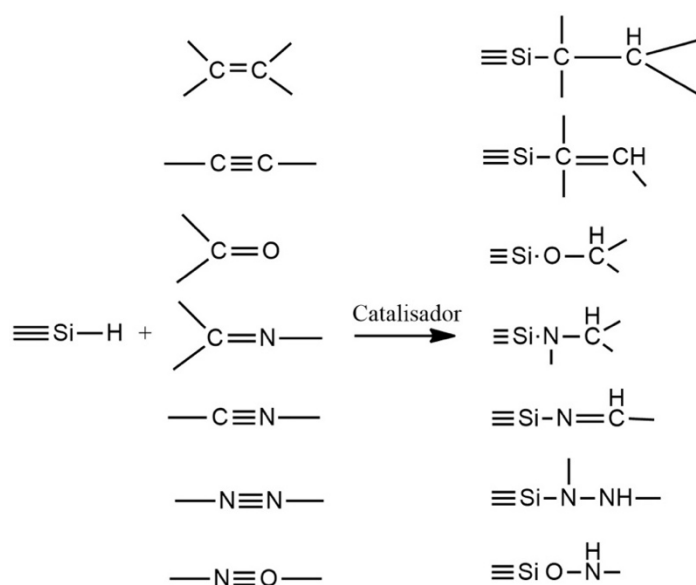


Figura 1.16 – Exemplos de compostos do tipo terpeno que são álcoois quirais uteis.

1.4. Hidrossililação

A hidrossililação descreve a reação de adição de hidretos de silício a ligações múltiplas, como ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomo (p.e. carbono-oxigénio ou carbono-nitrogénio) e heteroátomo-heteroátomo (p.e. nitrogénio-nitrogénio ou nitrogénio-oxigénio), como apresentado no esquema 1.8.^{63,64}



Esquema 1.8 – Exemplos de reações de hidrossililação

O primeiro exemplo de reação de hidrossililação, apresentada por Leo Sommer em 1947, ocorreu entre o triclorosilano e 1-octeno na presença de peróxido de acetilo, esquema 1.9.⁶⁵



Esquema 1.9 – Reação de hidrossililação entre triclorosilano e 1-octeno na presença de peróxido de acetilo.

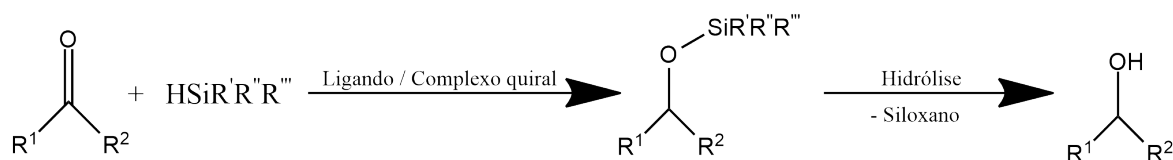
Em 1957, John L. Speier constatou que o ácido hexacloroplatinico era um catalisador homogéneo extremamente eficiente em reações de olefinas variadas com diferentes hidretos de silício. Esta descoberta foi o ponto de partida para a exploração e aplicação das reações de hidrossililação.^{63,66,67}

1.4.1. Hidrossililação assimétrica de cetonas proquirais

Após descoberta do catalisador de Wilkinson, o principal impulsionador na descoberta da síntese assimétrica, a hidrossililação de ligações carbono-heteroátomo, como o C=N e o C=O, começou a receber uma maior atenção, devido à eficácia elevada deste catalisador na hidrossililação de compostos carbonílicos. A hidrossililação foi considerada um método prático e essencial para obtenção de álcoois secundários quirais, à conta da facilidade de hidrólise da ligação silício-oxigénio.⁶³

A redução catalítica das ligações C=O e C=N é um processo fundamental em química orgânica. Vários métodos permitem a redução de cetonas a álcoois secundários quirais na presença de ligandos ou catalisadores quirais. Um dos métodos mais utilizados recorre a hidretos como LiAlH₄ ou NaBH₄ na presença de ligandos quirais. Contudo, alguns hidretos metálicos são sensíveis ao ar e à humidade, formam resíduos ambientais tóxicos e apresentam dificuldade no processo de purificação. Outro método utilizado é o hidrogénio molecular, na presença de catalisadores quirais. Apesar de ser um método economicamente viável, o gás é altamente inflamável, e requer pressões elevadas para a redução de cetonas, podendo ser a sua utilização bastante perigosa. Deste modo, a hidrossililação de cetonas é vantajosa comparativamente aos métodos abordados anteriormente, sendo um método simples que utiliza silanos que são agentes redutores economicamente viáveis.^{65,68,69}

A hidrossililação de cetonas, numa única etapa, produz éteres de sililo, que são proteções de álcoois bastante utilizadas em síntese orgânica. Assim, é necessário um passo adicional para ocorrer a desproteção do álcool, através da hidrólise. Esta reação está representada no esquema 1.10.⁷⁰



Esquema 1.10 – Reação geral de hidrossililação.

Nos anos 70, a hidrossilação assimétrica de cetonas proquirais foi uma área bastante estudada. Complexos de platina e rutênio demonstravam boa atividade catalítica nestas reações, mas foram os complexos de ródio que apresentaram particular interesse. O complexo de ródio do ligando apresentado na figura 1.17, foi um dos primeiros catalisadores a apresentar boa enantiosseletividade na hidrossilação de acetofenona resultando num produto com excesso enantiomérico de 97%.^{71,72}

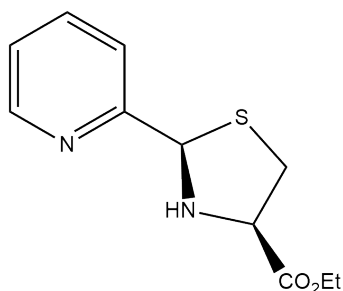
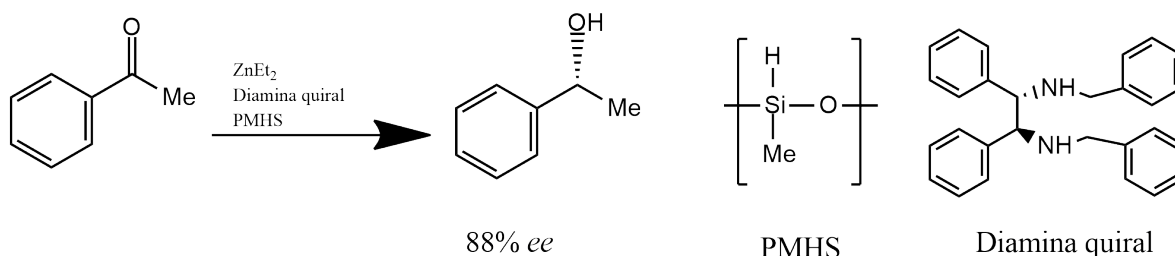


Figura 1.17 – Ligando utilizado na hidrossilação da acetofenona com complexo de ródio.

No entanto, o uso destes complexos metálicos não é prático e requer elevados custos. A principal tendência seria então o desenvolvimento de catalisadores baseados em metais abundantes, baratos, não perigosos e ecológicos, como o cobre, o ferro, e principalmente o zinco.^{73,74}

Os primeiros sistemas catalíticos à base de zinco foram propostos por Mimoun, em 1999. Mimoun realizou a redução enantiosseletiva da acetofenona com PMHS, catalisada por dietilzinco, na presença duma diamina secundária quiral, obtendo um álcool secundário com um rendimento de 98% e um excesso enantiomérico de 88%, esquema 1.11.^{71,73}



Esquema 1.11 – Redução enantiosseletiva da acetofenona com o PMHS, utilizando uma diamina secundária quiral e um catalisador de zinco.

Desde então, observou-se um interesse crescente no desenvolvimento de sistemas catalíticos à base de zinco. Bett reportou a hidrossilação da acetofenona com

o PMHS, utilizando dietilzinco como catalisador e uma diamina quiral, apresentada na figura 1.18. Foi obtido um produto com um excesso enantiomérico de 91%.⁷⁵

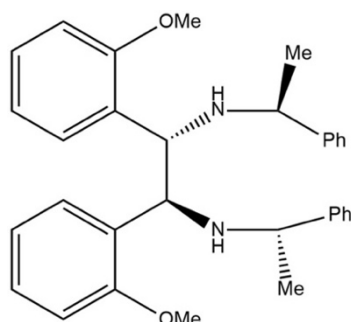


Figura 1.18 – Diamina quiral utilizada na reação de hidrossililação da acetofenona com o PMHS, na presença de um catalisador de zinco.

Mastranzo, em 2004, utilizou ligandos quirais contendo grupos α -feniletilo, figura 1.19, na reação da acetofenona com trietoxisilano e dietilzinco, registrando-se uma conversão de 100% e um excesso enantiomérico de 80% na presença do ligando (a) e uma conversão de 99% e um excesso enantiomérico de 84% na presença do ligando (b).⁷⁶

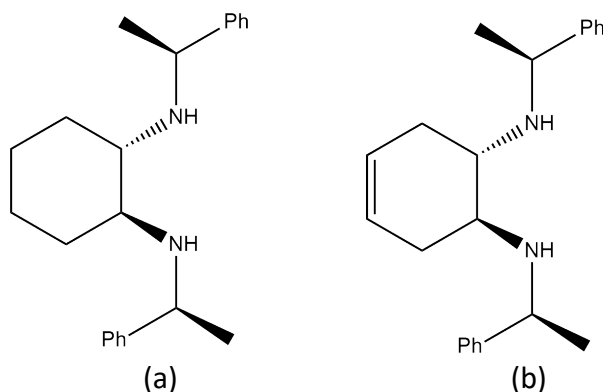


Figura 1.19 – Ligandos quirais utilizados na reação de hidrossililação da acetofenona com o trietoxisilano, na presença de um catalisador de zinco.

