

Avaliação de Complexos de Ródio-NHC
ou Difosfina na Catálise de Reacções de
Hidroformilação.
Aplicação na Síntese de α -Aminoácidos Lipídicos

Ana Rita Matos de Almeida

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro, 2010



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Avaliação de Complexos de Ródio-NHC ou
Difosfina na Catálise de Reacções de
Hidroformilação.
Aplicação na Síntese de α -Aminoácidos Lipídicos

Ana Rita Matos de Almeida

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

Orientadora: Maria Miguéns Pereira

Setembro de 2010

Universidade de Coimbra

AGRADECIMENTOS

Porque todo o caminho percorrido não podia ter sido trilhado sozinha, quero agradecer:

À Doutora Mariette Pereira pela orientação científica, pelas oportunidades que me proporcionou e pela presença constante durante todo este percurso.

Ao Doutor Pedro Góis, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, pela disponibilização de alguns compostos.

Ao Doutor Artur Silva, do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, pelas importantes sugestões e pela disponibilidade na caracterização dos produtos.

À Fundação para a Ciência e Tecnologia (COMPETE - Programa Operacional Factores de Competitividade), QREN/FEDER (PTDC/QUI/66015/2006) pelo apoio financeiro.

À Mirtha, à Diana e ao Nuno que iniciaram comigo este percurso. Ao Artur, ao Carlos, à Vanessa, à Sara, ao Mário, ao César e ao Rui que me acompanharam e ajudaram de uma maneira ou de outra ao longo destes dois anos. Um agradecimento muito especial à Andreia que me acompanhou e ajudou em todas as dificuldades.

A todos os meninos do 2º andar que proporcionaram momentos descontraídos.

À Andreia, à Márcia, à Rita, à Cláudia e à Tânia porque sem vocês ao longo destes anos nada tinha sido igual.

A toda minha família, em especial à minha mãe, pelo apoio e pelo esforço realizado para chegar até aqui.

Ao Nuno pela dedicação e apoio, dia após dia, ao longo de todos estes anos.

ÍNDICE

Resumo	i
Abstract	iv
Abreviaturas	vii
1. Introdução	1
1.1 Estrutura e Aplicações de Aminoácidos Lipídicos	1
1.2 Métodos de Síntese de Aminoácidos Lipídicos	4
1.3 Hidroformilação	8
1.4 Carbenos N-heterocíclicos (NHCs)	10
1.5 Referências	21
2. Hidroformilação de Olefinas Terminais com Catalisadores de Rh/NHC	26
2.1 Hidroformilação do Estireno	27
2.2 Hidroformilação do 1-Dodeceno	36
2.3 Conclusão	46
2.4 Referências	48
3. Síntese de α -Aminoácidos Lipídicos <i>via</i> Reacção de Hidroformilação	51
3.1 Síntese de Aldeídos Lipídicos	52
3.1.1 Separação e Caracterização dos Produtos	54
3.2 Síntese de Aminonitrilos <i>via</i> Reacção de Strecker	56
3.3 Síntese de Aminoácidos	58
3.4 Separação e Caracterização dos Produtos	59
3.5 Estudos Preliminares da Síntese de Cianohidrininas <i>via</i> Reacção Assimétrica de Strecker	69

3.6 Conclusão	72
3.7 Referências	74
4. Experimental.....	76
4.1 Instrumentação	76
4.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	76
4.1.2 Cromatografia Gasosa (GC)	77
4.1.3 Espectroscopia de Massa (MS)	78
4.1.4 Cromatografia de Adsorção em Coluna e em Camada Fina	79
4.2 Reagentes e Solventes	79
4.3 Síntese de Carbenos N-heterocíclicos.....	80
4.4 Reacções de Hidroformilação	81
4.4.1 Hidroformilação do Estireno com NHCs.....	83
4.4.2 Hidroformilação do 1-Dodeceno com NHCs.....	83
4.4.3 Hidroformilação de Olefinas Alquílicas	84
4.5 Síntese de Aminonitrilos via Reacção de Strecker	86
4.6 Síntese de Aminoácidos.....	89
4.7 Síntese de Cianohidrininas <i>via</i> Reacção de Assimétrica Strecker.....	91
4.7.1 Síntese de Cianohidrininas com o Complexo de $Ti^i(OPr)_4$	92
4.7.2 Síntese de Cianohidrininas com o Complexo de $Ti/(S)$ -Binol	92
4.7.3 Síntese de Cianohidrininas com o Complexo de $Ti/$ (S) - H_8 -Binol.....	92
4.8 Referências	93

RESUMO

A procura de novos sistemas catalíticos para a reacção de hidroformilação menos dispendiosos, mais eficientes e amigos do ambiente continua a ser um tópico de elevado interesse, devido às enormes potencialidades sintéticas que se abrem a partir da função aldeído. Por esta razão, o desenvolvimento de novos ligandos capazes de formar catalisadores metálicos simultaneamente mais estáveis, activos e selectivos é de extrema importância e constitui também o objectivo fulcral do trabalho apresentado nesta dissertação.

Na primeira parte deste trabalho desenvolveram-se estudos conducentes à avaliação da aplicação de novos ligandos, do tipo carbeno N-heterocíclico (NHC), na formação *in situ* de complexos de ródio e sua aplicação como catalisadores em reacções de hidroformilação de olefinas terminais, em alternativa aos ligandos de fósforo e/ou a simples complexos ródio carbonilo.

Em primeiro lugar, os complexos de ródio com os diversos ligandos NHCs (*bis*(diisopropilamino)-2-ilideno; 1,3-*bis*(*tert*-butilo)imidazol-2-ilideno; 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazol-2-ilideno; 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno; 1,3-*bis*(adamantil)imidazol-2-ilideno) e o complexo de diródio-NHC-acetato foram utilizados como catalisadores em reacções de hidroformilação do estireno e, para cada um deles, foram efectuados estudos cinéticos de forma a inferir qual o efeito da estrutura na actividade e selectividade dos sistemas catalíticos. Destes estudos verificámos que todos os sistemas catalíticos apresentavam conversões próximas ou superiores a 90%, à excepção dos complexos com maior impedimento estereoquímico, nomeadamente, os complexos de ródio/1,3-*bis*(adamantil)imidazol-2-ilideno e o complexo de diródio-NHC-acetato,

cujas conversões foram de 27% e 63%, respectivamente. Foi ainda efectuado um estudo comparativo entre os complexos Rh/NHC e os complexos de ródio carbonilo, na actividade e selectividade de reacções de hidroformilação do estireno, que permitiu concluir que o complexo Rh/1,3-*bis(tert-butilo)imidazol-2-ilideno* era o único sistema catalítico significativamente mais regioselectivo para o aldeído ramificado ($b:l=85:15$) que o complexo ródio carbonilo ($b:l=80:20$).

