

SÍNTESE DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS: LIGANDOS QUIRAIS PARA CATÁLISE ENANTIOSSELECTIVA

Pedro Miguel Lopes Cardoso

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro de 2010



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

SÍNTESE DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS:
LIGANDOS QUIRAIS PARA CATÁLISE ENANTIOSELECTIVA

Pedro Miguel Lopes Cardoso

**Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química,
ramo de Processos Químicos Industriais**

Orientação:

Doutora Maria Elisa da Silva Serra

Doutora Dina Maria Bairrada Murtinho

Setembro de 2010

Universidade de Coimbra

Índice

Índice	ii
Nomenclatura e Abreviaturas	v
Resumo	viii
Abstract	x
Agradecimentos	xi
Capítulo 1: Introdução	1
1.1 Síntese Assimétrica: Breves Notas Históricas	1
1.2 Síntese Assimétrica: Importância e Aplicações	3
1.3 Síntese Assimétrica: Actualidade e Perspectivas	9
Futuras	
1.4 Alquilação Assimétrica de Aldeídos	10
1.5 Trimetilsililcianação de Aldeídos	17
Capítulo 2: Síntese de Ligandos Quirais	21
2.1 Síntese de Ligandos Derivados do Ácido- <i>L</i> -Aspártico	22
2.1.1 Ligandos de Base Pirrolidina	23
2.1.2 Ligandos do Tipo Salen	28
2.2 Síntese de Ligandos Derivados do Ácido- <i>L</i> -Glutâmico	30

2.1.2 Derivados do Tipo β -Amidoálcool	31
2.3 Conclusões	33
Capítulo 3: Catálise Enantioselectiva de Aldeídos	34
3.1 Alquilação Enantioselectiva de Aldeídos	34
3.1.1 Alquilação Enantioselectiva de Aldeídos com ZnEt ₂	35
3.1.2 Ligandos de Base Pirrolidina	36
3.2 Trimetilsilicianação Enantioselectiva de Aldeídos	39
3.3 Conclusões	41
Capítulo 4: Experimental	42
4.1 Aparelhagem	42
4.2 Purificação e Secagem de Solventes	44
4.3 Experimental Referente ao Capítulo 2	46
4.3.1 Síntese de Derivados do Ácido- <i>L</i> -Aspártico	46
4.3.2 Síntese de Derivados do Ácido- <i>L</i> -Glutâmico	54
4.4 Experimental Referente ao Capítulo 3	56
4.4.1 Reações de Alquilação Enantioselectivas de Aldeídos com ZnEt ₂	56
4.4.2 Reações de Trimetilsilicianação de Aldeídos com Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄	58

Capítulo 5: Bibliografía

60

Nomenclatura e Abreviaturas

Nomenclatura

Neste trabalho a nomenclatura utilizada segue, regra geral, as normas da IUPAC.

No entanto, quando os compostos são conhecidos por designações triviais, estas foram adoptadas de modo a facilitar a sua compreensão e simplificar o texto.

Abreviaturas

No decorrer do texto são usadas as seguintes abreviaturas:

Ac	acetilo
Boc	di- <i>tert</i> -butildicarbonato
DCM	diclorometano
DMF	N, N – dimetilformamida
ee	excesso enantiomérico
ESI+	do inglês “electrospray ionization”, modo positivo
GC	cromatografia gasosa (do inglês “gas chromatography”)
IV	espectroscopia de Infravermelho
LC-MS	cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (do inglês “liquid chromatography/mass spectroscopy”)

M	íão molecular
Ms	mesilo (metanossulfonilo)
p.f.	ponto de fusão
p.d.	ponto de degradação
THF	tetra-hidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético (do inglês “trifluoroacetic acid”)
TLC	cromatografia de camada fina (do inglês “thin layer chromatography”)
TMSCN	cianeto de trimetilsililo

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

RMN ^1H	ressonância magnética nuclear protónica
aprox.	aproximadamente
d	dubleto
dd	duplo dubleto
m	multipleteo
s	singleto
sl	singleto largo
t	tripleto
J	constante de acoplamento

Resumo

O trabalho apresentado nesta tese versa o desenvolvimento de novos catalisadores quirais adequados para processos catalíticos enantioselectivos de alquilação e trimetilsililcianação de aldeídos. Estes processos permitem obter, respectivamente, álcoois secundários quirais e ciano-hidrinas, compostos que apresentam um largo espectro de aplicações, nomeadamente, nas indústrias farmacêutica, agroquímica e de perfumaria.

A primeira fase deste trabalho centrou-se no design e síntese de novos ligandos quirais. Escolhemos como reagentes de partida, compostos naturais quirais acessíveis, o ácido-*L*-áspartico e o ácido-*L*-glutâmico. Sobre estes, foram efectuadas modificações estruturais que conduziram a ligandos com várias funcionalidades como pirrolidinas, aminossulfonamidas e salens.

Numa segunda fase do nosso trabalho, os ligandos sintetizados derivados do ácido-*L*-áspartico foram ensaiados em reacções de alquilação e trimetilsililcianação do benzaldeído. Os ligandos apresentaram valores de ee baixos e conversões moderadas. Os resultados obtidos na alquilação permitiram tirar algumas conclusões sobre a influência de diferentes substituintes no anel pirrolidínico, bem como esclarecer qual o efeito da presença de grupos volumosos ligados ao grupo amina da posição 3 do anel. Entre os ligandos estudados, o que apresentou melhores resultados foi o que continha o grupo benzilo ligado ao nitrogénio do anel pirrolidínico e não continha substituintes ligados ao grupo amina da posição 3 do anel.

Um ligando do tipo salen derivado do ácido-*L*-aspártico foi preparado e ensaiado na trimetilsililcianação do benzaldeído. A conversão e a indução de quiralidade observadas foram baixas. Este ligando forma um quelato de 7 membros com o metal, pouco rígido, o que pode explicar os resultados obtidos.

Foi ainda objectivo deste trabalho o desenvolvimento de uma sequência sintética para a obtenção de ligandos pirrolidínicos derivados do ácido-*L*-glutâmico. Apesar de terem sido preparados alguns intermediários, não foi possível terminar a sequência devido a limitações de tempo.

Abstract

The work presented in this thesis deals with the development of new chiral catalysts, appropriate for enantioselective catalytic processes, namely alkylation and trimethylsilylcyanation of aldehydes. These processes allow for obtaining secondary alcohols and chiral cyanohydrins, respectively. These compounds have a large spectrum of applications, namely, in the pharmaceutical, agrochemical and fragrance industries.

The first phase of the work focused on the design and synthesis of new chiral ligands. We chose as starting reagents natural chiral compounds like L-aspartic acid and L-glutamic acid. We carried out structural modifications that would produce ligands with a range of functionalities, namely, pyrrolidines, aminosulfonamides and salens.

In the second phase of our work, the synthesized chiral ligands derived from L-aspartic acid were tested in alkylation and trimethylsilylcyanation reactions of benzaldehyde. In the presence of these ligands conversions and ee values were low. The results that we obtained in the alkylation allowed for an interpretation of the influence of different substituents on the pyrrolidine ring and of the presence of bulky groups linked to the amino group that's linked to the C3 of the pyrrolidine ring. Among the ligands studied, the one which showed the best result was the one that contained the benzyl group attached to the pyrrolidine nitrogen and no substituent attached to the amine group in position 3 of the ring.

A salen type ligand derived from L-aspartic acid was synthesized and tested in the trimethylsilylcyanation of benzaldehyde. The conversion and ee obtained were low. This ligand forms 7 membered flexible chelates with the metal, a characteristic which may possibly explain our results.

A last objective of our studies was the development of a synthetic sequence for obtaining pyrrolidines derived from L-glutamic acid. Although some derivatives were prepared, it was not possible to conclude the synthetic sequence due to time limitations.

Agradecimentos

O trabalho apresentado nesta dissertação foi realizado no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

De um modo muito especial e sentido agradeço à Doutora Maria Elisa Serra pela sua orientação. Pela disponibilidade, amizade, por tudo o que me ensinou e me deu a conhecer da Química, pela paciência e ajuda. E por me explicar as tarefas propostas sempre com um sorriso. Muito Obrigado.

À Doutora Dina Murtinho agradeço pela sua orientação, constante disponibilidade, lições de Orgânica e infinita ajuda. Pela sua amizade no laboratório o que tornou tudo mais fácil e espectacular, um sincero Obrigado.

Ao Doutor Arménio Serra agradeço pela boa disposição, pela amizade, ajuda nos espectros de IV e dúvidas que me esclareceu ao longo deste trabalho.

À Doutora Isabel e à Susana pela amizade, por me ajudarem diariamente e por me explicarem todos os pormenores do trabalho experimental de Orgânica. Um muito obrigado.

À Dr. Alexandra Gonsalves agradeço pela realização dos LC-MS.

A todo o Grupo de Química Orgânica um muito obrigado pela simpatia, ajuda, auxílio de todos os dias. De um modo muito particular, ao Albertino, ao Nelson, Bruno, Fernanda, Amélia e D. Lurdes. À minha colega de bancada, Ana Bóia, muito obrigado pela companhia e amizade. Ao Nuno e ao Filipe pela nossa Amizade, Obrigado.

Por último, e porque os últimos são sempre os primeiros, à minha irmã Mariana por tudo o que vivo com ela, ao meu Pai e a minha Mãe porque sem vocês não chegava onde cheguei, devo-vos tudo o que sou e por tudo o que é difícil de explicar mas se sente, um gigante e amoroso Obrigado.

E claro a ti Liliana pela força, carinho, ternura, paixão e Amor, um Beijo especial, ***_**.

Capítulo 1

Introdução

1.1 Síntese Assimétrica: Breves Notas Históricas

“A vida está dominada pelas ações assimétricas. Pode-se prever que todas as espécies são fundamentalmente, nas suas estruturas, nas suas formas externas, funções de assimetria cósmica”
(Louis Pasteur)

Até esta altura apenas os compostos quirais naturais (os “chiral pool”), provenientes de tecidos animais ou vegetais eram conhecidos. Estes compostos que constituíam os tecidos animais e vegetais, tinham carácter assimétrico o que permitia a indução da quiralidade nos compostos por eles produzidos. A formação de compostos quirais sem a presença de organismos vivos era inexplicável¹.

Apesar de E. Kant, no século XVIII, já ter percebido que a dissimetria dos objectos resultava numa relação particular entre eles e as suas imagens no espelho. Nesse mesmo século dois cientistas, Van't Hoff e Le Bel, iniciaram o que seria o nascimento da estereoquímica actual, propondo que a geometria tetraédrica do carbono seria a causa da dissimetria molecular e da rotação óptica. Estes autores assumiram que havia uma correlação entre o arranjo espacial das ligações e das propriedades das moléculas².

Nos inícios do século XX, a maioria dos químicos orgânicos recorria à técnica de resolução de misturas racémicas, quando era necessário obter compostos enantiomericamente puros. Posteriormente, o uso de matérias-primas quirais produzidas pela natureza passou a ser a abordagem mais utilizada até a segunda metade do século XX, quando se iniciou o desenvolvimento de reagentes quirais que permitem

a obtenção exclusiva de um enantiómero a partir de matéria-prima aquiral, processo denominado por síntese assimétrica.

Em 1894, Emil Fischer introduziu o conceito de síntese assimétrica, baseado nas suas experiências laboratoriais de conversão de um açúcar no seu homólogo superior, via formação de ciano-hidrinas³.

O conceito de indução assimétrica só apareceu em 1952. Cram e Abd Elhafez⁴ publicaram um trabalho onde constataram que a formação de novos centros quirais nos produtos de reacção se relacionavam com os centros quirais já existentes nos reagentes. A reacção de adição de cloretos, brometos e iodetos a aldeídos ou cetonas que possuíam um centro quiral adjacente ao grupo carbonilo, conduzia à obtenção preferencial de um dos estereoisómeros.

Foi durante os finais do século XX que a síntese assimétrica e o seu estudo adquiriram uma importância fundamental na investigação química e industrial.

Wilkinson *et al*, em 1966, desenvolveram catalisadores de Rh para a hidrogenação homogénea de alcenos. Horner *et al* e Knowles *et al*, independentemente, utilizaram uma monofosfina como auxiliar quiral para a hidrogenação assimétrica de alcenos⁵.

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

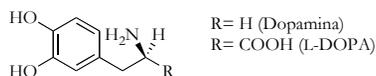
Actualmente a síntese assimétrica é entendida como um método de conversão de um material de partida aquiral num produto quiral, em ambiente quiral².

1.2 Síntese Assimétrica: Importância e Aplicações

A importância de se descobrir novas rotas de síntese assimétrica decorre, entre outras, do facto de formas enantioméricas de um produto natural ou sintético interagirem, na maioria das vezes, de forma diferente com sistemas biológicos formados a partir de moléculas quirais (aminoácidos, hidratos de carbono, etc.) e, por essa razão, poderem apresentar propriedades biológicas e farmacológicas distintas.

Os dois enantiómeros podem ter igual ou diferente tipo de actividade: por exemplo um pode ser terapêutico e outro pode ser ineficiente ou até tóxico.

Um comportamento diferente e interessante, é o apresentado pela L-DOPA, usado no tratamento da doença de Parkinson. O composto activo é a dopamina aquiral, formada a partir de **1.1** por descaboxilação no organismo com o auxílio de uma enzima. Como a dopamina não consegue passar a barreira sanguínea do cérebro para alcançar o centro activo, o composto **1.1** é o que se administra. A enzima, L-DOPA descarboxilase, discrimina entre os dois enantiómeros da DOPA, e só descarboxila o enantiómero(L). É então essencial que a DOPA seja administrada na sua forma L.

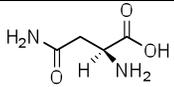
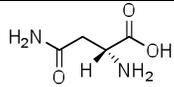
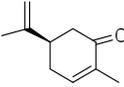
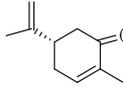
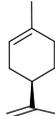
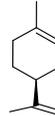
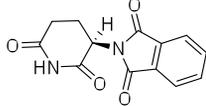
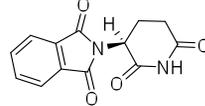


1.1

A acumulação de *D*-DOPA, que não é metabolizada pelas enzimas do corpo humano, pode ser perigosa².