Inagaki, em 2009, obteve uma conversão de 95% e um excesso enantiomérico de 92% na hidrossililação da metil- α -naftil cetona (a) com o dietoximetilsilano na presença do acetato de zinco e o ligando (b), figura 1.20.⁷⁷

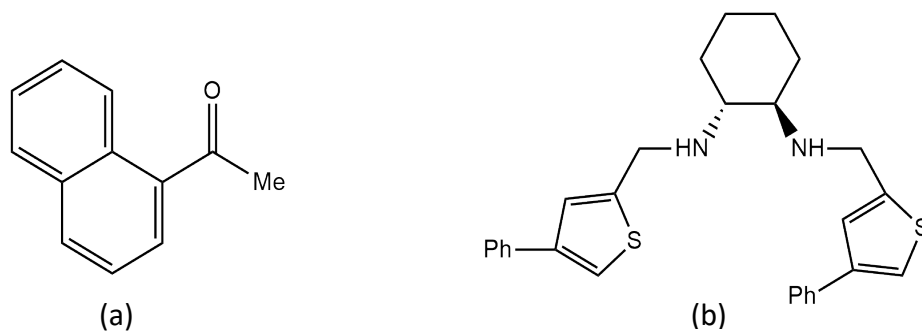


Figura 1.20 – Metil- α -naftilcetona (a), utilizada na reação de hidrossililação com o dietoximetilsilano na presença de acetato de zinco e do ligando (b).

Liu, em 2012, para a reação de hidrossililação da acetofenona com o trietoxisilano, na presença de dietilzinco e da base de Schiff (a), apresentado na figura 1.21, obteve uma conversão de 71% e um excesso enantiomérico de 96% para o produto.^{71,73}

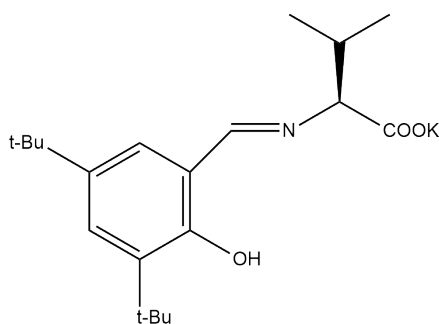
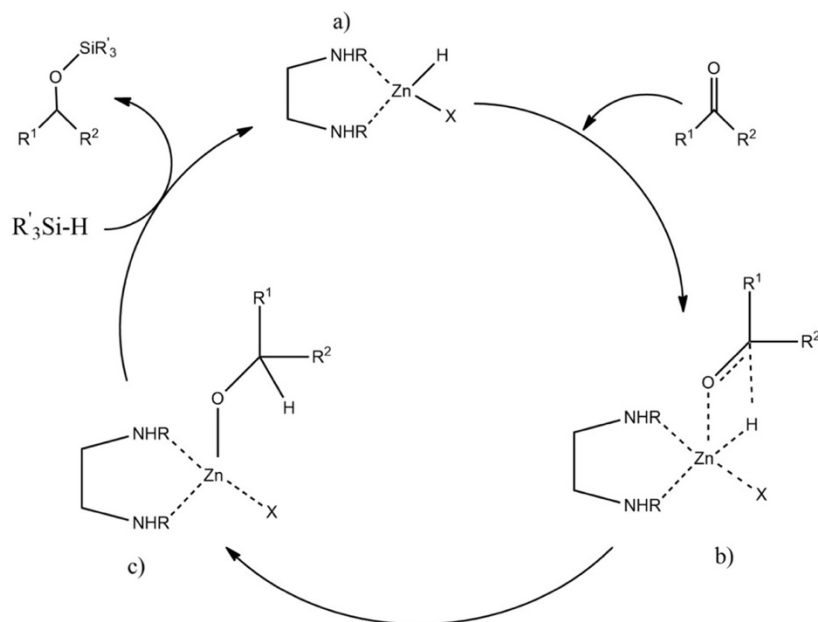


Figura 1.21 – Ligando utilizado na reação de hidrossililação da acetofenona com o trietoxisilano, na presença de um catalisador de zinco.

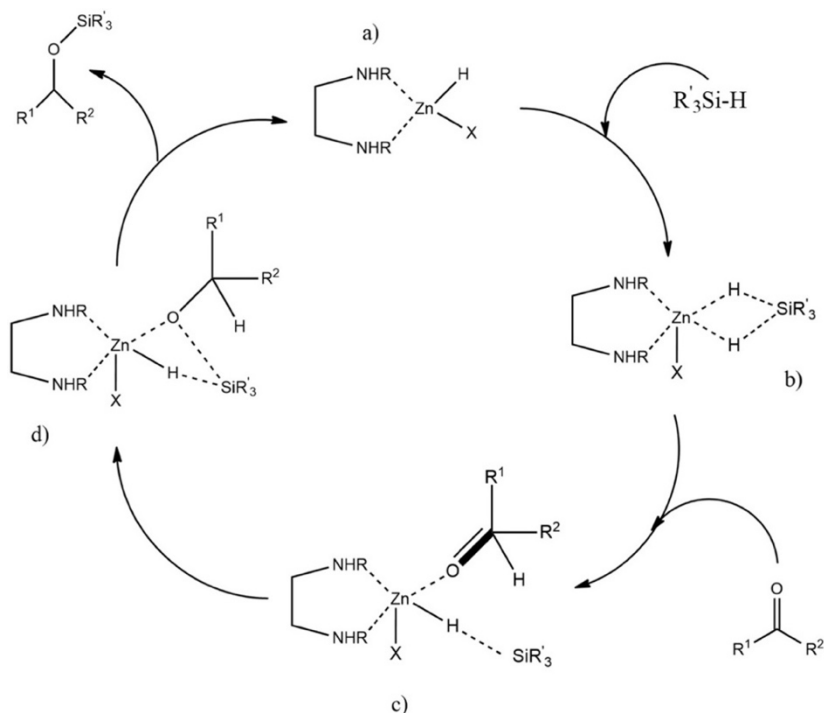
Considerando os dados experimentais obtidos ao longo do tempo, são propostos três mecanismos diferentes para a hidrossililação com complexos de Zn/diamina.⁶³

No esquema 1.12, apresenta-se um dos ciclos catalíticos propostos. O complexo de zinco/diamina (a) coordena o hidreto e depois a cetona, originando um estado de transição (b), que implica um zinco pentavalente. O estado de transição (c) é formado pela transferência do hidreto para a cetona. Reação com uma segunda molécula de silano origina o produto e transferência do hidreto para o complexo de Zn irá renovar o complexo Zn/diamina (a).⁶³



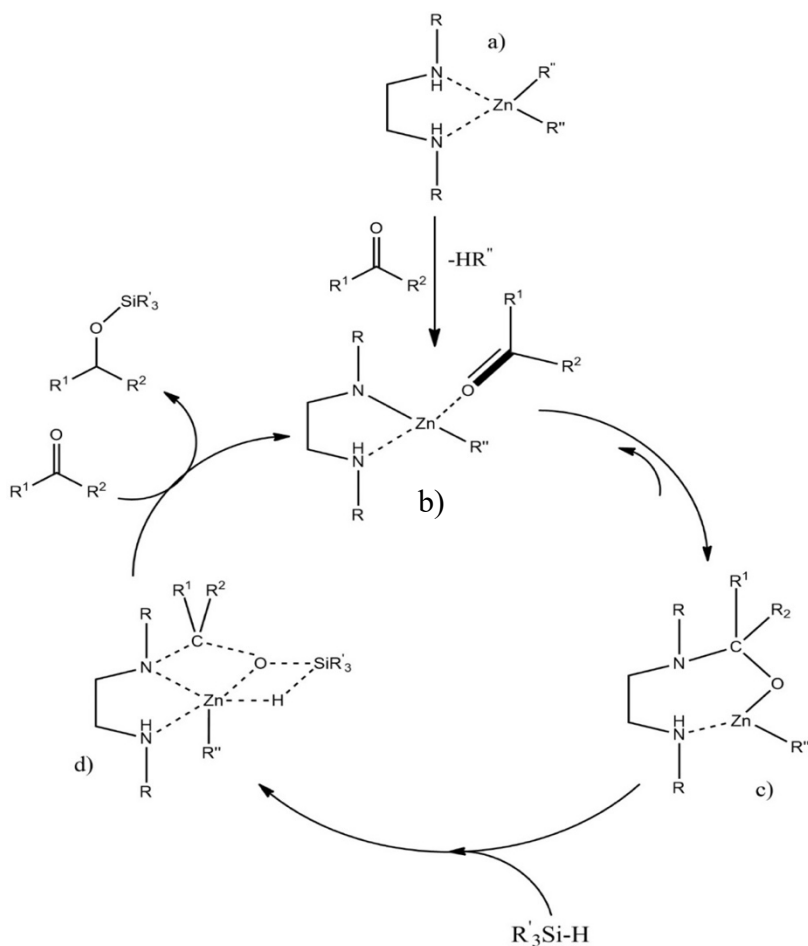
Esquema 1.12 – Via I para a hidrossilação assimétrica de cetonas catalisada por zinco.