Os mesmos sistemas catalíticos foram também aplicados à hidroformilação do 1-dodeceno e, para cada um deles, foi igualmente realizado um estudo cinético para avaliar o seu efeito na actividade e na selectividade do processo. Na hidroformilação do 1-dodeceno, observou-se, tal como anteriormente, que os complexos de ródio com os NHCs menos volumosos conduziram a conversões e selectividades semelhantes às obtidas com os catalisadores de ródio carbonilo. Por outro lado, os complexos com maior impedimento estereoquímico, nomeadamente o que envolve o ligando 1,3-*bis(adamantil)imidazol-2-ilideno* e o complexo diródio-NHC-acetato, conduziram à formação de sistemas catalíticos com maior selectividade para o aldeído linear ($l/b=2.3$) do que os respectivos sistemas de ródio não modificado ($l/b=0.4-0.5$).

Neste trabalho, foram ainda sintetizados α -aminoácidos lipídicos com diferentes tamanhos de cadeia alquílica partindo de aldeídos obtidos *via* reacção de hidroformilação. Dado que os NHCs não se mostraram suficientemente selectivos para a obtenção exclusiva do aldeído linear, *via* hidroformilação de olefinas alifáticas, na segunda parte do trabalho foram usados complexos de ródio modificados com a difosfina xantphos. Com este sistema catalítico foi possível obter elevadas conversões (>94%) e regioselectividades para o aldeído linear (>95%) na hidroformilação das

olefinas estudadas, *i.e.* 1-octeno, 1-undeceno, 1-trideceno e 1-hexadeceno, o que permitiu o seu isolamento e posterior derivatização para α -aminoácidos *via* reacção de Strecker. Recorrendo a esta metodologia sintética foi possível preparar e isolar os respectivos aminonitrilos, α -aminodecanonitrilo, α -aminotridecanonitrilo, α -aminopentadecanonitrilo e α -aminooctadecanonitrilo, com rendimentos de 83% a 91% que após hidrólise deram origem aos correspondentes aminoácidos, *i.e.* o ácido α -aminodecanóico, o ácido α -aminotridecanóico, o ácido α -aminopentadecanóico e o ácido α -aminooctadecanóico, com rendimentos compreendidos entre 63% e 92%.

O isolamento dos α -aminonitrilos revelou algumas dificuldades adicionais devido à presença de um contaminante com polaridade semelhante e de difícil separação. A sua purificação por cromatografia e recristalização permitiu isolar e caracterizar o 2,4,6-triundecil-1,3,5-trioxano e o 2,4,6-tritridecil-1,3,5-trioxano como produtos secundários resultantes da ciclotrimerização, *in situ*, do dodecanal e do tetradecanal, respectivamente.

Uma vez sintetizados os diferentes α -aminoácidos racémicos foram ainda efectuados estudos preliminares no sentido de produzir cianohidrinas quirais como precursores de aminoácidos enantiomericamente puros. Para tal, foram usados complexos de titânio modificados com (*S*)-Binol ou (*S*)-H₈-Binol que catalisaram de forma eficiente a adição do trimetilsililciano (TMSCN) ao dodecanal com conversões de 75% e de 66%, respectivamente.

A identificação e caracterização de todos os produtos isolados foram efectuadas recorrendo a técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear e espectroscopia de massa.

ABSTRACT

The search of catalytic systems for hydroformylation reaction which are less costly, more efficient and environmentally friendly is still a topic which deserves considerable attention due to the enormous synthetic potential of the aldehyde function. For this reason, the development of new ligands able to form metal catalysts that are simultaneously stable, active and selective is extremely important and also constitutes the main goal of the work presented in this dissertation.

In the first part of this work, we have studied the application of some new ligands type – N-heterocyclic carbenes (NHCs) – in the *in situ* formation of rhodium complexes and their application as catalysts in hydroformylation of terminal olefins, as alternative to the use of phosphorous ligands and/or even to the rhodium carbonyl complexes.

Firstly, the rhodium complexes with different NHCs ligands (*bis*(diisopropylamino)-2-ylidene; 1,3-*bis*(*tert*-butyl)imidazol-2-ylidene; 1,3-*bis*(2,6-diisopropylphenyl)dihydroimidazol-2-ylidene; 1,3-*bis*(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene; 1,3-*bis*(adamantyl)imidazol-2-ylidene) and the dirhodium-NHC-acetate complex were used as catalysts in styrene hydroformylation and, for each one of them, kinetic studies were also performed to evaluate the effect of the ligand structure on the activity and selectivity of the catalytic systems. From these studies we observed that for all catalytic systems conversions were close or above 90% except for the more stereochemically hindered complexes, namely the complex with the ligand 1,3-*bis*(adamantyl)imidazol-2-ylidene and the dirhodium-NHC-acetate complex, whose conversions were only 27% and 63%, respectively. It was also carried out a comparative study between the Rh/NHCs and rhodium carbonyl complexes, in the activity and selectivity of styrene

hydroformylation, which led us to conclude that the complex Rh/1,3-*bis*(*tert*-butyl)imidazol-2-ylidene was the only catalytic system significantly more regioselective for branched aldehyde ($b:l=85:15$) than the rhodium carbonyl complex ($b:l=80:20$).

The same catalytic systems were also applied in the hydroformylation of 1-dodecene and again, for each one of them, kinetic studies were performed to evaluate the effect of the ligand structure on the activity and selectivity of the catalytic systems. In this case we also observed that the less stereochemically hindered complexes led to conversions and selectivities similar to those obtained with unmodified rhodium catalysts. On the other hand, the more hindered complexes, specifically the one that involves the ligand 1,3-*bis*(adamantyl)imidazol-2-ylidene and the dirhodium-NHC-acetate complex, showed higher selectivity for linear aldehyde ($l/b=2.3$) than the respective unmodified rhodium complex ($l/b=0.4-0.5$).