Não só este exemplo demonstra que um par de enantiómeros apresenta propriedades farmacológicas distintas, outros podem ser apresentados. Enantiómeros possuem diferentes propriedades como o sabor ou o aroma. Por exemplo, a *D*-asparagina tem sabor doce, enquanto que a *L*-asparagina natural é amarga. A (*S*)-(+)-carvona cheira a alcaravea, enquanto que o seu enantiómero (*R*) cheira a menta verde. O (*R*)-limoneno cheira a laranja e o seu enantiómero (*S*) a limão².

Tabela 1.1 – Diferentes comportamentos de enantiómeros.

	
<i>L</i> -asparagina sabor amargo	<i>D</i> -asparagina sabor doce
	
(<i>R</i>)-carvona cheira a menta	(<i>S</i>)-carvona cheira a alcaravea
	
(<i>R</i>)-limoneno cheira a laranja	(<i>S</i>)-limoneno cheira a limão
	
(<i>R</i>)-talidomina efeito sedativo	(<i>S</i>)-talidomida efeito teratogénico

Podemos afirmar que o enantiómero indesejado pode não possuir actividade farmacológica, mas a sua presença pode fazer diminuir a actividade do enantiómero activo.

Dado que a actividade biológica dos dois enantiómeros é significativamente diferente, não é surpreendente que a síntese de compostos quirais enantiomericamente puros, também conhecida como síntese assimétrica, seja uma área da investigação química com um enorme potencial.

À escala industrial a utilização da síntese assimétrica tem-se restringido à área da química fina, com aplicações não só na indústria farmacêutica, mas também na agroquímica e na indústria alimentar (na síntese de aditivos e aromatizantes)⁵.

Os compostos opticamente activos podem obter-se por três vias principais: por resolução de uma mistura de enantiómeros, por construção da estrutura a partir de um precursor que possua um centro quiral e por síntese assimétrica².

A primeira via, resolução de uma mistura de enantiómeros, consiste na transformação dos enantiómeros em diastereoisómeros, separação e posterior regeneração dos enantiómeros livres. Este tipo de resolução é praticamente impossível por a enantiomeria não se reflectir ao nível macroscópico do cristal e por ser uma via muito trabalhosa, envolve quase sempre a perda do isómero não pretendido^{6,7}.

A construção da estrutura sobre uma base quiral tira partido da grande variedade de precursores que se podem convenientemente obter a partir de fontes naturais, tradicionalmente designadas por “chiral pool”, como já foi referido. Deste espectro de fontes naturais fazem parte os aminoácidos, hidroxiácidos, hidratos de carbono e seus derivados, terpenos e alcalóides. O objectivo da utilização destas fontes, é arquitectar sinteticamente modificações estruturais sobre compostos que possuem centros quirais, sem que haja destruição desses centros quirais.

A última das vias para a obtenção de compostos opticamente activos tem como base o processo sintético em que uma unidade aquiral numa molécula é convertida numa unidade quiral, de tal modo que os estereoisómeros possíveis (enantiómeros ou diastereoisómeros) se formam em quantidades diferentes. E a este processo dá-se o nome de síntese assimétrica.

A síntese assimétrica envolve a formação de um novo centro quiral num substrato sob a influência de um outro grupo quiral. Existem vários métodos pelos quais se pode gerar um centro quiral, distribuindo-se em quatro classes principais².

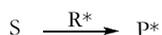
- 1) Métodos controlados pelo substrato



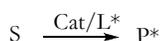
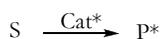
- 2) Métodos controlados por um auxiliar



- 3) Métodos controlados pelo reagente



4) Métodos catalisados pelo catalisador



Nos dois primeiros métodos (designados por métodos de síntese assimétrica de 1ª e 2ª geração) a indução de quiralidade no produto é conseguida através da reacção de um reagente aquiral com um substrato quiral, ou com um substrato aquiral ao qual foi acoplado um reagente quiral. A formação do novo centro quiral ocorre, em ambos os casos, por reacção do substrato com um reagente aquiral num local diastereotópico, em que a indução de quiralidade é controlada pelo centro quiral pré-existente. Quando se utiliza um auxiliar quiral é necessário efectuar a sua remoção no final da transformação enantioselectiva, o que torna este método de síntese mais moroso^{2,5,8}.

A utilização de auxiliares quirais torna-se numa abordagem mais flexível na síntese assimétrica do que propriamente o uso de substratos quirais.

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

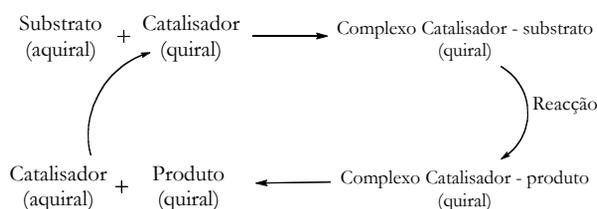
Em todos os métodos anteriormente referidos são necessárias quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros, o que de um modo geral encarece o produto final.

Nas últimas três décadas foram conseguidos avanços mais significativos na síntese assimétrica, com a utilização de catalisadores quirais, designados métodos de 4ª geração. Neste caso, um substrato proquiral é directamente convertido num produto quiral através do uso de um reagente aquiral, na presença e de um catalisador quiral. Podendo estes catalisadores ser divididos em duas classes: os sintéticos (organometálicos) e os biológicos (microrganismos e enzimas)⁹.

Em alguns processos catalíticos a utilização de um ligando quiral aumenta a velocidade de uma transformação catalítica já existente. O ligando e o processo

catalítico pré existente actuam em sinergia e simultaneamente. A natureza do ligando e a sua interacção com outros componentes, usualmente um complexo metálico, afectam sempre a selectividade e a velocidade da reacção por eles catalisada. A vantagem óbvia da síntese catalítica assimétrica é que apenas pequenas quantidades de catalisador quiral são necessárias para gerar grandes quantidades de produtos quirais, figura 1.1^{2,8,10}.

Figura 1.1 – Representação esquemática da catálise enantioselectiva.



É de salientar que a escolha de um ligando para uma síntese catalítica assimétrica é fulcral para que se obtenham bons excessos enantioméricos. Na maioria dos trabalhos publicados, a síntese de novos ligandos quirais é efectuada utilizando como matéria-prima compostos quirais, que são mais tarde modificados. Os compostos quirais de ocorrência natural representam uma fonte enorme e diversificada de materiais de partida. O facto de serem economicamente acessíveis torna estes compostos muito úteis.

De acordo com a literatura os compostos de partida mais usuais para a obtenção de ligandos quirais são aminoácidos^{11,12,13,14,15}, hidroxíácidos naturais¹⁶, hidratos de carbono¹⁷, terpenos¹⁸ e alcalóides¹⁹.

A escolha do ligando a utilizar numa determinada reacção é muitas vezes efectuada pelo método de tentativa e erro, apesar de em algumas reacções catalíticas enantioselectivas o mecanismo pelo que se processa a indução de quiralidade esteja estabelecido.

Actualmente a síntese assimétrica catalítica com metais de transição tornou-se numa das mais importantes ferramentas para a produção de compostos quirais^{2,8,20}.

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

aquele que apresente conversões mais elevadas e melhor indução de quiralidade, embora em muitos casos se utilize o mesmo metal que já era usado nos processos não estéreo-específicos. Por exemplo, as reacções de redução enantioselectiva de cetonas podem ser catalisadas por complexos de Rh, Ru ou Ir. A escolha do metal mais adequado é feita, neste caso, com base nas características dos ligandos e no tipo de substratos a reduzir: os complexos de Rh e Ru são mais utilizados na hidrogenação assimétrica de cetonas funcionalizadas e quando os ligandos são fosfinas; quando o substrato é uma β -dicetona, ou quando os ligandos possuem nitrogénio os melhores resultados são obtidos com Ru e Ir. Factores como a geometria de coordenação, os estados de oxidação, a acidez do metal, a capacidade de transferência de electrões e a estabilidade das espécies catalíticas podem ser determinantes na escolha do metal mais adequado para uma dada transformação^{2,5,8}.

Na tabela 1.2, apresentam-se alguns exemplos da aplicação de complexos na catálise enantioselectiva homogénea para fins comerciais.

Tabela 1.2 – Algumas aplicações comerciais da catálise enantioselectiva homogénea na área da química fina⁵.

Reacção	Catalisador	Produto	Aplicação
Hidrogenação	Ru/(S)-BINAP	(S)-Naproxen	Farmacêutica
Hidrogenação de Enamidas	Rh/DIPAMP	L-DOPA L-Fenilalanina	Farmacêutica Aditivo de comida
Isomerização de Aminas alílicas	Rh/(S)-BINAP	L-Mentol	Aroma Químico
Epoxidação de Álcoois alílicos	Ti(O ⁱ Pr) ₄ / ^t BuOOH Tartarato de di-isopropilo	Glicidol de disparlure	Intermediário da síntese de um atraente de insectos
ciclopropanação	Cu/base de Schiff quiral	Cilastatina	Farmacêutica

Na catálise assimétrica inicialmente eram usadas fosfinas terciárias com átomos de fósforo como centros quirais. Mais tarde, passaram a desenvolver-se estudos com complexos quirais com átomos de carbono assimétricos.

Nos anos 70 e 80 começaram a ser usados ligandos contendo o grupo funcional amina. A utilização deste tipo de ligandos tem uma vantagem clara que é a maior facilidade de obter estes ligandos numa forma enantiomericamente pura.

1.3 Síntese Assimétrica: Actualidade e Perspectivas Futuras

O planeamento e desenvolvimento de novas substâncias bioactivas requer um grande conhecimento das estruturas moleculares e da sua relação com propriedades biológicas. Estes conhecimentos tornam possível que substâncias preparadas no laboratório, seja utilizadas em substituição de produtos naturais.

Muitos dos fármacos sintetizados apresentam-se na fórmula racémica, exceptuando alguns casos de fármacos semi-sintéticos, que tem como material de partida compostos naturais (antibióticos, esteróides e glicosídeos)⁹.

A indústria farmacêutica durante anos ignorou a importância da pureza óptica dos princípios activos, pelo que muitos dos medicamentos eram apresentados com misturas racémicas. Tais misturas podem ser muito prejudiciais para a saúde pública, como é o caso da talidomida. Neste caso particular o fármaco era comercializado na forma racémica: o enantiómero (*R*) tinha um efeito terapêutico tranquilizante enquanto o enantiómero (*S*) apresentava um efeito teratogénico.

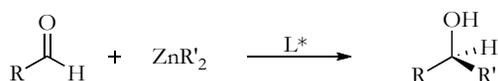
Presentemente existe legislação exigindo que novos fármacos racémicos só sejam lançados no mercado com determinadas restrições. Organizações como a FDA (Food and Drugs Administration) nos Estados Unidos da América e a Agência Europeia do Medicamento (EMA) tem directrizes severas para a introdução e comercialização de um novo medicamento. A comercialização de um medicamento na forma racémica só é permitida quando testes rigorosos, nomeadamente testes toxicológicos e ensaios

clínicos, forem realizados para cada um dos enantiómeros e de seguida comparados com os resultados da mistura racémica⁹.

1.4 Alquilação Assimétrica de Aldeídos

A construção de ligações carbono-carbono é uma operação fundamental em síntese orgânica. A adição de reagentes organometálicos a compostos de carbonilo é uma das reacções mais comuns para este efeito, conduzindo à obtenção de álcoois secundários^{2,20,21,22}.

A alquilação enantioselectiva de aldeídos com reagentes organometálicos, na presença de ligandos quirais, permite obter álcoois secundários opticamente activos, (Esquema 1.1).

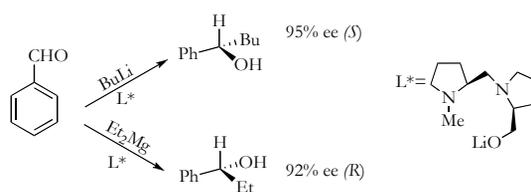


Esquema 1.1

Este método traz algumas vantagens, nomeadamente a possibilidade de promover a elongação da cadeia carbonada, simultaneamente com a geração de um centro quiral. Os álcoois secundários quirais são componentes de vários compostos de ocorrência natural e têm uma vasta aplicação na química fina⁸. Muitos compostos com actividade biológica possuem na sua estrutura álcoois secundários. Estes são unidades estruturais em fármacos, agroquímicos, pesticidas e perfumes. São também precursores importantes na síntese de outros compostos quirais como halogenetos, aminas, ésteres, éteres, etc⁸.

No caso da alquilação assimétrica de aldeídos, a transformação que dá origem à produção dos álcoois quirais resulta da adição de diferentes reagentes organometálicos de lítio, magnésio, cobre, alumínio, titânio e zinco a aldeídos na presença de um ligando quiral⁸.

No final da década de 70, mais propriamente em 1978, foi publicado o primeiro exemplo de uma reacção enantioselectiva de alquilação com uso de organometálicos por Mukaiyama *et al.* Estes autores efectuaram a adição de alquil-lítio e dialquilmagnésio a aldeídos utilizando um aminoálcool quiral derivado da (*S*)-prolina, Esquema 1.2. Os excessos obtidos foram 95 e 92% respectivamente. A utilização destes métodos é no entanto limitada uma vez que estes reagentes organometálicos reagem com os aldeídos sem que seja necessário a intervenção do ligando, existindo sempre um caminho não catalítico que dá resultados racémicos⁸. Assim são sempre necessárias quantidades estequiométricas de ligandos para que se consigam ee elevados.



Esquema 1.2

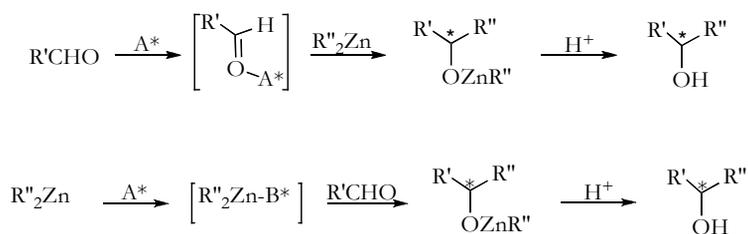
Em contraste com este tipo de compostos, os reagentes organometálicos de zinco não reagem directamente com os aldeídos. Estes são praticamente inertes nas reacções com aldeídos pois a sua nucleofilicidade é baixa. No entanto a sua reactividade pode aumentar na presença de determinados aditivos, tornando-os assim compostos muito úteis e muito utilizados em reacções de alquilação.