Uma segunda alternativa, esquema 1.13, envolve a formação do complexo de zinco/diamina (a) e depois de um aduto (b) através de nova reação com o silano. O hidreto é transferido para a cetona que coordena com o zinco, estado de transição (c). A transferência do hidreto para a cetona origina (d). O éter de sililo (e) é libertado e o complexo Zn/diamina restaurado.⁶³



Esquema 1.13 – Via II para a hidrossilação assimétrica de cetonas catalisada por zinco.

Na última proposta, esquema 1.14, o complexo Zn/diamina coordena com a cetona, estado de transição (b), libertando uma molécula de HR". Ocorre inserção do composto carbonílico na ligação zinco-nitrogénio, espécie (c), que reage com o silano, formando o estado de transição (d). A libertação do éter de sililo renova a espécie (b).⁶³



Esquema 1.14 – Via alternativa para a hidrossililação assimétrica de cetonas catalisada por zinco, ocorrendo inserção do carbonilo coordenado na ligação Zn-N.

1.4.2. Exemplos de silanos na hidrossililação

Os silanos têm um papel importante em diversas áreas da química, principalmente em reações de hidrossililação, onde a sua aplicação possibilita avanços significativos na síntese de compostos orgânicos.

Alguns exemplos de silanos são o poli(metil-hidrosiloxano) (PMHS), dietoximetilsilano (DEMS), fenilsilano e o trietilsilano, figura 1.22.

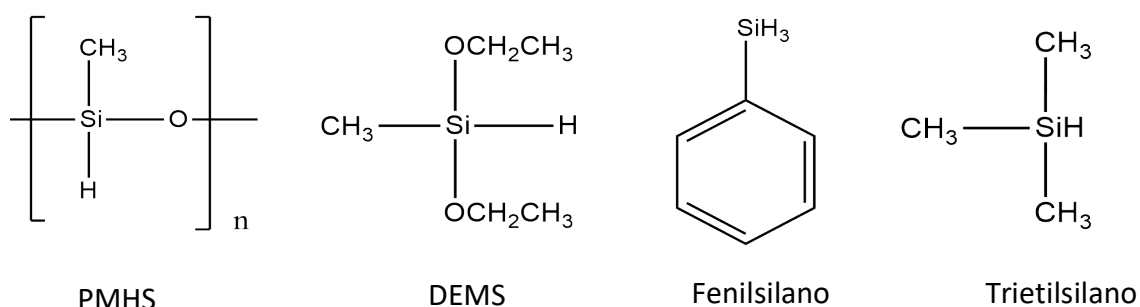


Figura 1.22 – Exemplos de silanos utilizados em reações de hidrossililação.

O poli(metil-hidrosiloxano) é um silano bastante atrativo porque é um subproduto da indústria do silicone e, por isso, economicamente muito viável. É conhecido pela sua baixa viscosidade, estabilidade térmica e resistência química. Estas propriedades tornam o PMHS num material versátil e bastante utilizado na indústria.⁷⁸

1.5. Objetivo deste estudo

O objetivo principal do estudo apresentado nesta dissertação era a otimização de reações de hidrossililação enantiosseletiva de cetonas utilizando um silano economicamente acessível como o PMHS. Pretendia-se utilizar ligandos previamente sintetizados no Grupo de Química Orgânica que haviam sido eficientes noutras reações estudadas. Por último pretendia-se encontrar uma alternativa ao complexo metálico mais utilizado, ZnEt₂, mais económica e mais fácil de manipular.

Capítulo 2

Reações de hidrossililação

2.1. Síntese de ligandos

Tendo em vista o desenvolvimento de um método de hidrossilação enantiosseletiva eficiente para cetonas proquirais, utilizámos ligandos quirais previamente sintetizados existentes no Laboratório de Química Orgânica: salens, salans e diiminas, figura 2.1. Outros ligandos, sintetizados ao longo deste trabalho, descrevem-se de seguida.

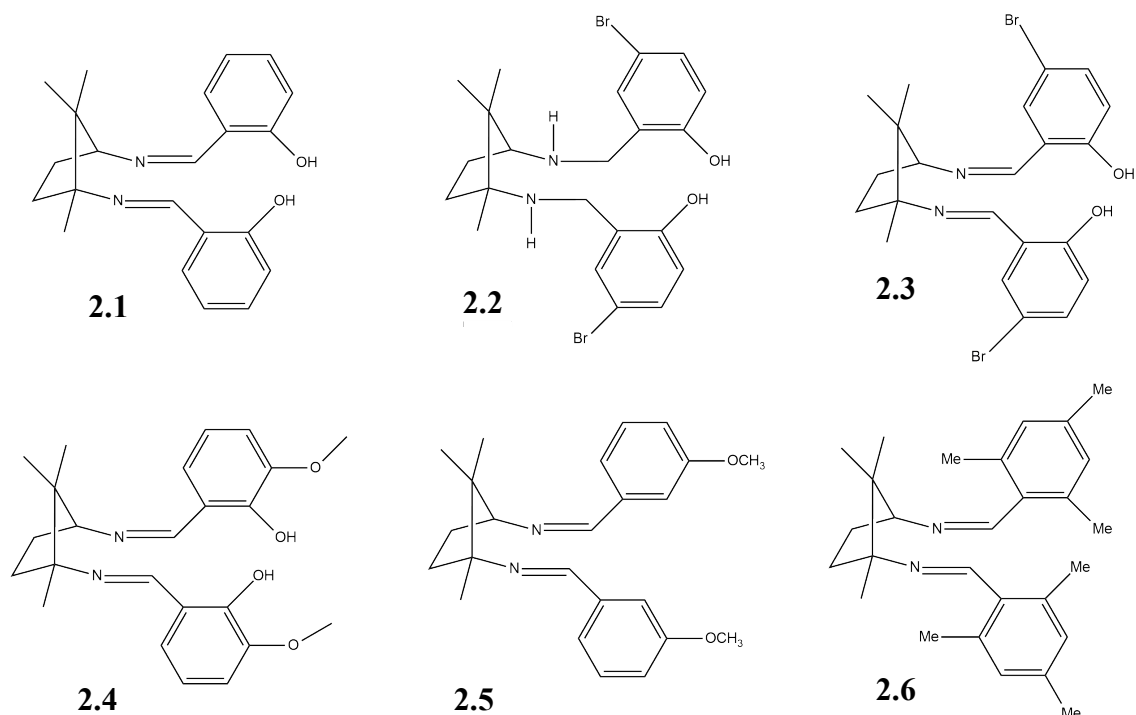


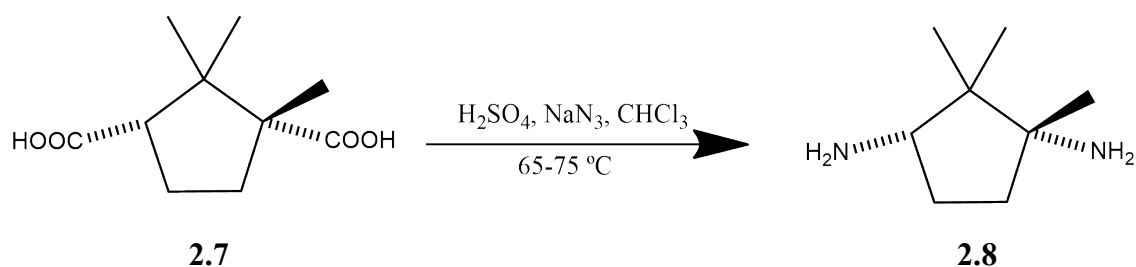
Figura 2.1 – Ligandos quirais já sintetizados: Salens (2.1, 2.3, 2.4), salan (2.2) e diiminas (2.5, 2.6)

2.1.1. Síntese do ligando (1*R*,3*S*) -1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano

Para os nossos estudos iniciais de hidrossilação foi utilizada a diamina **2.8**, (1*R*,3*S*) -1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, por estudos anteriores apresentaram alguns resultados promissores na presença deste ligando.

A diamina foi obtida por reação do ácido canfórico **2.7** com azida de sódio em meio ácido, em clorofórmio, a uma temperatura de 65-75 °C, com rendimento de 83%,

esquema 2.1. A reação é denominada por reação de Schmidt e envolve a formação de grupos amina a partir de grupos carboxilo com retenção de configuração.