In this work, some lipidic α -amino acids with different alkyl side chain were also synthesized starting from aldehydes obtained *via* hydroformylation. As NHCs were not sufficiently selective for the linear aldehyde on the aliphatic olefins hydroformylation, in the second part of the work we used rhodium complexes modified with xantphos diphosphine. With this catalytic system it was possible obtain high conversions (>94%) and regioselectivity for the linear aldehyde (>95%) in the hydroformylation of all studied aliphatic olefins, *i.e.* 1-octene, 1-undecene, 1-tridecene and 1-hexadecene, allowing their isolation and subsequent derivatization to α -amino acids *via* Strecker reaction. With this strategy it was possible to synthesize and isolate the respective aminonitriles, *i.e.* α -aminodecanonitrile, α -aminotridecanonitrile, α -aminopentadecanonitrile and

α -aminooctadecanonitrile, in yields ranging from 83% to 91% which after hydrolysis gave the corresponding amino acids, *i.e.* α -aminodecanoic acid, α -aminotridecanoic acid, α -aminopentadecanoic acid and α -aminooctadecanoic acid, in yields ranging 63% to 92%.

The isolation of α -aminonitriles reveals some additional difficulties caused by the presence of one contaminant with similar polarity and harsh separation. Its isolation by chromatography and recrystallization techniques allowed to the characterization of 2,4,6-triundecyl-1,3,5-trioxane and 2,4,6-tritridecyl-1,3,5-trioxane which are side products resulting from the, *in situ*, cyclotrimerization of dodecanal and tetradecanal, respectively.

Once synthesized the racemic α -amino acids preliminary studies were carried out in order to produce chiral cyanohydrins as precursors of enantiomerically pure amino acids. To this end, were used titanium complexes modified with (*S*)-Binol or (*S*)-H₈-Binol which allowed the enantioselective addition of trimethylsilyl cyanide (TMSCN) to dodecanal with conversions of 75% and 66%, respectively.

The identification and chemical characterization of the isolated products were achieved by NMR and mass spectroscopy techniques.

ABREVIATURAS

Ac	grupo acetilo
acac	acetilacetato
Ad	grupo adamantilo
Binol	1,1'-bi-2-naftol
Bu	grupo butilo
<i>b/l</i>	razão entre o aldeído ramificado e linear
cod	ciclooctadieno
COSY	correlação espectroscópica homonuclear bidimensional em RMN
Cy	ciclohexano
δ	desvio químico em ppm
d	duplete
<i>ee</i>	excesso enantiomérico
ESI	ionização por electrospray
Et	grupo etilo
FID	detector de ionização em chama
GC	cromatografia gasosa
HMBC	correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, em RMN bidimensional (detecção inversa)
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
HSQC	correlação espectroscópica heteronuclear, em RMN bidimensional (detecção inversa)
H ₈ -Binol	5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-bi-2-naftol
ⁱ Pr	grupo isopropilo
L	ligando

LAA	aminoácido(s) lipídicos
<i>l/b</i>	razão entre o aldeído linear e o total de aldeídos ramificados
m	multiplete
Me	grupo metilo
m/z	relação massa:carga
(M+H) ⁺	ião molecular protonado
NHC	carbenos N-heterocíclicos
OTf	grupo triflato, i.e, trifluorometanossulfonato
Ph	grupo fenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
Pr	grupo propilo
q	quarteto
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de próton
RMN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono
s	singuleto
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina
TMS	tetrametilsilano
TMSCN	trimetilsililciano

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 ESTRUTURA E APLICAÇÕES DE AMINOÁCIDOS LIPÍDICOS

A sustentabilidade dos produtos e processos é um dos maiores desafios da química do século XXI. Actualmente, o interesse em compostos com potencial actividade biológica, capazes de mimificar o comportamento dos compostos naturais e cuja produção apresenta um baixo impacto ambiental, tem vindo a merecer um interesse crescente.¹

Os aminoácidos lipídicos, **figura 1.1**, são um exemplo deste tipo de compostos devido à sua potencial aplicação como surfactantes, fármacos, vacinas e sobretudo como sistemas de transporte de fármacos.²⁻⁶

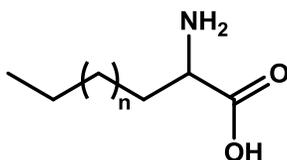


Figura 1.1: Estrutura molecular de um α -aminoácido lipídico

Os surfactantes são produtos químicos de grande aplicação nas sociedades modernas devido à sua grande utilização em detergentes e formulações farmacêuticas.⁷ Desde que se observou que a maioria dos tensoactivos, actualmente existentes no mercado, podem produzir muitos efeitos adversos no ambiente, a optimização da sua biodegradabilidade e biocompatibilidade tornaram-se aspectos quase tão relevantes quanto a sua performance funcional, o que motivou o desenvolvimento de novos surfactantes que fossem simultaneamente eficientes e com baixo impacto ambiental.⁸ O uso de aminoácidos lipídicos (LAAs) como surfactantes surgiu como uma opção bastante atractiva devido à sua baixa toxicidade e rápida biodegradação, aliadas a uma elevada eficiência e boas propriedades de agregação.⁹ A combinação do aminoácido polar (parte hidrofílica) com a apolar cadeia alquílica (parte hidrofóbica) permite obter estruturas anfifílicas com elevada actividade superficial. Além disso, nestes surfactantes podem variar-se as propriedades físico-químicas e biológicas através da modificação da estrutura e/ou do comprimento das cadeias alquílicas, **figura 1.2.**^{10,11}

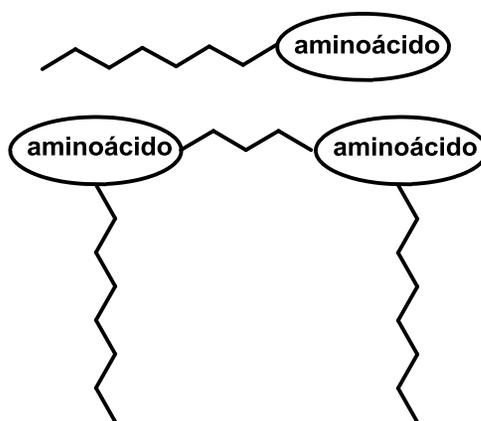


Figura 1.2: Estruturas típicas de aminoácidos utilizados como surfactantes²

Os aminoácidos lipídicos têm também grande aplicação no desenvolvimento de sistemas de transporte de fármacos, nomeadamente naqueles que apresentem uma baixa absorção oral. Algumas biomoléculas como peptídeos e proteínas têm elevado potencial como fármacos, contudo apresentam dificuldades na absorção. Estas dificuldades podem estar associadas por um lado ao tracto gastrointestinal, e por outro a propriedades intrínsecas das próprias moléculas como tamanho, carga e hidrofiliicidade.¹² A estratégia para aumentar a absorção destes compostos consiste em conjugá-los com aminoácidos lipídicos, **figura 1.3**.¹³⁻¹⁶ Esta conjugação aumenta a lipofiliicidade do fármaco e, portanto, a sua permeabilidade através das membranas.¹⁷⁻¹⁹ O grau de lipofiliicidade do sistema fármaco-LAA pode ser modelado, variando a estrutura, o comprimento e/ou o número de cadeias alquílicas de forma a obter-se a estrutura com propriedades óptimas para a absorção. Além disto, as cadeias alquílicas, para além de aumentarem a lipofiliicidade do sistema, podem conferir também protecção a um possível ataque enzimático.²⁰