Os organozincos não reagem directamente com os aldeídos devido às características estruturais das moléculas dos dialquilzincos, sendo necessário a presença de um ligando. Estas moléculas apresentam uma estrutura linear, sendo pouco polares e pouco reactivas. Mas, na presença de um ligando quiral, ambas as moléculas coordenam e a estrutura linear do dialquilzinco passa para uma estrutura aproximadamente tetraédrica. As ligações Zn-R ficam mais compridas e a nucleofilicidade dos grupos alquilo ligados ao zinco aumenta⁸.

Ligandos quirais contendo átomos dadores de electrões, como o nitrogénio e o oxigénio, coordenam com os reagentes organometálicos de zinco gerando complexos capazes de diferenciar as faces enantiotópicas dos aldeídos, ocorrendo assim um controlo não só estereoquímico da adição dos reagentes de organozinco como também a activação dos reagentes de zinco.

Existem dois mecanismos distintos para as reacções de alquilação enantioselectiva de aldeídos com reagentes de dialquilzinco. Diferenciando-se só nas espécies que promovem as reacções.

Um dos mecanismo é promovido por bases de Lewis (:B*) e o outro por ácidos de Lewis (A*). No primeiro mecanismo o catalisador é uma base de Lewis (compostos que contem nitrogénio, oxigénio e enxofre) como no caso dos aminoálcoois, diaminas e aminosulfonamidas. A base activa os reagentes de dialquilzinco, através da formação de zincatos, que reagem com aldeídos, induzindo a formação de álcoois secundários quirais^{2,20}. Quando o catalisador é um ácido Lewis quiral, a formação do álcool secundário quiral deve-se ao facto de este aumentar a electrofilicidade do aldeído, coordenando o átomo de oxigénio ao catalisador e facilitando o ataque do reagente de dialquilzinco^{2,20} (Esquema 1.3).

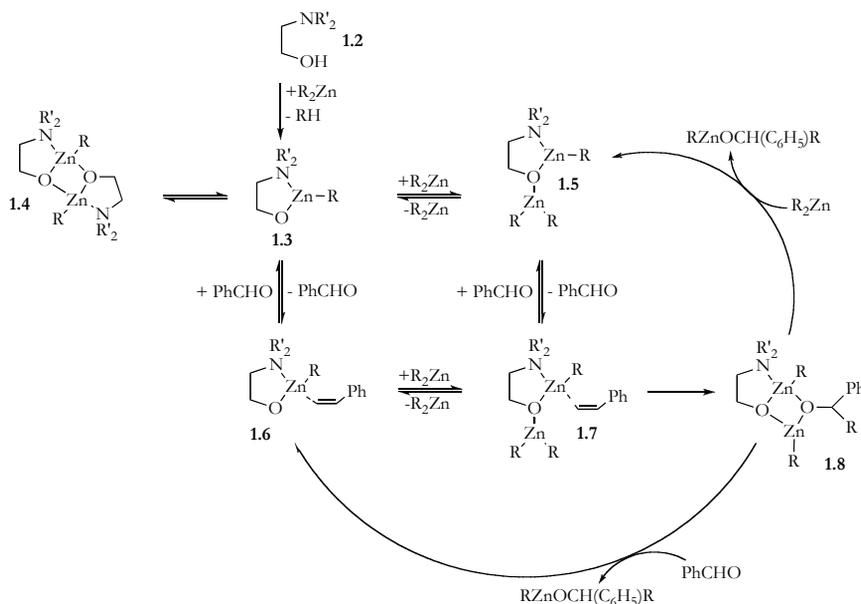


Esquema 1.3

Na alquilação enantioselectiva de aldeídos são utilizados diferentes tipos de ligandos nomeadamente dióis, diaminas e seus derivados, salens quirais, aminoálcoois entre outros^{21,23,24,25}. De acordo com a literatura os compostos que exibem maior eficiência como catalisadores quirais neste tipo de reacção, são os β-aminoálcoois, o que

justifica a existência de numerosas referências aos aspectos mecanísticos da reacção de alquilação utilizando estes ligandos⁸.

Todos os catalisadores, utilizados no decorrer do presente trabalho, na alquilação enantioselectiva de aldeídos, são usados como bases de Lewis, pelo que apenas este mecanismo será discutido em pormenor.



Esquema 1.4

Noyori *et al*²⁶ propõem o ciclo catalítico do Esquema 1.4, para a reacção do benzaldeído com dietilzinco na presença de um β-aminoalcoól. Inicialmente a coordenação entre **1.2** e uma molécula de ZnEt_2 resulta na formação de um alcóxido de zinco, **1.3**. Na formação deste intermediário o zinco adquire um comportamento de ácido Lewis e o oxigénio do aminoalcoól o de base de Lewis. O composto **1.3** pode ser estabilizado por dimerização, formando **1.4**, mas somente **1.3** é espécie activa. A espécie **1.3** pode reagir com uma segunda molécula de dietilzinco dando uma espécie de zinco dinuclear, **1.5**. A adição de um equivalente de benzaldeído também pode estabilizar a espécie **1.3** obtendo-se assim **1.6**. Em solução, todos estes intermediários se encontram

em equilíbrio. A formação do intermediário **1.7** pode ser alcançada quer partindo de **1.6**, quer de **1.5**, que de forma lenta, possibilita a obtenção de **1.8**. Esta espécie é estável e é convertida no alcóxido do produto e nos precursores catalíticos **1.6** ou **1.5**^{8,26}.

No intermediário **1.3** o átomo de zinco tem uma estrutura planar e actua como um ácido de Lewis e, por interacção com as orbitais não ligantes do oxigénio, o aldeído é activado. O grupo alquilo é transferido para o substrato através do átomo de oxigénio do ligando que vai coordenar com o dialquilzinco, aumentando assim o carácter nucleofílico dos grupos alquílicos.

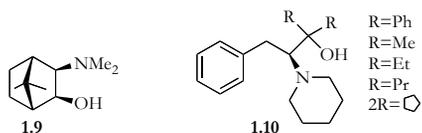
O passo que determina a estereosselectividade do processo catalítico é à transformação de **1.7** em **1.8**. Nesta transformação ocorre a formação de alguns estados de transição, que por sua vez irão depender das propriedades electrónicas e do impedimento do ligando, condicionando a estereoquímica e a enantiosselectividade da reacção^{27,28,29}.

Para a obtenção de bons ee enantioméricos as características dos ligandos são muito importantes, embora existam outros factores que influenciam a selectividade das reacções enantiosselectivas de alquilação.

Os ligandos com estruturas rígidas, promovem o aumento da eficiência e da indução de quiralidade nos produtos de reacção. Por isso, ligandos que apresentam estruturas cíclicas, especialmente com átomos dadores de electrões incorporados no seu anel ou directamente ligados a este, constituem potenciais candidatos à obtenção de produtos com elevada pureza óptica.

Os β -aminoálcoois representam a classe de ligandos que mais tem sido utilizada nas reacções de alquilação, sendo muitos deles derivados de produtos naturais como a efedrina, a norefedrina³⁰, a cânfora³¹, o limoneno³² e os aminoácidos^{33,34,35}.

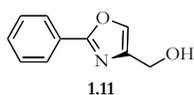
Oguni e Omi³⁶ foram os primeiros a efectuar uma reacção de alquilação de aldeídos, utilizando dietilzinco, na presença de uma quantidade catalítica de (*S*)-leucinol como ligando quiral, tendo obtido um ee de 49%. Mais tarde, Noyori *et al*², apresentam o primeiro exemplo de uma alquilação com um ee elevado, utilizando como ligando o (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol (DAIB), **1.9**.



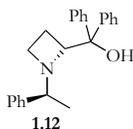
Os aminoácidos constituem uma fonte privilegiada para a síntese de ligandos quirais com as mais diversificadas estruturas, encontrando-se na literatura referências à utilização de vários ligandos quirais derivados de diversos aminoácidos³⁵.

Da *et al* sintetizam vários ligandos derivados da *L*-fenilalanina, com diferentes substituintes no carbono do hidroxilo, **1.10**. Estes autores verificaram que os melhores ee, até 97%, eram obtidos quando os substituintes eram grupos etilo.³⁷

Para além dos compostos já citados existe uma enorme variedade de ligandos nomeadamente β -aminoálcoois, derivados ou não de produtos naturais, que exibem bons resultados na alquilação de aldeídos. dos quais podemos dar o exemplo da oxazolina, **1.11**, que apresenta um ee >99%, neste tipo de reacções.³⁸

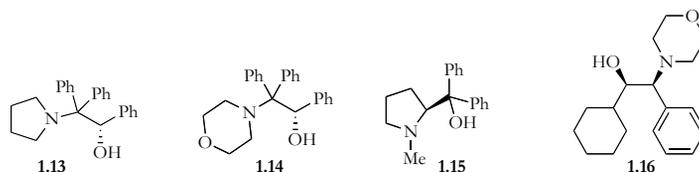


Outros tipos de ligandos, designadamente aminoálcoois derivados de produtos não naturais, **1.12**, apresentam elevados ee.

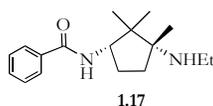


O ligando **1.12** apresenta características que são muito importantes para alcançar bons ee. O facto do nitrogénio do anel de quatro membros ser terciário confere uma rigidez conformacional, podendo conduzir a elevados ee. É importante referir que uma das características comum a vários ligandos que apresentam excessos

enantioméricos muito elevados é o facto de a amina ser terciária e se encontrar em anéis, maioritariamente de cinco ou seis membros. Os compostos de seguida apresentados são exemplos de ligandos quirais que possuem estas características e apresentam ee de 92% a 99%.



Não só os aminoálcoois acabados de referir apresentam bons resultados nas reacções catalíticas de alquilação. Existem outros tipos de ligandos nomeadamente dióis, diaminas e seus derivados que apresentam elevados ee. As diaminas e os seus derivados têm recebido menos atenção na sua utilização como ligandos quirais. Mas as suas potencialidades são enormes como é o caso dos derivados do ácido canfórico sintetizados no grupo de investigação de Orgânica, por exemplo a 1,3 diamina, **1.17**, apresenta um ee de 96% na alquilação do benzaldeído com dietilzinco²³.



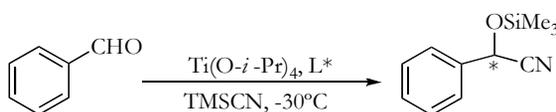
Neste trabalho foram sintetizados várias diaminas para utilizar em reacções de alquilação enantioselectiva de aldeídos, na sequência de trabalhos já efectuados no grupo de Orgânica.

1.5 Trimetilsililcianação de Aldeídos

A cianação assimétrica de aldeídos e de cetonas é uma transformação sintética muito versátil, utilizada para a formação de ciano-hidrinas, (Esquema 1.5)^{20,39,40}.

As ciano-hidrinas quirais são intermediários quirais muito úteis para a síntese de fármacos e agroquímicos. Podemos encontrar ciano-hidrinas em mais de três mil plantas, em bactérias, fungos e muitos insectos. Este tipo de compostos constitui uma fonte de nitrogénio para a biossíntese dos aminoácidos^{39,40}.

As transformações sintéticas das ciano-hidrinas, permitem a criação de um largo espectro de diferentes compostos, como, os α -hidroxiácidos, β -aminoálcoois, α -hidroxilcetonas, α -aminonitrilos, α -hidroxiésteres, β -hidroxiaminas (primárias e secundárias), entre outros.



Esquema 1.5

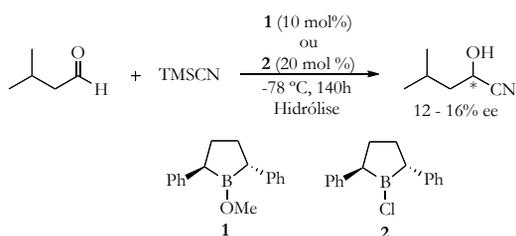
Existem três métodos para a obtenção de ciano-hidrinas: síntese enzimática, síntese peptídica e síntese química⁴⁰. Devido à complexidade do trabalho no laboratório e devido ao facto das enzimas exigirem a utilização de temperaturas e pH controlados no seu manuseamento, a síntese enzimática e peptídica são menos utilizadas. A síntese de ciano-hidrinas por via química foi o método que mais se tem desenvolvido nos últimos anos, com a publicação de inúmeros artigos científicos nesta área^{41,42,43,44,45}.

O TMSCN e o HCN são os reagentes mais utilizados na preparação das ciano-hidrinas. A nível industrial a utilização do HCN é mais usual do que a do TMSCN. Ambos apresentam algumas desvantagens na utilização, tais como o elevado custo e a sua toxicidade, o que leva a que já se utilizem outras fontes de cianeto, tais como os

cianoformatos de alquila, a ciano-hidrina da acetona, o cianeto de acetilo e a cianofosforilase^{39,40}.

Os complexos metal-ligando são usados nas reacções enantioselectivas de cianação de aldeídos como ácidos de Lewis, existe uma larga variedade de metais utilizados nestas reacções incluindo o titânio, o vanádio e o alumínio⁴⁰.

A primeira reacção de adição enantioselectiva de TMSCN a um aldeído (isobutanal), catalisada por um complexo de boro e um ácido de Lewis opticamente activo, foi efectuada por Reetz *et al*⁴⁶. Apesar da baixa enantioselectividade da reacção, ficou demonstrado o potencial dos sistemas catalíticos contendo ácidos de Lewis na síntese das ciano-hidrinas assimétricas (Esquema 1.6).