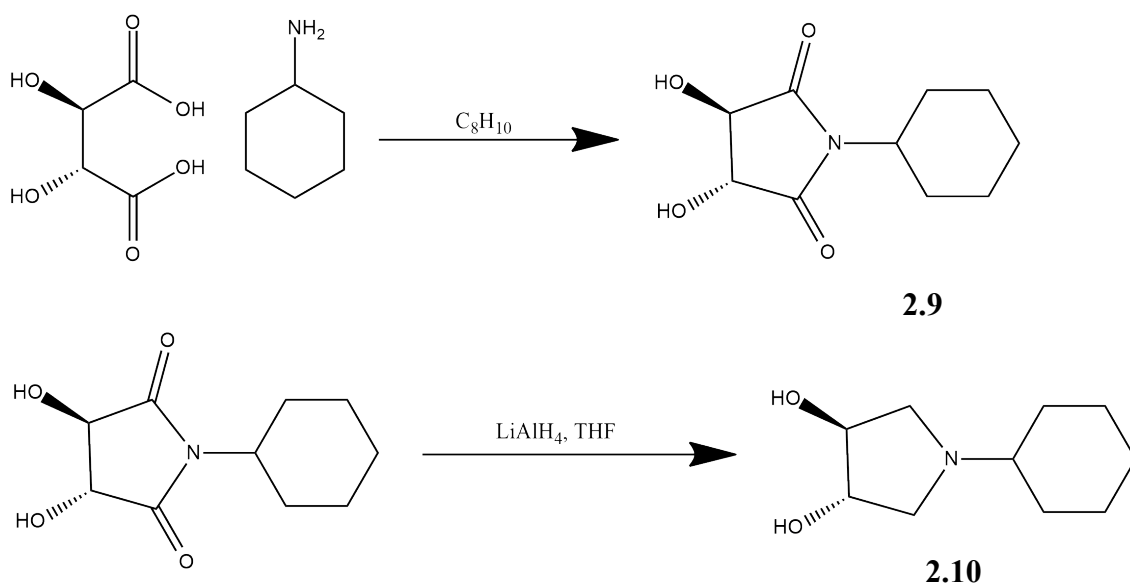


Esquema 2.1 – Síntese da diamina

2.1.2. Síntese de pirrolidinas

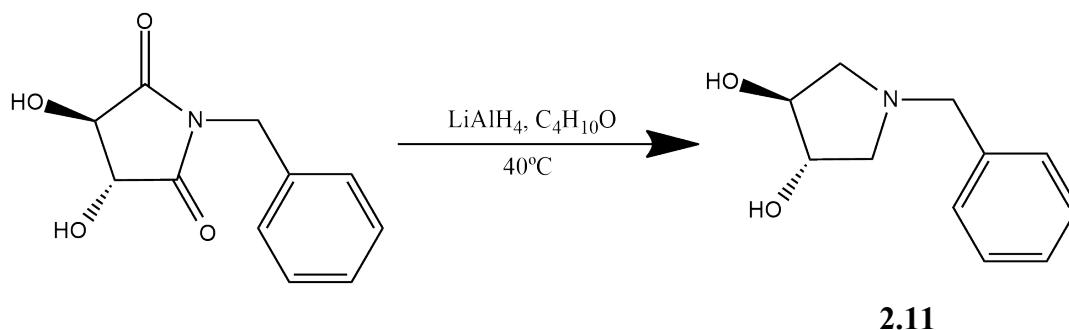
Tivemos necessidade de sintetizar duas pirrolidinas, a (3*R*,4*R*)-*N*-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxipirrolidina, **2.10**, e a (3*S*,4*S*)-*N*-benzil-3,4-di-hidroxipirrolidina, **2.11**.

A pirrolidina **2.10** foi sintetizada em dois passos. Por reação do ácido tartárico com ciclo-hexilamina em refluxo de xileno, utilizando um dispositivo de Dean-Stark, obteve-se a dioxopirrolidona **2.9**. Por redução do ligando **2.9** com hidreto de alumínio e lítio em refluxo de THF, obteve-se a pirrolidina **2.10** com rendimento de 64%.



Esquema 2.2 – Sequência sintética para a pirrolidina **2.10**.

A (3*S*,4*S*)-*N*-benzil-3,4-di-hidroxipirrolidina, **2.11**, foi obtida por redução da (3*R*,4*R*)-*N*-benzil-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina com hidreto de alumínio e lítio em refluxo de dietiléter. Obteve-se o produto com rendimento de 15%.



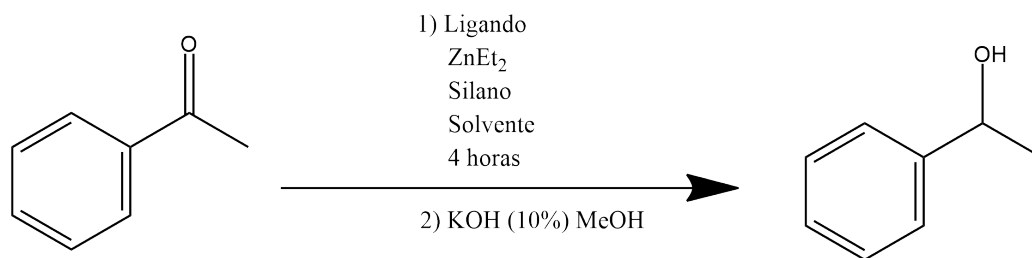
Esquema 2.3 – Pirrolidina **2.11**, por redução de **2.9** com hidreto de alumínio e lítio.

2.2. Hidrossililação da acetofenona

Os primeiros ensaios de hidrossililação realizaram-se na presença do ligando **2.8**, dietilzinc e acetofenona como substrato. Pretendíamos testar diferentes solventes como o ciclo hexano, THF e tolueno, e os agentes sililantes PMHS, DEMS, fenilsilano e trietilsilano. Era a nossa expectativa que o PMHS, devido a características já referidas, se mostrasse um agente sililante eficiente.

Assim, as primeiras reações foram realizadas com PMHS em ciclo hexano e tolueno à temperatura ambiente durante vinte e quatro horas. Como se obteve uma conversão completa da cetona, foram efetuadas novas reações para otimizar o tempo de reação, verificando-se que ocorria conversão completa em apenas quatro horas.

Utilizando este tempo de reação e com os três solventes, verificou-se que com PMHS (Tabela 2.1, 1-3) e fenilsilano (Tabela 2.1, 7-9) se obtiveram conversões completas da acetofenona. No entanto, formaram-se produtos racémicos ou com *ee* muito baixo, inferiores a 10%. Na presença do DEMS (Tabela 2.1, 4-6), obtiveram-se conversões completas da acetofenona em THF e ciclo-hexano e 79% de conversão em tolueno. Na presença de trietilsilano (Tabela 2.1, 10-12), não se obteve qualquer conversão.



Esquema 2.4 – Hidrossililação da acetofenona, na presença do ligando **2.8** e dietilzinco.

Tabela 2.1 – Reações de hidrossililação da acetofenona com diferentes silanos e solventes na presença da diamina **2.8** e dietilzinco. ^a

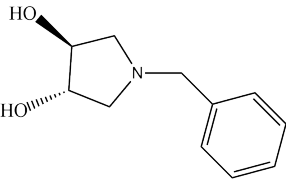
Entrada	Ligando	Silano	Solvente	Conversão (%) ^b
1		PMHS	THF	100
2			Tolueno	100
3			Ciclohexano	100
4			THF	100
5			Tolueno	79
6			Ciclohexano	100
7		Fenilsilano	THF	100
8			Tolueno	100
9			Ciclohexano	100
10		Trietilsilano	THF	0
11			Tolueno	0
12			Ciclohexano	0

^a As reações foram efetuadas com 1 mmol de acetofenona, 10% mol de ligando, 0,1 mmol de ZnEt₂, 156 µl de PMHS, 320 µl de DEMS, 250 µl de fenilsilano, 319 µl de trietilsilano e 2 ml de solvente. O tempo de reação foi de quatro horas e no final adicionou-se KOH metanólico (10%) para obter o álcool. ^b A conversão foi determinada por RMN ¹H.

Fizeram-se novas reações de hidrossililação na presença de um ligando diferente, a pirrolidina **2.11**. Sendo as reações em todos os solventes testados igualmente

eficientes, foi escolhido para estas reações o ciclo hexano, por ser dos mais utilizados e com os três silanos que se mostraram mais eficientes, (Tabela 2.2, 1-3). Não ocorreu conversão da acetofenona com o PMHS, no entanto os outros dois silanos apresentaram conversões completas, obtendo-se os produtos com um *ee* de 15,45% para o DEMS e de 8,5% para o fenilsilano.

Tabela 2.2 – Reações de hidrossililação da acetofenona na presença do ligando **2.11** e dietilzinco. ^a

Entrada	Ligando	Silano	Conversão (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1		PMHS	0	-
2		DEMS	100	16
3		Fenilsilano	100	9

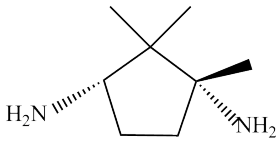
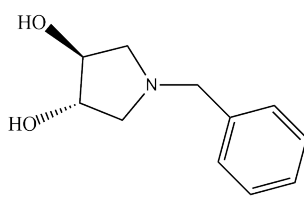
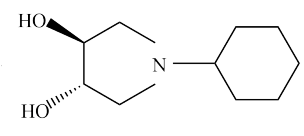
^a As reações foram efetuadas com 1 mmol de acetofenona, 10% mol de ligando, 0,1 mmol de ZnEt₂, 156 μl de PMHS, 320 μl de DEMS, 250 μl de fenilsilano e 2 ml de solvente. O tempo de reação foi de vinte e quatro horas e no final adicionou-se KOH metanólico (10%) para obter o álcool. ^b A conversão foi determinada por RMN ¹H. ^c O *ee* foi determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

Estudos de hidrossililações assimétricas de cetonas catalisadas por complexos de zinco na presença de bases de Schiff realizados por Liu et al.⁷⁹, em 2012, demonstraram que, utilizando percentagens de *t*-butanol como solvente, melhorava a enantiosseletividade do produto da reação. Estudos já realizados dentro do grupo de investigação ⁷⁰ mostraram que a utilização do ciclo hexano / *t*-butanol, 4:1, diminuía a conversão, mas aumentava significativamente o *ee*.