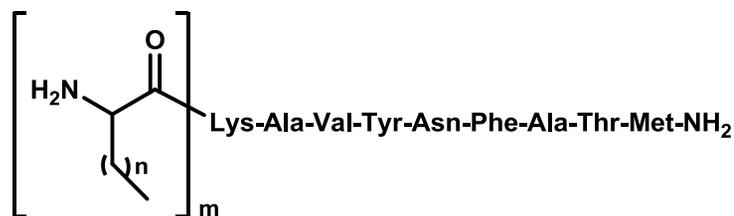


Figura 1.3: Exemplo de aminoácidos conjugados com peptídeos

1.2 MÉTODOS DE SÍNTESE DE AMINOÁCIDOS LIPÍDICOS

Devido às diversas aplicações que os α -aminoácidos lipídicos apresentam, o desenvolvimento de métodos sintéticos eficientes é um campo com interesse não só no domínio da química orgânica mas também de muitas áreas da química biológica.

Diversos métodos de síntese racémica de α -aminoácidos lipídicos²¹ têm sido usados, tais como: i) reacções de substituição num α -halo ácido, que consiste numa bromação da posição α de um ácido carboxílico seguida de uma reacção de substituição do halogénio por NH_3 ; ii) tratamento de um ácido carboxílico de cadeia longa com uma base do tipo Pr_2NLi seguida de reacção com NH_2OMe ; iii) reacção de Strecker que consiste na adição de NaCN e NH_4Cl a um aldeído seguido de hidrólise do intermediário α -aminonitrilo, obtendo-se desta forma o α -aminoácido, **figura 1.4**.

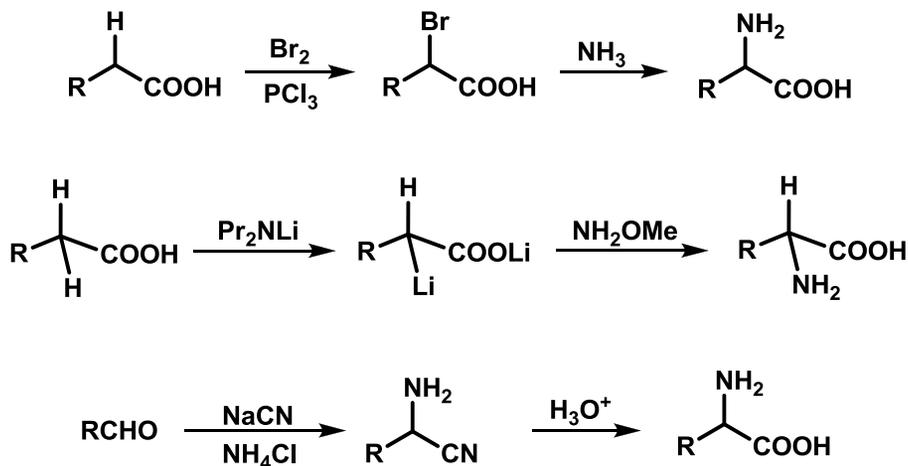


Figura 1.4: Métodos de síntese racémicos de α -aminoácidos lipídicos

Porém, na última década observou-se uma intensa procura, por parte da indústria, em compostos enantiomericamente puros uma vez que está bem estabelecido que cada um dos enantiómeros apresenta actividade biológica bem distinta originando, portanto, diferentes sabores, odores, toxicidade e, sobretudo, actividade farmacológica.²² A obtenção de produtos enantiomericamente puros pode ser alcançada através de processos de resolução de racematos ou através da síntese assimétrica, cujo objectivo reside na síntese preferencial de um dos enantiómeros. A síntese assimétrica, e em particular a catálise assimétrica, é sempre preferível relativamente aos processos de resolução dado que é economicamente bastante mais viável. Por esta razão, a catálise assimétrica, e em especial a Strecker assimétrica que permite a obtenção de precursores de α -aminoácidos enantiomericamente puros, tem sido alvo de inúmeros estudos uma vez que para além de ser um processo selectivo é também ambientalmente sustentável.²³

A primeira adição enantiosselectiva de trimetilsililciano (TMSCN) a um aldeído – Strecker assimétrica, foi publicada em 1986, por Reetz *et al.*, onde utilizavam catalisadores de boro (ácidos de Lewis) opticamente activos.²⁴ Desde então foram desenvolvidos os mais diversos tipos de catalisadores assimétricos para esta reacção.²⁵ De entre eles destacam-se, por exemplo, as bases de Schiff quirais que derivam da condensação de salicilaldeídos com aminas quirais, **figura 1.5**.^{26,27} Para além destes, diversos complexos com derivados do Binol têm sido estudados como catalisadores para a cianosililação enantiosselectiva de diferentes aldeídos.²⁸

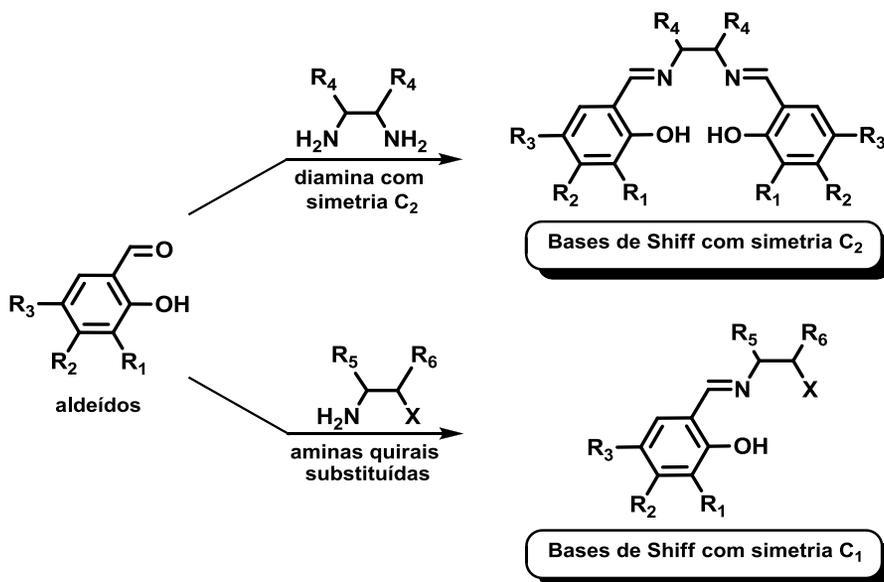


Figura 1.5: Síntese de diferentes bases de Schiff

Surpreendentemente, os complexos de titânio com Binol, **figura 1.6**, ou com os seus derivados, permitiram obter excessos enantioméricos moderados a altos para a cianosilação assimétrica de aldeídos alifáticos ao contrário dos excessos enantioméricos obtidos para a cianosilação assimétrica de aldeídos aromáticos.^{29,30}