Esquema 1.6

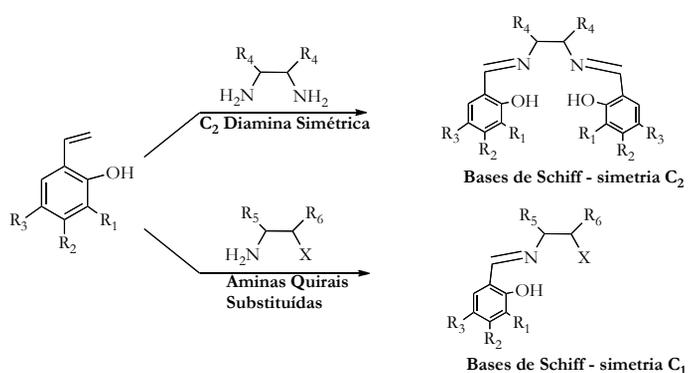
Nos últimos anos têm sido utilizados complexos organometálicos com características de ácidos de Lewis nas reacções de trimetilsililcianação enantioselectiva de aldeídos. De entre os vários complexos utilizados destacam-se os de titânio (IV), que têm sido alvo de inúmeras publicações nesta área.^{39,40}

Para a síntese de ciano-hidrinas e seus derivados, os ligandos quirais mais utilizados e também os que apresentam melhores resultados, são as bases de Schiff, nomeadamente ligandos do tipo salen. Estes ligandos quirais são obtidos por condensação de hidroxialdeídos aromáticos com aminas quirais adequadas e são usados na adição enantioselectiva do grupo cianeto a aldeídos e a cetonas.

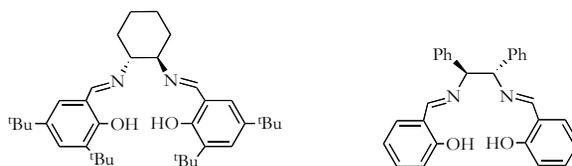
Da literatura ressalta que os ligandos do tipo salen possuem características electrónicas e estéricas que levam a que apresentem resultados muito promissores na adição enantioselectiva do grupo cianeto a compostos de carbonilo^{39,40,41,42}.

Os tipos de ligandos usados nestas reacções incluem ligandos tetradentados, tridentados e bidentados⁴⁴.

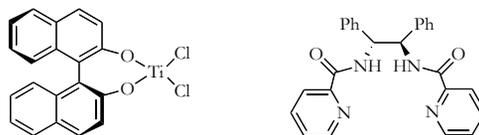
Existem dois tipos de bases de Schiff, as de simetria C_1 e simetria C_2 , Esquema 1.7. No presente trabalho sintetizamos somente bases de Schiff de simetria C_1 . A maioria dos ligandos do tipo salen, com simetria C_2 , presentes na literatura são derivados da 1,2-difeniletlenodiamina ou da 1,2-diaminociclohexano, Esquema 1.8^{39,40}.



A introdução de diferentes grupos nas posições $R_{1,2,3}$ e R_4 permite modelar a estrutura do complexo de modo a obter ee elevados^{44,45}. Normalmente os grupos que são introduzidos são volumosos, como o *tert*-butilo. A inserção deste tipos de grupos aumenta o impedimento do ligando levando a um aumento de eficiência do sistema catalítico^{41,42,43}.



É oportuno salientar que existe na literatura menção a outros tipos de ligandos utilizados na síntese de ciano-hidrinas, tais como amidas e dióis (de que o Binol é um bom exemplo), Esquema 1.9.



Esquema 1.9

O enorme espectro de compostos que podem ser sintetizados recorrendo às ciano-hidrinas quirais, com elevado interesse farmacológico e agro-químico, levaram a que este tipo de reacções fosse estudado pelo nosso grupo de investigação.

Neste trabalho propusemo-nos sintetizar ligandos de base pirrolidina e salens para serem utilizados em reacções de alquilação e trimetilsilicianação assimétrica de aldeídos. Consequentemente estes dois tipos de reacções serão discutidos com mais pormenor no presente trabalho

Capítulo 2

Síntese de Ligandos Quirais

O trabalho que se apresenta nesta tese de mestrado teve por objectivo sintetizar ligandos quirais para serem utilizados em reacções de alquilação e cianação de aldeídos. Para este efeito partimos de compostos quirais de ocorrência natural que foram modificados de modo a obter estruturas diversificadas que pudessem ser úteis em catálise enantioselectiva. Os compostos naturais são sem dúvida a fonte mais acessível de precursores quirais, uma vez que podem ser obtidos comercialmente na sua forma enantiomericamente pura.

Pretendia-se sintetizar ligandos com grupos amina, amida, sulfonamida e hidroxilo que pudessem ser utilizados nas reacções de catalise a estudar.

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

2.1 Síntese de Ligandos Derivados do Ácido-*L*-Aspártico

O ácido-*L*-aspártico [(*S*)-2-ácido aminossucínico] (**2.1**) foi obtido pela primeira vez por Plisson, em 1827, a partir da asparagina⁴⁷. Esta foi isolada pela primeira vez por dois químicos, Robiquet e Vauquellin, a partir do sumo de um vegetal o *Asparagus officinalis*⁴⁷. Plisson observou que do aquecimento da asparagina com hidróxido de chumbo, obtinha um composto que por hidrólise alcalina ou ácida resultava no ácido aspártico⁴⁸.

O ácido aspártico pertence ao grupo dos aminoácidos não essenciais e possuem além de um grupo carboxilo e de um grupo amina, em posição α relativamente ao primeiro, um segundo grupo carboxilo⁴⁹. É um aminoácido não essencial, uma vez que não é sintetizado pelo corpo humano. Este aminoácido também pode ser encontrado em produtos lácteos e na carne.

O ácido-*L*-aspártico, conjuntamente com a fenilalalina, é utilizado para a síntese do aspartame, que é um adoçante artificial. Este aminoácido ajuda a aumentar a resistência do organismo, diminuir a fadiga e é um neurotransmissor excitatório no cérebro.

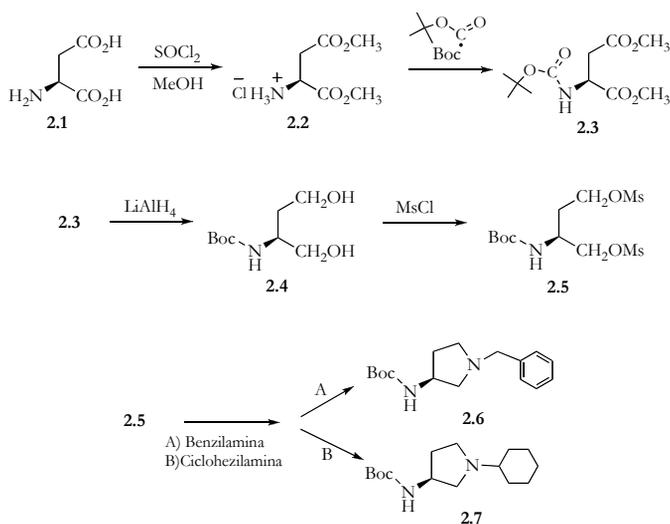
Tanto quanto podemos apurar existem trabalhos em que derivados do ácido-*L*-aspártico são usados como auxiliares quirais em catálise enantiosselectiva⁵⁰. Neste trabalho, e dando continuidade a estudos já efectuado no grupo de investigação em que estamos integrados^{21,23,24,25,51}, propusemo-nos sintetizar alguns ligandos derivados do ácido-*L*-aspártico para utilizar em reacções de catalise enantiosselectiva. Pareceu-nos conveniente obter pirrolidinas, diaminas, aminossulfonamidas, aminoamidas e salens derivados deste aminoácido para serem utilizados em reacções de alquilação e trimetilsilicianação enantiosselectivas de aldeídos.

Seguidamente serão discutidas, em pormenor, cada uma das sequências sintéticas desenvolvidas.

2.1.1 Ligandos de Base Pirrolidina

Na continuação de trabalhos anteriores desenvolvidos no grupo de química orgânica em que ligandos de base pirrolidina, derivados do ácido málico, foram sintetizados para utilização em reacções catalíticas de alquilação²⁴ sintetizamos compostos análogos a estes com um grupo amina em vez do grupo hidróxilo (OH) ligado ao carbono 3 do anel pirrolidínico. A modificação deste grupo substituinte pareceu-nos vantajosa uma vez que a presença deste grupo tornaria possível um maior número de variações estruturais no ligando.

De modo a obter ligandos do tipo pirrolidina, derivados do ácido-*L*-aspártico, **2.1**, seguiu-se uma sequência sintética, Esquema 2.1, em que alguns passos são comuns a sequências sintéticas já efectuadas no nosso grupo de investigação (protecção do grupo hidroxilo, redução e mesilação) e os restantes passos efectuados, nomeadamente a ciclização foram por nós optimizados.



Esquema 2.1

O primeiro passo da sequência sintética consiste na esterificação do ácido-*L*-aspártico, seguindo o método descrito por Webb *et al*². O composto **2.1** é tratado com

cloreto de tionilo, obtendo-se o respectivo cloreto de ácido e este reage com metanol formando-se o composto **2.2**, quantitativamente.

O aminoácido **2.1** apresenta dois grupos carboxílicos, estes grupos tem como característica serem pouco reactivos. Para que possamos tornar estes grupos mais reactivos fazemo-los reagir com cloreto de tionilo para formar um cloreto de ácido. A elevada reactividade dos cloretos de ácido permite-nos obter mais facilmente o diéster **2.2**⁴⁹.

No segundo passo da sequência sintética foi efectuada a protecção do grupo amina de **2.2** com di-*tert*-butildicarbonato, seguindo um método de síntese descrito por Fiat *et al*⁵³.

A presença do grupo amina no composto **2.2** trazia-nos alguns problemas a nível reaccional. É um grupo muito reactivo e para que não ocorressem reacções secundárias indesejáveis, tivemos de proceder à sua protecção.

O grupo protector di-*tert*-butildicarbonato é um carbamato (NHCO₂R), sendo muito utilizados na protecção de aminas. A sua remoção pode realizar-se através de uma hidrólise ácida⁶. O produto final **2.3** foi obtido com um rendimento de 89%.

O diol **2.4** foi obtido por redução de **2.3** com hidreto de alumínio e lítio, em THF seco, à temperatura ambiente. Este procedimento já se encontra descrito em trabalhos anteriormente efectuados no grupo de investigação²⁴ e permitiu obter o diol, **2.4**, com um rendimento de 72%.

O composto dimesilado **2.5** é obtido por tratamento do diol **2.4** com cloreto de mesilo, a 0°C em diclorometano⁵, resultando um sólido amarelo com um rendimento de 68%.

O grupo hidróxilo apresenta a característica de ser um grupo mau abandonante. Para o tornar num bom abandonante, a transformação do mesmo em mesilato (MsOR), é um método muito utilizado.

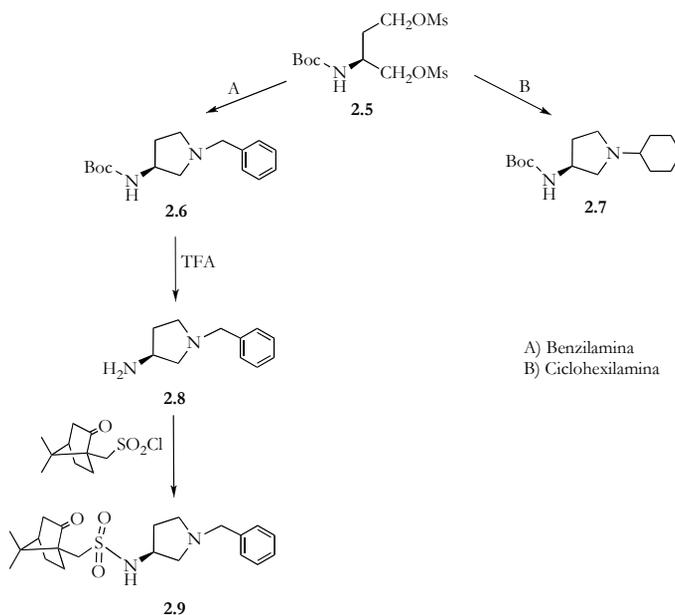
O composto dimesilado **2.5** traz-nos um elevado espectro de possibilidades para continuação da rota sintética e para obter todos os tipos de ligandos por nós pretendidos. É um precursor para a formação de diaminas e derivados, pirrolidinas, salens e aminossulfonamidas, entre outros.

Para obter a pirrolidina **2.6** procedeu-se à ciclização de **2.5** com uma amina primária, a benzilamina. Na tentativa de obtenção da pirrolidina **2.6** utilizámos três processos distintos, o primeiro com auxílio de micro-ondas o segundo seguindo um procedimento descrito por Moon Sung-Hwan *et al*⁵⁴ e o terceiro através de um método de síntese descrito por Masamune *et al*⁵⁵. A reacção em microondas não apresentou os resultados desejados. O composto principal formado não era a pirrolidina pretendida. Através da análise de RMN ¹H, verificamos tratar-se de ser um composto não ciclizado. Para a ciclização com irradiação por micro-ondas utilizaram-se condições previamente estabelecidas no grupo para a formação de compostos análogos.

Reestruturando a forma de obtenção da pirrolidina **2.6**, seguimos um procedimento descrito por Moon Sung-Hwan *et al*. O composto **2.5** é refluxado durante 24 horas, em diclorometano com benzilamina. Ao contrário da primeira tentativa, esta apresentou melhores resultados.

Verificámos através de TLC que se formavam vários produtos. De acordo com a interpretação do RMN protónico confirmámos a presença do produto pretendido na mistura. A purificação da mistura de reacção através de cromatografia em gel de sílica permitiu obter **2.6**, contudo com um rendimento baixo, cerca de 7%.

Devido às dificuldades encontradas para a purificação da pirrolidina **2.6**, decidimos experimentar um novo método de ciclização. Utilizando o procedimento descrito por Masamune *et al*⁵⁵ o composto dimesilado é feito reagir com benzilamina, como solvente e reagente, durante 96 horas à temperatura ambiente. Após isolamento da mistura reaccional observámos por TLC que tínhamos benzilamina ainda presente. Procedemos então à purificação do produto, por cromatografia em coluna de gel de sílica. A análise por RMN ¹H do produto isolado confirmou a ciclização e obtenção da pirrolidina **2.6** com rendimento de 25%.



Esquema 2.2

Decidimos efectuar a síntese de outros derivados pirrolidínicos com diferentes substituintes no *N*-pirrolidínico, Esquema 2.2, utilizando o método de Masamune *et al*⁵⁵. Para além do derivado com o grupo benzilo no nitrogénio, **2.6**, sintetizamos outro, com um grupo ciclohexil como substituinte, **2.7**. Esta alteração foi efectuada com o objectivo de analisar o efeito do substituinte no nitrogénio do anel pirrolidínico em reacções de catalise enantioselectiva. O produto **2.7** foi obtido com um rendimento de 20%.