Deste modo, realizámos ensaios utilizando ciclo hexano / *t*-butanol 4:1 como solvente, na presença dos três diferentes silanos e de diferentes ligandos, como **2.8**, **2.10** e **2.11**. Para a diamina **2.8** (Tabela 2.3, 1-3), resultou uma conversão completa, mas um produto quase racémico. Com a pirrolidina **2.10** (Tabela 2.3, 4-6), apenas o fenilsilano deu origem a uma conversão de 60% com um *ee* de 6%. Com a pirrolidina **2.11** (Tabela 2.3, 7-9) e DEMS observou-se uma conversão de 40% com um *ee* de 10% e o fenilsilano uma conversão de 100% com um *ee* de 1%.

Como era esperado, houve uma diminuição nos rendimentos, no entanto, não se verificou o aumento esperado de *ee*.

Tabela 2.3 – Reações de hidrossililação da acetona com diferentes silanos e o solvente ciclo hexano / *t*-butanol 4:1 na presença dos ligandos **2.8**, **2.10** e **2.11** e dietilzinco.^a

Entrada	Ligando	Silano	Conversão (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1		PMHS	100	2
2		DEMS	100	0
3		Fenilsilano	100	2
4		PMHS	0	-
5		DEMS	0	-
6		Fenilsilano	60	6
7		PMHS	0	-
8		DEMS	40	10
9		Fenilsilano	100	1

^a As reações foram efetuadas com 1 mmol de acetofenona, 10% mol de ligando, 0,1 mmol de ZnEt₂, 156 µl de PMHS, 320 µl de DEMS, 250 µl de fenilsilano e 2 ml de solvente. O tempo de reação foi de vinte e quatro horas e no final adicionou-se KOH metanólico (10%) para obter o álcool. ^b A conversão foi determinada por RMN ¹H. ^c O *ee* foi determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

Não se tendo verificado qualquer vantagem na adição de *t*-butanol ao solvente das reações de hidrossililação, passámos a utilizar apenas ciclo-hexano como solvente para testar outros ligandos. Reações de hidrossililação foram realizadas na presença de vários ligandos. O salen **2.1** foi testado na presença dos diferentes silanos (Tabela 2.4, 1-3). Com DEMS não ocorreu conversão da acetofenona, enquanto na presença do

PMHS e do fenilsilano foram obtidas conversões de 11% e 74%, respectivamente. O salen **2.2**, salen **2.3** e diimina **2.5** foram testados na presença do PMHS e fenilsilano. Com PMHS, as conversões baixas da acetofenona foram 5%, 18% e 20%, respectivamente (Tabela 2.4, 4,6,8). Com os três ligandos, a acetofenona converteu completamente na presença do fenilsilano com *ee* de 17%, 14% e 4%, respectivamente (Tabela 2.4, 5,7,9).

Uma vez que o fenilsilano proporcionava conversões completas nos diferentes ligandos, testou-se ainda o salen **2.4** e a diimina **2.6** com apenas este silano. Com o **2.4** ocorreu conversão completa, tendo-se obtido um produto racémico enquanto com **2.6** houve 95% de conversão e um *ee* de 9% para o produto.

Tabela 2.4 – Reações de hidrossililação da acetofenona com diferentes silanos na presença de diferentes ligandos e de dietilzinco.^a

Entrada	Ligando	Silano	Conversão (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1		PMHS	11	-
2	2.1	DEMS	0	-
3		Fenilsilano	74	0
4	2.2	PMHS	5	-
5		Fenilsilano	100	17
6	2.3	PMHS	18	-
7		Fenilsilano	100	14
8	2.5	PMHS	20	-
9		Fenilsilano	100	4
10	2.4		100	1
11	2.6	Fenilsilano	95	9

^a As reações foram efetuadas com 1 mmol de acetofenona, 10% mol de ligando, 0,1 mmol de ZnEt₂, 156 µl de PMHS, 320 µl de DEMS, 250 µl de fenilsilano e 2 ml de solvente. O tempo de reação foi de vinte e quatro horas e no final adicionou-se KOH metanólico (10%) para obter o álcool. ^b A conversão foi determinada por RMN ¹H. ^c O *ee* foi determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

Do estudo realizado, pode-se concluir que a hidrossililação da acetofenona com fenilsilano em ciclo hexano à temperatura ambiente e na presença de dietilzinco, apresentou os melhores resultados com os diferentes ligandos utilizados.

Outro objetivo deste trabalho era o uso de complexos metálicos mais simples, de melhor manuseamento e de menor custo em relação ao mais frequentemente utilizado, $ZnEt_2$. Deste modo, foram testadas duas outras fontes de zinco, acetato de zinco di-hidratado e acetato de zinco anidro.

Primeiramente, o acetato de zinco di-hidratado foi testado utilizando o ligando mais eficiente, diamina **2.8**, na presença dos diferentes silanos e dos diferentes solventes. Não ocorreu conversão da acetofenona em nenhum dos ensaios. Seguidamente, o salen que apresentou os melhores resultados, **2.3**, foi testado na presença do fenilsilano, em ciclo hexano. Com este ligando, obteve-se uma conversão de 40%.

Pensando na possibilidade de existir uma diferença de comportamento entre o acetato de zinco di-hidratado e o anidro, este também foi testado com os diferentes ligandos. Com esta fonte de zinco e com o salen **2.3** resultou uma conversão de 60%, claramente denotando uma diferença de eficiência entre o acetato de zinco di-hidratado e o anidro.

Os ligandos que originaram melhores conversões na presença deste complexo metálico foram o **2.2** e o **2.4** com uma conversão completa da acetofenona (Tabela 2.5, 4 e 6); o ligando **2.8**, **2.5** e **2.6** apresentaram produtos com conversões acima dos 90% (Tabela 2.5, 1,7,8). Os produtos foram quase racêmicos, à exceção de quando se utilizou a diimina **2.6**, resultando um *ee* de 16%. Utilizando as pirrolidinas, obtiveram-se conversões muito baixas (Tabela 2.5, 2-3).

Podemos concluir que a utilização do acetato de zinco anidro é uma alternativa viável ao dietilzinco.

De modo a testar a eficiência de outro metal diferente do zinco no nosso sistema, pensámos utilizar o cobre. Pretendíamos utilizar os acetatos de cobre nas versões hidratada e anidra, porém, por de momento não haver o composto anidro, utilizou-se apenas o acetato de cobre mono-hidratado. Inicialmente, este complexo foi testado na presença da diamina **2.8**, do PMHS e dos três diferentes solventes (Tabela 2.6, 1-3). Os ensaios não apresentaram conversão da acetofenona. Assim, os ligandos foram testados na presença do fenilsilano em ciclo hexano. O **2.4** foi o ligando que originou a melhor conversão, 65% (Tabela 2.6, 7). Todos os outros ligandos testados apresentaram

conversões baixas, inferiores a 40% (Tabela 2.6, 4,5,8). Na presença do salen **2.3**, não se obteve qualquer conversão da acetofenona.

Tabela 2.5 – Reações de hidrossilação da acetofenona com acetato de zinco anidro. ^a

Entrada	Ligando	Conversão (%) ^b	ee (%) ^c
1	2.8	98	
2	2.11	30	-
3	2.10	3	-
4	2.2	100	3
5	2.3	60	0
6	2.4	100	16
7	2.5	93	0
8	2.6	97	6

^a As reações foram efetuadas com 1 mmol de acetofenona, 10% mol de ligando, 0,1 mmol de acetato de zinco anidro, 320 µl de DEMS, 250 µl de fenilsilano e 2 ml de solvente. O tempo de reação foi de vinte e quatro horas e no final adicionou-se KOH metanólico (10%) para obter o álcool. ^b A conversão foi determinada por RMN ¹H. ^c O ee foi determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

Tabela 2.6 – Reações de hidrossilação da acetofenona com PMHS e fenilsilano em diferentes solventes, na presença de diversos ligandos e acetato de cobre mono-hidratado. ^a

Entrada	Ligando	Silano	Solvente	Conversão (%) ^b	ee (%) ^c
1			THF	0	-
2	2.8	PMHS	Tolueno	0	-
3			Ciclo hexano	0	-
4	2.8		23		
5	2.2			38	0
6	2.3	Fenilsilano	Ciclo hexano	0	-
7	2.4			65	0
8	2.6			34	

^a As reações foram efetuadas com 1 mmol de acetofenona, 10% mol de ligando, 0,1 mmol de acetato de zinco anidro, 156 µl de PMHS, 250 µl de fenilsilano e 2 ml de solvente. O tempo de reação foi de vinte e quatro horas e no final adicionou-se KOH metanólico (10%) para obter o álcool. ^b A conversão foi determinada por RMN ¹H. ^c O ee foi determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

Numa tentativa de melhorar a conversão da acetofenona na presença do acetato de cobre mono-hidratado, foi realizada uma reação a uma temperatura de 50°C utilizando fenilsilano, ciclo hexano e o ligando **2.4**, que à temperatura ambiente tinha apresentado uma melhor conversão. Nestas condições resultou uma conversão de 97%, como era esperado.