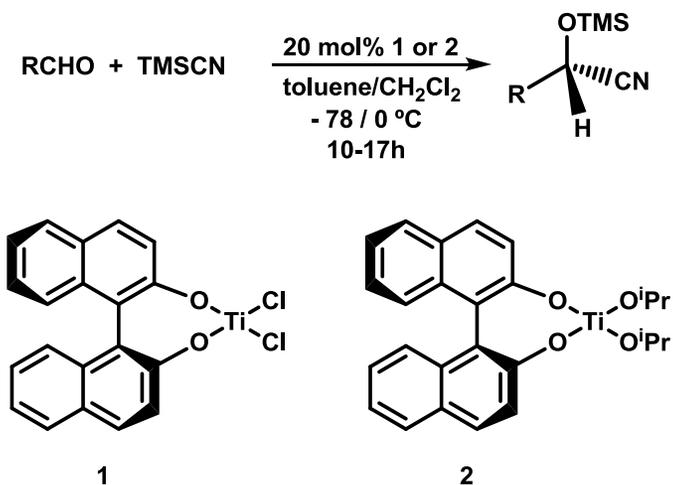


Figura 1.6: Cianosilação de aldeídos catalisada por complexos Ti-Binol

Assim, neste trabalho descrevemos a síntese racémica de vários α -aminoácidos de cadeia alquílica longa, a partir dos respectivos aldeídos, *via* reacção de Strecker. Com o intuito de obter α -aminoácidos lipídicos enantiomericamente puros realizámos também estudos preliminares da síntese assimétrica de cianohidrinis quirais, catalisados por complexos de titânio modificados com (*S*)-Binol ou (*S*)-H₈-Binol, uma vez que os ligandos deste tipo foram os que melhores resultados apresentavam para aldeídos alifáticos.

1.3 HIDROFORMILAÇÃO

Tal como já foi referido anteriormente, uma das estratégias sintéticas para a preparação de aminoácidos lipídicos consiste na aplicação da reacção de Strecker a aldeídos. Contudo, muitas vezes os aldeídos não existem no mercado ou são bastante dispendiosos e, portanto, é necessário proceder à sua síntese. Um dos métodos de síntese de aldeídos muito relevante nos dias de hoje consiste na hidroformilação de olefinas catalisada por metais de transição. A reacção de hidroformilação é um dos processos industriais de síntese de aldeídos mais importante da actualidade e a sua produção excede já os 6 milhões de toneladas por ano.³¹ Nesta reacção é adicionado um hidrogénio e um grupo carbonilo aos carbonos da dupla ligação da olefina, obtendo-se um aldeído com mais um carbono que o composto de partida.³² O controlo da quimio e regioselectividade é de extrema importância dado que para além do aldeído linear (**1.1**) pode formar-se o aldeído ramificado (**1.2**) e também produtos secundários resultantes da isomerização ou hidrogenação da dupla ligação ou ainda álcoois resultantes da hidrogenação dos aldeídos, **figura 1.7**.

O controlo destas propriedades tem sido intensivamente estudado principalmente no que diz respeito ao tipo de metal e à estrutura do ligando. Os primeiros catalisadores usados na reacção de hidroformilação eram complexos de cobalto, $\text{HCo}(\text{CO})_4$,³³ contudo estes requeriam elevadas pressões (70-100 bar) e temperaturas (140-170 °C) e a sua actividade era baixa. Mais tarde, Wilkinson³⁴ demonstrou que os complexos de ródio-carbonilo-fosfina, eram catalisadores muito mais activos permitindo realizar

a reacção de hidroformilação a pressões e temperaturas muito mais baixas que as utilizadas com o complexo de cobalto.

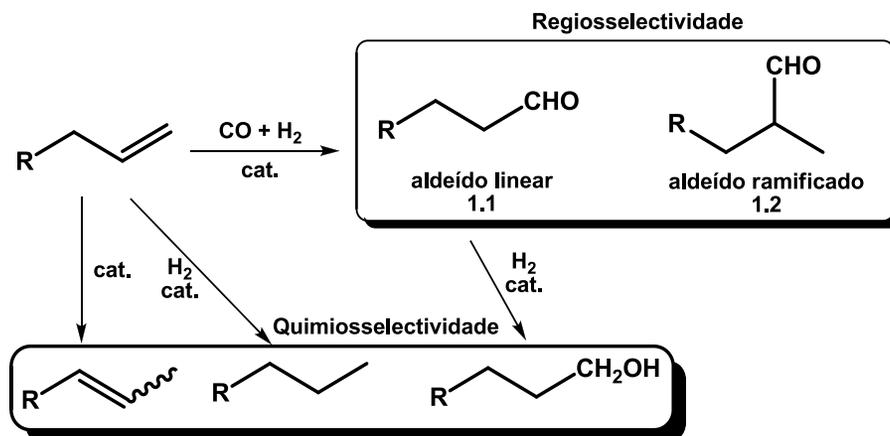


Figura 1.7: Selectividade da reacção de hidroformilação

Actualmente, na reacção de hidroformilação são utilizados, maioritariamente, catalisadores de ródio modificados com ligandos de fósforo.³⁵ No entanto, os ligandos de fósforo degradam-se facilmente e têm constantes de ligação ao ródio bastante semelhantes às do CO , o que obriga a utilização de elevadas pressões de CO e a um excesso de ligando. Por estas razões é necessário desenvolver ligandos que sejam uma boa alternativa aos ligandos de fósforo. Os carbenos N-heterocíclicos (NHCs) parecem ser uma boa opção dado que possuem um forte carácter doador- σ combinado com um fraco carácter aceitador- π o que permite a formação de uma ligação com metal mais forte do que a criada pelos homólogos ligandos de fósforo.³⁶

Neste trabalho descrevemos também a utilização de diversos carbenos N-heterocíclicos (NHCs) como ligandos de complexos de ródio para promover a catálise de reacções de hidroformilação de olefinas terminais. No caso, da hidroformilação de olefinas alquílicas pretende-se obter maioritariamente o aldeído linear tendo em vista a posterior aplicação destes compostos na síntese de diversos aminoácidos lipídicos.