De seguida, e partindo da pirrolidina, **2.6**, sintetizamos novos derivados para tentar esclarecer qual a influência de diferentes substituintes no grupo amina da posição 3 do anel pirrolidínico.

Começámos por desproteger o grupo amina, **2.6**, obtendo assim um grupo amina primário, **2.8**. O método seguido para a desprotecção é descrito por Pansare *et al*⁵⁶. Tratámos o composto **2.6** com ácido trifluoracético (TFA) durante uma noite, obtendo-se a pirrolidina **2.8** com um rendimento de 93%. A obtenção de **2.8**, abriu-nos a possibilidade de alargar o leque de compostos com a introdução de novos grupos substituintes no grupo amina ligado ao carbono 3 do anel pirrolidínico.

Reportando-nos para resultados dum trabalho recente desenvolvido no grupo de Orgânica²³ decidiu-se introduzir um substituinte canforsulfonilo no grupo amina da posição 3 do anel pirrolidínico, formando-se assim uma aminosulfonamida. Na literatura ligandos similares, aos que estamos a sintetizar contendo o grupo canforsulfonilo como substituinte, apresentaram elevados excessos enantioméricos em reacções de alquilação de aldeídos²³.

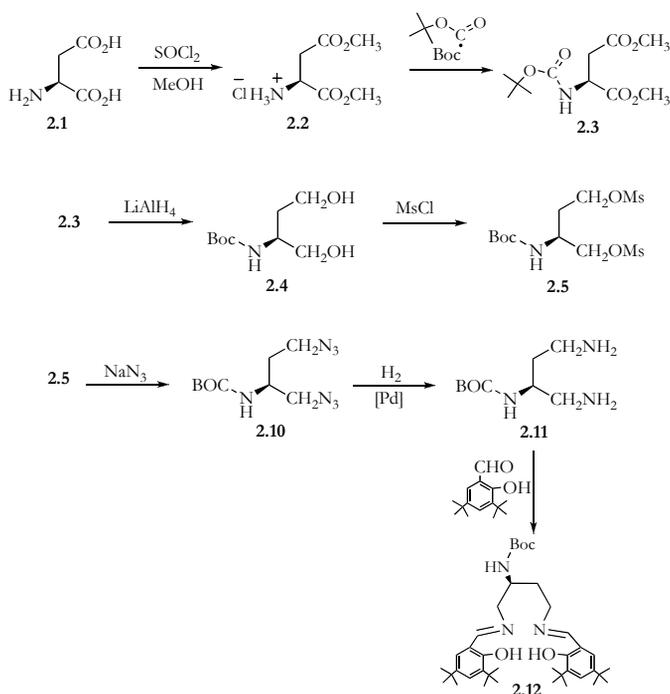
Para a obtenção do composto **2.9** (Esquema 2.2) fizemos reagir **2.8** com cloreto de canforsulfonilo à temperatura ambiente, durante a noite. A reacção é controlada por TLC. No final observámos, que o produto não estava puro pelo que procedemos à sua purificação através de cromatografia em gel de sílica. Por análise do espectro de RMN ¹H do produto obtido, verificamos que era o composto pretendido e que se encontrava puro, tendo sido isolado com rendimento de 8%.

A série de ligandos cuja síntese se descreveu foi usada em reacções enantioselectivas de alquilação de aldeídos, cujos resultados serão apresentados no Capítulo 3.

2.1.2 Ligandos do Tipo Salen

São vários os exemplos na literatura da utilização de ligandos quirais do tipo salen em reacções de catálise enantioselectiva. O nosso interesse neste tipo de ligandos prendia-se com o facto de uma parte da síntese já se encontrar estabelecida e na qual já possuíamos experiência no grupo e também porque este tipo de ligandos tinham conduzido à obtenção de bons excessos enantioméricos em várias reacções de cianação de aldeídos^{39,40,41,42}.

Procedemos à síntese do salen quiral derivado do ácido-*L*-aspártico, através de um procedimento desenvolvido no grupo de orgânica⁴², seguindo a sequência sintética, apresentada no Esquema 2.3.



Esquema 2.3

Na análise deste esquema sintético observamos que os primeiros quatro passos são idênticos aos do esquema 2.1. Esterificação do composto **2.1** com cloreto de tionilo, formando-se **2.2**. A protecção de **2.2** com, di-*tert*-butildicarbonato formando o composto **2.3**, a formação do diol **2.4** através da redução com hidreto de alumínio lítio e o tratamento do composto **2.4** com cloreto de mesilo leva à formação do composto dimesilado **2.5**.

A diazida **2.10** foi obtida a partir do composto **2.5** por reacção com azida de sódio, em DMF a 90 °C. O evoluir da reacção foi controlado por TLC e no final confirmámos através de IV a presença da diazida, sendo o produto utilizado directamente no passo sintético seguinte. A diamina **2.11** foi obtida por hidrogenólise com hidrogénio molecular, à pressão atmosférica, na presença de Pd/C a 10%. A reacção esta completa ao fim de 4h e a diamina obtida é um óleo amarelo pálido, com um rendimento de 56%.

A formação do salen **2.12** foi efectuada por reacção de condensação do 3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzaldeído com a diamina **2.11**, formando a di-imina **2.12**, com um rendimento de 12%.

O salen obtido foi usado em reacções enantiosselectivas de Trimetilsilicianação de aldeídos, cujos resultados serão apresentados no Capítulo 3.

2.2 Síntese de Ligandos Derivados do Ácido-*L*-Glutâmico

O ácido-*L*-glutâmico [(2*S*)-2-ácido aminopentanodióico] tal como o ácido aspártico é um aminoácido não essencial^{47,57}, que desempenha um papel importante no metabolismo das células nervosas, na síntese dos aminoácidos e da glicose. É um constituinte das prolaminas vegetais e do ácido fólico, sob a forma de éster, é um constituinte de algumas enzimas. É também prescrito como anticonvulsivo no tratamento da epilepsia. Está também envolvido em funções cognitivas no cérebro, como a aprendizagem e a memória.

Este aminoácido foi descoberto e hidrolisado do glúten da farinha de trigo por Rittausen, em 1866, e foi sintetizado pela primeira vez a partir do ácido levulínico por Wolff em 1890^{47,57}.

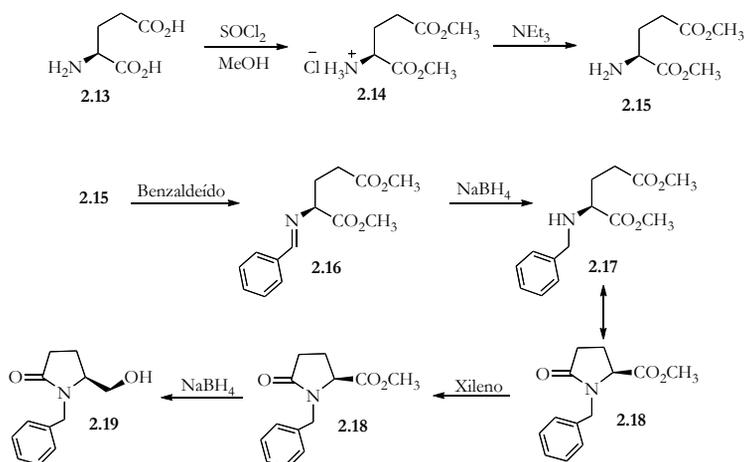
É importante o estudo deste aminoácido uma vez que se julga estar associado a doenças como esclerose lateral amiotrófica, latirismo e doença de Alzheimer.

Como objectivo do nosso trabalho, pretendíamos sintetizar ligando derivados do ácido-*L*-glutâmico, nomeadamente amidoálcoois e β -aminoálcoois pirrolidínicos.

2.2.1 Derivados do Tipo β -Amidoálcool

É bem conhecido que os β -aminoálcoois apresentam uma vasta aplicação em reacções catalíticas e tendem a dar resultados muito promissores nas reacções de alquilação de aldeídos^{21,24}. Aliando a experiência do grupo de orgânica aos bons resultados deste tipos de ligandos, presumimos que seria interessante sintetizar e desenvolver β -aminoálcoois derivados do ácido-*L*-glutâmico com um esqueleto pirrolidínico.

Para a obtenção dos ligandos de base pirrolidina, Esquema 2.4, seguimos um procedimento descrito por Stevenson *et al.*⁵⁸ tendo sido necessário efectuar pequenas alterações em alguns passos.



Esquema 2.4

O primeiro passo desta síntese consistiu na esterificação do ácido-*L*-glutâmico, **2.13**, com cloreto de tionilo, obtendo-se o hidrocloreto **2.14**, que foi utilizado directamente no passo seguinte, a reacção com trietilamina para dar a amina livre. Esta é utilizada directamente na formação de **2.16**, por condensação, através de irradiação por ultra-sons, com benzaldeído. A imina obtida é um sólido amarelo com um rendimento de 84%.

De seguida a imina **2.16** é reduzida, com boro-hidreto de sódio à amina secundária, **2.17**. Quando se efectua esta redução poderá haver formação de uma mistura de compostos, **2.17** e **2.18**, como é descrito na literatura⁵⁸.

A purificação destes dois compostos, **2.17** e **2.18**, torna-se difícil, pelo que, adicionámos xileno e deixamos a refluxar durante 12 horas de modo a completar a ciclização.

Através de análise por TLC e RMN protónico observámos que o composto **2.18** continha uma pequena contaminação de benzaldeído. Mesmo assim resolvemos proceder a síntese do passo sintético seguinte, a redução do grupo éster, com boro-hidreto de sódio em etanol formando-se **2.19**. Pela análise de RMN ¹H verificamos que o produto não era o pretendido, existindo evidência da degradação.

Devido a limitações de tempo não nós foi possível terminar esta sequência sintética, bem como não conseguimos alcançar os compostos pretendidos para testar nas reacções enantioselectivas de aldeídos.

2.3 Conclusões

Partindo do ácido-*L*-aspártico e do ácido-*L*-glutâmico foram sintetizados vários ligandos do tipo pirrolidinas, aminossulfonamidas, salens e derivados para serem utilizados em reacções de alquilação e trimetilsililcianação de aldeídos.

Utilizando o ácido-*L*-aspártico como composto de partida sintetizámos novos ligandos, as pirrolidinas **2.6**, **2.7** e **2.8**, a aminossulfonamida **2.9** e o salen **2.12**.

A maior dificuldade apresentada na síntese das pirrolidinas prendeu-se com a obtenção de um método eficaz para a sua ciclização e respectiva introdução dos grupos benzilo e ciclo-hexilo no nitrogénio do anel pirrolidínico. Só através da utilização da benzilamina e da ciclohexilamina como solvente e reagente, foi possível a formação das pirrolidinas *N*-substituídas.

Utilizando um método sintético simples conseguimos obter a diamina **2.8** que é estruturalmente semelhante à pirrolidina **2.6** com a diferença da primeira não possuir nenhum grupo substituinte ligado ao grupo amina da posição 3 do anel pirrolidínico. A pirrolidina **2.6** e a diamina **2.8** já se encontram descritas, mas tanto quanto conseguimos saber, ainda não foram utilizadas nas reacções catalíticas por nós estudadas.

A partir da diamina **2.8** sintetizámos a aminossulfonamida **2.9**. A síntese desta aminossulfonamida é idêntica à de outras já sintetizadas pelo nosso grupo de investigação.

Iniciámos ainda uma sequência sintética para a obtenção de ligandos pirrolidínicos derivados do ácido-*L*-glutâmico. Apesar de terem sido preparados alguns intermediários, não foi possível terminar a sequência devido a limitações de tempo.

Capítulo 3

Catálise Enantiosselectiva de Aldeídos

3.1 Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos

Um dos métodos mais utilizados para obtenção de álcoois secundários quirais usando reagentes orgânicos de zinco, na presença de catalisadores quirais, é seguramente a alquilação enantiosselectiva de aldeídos²⁰.

Através desta reacção catalítica conseguimos obter uma elongação da cadeia carbonada original do aldeído proquiral e a formação de um centro quiral. Para estas reacções catalíticas foi nosso objectivo desenvolver e modelar ligandos quirais derivados do ácido-*L*-aspártico. Neste trabalho propusemo-nos obter ligandos com estruturas diversificadas, utilizando sempre compostos quirais de partida acessíveis. As modificações introduzidas conduziram à obtenção de pirrolidinas, aminossulfonamidas e salens.

Em todas as reacções de alquilação, os ligandos sintetizados foram ensaiados só com dietilzinco, independentemente das suas características electrónicas.

3.1.1 Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos com $ZnEt_2$

Os aldeídos por reacção com compostos organometálicos, permitem obter álcoois secundários. Nas alquilações enantiosselectivas de aldeídos a formação de álcoois secundários quirais resulta da adição de dialquilzincos a aldeídos proquirais, na presença de um catalisador quiral.

Os compostos organometálicos de zinco não reagem com aldeídos a não ser na presença de ligandos que activem o metal. Embora existam diversos reagentes de dialquilzinco, o mais utilizado e estudado, tem sido o dietilzinco. Na continuação de estudos já efectuados e desenvolvidos no grupo de Orgânica, também neste trabalho utilizámos o dietilzinco como reagente alquilante.

O benzaldeído^{2,8,10,21,23} é o substrato que surge na literatura como sendo o padrão para este tipo de reacções.

A temperatura utilizada nas reacções depende muito das características dos ligandos e resulta sempre de um balanço entre conversões elevadas e excessos enantioméricos também elevados. Regra geral, temperaturas mais baixas favorecem ee mais elevados, no entanto, os tempos de reacção tornam-se mais longos e as conversões podem ser mais baixas.

Temperaturas mais elevadas aumentam as conversões, mas pode ocorrer degradação do ee^{59,60}. A escolha da temperatura de 0°C tem a vantagem de permitir uma boa relação conversão vs ee^{61,62,63,64}.

Solventes apolares (por exemplo o hexano e o tolueno), conduzem, quase sempre a melhores valores de conversão e enantiosselectividade, outros solventes têm sido utilizados e testados como o acetonitrilo, tetra-hidrofurano, diclorometano e o éter etílico^{65,66,67}.

É de salientar que, na maioria das vezes, o meio reaccional destas reacções é uma mistura de solventes, uma vez que o dietilzinco é comercializado em solução de hexano.