Capítulo 3

Conclusões

O estudo descrito nesta dissertação, trata da otimização de reações de hidrossililação enantiosseletiva de cetonas. Pretendia-se estudar a influência de agentes sililantes, solventes, complexos metálicos e ligandos na hidrossililação da acetofenona, como substrato modelo.

Dos silanos e solventes estudados, verificámos que o fenilsilano e o solvente ciclohexano apresentaram as melhores condições de reação na presença de dietilzinco e dos diversos ligandos utilizados.

Fizeram-se ensaios em que se adicionou uma percentagem de *t*-butanol ao solvente na tentativa de melhorar a enantiosseletividade. Contudo, não se verificou qualquer aumento no excesso enantiomérico do produto.

Em busca de uma alternativa ao complexo metálico mais utilizado, ZnEt₂, outras fontes de zinco foram utilizadas, acetato de zinco di-hidratado e acetato de zinco anidro. O salen **2.3** foi utilizado para testar a possibilidade de existir diferença no comportamento das diferentes fontes de zinco. Com o acetato de zinco di-hidratado resultou uma conversão de 40% e com o acetato de zinco anidro, uma conversão de 60%, demonstrando uma diferença na eficiência dos dois complexos. Os diversos ligandos foram testados na presença do acetato de zinco anidro, resultando boas conversões, à exceção das pirrolidinas.

De modo a avaliar a eficiência de outro metal diferente do zinco, testou-se o cobre nas reações de hidrossililação. Na presença do acetato de cobre mono-hidratado, apenas o ligando **2.4** apresentou uma conversão razoável de 65%. Para tentar melhorar a conversão, a reação foi realizada a uma temperatura mais elevada, 50°C, constatando-se uma conversão quase completa da acetofenona, 97%.

Devido a limitações de tempo, não foram realizados ensaios adicionais.

Seria importante efetuar reações na presença de complexos de cobre com os diversos ligandos a temperaturas mais elevadas. Deve-se também considerar como perspectiva futura o ensaio de outros metais nestas reações de hidrossililação.

Dos nossos estudos, é possível concluir que os diferentes ligandos utilizados, na presença de dietilzinco, acetato de zinco anidro e acetato de cobre mono-hidratado, em ciclo-hexano como solvente, proporcionam boas conversões na hidrossililação da acetofenona. Contudo, não são bons catalisadores enantiosseletivos.

Capítulo 4

Experimental

4.1. Técnicas de identificação e caracterização

Cromatografia

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada fina (TLC) utilizando-se placas de sílica gel 60 F264 em suporte alumínio fornecidas pela Merck.

Os excessos enantioméricos apresentados no capítulo 2 foram determinados utilizando uma coluna capilar quiral de γ -ciclodextrinas (FS-Lipodex, 25 m, 0,25 i.d.) de Machery-Nagel, num instrumento Agilent 7820A, utilizando como gás arrastador o hidrogênio.

Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN protônicos foram registados com frequência de 400 Hz. Os solventes utilizados foram o clorofórmio deuterado (CDCl_3) e o metanol deuterado (CD_3OD). Os deslocamentos químicos são expressos em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS).

4.2. Purificação e secagem de solventes e reagentes

Todos os reagentes manuseados a longo deste trabalho foram fornecidos pela Merck, Alfa Aesar, E-Merk e J.T.Baker. Os solventes foram destilados e secos de acordo com o procedimento descrito abaixo, exceto em extrações com água, onde se utilizaram apenas destilados.⁸⁰

Acetato de etilo - Refluxado na presença de K_2CO_3 durante duas horas e trinta minutos e destilado posteriormente.

Clorofórmio e Diclorometano – Foram refluxados na presença de CaCl_2 e destilados.

Metanol – Seco pelo método de Lund Bjerrum, refluxado e destilado de seguida, partindo do correspondente alcóxido de magnésio.

THF, Tolueno, Ciclo hexano e Éter Etilico – Secos por refluxo, na presença de sódio e benzofenona com função de indicador, sendo a cor azul resultado da ausência de água no solvente. Posteriormente destilados.

4.3. Metodologia Experimental

4.3.1. Síntese do (1*R*,3*S*)-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano

O procedimento utilizado foi um protocolo já publicado.⁸¹ Num balão de duas tubuladuras, equipado com condensador e agitação magnética, colocaram-se 25 mmol de ácido canfórico (5,8 g), 50 mL de clorofórmio e 15 mL de ácido sulfúrico concentrado. À temperatura de 55-60 °C, adicionou-se em pequenas porções 71,5 mmol de azida de sódio (4,65 g). Deixou-se reagir até cessar a evolução do gás, aproximadamente uma noite. Após arrefecimento, verteu-se a solução para um copo contendo uma mistura de água e gelo e adicionou-se lentamente palhetas de NaOH até pH=14. Extraiu-se a solução com várias porções de clorofórmio. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro. Filtrou-se e evaporou-se.

RMN ¹H (CD₃OD), δ(ppm): 1,11 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,76-2,01 (m, 2H); 2,13-2,34 (m, 2H); 3,55 (t, 1H, J₈, 8).

4.3.2. (3*R*,4*R*)-*N*-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-pirrolidina

O composto foi sintetizado em dois passos de acordo com um procedimento já publicado.⁸² Num balão de fundo redondo equipado com um dispositivo de Dean-Stark e agitação magnética, colocaram-se 0,1 mol de ácido tartárico (15 g) com 0,1 mol de ciclo-hexilamina (11,5 mL) em refluxo de xileno (70 mL). A reação encontrou-se completa quando a quantidade apropriada de água foi coletada (0,2 mol). Após arrefecimento da reação, o produto (3*R*,4*R*)-*N*-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina foi filtrado e purificado.

A (3*R*,4*R*)-*N*-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-pirrolidina foi obtida a partir da redução da (3*R*,4*R*)-*N*-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina.

64 mmol de hidreto de alumínio e lítio (2,43 g) foram adicionados lentamente a 28 mmol de (3*R*,4*R*)-*N*-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina (5,96 g) em THF (112 mL) num banho de gelo. A reação ficou em refluxo por quarenta e oito horas. Posteriormente, a 0°C, acetato de etilo foi adicionado lentamente, seguido sequencialmente por água (2,43 mL), NaOH 10% (2,43 mL) e água (7,29 mL). A mistura

resultante agitou-se durante uma hora, filtrou-se com celite e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, o óleo resultante foi cristalizado.

RMN ¹H (CDCl₃/DMSO), δ(ppm): 1,14-1,26 (m, 5H); 1,58-1,61 (m, 1H); 1,71-1,75 (m, 2H); 1,87-1,91 (m, 2H); 2,04-2,07 (m, 1H); 2,53 (dd, 2H, J 4,2, 10.0); 3,00 (dd, 2H, J 5,9, 10.0); 4,06 (aprox. t, 2H, J 4,3)

4.3.3. (3S,4S)-N-benzil-3,4-di-hidroxi-pirrolidina

A (3S,4S)-N-benzil-3,4-di-hidroxi-pirrolidina foi obtida por redução da (3R,4R)-N-benzil-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina.

46 mmol de hidreto de alumínio e lítio (1,75 g) foram adicionados lentamente a 20 mmol de (3R,4R)-N-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina (4,26 g) em éter etílico (80 mL) num banho de gelo. A reação ficou em refluxo por quarenta e oito horas. De seguida, a 0°C, acetato de etilo foi adicionado lentamente, seguido sequencialmente por água (1,75 mL), NaOH 10% (1,75 mL) e água (5,25 mL). A mistura resultante agitou-se durante uma hora, filtrou-se com celite e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, o óleo resultante foi cristalizado.

RMN ¹H (CDCl₃/DMSO), δ(ppm): 2,44 (dd, 2H, J 4,1, 10.0); 2,89 (dd, 2H, J 5,8, 10.0); 3,55 (d, 1H, J 12,9); 3,64 (d, 1H, J 12,9); 4,04 (m, 2H); 4,58 (sl, 2H); 7,21-7,33 (m, 5H).

4.3.4. Procedimento experimental para as reações de hidrossililação

Este procedimento foi adaptado da literatura.^{83,84} Para um tubo de Schlenk seco numa estufa a 120 °C e equipado com agitação magnética, adicionaram-se 0,1 mmol de ligando. Fez-se vácuo e colocou-se em atmosfera inerte. O tubo de Schlenk colocou-se em banho de gelo e adicionaram-se 2 mL de solvente seco e 0,10 mmol de ZnEt₂. Deixou-se agitar durante 10 minutos no banho de gelo e retirou-se seguidamente, deixando-se agitar durante 20 minutos à temperatura ambiente. Adicionaram-se 1,00 mmol de acetofenona (116,0 µL) e 156 µL de PMHS. Passado 4 horas adicionou-se solução de KOH metanólico (10%) até a solução parar de borbulhar. Extraíu-se com água e diclorometano, secaram-se os extratos orgânicos com sulfato de sódio anidro, filtrou-se

e evaporou-se. As conversões foram determinadas por RMN ^1H e os ee por GC utilizando uma coluna quiral.