1.4 CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS (NHCs)

Os carbenos – moléculas com um átomo de carbono neutro dicoordenado – têm sido alvo de grande interesse em vários domínios da química.^{37,38} Estes compostos foram introduzidos na química orgânica, na década de 50, pelos químicos Doering e Hoffmann³⁹ e, dez anos mais tarde, Fischer e Maasböl introduziram-nos na química organometálica.^{40,41} Passaram-se mais de 25 anos até surgirem os primeiros exemplos deste tipo de compostos isolados, **figura 1.8**.⁴²⁻⁴⁴

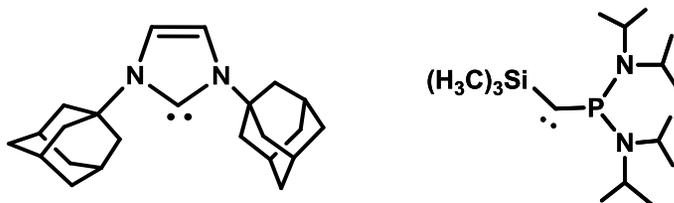


Figura 1.8: Exemplos de carbenos isolados

Os primeiros exemplos de carbenos como ligandos para metais de transição foram descritos por Wanzlick e Öfele e surgiram com os metais Hg e Cr, **figura 1.9**.^{45,46}

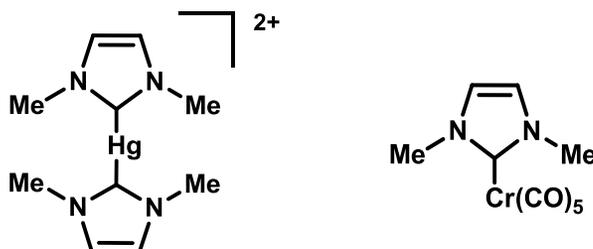


Figura 1.9: Primeiros complexos com carbenos

A surpreendente estabilidade destes complexos despoletou o interesse na compreensão das suas propriedades contudo, apesar destas descobertas, a actividade catalítica destas espécies permaneceu praticamente desconhecida até há última década. Parte do desconhecimento relativamente ao comportamento catalítico destes ligandos deveu-se às suas drásticas diferenças quando comparados com outros tipos de carbenos mais comuns, **figura 1.10**. Os complexos com os carbenos do tipo “Schrock”⁴⁷ e com os do tipo “Fischer”^{40,41} possuem propriedades completamente diferentes dos complexos com NHC.

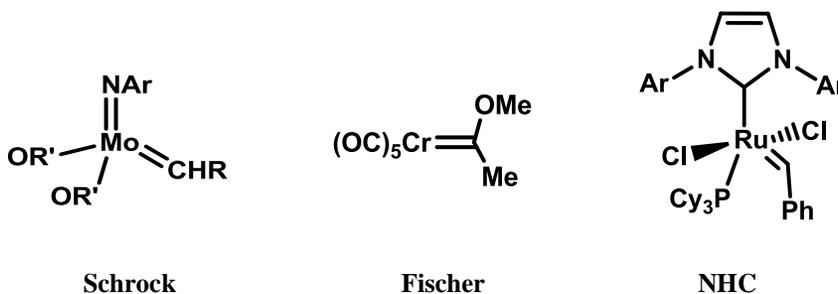


Figura 1.10: Diferentes classes de complexos metal-carbeno

Enquanto que os complexos com NHCs são considerados *passivos* ou *espectadores*, os complexos que se encontram coordenados com outros tipos de carbenos são muitas vezes reactivos. Os que possuem carbenos do tipo Schrock são considerados nucleofílicos alquilideno, uma vez que têm ligandos fortemente doadores de electrões e que não possuem ligandos aceitadores π coordenados com o metal. Por outro lado, os complexos do tipo Fischer, cuja fórmula geral é $(\text{CO})_5\text{M}=\text{C}(\text{X})\text{R}$ ($\text{M}=\text{Cr}, \text{Mo}, \text{W}$; $\text{X}=\text{doador-}\pi$; $\text{R}=\text{alquilo, arilo ou insaturado alquenilo ou alquinilo}$) são constituídos por carbenos electrofílicos, estabilizados por um heteroátomo. O átomo de carbono di-substituído é electrodeficiente devido aos grupos atractores de electrões CO, contudo é estabilizado pelo grupo alcoilo.⁴⁰

A estabilidade dos carbenos, tal como verificou Wanzlick, é promovida quando os substituintes na posição vicinal relativamente ao átomo de carbono di-substituído providenciam um carácter π -doador/ σ -aceitador uma vez que estabilizam o par de electrões não-ligante por preenchimento da orbital π do carbono carbénico, **figura 1.11**.^{48,49}

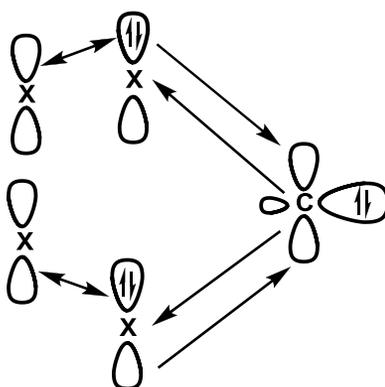


Figura 1.11: Estabilização através de substituintes na posição vicinal com carácter π -doador/ σ -aceitador

O efeito indutivo negativo criado por este tipo de substituintes reduz a electrofilicidade e, portanto, a reactividade do carbeno.