Tendo em consideração trabalhos anteriores do grupo de investigação de Orgânica começámos por utilizar as condições de reacção já optimizadas. Temperatura 0 °C, solvente ciclo-hexano e substracto o benzaldeído^{21,23,24,25}.

3.1.2 Ligandos de Base Pirrolidina

Os ligandos quirais **2.6**, **2.7**, **2.8** e **2.9**, cuja síntese se encontra descrita no Capítulo 2, foram utilizados em reacções de alquilação do benzaldeído com dietilzinco (Tabela 3.1). As condições de reacção foram: temperatura de 0°C, ciclo-hexano como solvente e 15 %mol de catalisador.

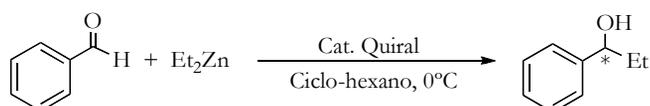
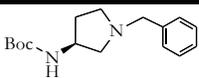
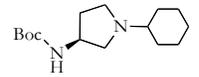
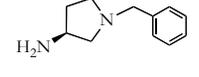
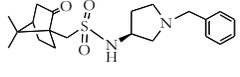


Tabela 3.1. Alquilação do benzaldeído com dietilzinco na presença de ligandos de base Pirrolidina

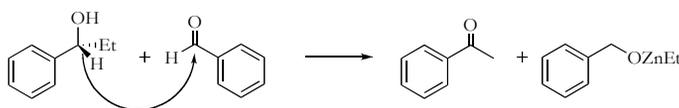
Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão ^a (%)	1-Fenilpropan-1-ol ^{a,b} (%)	ee ^{c,d} (%)
 2.6	24	42	100	11(<i>S</i>)
 2.7	24	52	100	4(<i>S</i>)
 2.8	24	63	100	23(<i>S</i>)
 2.9	24	23	58	18(<i>S</i>)

^aDeterminada por GC. ^b% Relativa ao benzaldeído convertido. ^cDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral, ^d(configuração absoluta do produto quiral).

Através da análise da tabela de resultados anterior podemos concluir que o ligando que apresentou melhor ee foi o **2.8**. Todos os restantes ligandos apresentam valores de ee baixos.

As percentagens de conversão em todas as reacções catalíticas foram moderadas, com valores entre 23% e 63%.

Nestas reacções de alquilação para além do álcool quiral pode formar-se álcool benzílico que resulta da reacção lenta do produto de etilação, originando propiofenona e benzilóxido(etil)zinco (Esquema 3.1).



Esquema 3.1

No que diz respeito à formação de produto secundário, concluímos que só com a utilização do ligando **2.9** é que houve formação de álcool benzílico. Sendo a sua percentagem quase igual à do produto quiral.

Os ligandos **2.6**, **2.8** e **2.9** tem o mesmo grupo substituinte no nitrogénio do anel pirrolidínico, o grupo benzilo. Podemos então concluir que os diferentes valores dos ee se devem à presença de difentes grupos substituintes no grupo amina ligado ao carbono 3 do anel.

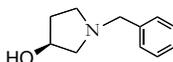
O ligando **2.6**, com um grupo *t*-butoxicarbonilo, apresenta um ee de 11% e uma conversão de 42%. Provavelmente estes valores baixos devem-se ao facto deste grupo introduzir algum impedimento na formação do complexo. Algo semelhante também acontece com o composto **2.9**. A introdução do grupo canforsulfonilo, um grupo ainda mais volumoso que o Boc, leva a que o estado de transição formado após complexação com o zinco deverá ser muito impedido, o que pode diminuir a sua estabilidade. O aumento de ee em relação ao composto **2.6** poderá dever-se ao facto de o grupo canforsulfonilo possuir mais dois centros quirais.

A baixa conversão do composto **2.9** pode também estar associada ao facto do complexo apresentar características mais ácidas uma vez que o grupo sulfonilo é um forte sacador de electrões tornando assim o nitrogénio da sulfonamida mais ácido.

O ligando **2.7** apresenta ligado ao *N*-pirrolidínico um grupo ciclohexilo em vez do grupo benzilo em **2.6**, **2.8** e **2.9**.

Com esta variação pretendíamos estudar qual o efeito deste substituinte na actividade e selectividade do processo catalítico. Esta ideia teve como base estudos anteriores realizados no grupo de investigação, utilizando ligandos derivados do ácido málico onde existe um grupo hidroxilo na posição 3, Figura 3.1. Variando o substituinte *N*-pirrolidínico observam-se algumas diferenças significativas nas reacções de alquilação, nomeadamente no que respeita aos ee.

Figura 3.1 – Ligando derivado do Ácido-*L*-Málico



Verificamos no entanto neste caso uma diferença pouco significativa quando comparámos os análogos **2.6** e **2.7**.

No caso dos ligandos derivados do ácido málico, β -aminoálcoois, são referidos como muito eficientes em reacções de alquilação. Isto é provavelmente consequência de formarem com o dietilzinc estados de transição estáveis e de estrutura bem definida, o que contribui para uma maior selectividade do processo catalítico. Nestas circunstâncias pequenas modificações estruturais podem ser muito significativas.

É possível que, no presente caso, o estado de transição formado entre a diamina e o ZnEt_2 , por ser menos estável e estruturalmente menos bem definido não seja tão nitidamente influenciados por algumas alterações estruturais.

3.2 Trimetilsililcianação Enantioselectiva de Aldeídos

As ciano-hidrinas opticamente activas são intermediários importantes na síntese orgânica para a obtenção de um elevado numero de compostos quirais, como os α -aminoácidos, α -hidroxiácidos, α -hidroxicetonas, α -hidroxiaminas primárias e secundárias, α -hidroxiésters entre outros. Vários métodos foram usados para a obtenção destes compostos sendo que o mais utilizado é a trimetilsililcianação enantioselectiva de aldeídos^{39,40,41}.

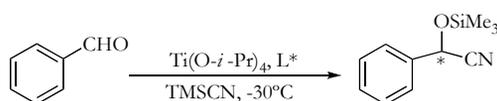


Tabela 3.2. Trimetilsililcianação do benzaldeído com $Ti(O-i-Pr)_4$ na presença do ligando do tipo salen.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão ^a (%)	Ee ^{b,c} (%)
 2.12	48	42	11(<i>S</i>)

^aDeterminada por GC. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral, ^c(configuração absoluta do produto quiral).

Visto este tipo de reacções poder ser catalisada eficientemente por ligandos do tipo salen, decidimos ensaiar o salen cuja a síntese é descrita no Capítulo 2 na trimetilsililcianação do benzaldeído^{41,42}.

As condições reaccionais da trimetilsililcianação de aldeídos são muito importantes para a obtenção de bons ee. O solvente utilizado, o tipo de aldeído usado

como substrato e a percentagem de catalisador em função do tetraisopropóxido de titânio são factores muito importantes nas reacções^{40,68,69,70,71}.

As condições de reacção utilizadas por nós já foram optimizadas em trabalhos anteriores efectuados no grupo de investigação^{41,42}. O ligando quirral **2.12** foi utilizado na trimetilsililcianação do benzaldeído, utilizamos diclorometano como solvente, substrato o benzaldeído, TMSCN utilizado como fonte do grupo cianeto, 0,44 mmol de ligando e a temperatura de reacção de -30 °C, (Tabela 3.2).

Ao analisar os resultados da Tabela 3.2 podemos concluir que **2.12** apresenta conversão e ee moderados, isto mostra que este ligando é pouco eficiente neste tipo de reacções.

Mesmo com a presença de grupos *tert*-butilo nas posições 3 e 5 do anel aromático do aldeído o ee é baixo.

O rendimento e o ee moderados podem dever-se ao facto de o ligando possuir uma estrutura pouco rígida por ser derivado de uma diamina 1,4 e por o centro quirral estar um pouco afastado do local de coordenação do titânio, onde ocorre a reacção.

Para trabalhos futuros será interessante obter ligandos deste tipo alterando o aldeído ligado à diamina e usando outros aminoácidos para obter as diaminas.

3.3 Conclusões

Os ligandos derivados do ácido-*L*-aspártico, as pirrolidinas, a aminosulfonamida e o salen, revelaram-se pouco eficientes na alquilação e trimetilsilicianação do benzaldeído.

Relativamente às pirrolidinas **2.6**, **2.7**, **2.8** e à aminosulfonamida **2.9**, a introdução de diferentes grupos substituintes, quer no nitrogénio pirrolidínico quer no grupo amina da posição 3 do anel, mostram que a introdução de grupos volumosos no grupo amina, ligado ao carbono 3 do anel pirrolidínico, levam a ee baixos.

Em contraste com os resultados apresentados por **2.9** e **2.6**, a diamina **2.8**, em que nenhum substituinte está ligado ao grupo amina, apresenta o melhor ee e a melhor conversão.

Com o objectivo de verificar qual o efeito do grupo ligado ao *N*-pirrolidínico nas reacções de alquilação enantioselectiva do benzaldeído, preparou-se o ligando **2.7**, com o substituinte ciclo-hexilo, que se mostrou menos selectivo do que o ligando **2.6** (*N*-benzílico).

O salen **2.12**, apresentou ee e conversão baixas nas reacções de trimetilsilicianação do benzaldeído. Esta baixa selectividade pode ser devida ao facto do quelato formado com o titânio ser de 7 membros, tornando a estrutura deste ligando muito flexível.

Capítulo 4

Experimental

Neste capítulo apresentam-se os vários procedimentos experimentais para a síntese dos compostos descritos ao longo do trabalho. Alguns dos compostos foram identificados e caracterizados por algumas das seguintes técnicas: espectroscopia de ressonância magnética nuclear (^1H), ponto de fusão, rotação específica, espectrometria de massa e espectroscopia de infravermelho.

4.1 Aparelhagem

Espectroscopia de Ressonância magnética Nuclear

Os aparelhos de RMN ^1H foram obtidos num espectrómetro Bruker Avance III (400 MHz) usando como solvente CDCl_3 e CD_3OD como padrão interno.

Os desvios químicos são indicados em ppm e as constantes de acoplamento em Hz.

Espectros de Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram efectuados num espectrofotómetro Nicolet 6700 (FT-IR). Foram utilizadas pastilhas de KBr para os óleos.

Espectros de Massa

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

Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados num microscópio Leitz Wetzlar modelo 799, de placa aquecida e num aparelho de leitura Electrothermal – Melting point Apparatus.

Rotação Específica

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

Cromatografia

Foram utilizadas placas de sílica 60 com indicador F254, para a cromatografia de camada fina, utilizada para controlar a evolução de algumas reacções.

Realizaram-se cromatografias em coluna para purificação e separação de alguns produtos, usando gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecidos pela Merck ou Fluka.

Os cromatogramas referentes ao trabalho descrito no capítulo 3 foram efectuados num cromatógrafo Hewlett Packard 5890A acoplado a um integrador HP 3396A. O detector utilizado foi de ionização por chama e o gás arrastador o nitrogénio. A coluna utilizada foi uma coluna capilar Supelcowax 10 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m).

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

Ultra-Sons

As reacções de condensação dos salens foram efectuadas num aparelho de Ultra-Sons Bandelin Sonorex RK100H com uma frequência de 35 Hz e potência de 80/160 W.

4.2 Purificação e Secagem de Solventes

Ciclo-hexano, Éter Etilico, Hexano, Tolueno e THF

São secos por refluxo na presença de fios de sódio e benzofenona como indicador. São posteriormente destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4Å.

Dimetilformamida

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

Clorofórmio e Diclorometano

São refluxados na presença de CaCl₂, destilados e guardados na presença de peneiros moleculares 4Å.

Etanol e Metanol

Refluxa-se um pouco de solvente na presença de magnésio e uma quantidade mínima de iodo. Ao desaparecer a cor do iodo significa que estamos na presença do alcóxido de magnésio. Adiciona-se a restante quantidade de solvente e deixa-se a refluxar durante cerca de duas horas e meia. Seguidamente estes solventes são guardados sobre peneiros moleculares 4Å.

O método de purificação destes solventes designa-se por Método de Lund e Bjerrum.

Benzilamina, Ciclo-hexilamina e Trietilamina

Os reagentes comerciais são armazenados sobre palhetas de KOH.

Benzaldeído e Ti(O-*i*-Pr)₄

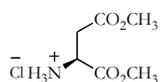
Estes reagentes foram destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4Å.

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

4.3 Experimental Referente ao Capítulo 2

Os compostos referidos no capítulo 2 são descritos neste subcapítulo e encontram-se agrupados em função do aminoácido que serviu de base para as sínteses.

4.3.1 Síntese de Derivados do Ácido-*L*-Aspártico



2.2 Hidrocloreto de-(*S*)-2-amino-1,4-butanodiato de dimetilo

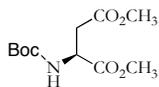
Este composto foi sintetizado de acordo com o procedimento de Webb⁵².

Num balão de fundo redondo, arrefecido em gelo, e equipado com agitação magnética, colocar 100 ml de metanol, adicionar lentamente 5,84 ml (80 mmol) de cloreto de tionilo e adicionar à solução 5,32 g (40 mmol) de ácido aspártico. Terminada a adição, refluxar a solução durante 4 horas. Após este tempo, evaporar o solvente. Triturar a solução várias vezes com éter etílico a 0°C. O produto é um sólido branco.

Rendimento: Quantitativo

p.f.: 69-73°C

RMN ¹H (CDCl₃): 3,15-3,18 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,33-4,45 (m, 1H)



2.3 (*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonilamino)-1,4-butanodiato de dimetilo

Este composto foi sintetizado utilizando o procedimento descrito por Fiat⁵³.

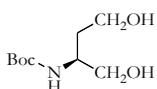
Colocar 90 ml de uma solução a 10% de trietilamina em metanol num balão de fundo redondo equipado com agitação magnética vigorosa. Adicionar 7,90 g (40 mmol) do composto 2.2 e juntar à mistura 13,1 g (75 mmol) de di-*t*-butildicarbonato (Boc).

Terminada a adição, deixar a solução a refluxar durante 30 min. Passado o tempo de refluxo, colocar a mistura a agitar à temperatura ambiente, durante 30 min. Evaporar o solvente, colocar o resíduo num banho de gelo e adicionar HCl 0,01M até pH=2. Agitar a solução durante 10 min. Extrair o produto com acetato de etilo e secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Filtrar e evaporar o solvente o produto final é um sólido branco.