Nas reações efetuadas com DEMS, fenilsilano e trietilsilano foram adicionados 2,00 mol (320 μL , 250 μL e 319 μL , respetivamente) destes no lugar do PMHS.

Nas reações utilizando acetato de zinco di-hidratado $[\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$, acetato de zinco $[\text{Zn}(\text{OAc})_2]$ e acetato de cobre mono-hidratado $[\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$, o procedimento foi idêntico, mas pesaram-se os acetatos para o tubo de Schlenk logo após a adição do ligando, e deixou-se durante 30 minutos à temperatura ambiente após a adição do solvente.

Na realização da análise por GC, injetou-se primeiro 0,5 μL de um padrão racémico do produto final. Os produtos obtidos por catálise foram dissolvidos em 0,5 mL de diclorometano e desses, 0,5 μL foram injetados no GC.

Capítulo 5

Referências

- [1] Rosendo, T., *Louis Pasteur: Um Humanista do Século XIX*, Dissertação de Mestrado, Universidade Fernando Pessoa, **2016**.
- [2] Flack, H., *Louis Pasteur's Discovery of Molecular Chirality and Spontaneous Resolution in 1848, Together with a Complete Review of his Crystallographic and Chemical Work*, Foundations of Crystallography, **2009**.
- [3] Gal, J., *Louis Pasteur - Chemical Linguist: Founding the Language of Stereochemistry*, Helv. Chim. Acta, Volume 102, **2019**.
- [4] Imagem retirada de: Tavares, N., *Síntese de Ligandos e Catalisadores Quirais para Transformações Assimétricas*, Dissertação de Doutoramento, Universidade de Coimbra, **2022**.
- [5] Costa, M., *As Virtudes Cognitivas dos Modelos 3D no Desenvolvimento da Química: Um Estudo de Caso- Van't Hoff e a Estereoquímica*, Dissertação de Mestrado, Universidade de Lisboa, **2010**.
- [6] Constable, E., *Through a Glass Darkly – Some Thoughts on Symmetry and Chemistry*, Symmetry, **2021**.
- [7] Constable, E., Housecroft, C., *When Stereochemistry Raised Its Ugly Head in Coordination Chemistry – An Appreciation of Howard Flack*, Chemistry, **2020**.
- [8] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; Springer Science+Business Media, **2007**.
- [9] Serra, M., Eusébio, M., Gonsalvez, A., *Estereoquímica*, Imprensa da Universidade de Coimbra, **2011**.
- [10] Coelho, F., *Fármacos e Quiralidade*, Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, Volume 3, **2001**, pp 23-32.
- [11] Imagem retirada de: <https://www.maths.ox.ac.uk/node/14490> (acedido a 23/11/2023).
- [12] Clark, E., *Pioneers in Optics: Jean-Baptiste Biot*, Microscopy Today, Volume 27, **2019**, pp 40-41.
- [13] Kielbalsinski, P., Kwiatkowska, M., Mikolajczyk, M., *Chapter 10: Chiral Heteroatom-Containing Compounds*, Future Directions in Biocatalysis, **2017**, pp 191-250.
- [14] Imagem retirada de: Morsch, L., *Organic Chemistry Volume 1 – Chapter 5: Stereochemistry at Tetrahedral Centers*, Libre Texts, **2011** (acedido a 30/11/2023).

- [15] Soderberg, T., *Organic Chemistry with a Biological Emphasis Volume 1 - Chapter 3: Conformation and Stereochemistry*, Chemistry Publications, **2019**, pp 169-171.
- [16] Inaki, M., Liu, J., Matsuno, K., *Cell Chirality: Its Origin and Roles in Left-Right Asymmetric Development*, Philosophical Transactions Of The Royal Society Lond B Biological Sci., **2016**.
- [17] Pinacho, P., Moreno, M., Schnell, M., *Conformations of Borneol and Isoborneol in the Gas Phase: Their Monomers and Microsolvation Clusters*, J. Chem. Phys., **2023**.
- [18] Geithe, C., Krautwurst, D., *Chirality Matters: Enantioselective Orthologous Odorant Receptors for Related Terpenoid Structures*, ACS Symposium Series, Volume 1212, **2015**, pp 161-181.
- [19] Bentley, R., *The Nose as a Stereochemist: Enantiomers and Odor*, Chem. Rev., **2006**
- [20] Brookes, J., Hartoutsiou, F., Horsfield, A., Stoneham, A., *Could Humans Recognize Odor by Phonon Assisted Tunneling?*, Phys. Rev. Lett. **2007**.
- [21] Feng, G., Zhou, W., *Nostril-Specific and Structure-Based Olfactory Learning of Chiral Discrimination in Human Adults*, eLife, **2019**.
- [22] Mohan, J., Shah, S., Chinchansurkar, S., Dey, A., Jain, R., *Rediscovering Chirality: Role of S-Metoprolol in Cardiovascular Disease Management*, Journal of the Association of Physicians of India, Volume 65, **2017**.
- [23] Song, L., Pan, M., Zhao, R., Deng, J., Wu, Y., *Recent Advances: Challenges and Perspectives in Enantioselective Release*, Journal of Controlled Release, Volume 324, **2020**, pp 156-171.
- [24] Brooks, W., Guia, W., Daniel K., *The Significance of Chirality in Drug Design and Development*, Curr. Top. Med. Chem., Volume 11, **2011**, pp 760-770.
- [25] Sugár, D., Francombe, D., Silva, T., Hanid, S., Hutchings, S., *Comparative Bioavailability Study of a New Orodispersible Formulation of Ibruprofen Versus Two Existing Oral Tablet Formulations in Healthy Male and Female Volunteers*, Clinical Therapeutics, Volume 41, **2019**, pp 1486-1498.
- [26] Shiau, L., Liu, K., Hsu, Y., *Chiral Purification of (S)-Ibuprofen from Ibuprofen Enantiomers by Stripping Crystallization*, Chemical Engineering Research and Design, Volume 117, **2017**, pp 301-308.

- [27] Bettini, S., Grover, N., Ottolini, M., Mattern, C., Valli, L., Senge, M., Giancane, G., *Enantioselective Discrimination of Histidine by Means of an Achiral Cubane-Bridged Bis-Porphyrin*, *Langmuir*, **2021**.
- [28] Kim, J., Scialli, A., *Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease*, *Toxicological Sciences*, Volume 122, **2011**.
- [29] Norman, G., *Drugs, Devices and the FDA: Part 1- An Overview of Approval Processes for Drugs*, *JACC: Basic to Translational Science*, Volume 1, **2016**, pp 170-179.
- [30] Verho, O., Backvall, Jan-E., *Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution: A Powerful Tool for the Preparation of Enantiomerically Pure Alcohols and Amines*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**.
- [31] Krajangsri, S., *Development of Asymmetric Iridium Catalysed Hydrogenation Reactions*, Dissertation for the Degree at Stockholm University, **2018**.
- [32] Murtinho, D., *Desenvolvimento de Novos Catalisadores Quirais para Alquilação e Redução*, Tese de Doutoramento, Universidade de Coimbra, **2006**.
- [33] Ciriani, M., Oliveira, R., Afonso, C., *Semi – Continuous and Continuous Processes for Enantiomeric Separation*, *Green Chem.*, **2022**.
- [34] Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2012**, pp 302-328.
- [35] Serra, M., *Estudos de Catálise Enantioselectiva: Novos Catalisadores Homogéneos para Hidrogenação, Hidroformilação e Hidroboração*, Tese de Doutoramento, Coimbra, **2006**.
- [36] Nguyen, L., He, H., Pham-Huy, C., *Chiral Drugs: An Overview*, *Int. J. Biomed. Sci.*, **2006**, pp. 85-100.
- [37] Gawley, R., Aubé, J., *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier, **2012**.
- [38] Knowles, W., *Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture)*, *Angewandte Chemie International Edition*, Volume 41, **2002**, pp 1998-2007.
- [39] Gal, J., *The Discovery of Biological Enantioselectivity: Louis Pasteur and the Fermentation of Tartaric Acid 1857- A Review and Analysis 150 yr Later*, *Chirality*, **2008**.
- [40] Berche, P., *Louis Pasteur from Crystals of Life to Vaccination*, *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 18, **2012**.
- [41] Wang, Z., *Kiliani-Fischer Cyanohydrin Synthesis*, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, **2010**.