Além destas propriedades, os NHCs caracterizam-se por criarem entre os substituintes na posição vicinal e o carbono di-substituído um ângulo de ligação que se situa entre 100 e 150° o que indica que o carbono terá hibridização trigonal (sp^2) torcida. Desta forma, este tipo de carbenos possuiu um carbono com hibridização sp^2 com dois electrões ligantes e dois electrões não-ligantes. O par de electrões não-ligantes pode existir em dois estados de spin distintos correspondendo à situação em que têm os electrões não-ligantes com spins paralelos ou anti-paralelos. O carbeno *singlete* (multiplicidade de spin=1) contém os electrões não-ligantes emparelhados ocupando uma orbital sp^2 ficando com uma orbital p vazia. Por outro lado, o carbeno *triplete* (multiplicidade de spin=3) possui os electrões não-ligantes com spins paralelos encontrando-se um electrão na orbital sp^2 e o outro na orbital p, **figura 1.12**.⁵⁰

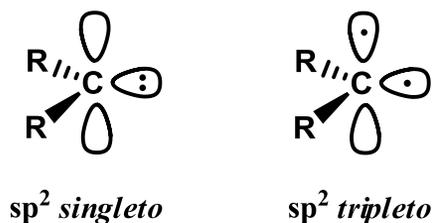


Figura 1.12: Possíveis estados de spin dos carbenos

Estes carbenos estáveis apresentam muitas propriedades interessantes que fazem deles importantes ligandos para a catálise. A combinação do seu forte carácter doador- σ e do seu fraco carácter aceitador- π permite a

formação de uma ligação com metal mais forte do que a criada pelos homólogos ligandos de fósforo. Esta evidência é confirmada pela substituição dos ligandos de fósforo pela maioria dos NHCs.⁵¹ Devido a estas propriedades o complexo metálico obtido é robusto e rico em electrões.

Com base nos parâmetros observados por Wanzlick muitos carbenos substituídos com heteroátomos têm vindo a ser sintetizados. Estão publicados diversos diaminocarbenos cíclicos insaturados (imidazol-2-ilidenos; **figura 1.13, A**);⁵²⁻⁵⁵ 1,2,4-triazol-5-ilidenos (**figura 1.13, B**); diaminocarbenos cíclicos saturados (imidazol-2-ilideno saturados; **figura 1.13, C**),^{43,44,56} tetra-hidropirimida-2-ilidenos (**Figura 1.13, D**),⁵⁷ estruturas acíclicas (**figura 1.13, E**),^{58,59} ou sistemas onde um átomo de azoto foi substituído por um átomo de oxigénio (**figura 1.13, F**) ou de enxofre (**figura 1.13, G**).⁶⁰

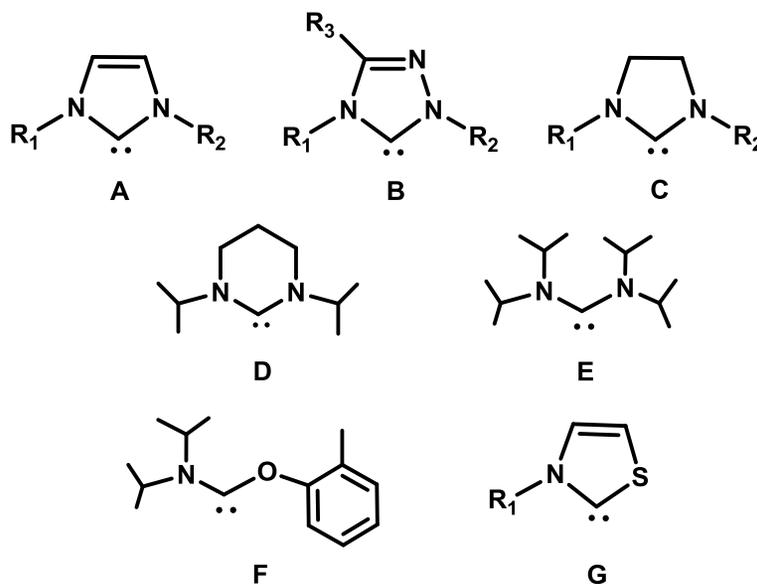


Figura 1.13: Diversas classes de NHC sintetizados

Partindo de diferentes precursores, diversas estratégias sintéticas para a síntese de carbenos, podem ser encontradas na literatura.^{38,61} Da mesma forma, também a síntese dos complexos metálicos pode seguir diferentes vias, **figura 1.14**. As três principais vias de síntese dos complexos metal-NHC são a clivagem térmica de alcenos ricos em electrões, **figura 1.14-A**, complexação de carbenos estáveis, **figura 1.14-B**, e desprotonação *in situ* dos correspondentes sais de imidazol, **figura 14-C**.⁶²

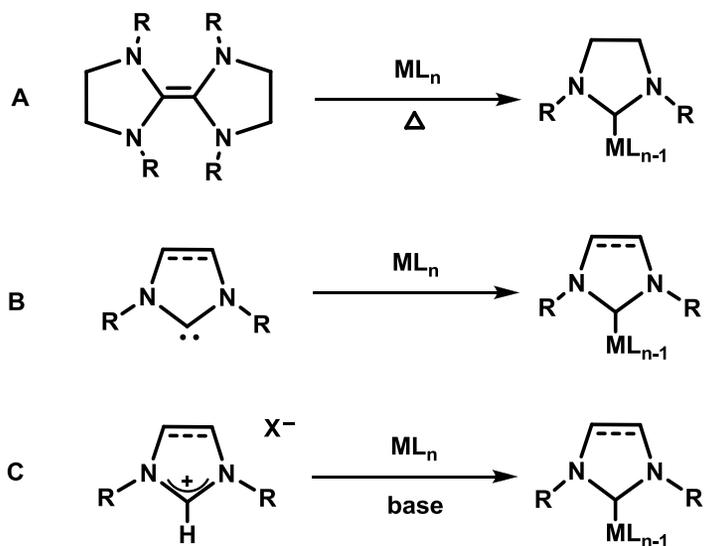


Figura 1.14: Principais estratégias sintéticas de complexos metal-NHC

Durante a última década diversos complexos de carbenos com metais de transição têm sido desenvolvidos para aplicação como catalisadores em várias transformações orgânicas. O caso mais proeminente é provavelmente a reacção de metatesis de olefinas de Herrmann e Grubbs.^{63,64} No entanto, para além desta reacção, estes complexos têm vindo a ser utilizados em

muitas outras como Heck (acoplamento C-C), hidrosililação, isomerização, hidrogenação e mais recentemente na hidroformilação.³⁸

Tal como referi, na reacção de hidroformilação são utilizados, maioritariamente, catalisadores de ródio modificados com ligandos de fósforo. Contudo, os ligandos de fósforo apresentam algumas desvantagens como o facto de se degradarem facilmente e de terem constantes de ligação ao ródio bastante semelhantes às do CO. A introdução de NHCs permitiu o desenvolvimento de uma nova classe de ligandos que possui propriedades de ligação ao metal idênticas às dos ligandos de fósforo mas que forma em muitos casos ligações metal-NHC muito mais estáveis, resultando complexos estáveis ao ar e à humidade.⁶⁵ Por estas razões, diversos complexos de ródio-NHC têm vindo a ser utilizados na hidroformilação de diversas olefinas.