Rendimento: 89%

p.f.: 50-54 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,45(s, 9H); 2,8-2,85 (m, 1H); 2,93-3,10 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,5 (sl, 1H); 5,45 (sl, 1H).



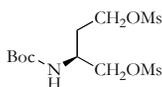
2.4 (*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1,4-butanodiol

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, em atmosfera inerte e a 0°C, colocar 35,3 mmol (9,23 g) do composto **2.3**. De seguida, adicionar 270 ml de THF e, lentamente, 2,94 g de hidreto de lítio alumínio (LiAlH₄). Deixar a solução a reagir à temperatura ambiente, durante 24 h. O excesso de hidreto é destruído com acetato de etilo, e a mistura reaccional tratada com água (2,94 ml), NaOH 15% (2,94 ml) e novamente com água (105 ml). Deixar a mistura a agitar durante 1 h.

A mistura é filtrada com celite e lavada com THF. O filtrado é seco com sulfato de sódio anidro. Aos resíduos resultantes da filtração, adicionar acetato de etilo e deixar a agitar durante 1 h. Filtrar a mistura e secar com agente secante. Os dois filtrados são evaporados para obter o produto que é um óleo amarelo.

Rendimento: 72 %

RMN ¹H (CDCl₃): 1,44 (s, 9H); 1,60-1,86 (m, 2H); 3,62-3,68 (m, 5H); 4,35 (sl, 2H); 5,5-5,70 (m, 1H).



2.5 (*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1,4-dimesiloxibutano

Este composto foi preparado seguindo um procedimento de um trabalho anteriormente desenvolvido no grupo de investigação de Orgânica²⁴.

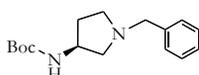
Num balão de fundo redondo, de duas tubuladuras, equipado com agitação magnética, adicionar 130 ml de diclorometano e 5,24 g (25,5 mmol) do composto **2.5**. Colocar o balão em banho de gelo e em atmosfera inerte e adicionar 8,9 ml de trietilamina. De seguida adicionar, gota a gota, 4,95 ml de cloreto de mesilo. Terminada a adição, deixar a solução a agitar, à temperatura ambiente, durante 4 h. Extrair a mistura com água e com uma solução saturada de NaHCO₃. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar a solução e evaporar o solvente. Tratar três vezes o resíduo obtido com éter etílico. O produto resultante é um sólido branco.

Rendimento: 68%

$$[\alpha]_D^{25} = -50 (c1; \text{AcoEt})$$

p.f.: 90-93 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,45 (s, 9H); 1,94-2,09 (m, 2H); 3,05-3,06 (m, 6H); 4,06 (s, 1H); 4,25-4,37 (m, 4H); 4,84-4,86 (m, 1H).



2.6 (*S*)-*N*-Benzil-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pirrolidina

Este composto foi sintetizado seguindo o procedimento descrito por Masamune⁵⁵. Colocar 1,08 g (3 mmol) do composto **2.5** num balão e adicionar, à temperatura ambiente, 2,5 ml de benzilamina. Deixar a agitar durante 96 h. Adicionar 10 mL de uma solução de NaOH (2M) arrefecida em gelo, e colocar a agitar durante alguns minutos. Extrair a mistura reaccional três vezes com pentano. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro. Filtrar a solução e evaporar o solvente a pressão reduzida.

O produto, um sólido amarelado, é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando AcoEt/MeOH (95:5) como eluente.

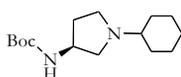
Rendimento: 25 %

$$[\alpha]_D^{25} = -10 (c1; \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

p.f.: 76-79 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,43 (s, 9H); 1,54-1,69 (m, 1H); 2,17-2,40 (m, 2H); 2,52-2,63 (m, 2H); 2,72-2,83 (m, 1H); 3,59 (s, 2H); 4,16 (sl, 1H); 4,86 (s, 1H); 7,23-7,34 (m, 5H)

m/z (ESI+): 277 [(M+1)⁺, 100%]; 221 (80,3%)



2.7 (S)-N-Ciclohexil-3-(*tert*-butoxicarboniloamino)pirrolidina

Este composto foi sintetizado usando um procedimento igual ao descrito para **2.6**, utilizando 1,08 g do composto **2.5**, 2,5 mL de ciclohexilamina e depois 10 mL de uma solução de NaOH (2M), arrefecida em gelo. O produto obtido, um sólido branco, foi purificado por cromatografia em gel de sílica usando AcoEt/MeOH (95:5) como eluente.

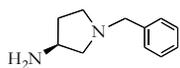
Rendimento: 20 %

$$[\alpha]_D^{25} = -5 (c1; \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

p.f.: 78-81 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,16-1,35 (m, 4H); 1,43 (s, 9H); 1,58-1,66 (m,1H); 1,72-1,84 (m, 4H); 1,89-2,10 (m, 2H); 2,23-2,36 (m, 2H); 2,57-2,62 (m, 1H); 2,75-3,00 (m, 2H); 3,11-3,23 (m, 1H); 4,26 (sl, 1H); 5,14 (sl, 1H)

m/z (ESI+): 269 [(M+1)⁺, 100%]; 213 (60,4%)



2.8 (S)-N-Benzil-3-aminopirrolidina

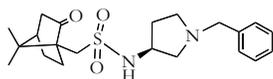
Este composto foi sintetizado seguindo o procedimento descrito por Pansare⁵⁶. Num balão de duas tubuladuras colocar 0,42 g do composto **2.6** e adicionar 2,5 mL de diclorometano. Colocar a solução a 0°C, em atmosfera inerte e em agitação. Adicionar lentamente 2 mL de TFA e deixar a agitar durante 20 horas, à temperatura ambiente. Concentrar a solução sob pressão reduzida. Ao resíduo é adicionado diclorometano e a solução é extraída com H₂O duas vezes. Guardar a fase orgânica. A solução aquosa é arrefecida (<5°C) e basificada com uma solução de NaOH (2M) até ph=12. Extrair a fase aquosa com diclorometano, duas vezes. As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente. O produto é um óleo amarelo torrado.

Rendimento: 93 %

$$[\alpha]_D^{25} = +5 (c1; \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

RMN ¹H (CDCl₃): 1,40-1,52 (m, 1H); 2,13-2,21 (m, 1H); 2,28-2,37 (m, 1H); 2,40-2,56 (m, 1H); 2,65-2,72 (m, 2H); 3,44-3,53 (m, 1H); 3,57 (d, 1H, J=13,0); 3,61 (d, 1H, J=13,0); 7,20-7,35 (m, 5H).

m/z (ESI+): 177 [(M+1)⁺, 100%]



2.9 (S)-N-Benzil-3-(aminocanforsulfonil)pirrolidina

Ao composto **2.8** (0,39 g, 1,0 mmol) adicionar 20 mL de etanol e 0,3 g de K₂CO₃. À temperatura de 0°C e em atmosfera inerte adicionar gota a gota uma solução de cloreto de (+)canforsulfonilo (0,55 g) em 15 mL de etanol. Deixar a solução resultante a agitar à temperatura ambiente durante a noite.

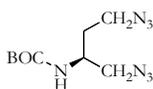
Evaporar o solvente, adicionar água e extrair o resíduo várias vezes com acetato de etilo. Lavar as fases orgânicas com H₂O e uma solução saturada de NaCl. Secar a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro, filtrar e evaporar. O produto é purificado por cromatografia em gel de sílica usando AcoEt/MeOH (97:3) como eluente. O produto obtido é um óleo incolor.

Rendimento: 8 %

$$[\alpha]_D^{25} = +20,8 (c1,2; \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

RMN ¹H (CDCl₃): 0,82 (s, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,39-1,45 (m, 1H); 1,84-1,93 (m, 3H); 1,95-2,05 (m, 1H); 2,09-2,11 (m, 1H); 2,21-2,43 (m, 4H); 2,56-2,59 (m, 1H); 2,67-2,71 (m, 1H); 2,77-2,82 (m, 1H); 2,91 (d, 1H, *J*=15,2 Hz); 3,35 (d, 1H, *J*=15,2 Hz); 3,57 (d, 1H, *J*=12,8 Hz); 3,65 (d, 1H, *J*=12,8Hz); 3,99-4,09 (m, 1H); 5,49 (d, 1H, *J*=8Hz); 7,26-7,324 (m, 5H)

m/z (ESI+): 391 [(M+1⁺, 100%]; 269 (18,6%)

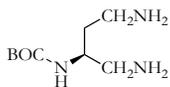


2.10 (S)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1,4-diazidobutano

Dissolver 1,03 g (26 mmol) do composto **2.5** em 30 ml de DMF. Adicionar 0,69 g de azida de sódio e aquecer a 90°C, durante aproximadamente 18 h, em atmosfera inerte. O DMF é evaporado em vácuo e o resíduo é tratado com água e diclorometano. A fase aquosa é extraída com mais duas porções de diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporado o solvente a pressão reduzida. Obtém-se um óleo, que é usado directamente no passo seguinte da reacção.

Rendimento: 89%

IV (cm⁻¹): 3325, 2100

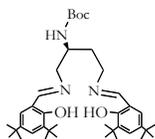


2.11 (S)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1,4-diaminobutano

Num reactor colocar 0.88 g (4,3 mmol) do composto **2.10** e adicionar 15 ml de etanol e 0,13 g de Pd/C a 10%. A mistura é colocada num hidrogenador tipo Parr, com agitação mecânica, à temperatura ambiente e sob uma pressão de hidrogénio de 1atm, durante uma noite. A mistura reaccional é filtrada com celite e lavada com etanol. O solvente é evaporado, obtendo-se um óleo, que é usado directamente no passo seguinte da reacção.

Rendimento: 66%

RMN ^1H (CDCl_3): 1,45 (s, 9H); 1,46-1,50 (m, 2H); 2,60-2,69 (m, 1H); 2,74-2,82 (m, 2H); 3,60-3,73 (m, 2H); 4,87 (sl, 1H)



2.12 1,4-*N'*,*N''*-Bis(3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzalidenoimino)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)diaminobutano

Num Erlenmeyer, o composto 2.11 (0,3 g) é dissolvido em 5 ml de diclorometano. À solução, adicionar 0,52 g (3 mmol) de 3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzaldéido e 0,9 de sílica activada a 25°C. A mistura reage durante 1 h no banho de ultra-sons. No final deste tempo a solução é filtrada com celite e o solvente é evaporado a pressão reduzida. O produto é um óleo amarelo. O sólido é recristalizado em etanol / H_2O .

Rendimento: 55%

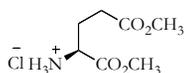
$[\alpha]_D^{25} = -7,5$ (l ; CH_2Cl_2)

p.f.: 90-95 °C

RMN ^1H (CDCl_3): 1,30 (s, 18H); 1,41 (s, 9H); 1,44 (s, 18H); 1,81-2,01 (m, 2H); 3,63-3,74 (m, 4H); 4,00-4,05 (m, 1H); 4,59 (sl, 1H); 7,07-7,09 (m, 2H); 7,37-7,39 (m, 2H); 8,37 (s, 2H)

m/z (ESI+): 636 [(M+1) $^+$, 100%]; 521 (39,7%)

4.3.2 Síntese de Derivados do Ácido-*L*-Glutâmico

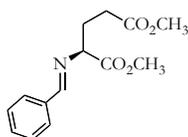


2.14 Hidrocloro de-(*S*)-2-amino-1,5-pentanodiato de dimetilo

Num balão de fundo redondo, arrefecido em gelo e com agitação magnética, colocar 100 ml de metanol e adicionar, gota a gota, 5,84 ml de cloreto de tionilo. Seguidamente, adicionar 5,89 g (40mmol) de ácido glutâmico. Terminada a adição, colocar a solução a refluxar durante 4 h. No final do refluxo, evaporar o solvente e triturar a solução várias vezes com éter etílico, a 0°C. O produto é um sólido branco.

Rendimento: quantitativo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,99 (aprox. q, 2H, *J*=7,2 Hz); 2,40 (aprox. t, 2H, *J*=7,2), 3,19 (t, 1H, *J*=7,2); 3,67 (s, 3H); 3,71 (s, 3H).

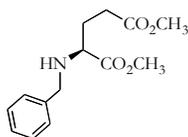


2.16 (2*S*)-(benzilidenoamino)-1,5-pentanodiato de dimetilo

Colocar num balão de fundo redondo, em banho de gelo e com agitação, 3,5 g (17 mmol) do composto **2.10** e 40 ml de diclorometano. Adicionar, gota a gota, 2,47 ml de trietilamina e deixar a agitar 10 min. De seguida adicionar lentamente 1,70 ml de benzaldeído e deixar agitar a solução durante 5 min. Adicionar 5,94 g de sílica activada e deixar reagir durante 1 h no banho de ultra-som. Filtrar a solução com celite e evaporar o solvente a pressão reduzida. O produto é um óleo amarelado, que é usado directamente no passo seguinte da reacção.

Rendimento: 83,5%

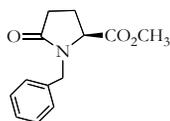
RMN ¹H (CDCl₃): 2,42-2,24 (m, 4H); 3,65 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 4,09-4,06 (m, 1H); 7,45-7,40 (m, 3H); 7,78-7,77 (m, 2H); 8,29 (s, 1H)



2.17 (2*S*)-(benzilamino)-1,5-pentandiato de dimetilo

Ao composto **2.11**, a 0°C e com agitação, adicionar 40 ml de MeOH e lentamente, num período de 10 min, 1,2 g de NaBH₄. A solução é deixada a reagir nestas condições durante 1h. No final da reacção o metanol é evaporado a pressão reduzida. O produto obtido é um sólido branco, que é usado directamente no passo seguinte da reacção.

Rendimento: 79%



2.18 1-*N*-benzil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metilo

Adicionar 35 ml de xileno ao composto **2.17**, com agitação magnética, refluxar durante a noite. Evaporar o solvente a pressão reduzida. O produto é purificado por cromatografia em gel de sílica usando CH₂Cl₂/MeOH (90:10) como eluente. O produto obtido é um óleo avermelhado.