- [42] Ojima, I., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, **2013**, pp 6-14.
- [43] Winkler, M., Glieder, A., Steiner, K., 7.16 C-X Bond Formation: Hydroxynitrile Lyases – From Nature to Application, *Comprehensive Chirality*, Volume 7, **2012**, pp 350-371.
- [44] Kagan, H., Gopalaiah, K., *Early History of Asymmetric Synthesis: Who Are the Scientists who Set Up the Basic Principles and the First Experiments*, *New Journal of Chemistry*, **2011**.
- [45] Reyes, E., Prieto, L., Milelli, A., *Asymmetric Organocatalysis: A Survival Guide to Medicinal Chemists*, *Molecules*, **2023**.
- [46] Oliveira, V., Cardoso, M., Forezi, L., *Organocatalysis: A Brief Overview on Its Evolution and Applications*, *Catalysts*, **2018**.
- [47] Sullivan, D., *Cinchona Alkaloids: Quinine and Quinidine*, *Treatment and Prevention of Malaria*, Volume 41, **2011**, pp 45-68.
- [48] Brown, J., *Asymmetric hydrogenation and Transfer Hydrogenation: Chapter 1 – The Historical Development of Asymmetric Hydrogenation*, *Wiley Online Library*, **2021**.
- [49] Cagnola, E., Liprandi, D., Paredes, J., Carrara, N., Quiroga, M., *The Wilkinson Complex as a Heterogeneous Catalyst in the Partial Hydrogenation of 1-Heptyne Regeneration of the Complex*, *Quim. Nova*, Volume 39, **2016**, pp 575-580.
- [50] Sun, T., *The Design of New Substrates and Ligands for Rhodium Catalyzed Asymmetric Hydrogenation*, *Dissertation for the Degree at University of New Jersey*, **2013**.
- [51] Yoshimura, T., Maeda, S., Taketsugu, T., Sawamura, M., Morokuma, K., Mori, S., *Exploring the Full Catalytic of Rhodium (I) – BINAP- Catalysed Isomerisation of Allylic Amines: A Graph Theory Approach for Path Optimisation*, *Chem. Sci.*, **2017**, 4475-4488.
- [52] Noyori, R., *Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities*, *Nobel Lecture*, **2001**.
- [53] Mdluli, V., Lehnerr, D., *Industrial Applications of Asymmetric Oxidations*, *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, *Elvesier*, **2022**.
- [54] Sawano, T., Yamamoto, H., *Regio- and Enantioselective Substrate – Directed Epoxidation*, *European Journal of Organic Chemistry*, Volume 2020, **2020**, pp 2369-2378.
- [55] Mandal, D., *Chapter 5 – Introduction to Stereospecificity Stereoselectivity and Asymmetric Synthesis*, *Stereochemistry and Organic Reactions*, **2021**, pp 247-265.

- [56] Karnik, A., Hasan, M., *Chapter 10 – Diastereomeric Transition States and Stereoselectivity*, Stereochemistry, **2021**, pp 407-463.
- [57] Muñoz, G., Miranda, I., Sartori, S., Rezende, D., Diaz, M., *Use of Chiral Auxiliaries in the Asymmetric Synthesis of Biologically Active Compounds: A Review*, Chirality, **2019**, pp 776-812.
- [58] Wu, L., Fleischer, I., Jackstell, R., Profir, I., Franke, R., Beller, M., *Ruthenium-Catalyzed Hydroformylation/Reduction of Olefins to Alcohols: Extending the Scope to Internal Alkenes*, J. Am. Chem. Soc., **2013**.
- [59] Serra, M.E., Figueiredo, J., Pereira, M., Faria, J., *Enantioselective Alkylation of Aldehydes with Organozinc Reagents, in Catalysis from Theory to Application: An Integrated Course*, Imprensa da Universidade de Coimbra, **2008**; pp 399-416.
- [60] Han, M., Wang, X., Pei, C., Zhang, C., Xu, Z., Zhang, H., Li, W., *Green and Scalable Synthesis of Chiral Aromatic Alcohols Through an Efficient Biocatalytic System*, Microb Biotechnol., **2021**.
- [61] Gliszczynska, A., Bonikowski, R., Kula, J., Wawrzencyk, C., Ciolak, K., *Chemomicrobial Synthesis of (R)- and (S)- Lavandulol*, Tetrahedron Letters, Volume 52, **2011**, pp 4461-4463.
- [62] Lin, Y., Wu., H., Kou, H., Wu, S., Chen, S., *Enantiomeric Analysis of (+)-menthol and (-)-menthol by Fluorogenic Derivatization and Liquid Chromatography*, Journal of Chromatography A, Volume 1087, **2005**, pp 223-228.
- [63] Marciniak, B., & Matison, J., *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances - Chapter 10: Asymmetric Hydrosilylation of Unsaturated Carbon-Heteroatom Bonds*, Springer Netherlands, Volume 1, **2009**, pp 341-384.
- [64] Lukin, R., Kuchkaev A., Sukhov, A., Bekmukhamedov G., Yakhvarov D., *Platinum-Catalyzed Hydrosilylation in Polymer Chemistry*, Polymers, **2020**.
- [65] Parker, S., *1,2-Selective Hydrosilylation of Conjugated Dienes*, Doctoral dissertation, Harvard University, **2014**.
- [66] Speier, J., *Homogeneous Catalysis of Hydrosilylation by Transition Metals*, Advances in Organometallic Chemistry, Academic Press, Volume 17, **1979**, pp 407-447.
- [67] Lewis K., Couderc, S.; *1946 and The Early History of Hydrosilylation*, Molecules, **2022**.

- [68] Yahata, K., Fujioka, H., *In Situ Protection Methodology in Carbonyl Chemistry*, Chem. Pharm. Bull., **2014**.
- [69] Raya-Barón, A., Òna-Burgos, P., Fernández, I., *Iron-Catalyzed Homogeneous Hydrosilylation of Ketones and Aldehydes: Advances and Mechanistic Perspective*, ACS Catal., **2019**.
- [70] Paz, V.I.P. *Síntese de Diaminas e Diaminas Quirais para Reações de Hidrossilação e Alquilação Enantiosseletivas*, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, **2016**.
- [71] Szewczyk, M., Bezlada, A., Mlynarski, J., *Zinc – Catalyzed Enantioselective Hydrosilylation of Ketones and Imines Under Solvent – Free Conditions*, ChemCatChem, **2016**.
- [72] Brunner, H., Becker, R., Riepl, G, *Asymmetric Syntheses: 20 – Enantioselective Hydrosilylation of Ketones with [Rh(cod)Cl]₂/ Thiazolidine Catalysts*, Organometallics **1984**, pp 1354–1359.
- [73] Uvarov, V., Vekki, D., *Recent Progress in the Development of Catalytic Systems for Homogenous Asymmetric Hydrosilylation of Ketones*, Journal of Organometallic Chemistry, **2020**.
- [74] Postigo, L., Royo, B., *N – Heterocyclic Carbene Complexes of Nickel as Efficient Catalysts for Hydrosilylation of Carbonyl Derivatives*, Communication, **2012**.
- [75] Gajewy, J., Gawronski, J. & Kwit, M., *Asymmetric Hydrosilylation of Ketones Catalyzed by Complexes Formed from Trans-diaminocyclohexane-based Diamines and Diethylzinc*, Monatsh Chem, Volume 143, **2012**, pp 1045–1054.
- [76] Mastranzo, V., Quintero, L., De Parrodi, C., Juaristi, E., Walsh, P., *Use of Diamines Containing the α -phenylethyl Group as Chiral Ligands in the Asymmetric Hydrosilylation of Prochiral Ketones*, Tetrahedron, Volume 60, **2004**, pp 1781-1789.
- [77] Inagaki, T., Phong, L., Furuta, A., Ito, J., Nishiyama, H., *Iron – and – Cobalt – Catalyzed Asymmetric Hydrosilylation of Ketones and Enones with Bis(oxazolinyphenyl)amine Ligands*, Chemistry, **2010**.
- [78] Schacht, J.; Wu, S.; Klare, S.; Hothker, S.; Schmickler, N.; Gansauer, A.; *Polymethylhydrosiloxane (PMHS) as Sustainable Reductant in the Titanocene Catalyzed Epoxide Hydrosilylation*, ChemCatChem, **2022**.

- [79] Liu, S.; Peng, J.; Yang, H.; Bai, Y.; Li, J.; Lai, G.; *Highly Efficient and Convenient Asymmetric Hydrosilylation of Ketones Catalyzed with Zinc Schiff Complexes*, *Tetrahedron*, Volume 68, **2012**, pp 1371-1375.
- [80] Casey M.; Leonard J.; Lygo B.; Procter G.; *Purification and Drying of Solvents*, *Advanced Practical Organic Chemistry*, **1990**.
- [81] Serra, M.E.S.; Mutinho, D.; Gonsalves, A.M.D.R.; Abreu,P.; Pais, A.A.C.C. *Chirality* **2010**, 22, pp 425-431.
- [82] Gonsalves, A., Serra, M., Murtinho, D., Silva, V., Beja, A., Paixão, J., Silva, M., Veiga, L., *Pyrrolidine-based Amino Alcohols: Novel Ligands for the Enantioselective Alkylation of Benzaldehyde*, *Journal of Molecular Catalysis A*, **2003**, pp 1-9.
- [83] Bette, V; Mortreux, A; Savoia, D.; Carpentier, J.F.; *Tetrahedron*, **2004**, pp 2837-2842.
- [84] Mastranzo, V.M.; Quintero, L.; De Parrodi, C.A.; Juaristi, E.; Walsh, P.J.; *Tetrahedron*, **2004**, pp 1781-1789.