Rendimento: 69%

RMN ¹H (CDCl₃): 2,03-2,10 (m, 1H); 2,22-2,27 (m, 1H); 2,38-2,45 (m, 1H); 2,52-2,61 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,98 (dd, 1H, *J*₁=3,2 Hz, *J*₂=9,2 Hz); 3,99 (d, *J*=15,0 Hz); 5,00 (d, 1H, *J*=15,0 Hz); 7,19-7,36 (m, 5H)

4.4 Experimental Referente ao Capítulo 3

Os procedimentos experimentais gerais referentes ao Capítulo 3 para as reacções de alquilação enantioselectiva e reacções de trimetilsililcianação de aldeídos de aldeídos estão descritos nesta secção. Também são descritos os programas de temperatura utilizados nos GC para determinação das percentagens de conversão, produto quiral e excessos enantioméricos.

4.4.1 Reacções de Alquilação Enantioselectivas de Aldeídos com ZnEt_2

Procedimento geral para as reacções de alquilação enantioselectiva:

Num tubo *Schlenk*, previamente seco numa estufa a 120 °C durante aproximadamente 2 horas, e equipado com agitação magnética, juntar 0,15 mmol de ligando, fazer vácuo e colocar em atmosfera inerte. Adicionar 4 mL de ciclo-hexano e arrefecer a 0 °C num refrigerador. Adicionar 1 mmol (0,1 mL) de benzaldeído e 2 mL (2 mmol) de uma solução de ZnEt_2 1M em hexanos. A reacção fica sob agitação durante 24 horas a esta temperatura.

No final das 24 horas, adiciona-se 1 mL de uma solução saturada de cloreto de amónio e 1 mL de uma solução de HCl 2M. A reacção é extraída com éter etílico três vezes e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água, solução saturada de NaCl e secas com sulfato de magnésio anidro. O solvente é evaporado a pressão reduzida.

Análise das misturas reaccionais por Cromatografia Gasosa:

A cromatografia gasosa foi utilizada para controlar o evoluir das reacções. As várias amostras retiradas no decurso de cada reacção foram tratadas com algumas gotas de solução saturada de cloreto de amónio e HCl 2M e a fase orgânica diluída com um pouco de éter etílico.

O programa de temperaturas utilizado para a análise da composição da mistura reaccional foi:

80 °C (2 min); depois 10 °C/min até 200 °C; 200 °C (10 min)

Temperatura do injecto: 200 °C

Temperatura do detector: 250 °C

Os produtos da reacção de alquilação foram identificados através de comparação com amostras autênticas obtidas comercialmente. Os tempos de retenção aproximados são de 7,5 min para o benzaldeído, 11,7 min para o 1-fenilpropan-1-ol e 11,8 min para o álcool benzílico.

Os ee, após isolamento da reacção, foram determinados por cromatografia gasosa, utilizando uma coluna quirál. No caso do produto, 1-fenilpropan-1-ol, a mistura de enantiómeros pode ser separada através de uma isotérmica a 100 °C, em que o enantiómero (*R*) apresenta um tempo de retenção aproximado de 18,7 min e o (*S*) de 19,3 min. A configuração correspondente a cada um dos enantiómeros foi determinada por comparação com uma amostra de configuração conhecida.

4.4.2 Reacções de Trimetilsililcianação de Aldeídos com $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$

Procedimento geral para as reacções de trimetilsililcianação de aldeídos:

Num tubo *Schlenk*, previamente seco numa estufa a 120 °C durante aproximadamente 2 horas, e equipado com agitação magnética, juntar 0,44 mmol de ligando, 5 mL de diclorometano e 0,40 mmol (0,12 mL) de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$. Fazer vácuo e colocar em atmosfera inerte. Arrefecer a -30 °C num refrigerador. Adicionar 2 mmol (0,2 mL) de benzaldeído e 0,54 mL (4 mmol) de TMSCN. A reacção fica em agitação durante 48 horas a esta temperatura.

No final das 48 horas, adiciona-se 1 mL de hexano para precipitar o complexo e o produto da catálise é injectado directamente na coluna quiral para determinação do ee.

Análise das misturas reaccionais por Cromatografia Gasosa:

A cromatografia gasosa foi utilizada para analisar os resultados das reacções. As misturas foram tratadas com algumas gotas de hexano para precipitar o catalisador.

O programa de temperaturas utilizado para a análise da composição da mistura reaccional foi:

Isotérmica a 100 °C

Temperatura do injector: 220 °C

Temperatura do detector: 250 °C

Os produtos da reacção de trimetilsililcianação foram identificados através de comparação com amostras autênticas obtidas comercialmente.

Os ee, após isolamento da reacção, foram determinados por cromatografia gasosa, utilizando uma coluna quiral. O enantiómero (*R*) apresenta um tempo de retenção aproximado de 18,7 min e o (*S*) de 19,3 min. A configuração correspondente a cada um dos enantiómeros foi determinada por comparação com uma amostra de configuração conhecida.

Bibliografia

- [1] Morrison, R.; Boyd, R. *Química Orgânica*, Fundação Calouste Gulbekian, 13^a Ed., Cap.4, 155-156, **1996**.
- [2] Lin, G. Q; Li, Y. M; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2001**.
- [3] Morrison, J.D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*; American Chemical Society: Washington, **1976**.
- [4] Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5851-5859.
- [5] Murtinho, D.M.B. *Desenvolvimento de novos Catalisadores Quirais para Alquilação e Redução*, Tese de Doutoramento, Coimbra, **2006**.
- [6] Clayden, J., Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P., *Organic chemistry*, 1 ed., Oxford University Press, Oxford, **2000**.
- [7] Serra, M. E. S. *Estudos de Catálise Enantioselectiva: Novos Catalisadores Homogêneos para Hidrogenação, Hidroformilação e Hidroboração*, Tese de Doutoramento, Coimbra, **2006**.
- [8] Serra, M. E. S. *Enantioselective Alkylation of Aldehydes with Organozinc Reagents in Catalysis from Theory to Application*, Figueiredo, J. L.; Pereira, M. M.; Faria, J., Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra, **2008**.
- [9] Ferreira, V; Pinheiro, S. *Química Nova.* **1998**, 21, 312-318.
- [10] Proctor, G. *Stereoselectivity in Organic Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [11] Wang, M. C.; Liu, L.T.; Zhang, J. S.; Shi, Y. Y.; Wang, D. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3853-3859.
- [12] Han, Z.; Da, C.; Xu, Z.; Ni, M.; Wang, R. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **2004**, 236, 32-37.
- [13] Wang, W.; Wang, J.; Li, H.; Liao, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7235-7238.

-
- [14] Hayasi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Hibino, K.; Shoji, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5966-5973.
- [15] Tseng, S. L.; Yang, T. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3375-3380.
- [16] Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92-138.
- [17] Domingos, J. L. O.; Lima, E. C.; Dias, A. G.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2313-2314.
- [18] Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Maroto, B. L. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3055-3064.
- [19] Mão, J.; Wan, B.; Wu, F.; Lu, S. *J. Molecular Catalysis A: Chemical*, **2005**, *237*, 126-131.
- [20] Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive asymmetric Catalysis, Volume I-III*, Springer, New York, **1999**.
- [21] Gonsalves, A. M. D. R.; Serra, M. E. S.; Murtinho.; Silva, F. S.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silva, M. S.; Veiga, L, A, D. *Journal of Molecular Catalysis A-Chemical*, **2003**, *195*, 1-9.
- [22] Pu, L.; Yu, H.B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824.
- [23] Murtinho, D.; Serra, M. E. S.; Gonsalves, A. M. D. R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 62-68.
- [24] Gonsalves, A. M. D. R.; Serra, M. E. S.; Murtinho, D. *Journal of Molecular Catalysis A-Chemical*, **2006**, *250*, 104-113.
- [25] Serra, M. E. D. S.; Murtinho, D; Goth, A; Gonsalves, A. M. D. R. *Letters in Organic Chemistry*, **2007**, *4*, 80-85
- [26] Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335.
- [27] Vasquez, J.; Pericás, M. A.; Maseras, F.; Lledós, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7303-7309.
- [28] Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics*, **1999**, *18*, 128-133.
- [29] Vidal-Ferram, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773-8776.
- [30] Wolf, C.; Hawes, P. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2727-2729

-
- [31] Dimitrov, V.; Dobrikov, G.; Genovi, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 1323-1329.
- [32] Steiner, D.; Sethofer, S. G.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 1477-1483.
- [33] Richmond, M. L.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7505-7508.
- [34] Burguete, M. I.; Escorihuela, S. V. L.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9717-9724.
- [35] Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 4584-4671.
- [36] Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2823-2824.
- [37] Da, C.; Han, Ni, M.; Yang, F.; Liu, D.; Zhou, Y.; Wang, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 659-665.
- [38] Braga, A.L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Bolster, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 3291-3295.
- [39] Holmes, P. I.; Brunel, J. M.; *Angew. Chem. Int.* **2004**, 43, 2752-2778.
- [40] Khan, N. H.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Agrawal, S.; Jasra, R. V.; *Coordination Chemistry Reviews*, **2007**, 252, 593-623.
- [41] Serra, M. E. D. S.; Murtinho, D.; Goth, A. *ARKIVOC*, **2010**, V, 64-69.
- [42] Serra, M. E. D. S.; Murtinho, D.; Goth, A.; Gonsalves, A. M. D. R.; Abreu P. E.; Pais, A. A. C. C.; *Chirality*, **2009**, 425-431.
- [43] Flores-Lopéz, L. Z.; Parra-Hake M, Somanathan R, Walsh P. J. *Organometallics*, **2000**, 19, 2153-2160.
- [44] Gama, A.; Flores-Lopéz, L. Z.; Aguirre, G.; Parra-Hake M, Somanathan R, Walsh P. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 149-154.
- [45] Gama, A.; Flores-Lopéz, L. Z.; Aguirre, G.; Parra-Hake M, Somanathan R, Walsh P. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 1167-1174.
- [46] Reetz, M. T.; Kunisch, P.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* 27, **1986**, 4721.
- [47] Vickery, H. B.; Schmidt C. L. A. *Chem. Rev.* **1931**, 9, 169-318.
- [48] Plimmer R. H. A. *The Chemical Constitution of the Proteins*, BiblioBazaar, Londres, **2008**, Vol-I, Cap-2, pág-51.

-
- [49] Morrison, R.; Boyd, R. *Química Orgânica*, 6ed., Fundação Calouste Gulbekian, Lisboa, **2005**.
- [50] Yan, G.; Wu, Y.; Linb, W.; Zhang, X. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 2643–2648.
- [51] Serra, M. E. D. S.; Murtinho, D.; Gonsalves, A. M. D. R. *Applied Organometallic Chemistry*, **2008**, 22, 488-493.
- [52] Webb, G. A; Haskell, M. W; Stammer, C. H. *The Journal of Organic Chemistry*, **1968**, 34, 576-580.
- [53] Fiat, D; Spisni. A, Fotadar. U, Ponnusamy. E. *Synthesis: Communications*, **1985**, 48-49.
- [54] Moon, S. H.; Lee, S. *Synthetic Communications*, **1998**, 28, 3919-3926.
- [55] Masamune S; Short. R; Kennedy. R; J. Org. Chem. **1989**, 54, 1755-1756.
- [56] Pansare, S. V.; Kirby, R. L. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4557-4561.
- [57] Huffman, C. W.; Skelly, W. G. *Chem. Rev.*, **1963**, 63, 625–644.
- [58] Stevenson, P. J.; McAlonan, H.; Murphy, J, P.; Treacy, A. B. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12521-12528.
- [59] Zhong, Y. W.; Jiang, C. S.; Xu, M. H.; Lin, G. Q. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8861-8868.
- [60] Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1103-1114.
- [61] Zhao, G.; Li, X. G.; Wang, X. R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 399-403
- [62] Cobb, A. J. A.; Marson, C. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 1547-1550
- [63] Wang, M. C.; Liu, L. T.; Zhang, J. S.; Shi, Y. Y.; Wang, D. K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 3853-3859.
- [64] Burguete, M. I.; Escorihuela, S. V. L.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9717-9724.
- [65] Bai, X.; Kang C. Qing.; Liu X.D.; Gao L. X. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 727-731.
- [66] Yang, X.; Shen, J.; Da, C.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Yang, L.; Wong, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 133-138.

- [67] Burguete, M. I.; Escorihuela, J. E.; Luís, S. V.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9717-9724.
- [68] Belokon, Y. N.; Cepas, S. C.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; Khrustalev, V. N.; Larichev, V. S.; Moscalenko, M. A.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V. I.; Tasinazzo, M.; Timofeeva, G. I.; Yashkina, L. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 3968-3973.
- [69] Bai, X. L.; Kang, C. Q.; Liu, X. D.; Gao, L. X. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 727-731.
- [70] Florez-Lopes, L. Z.; Parra, M. P.; Somanathan, R.; Walsh, P. J. *Organometallics*, **2000**, 19, 2153-2160.
- [71] Zeng, Z.; Zhao, G.; Gao, P.; Tang, H.; Chen, B.; Zhou, Z.; Tang, C. *Catalysis Communications*, **2007**, 8, 1443-1446.
- [72] Belokon, Y. N.; Hunt, J.; North, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 2804-2815.
- [73] Gama, A.; López, L. Z. F.; Aguirre, G.; Hake, M. P.; Somanathan, R.; Walsh, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 149-154.
- [74] Yang, Z.; Zhou, Z. G.; Tang, C. *Synthetic Communications*, **2001**, 31, 3031-3036.
- [75] Campbell, E. J.; Nguyen, S. T. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 1221-1225.
- [75] Jean, L.; Baglin, I.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; Lasne, M. C. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 5645-5649.
- [76] Hoang, C. T.; Alezra, V.; Guillot, R.; Kouklovsky, C. *Organic Letters*, **2007**, 9, 2521-2524.
- [77] Hoang, C. T.; Nguyen, V. H.; Alezra, V.; Guillot, R.; Kouklovsky, C. *J. Org. Chem.*, **2008**, 3, 1162-1164.
- [78] Richmond, M. L.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7505-7508.
- [79] Yus, M.; Ramón, D. J. *Pure Appl. Chem.*, **2005**, 12, 2111-2119.
- [80] Jean, L.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; Lasne, M. C. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 8893-8902.
- [81] Ju, Y.; Varma, R. S. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 135-141.
- [82] Corruble, A.; Valnot, J. Y.; Maddaluno, J.; Duhamel, P. *Tetrahedron Asymmetry*,

1997, 10, 1519-1523.