Poyatos *et al.*⁶⁶ publicaram, em 2003, os primeiros estudos de hidroformilação de olefinas alifáticas com um complexo dimérico de Rh-NHC, **figura 1.15-A**. Em 2005, Bortenschlager *et al.*⁶⁷ investigou a actividade de complexos de ródio com ligandos do tipo 1,3-R-3,4,5,6-tetrahidropirimida-2-ilideno na mesma reacção. Embora tenham obtido conversões praticamente completas, os complexos mostraram-se muito activos para a isomerização o que levou a uma perda na selectividade para o aldeído linear, **figura 1.15-B**. Este grupo⁶⁸ investigou também esta reacção usando ligandos derivados do imidazol, **figura 1.5-C**, xantina, **figura 1.15-D**, e tetrazol, **figura 1.15-E**. Estes revelaram-se muito mais activos para a hidroformilação embora em alguns casos ainda tenham obtido percentagens relativamente elevadas de isómeros, o que mais uma vez acarretou uma perda na selectividade.

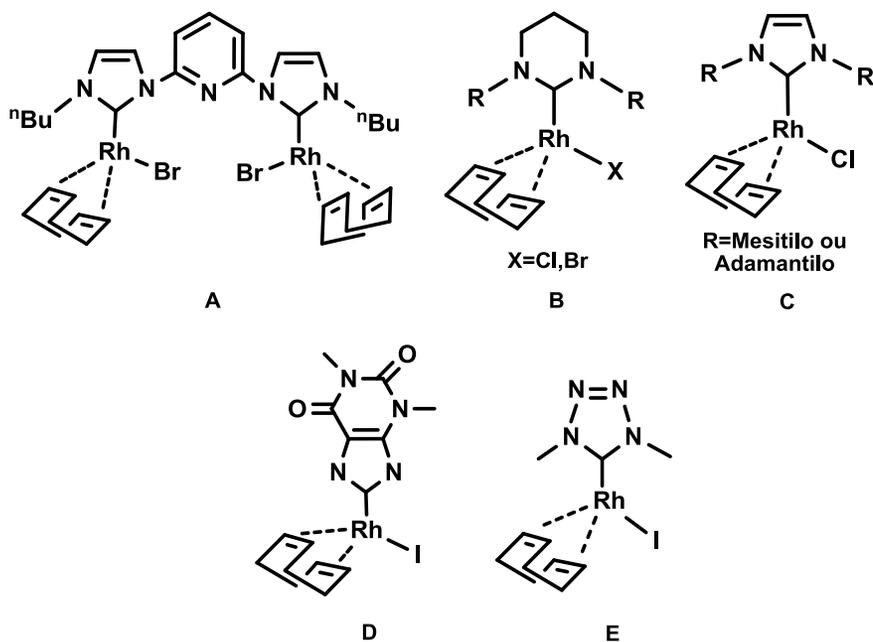


Figura 1.15: Complexos de Rh-NHC usados na reacção de hidroformilação⁶⁶⁻⁶⁸

Ainda no mesmo ano, Neveling *et al.*⁶⁹ utilizaram complexos *mono-* e *bis-*carbeno para catalisar a reacção de hidroformilação do 1-hexeno. Os complexos *bis-*carbeno mostraram-se mais selectivos, embora menos activos, quando comparados com os homólogos *mono-*carbenos. Além disso, estudaram também a adição de trifenilfosfina aos complexos *mono-*carbeno e verificaram em todos os casos um aumento na selectividade para a formação de aldeído linear, **figura 1.16 A-D**. Com o intuito de desenvolver este tipo de ligandos Dastgir *et al.*⁷⁰ sintetizaram um complexo do tipo pincer mas, apesar da formação do quelato, este não levou a melhoria significativa na selectividade, **figura 1.16-E**. Complexos de ródio modificados com carbenos derivados do imidazol foram também usados por

Gil *et al.*⁷¹ Contudo, sem a adição de ligandos de fósforo, estes não obtiveram qualquer conversão, **figura 1.16-F,G**.

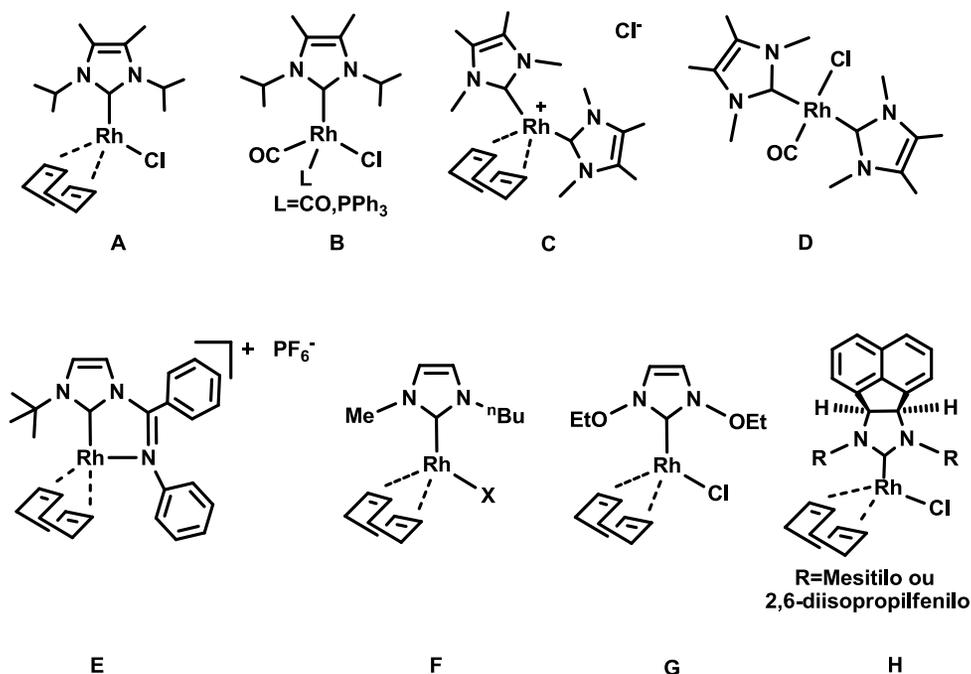


Figura 1.16: Complexos de Rh-NHC usados na reacção de hidroformilação⁶⁹⁻⁷²

Recentemente Dastgir *et al.*⁷² sintetizaram um carbeno com uma estrutura bastante mais rígida com o objectivo de melhorar a selectividade da reacção de hidroformilação, porém a rigidez da sua estrutura não conduziu a uma melhoria significativa da selectividade, **figura 1.16-H**.

Para além da aplicação na hidroformilação de olefinas alifáticas, este tipo de ligandos pode também ser usado na hidroformilação de vinil-aromáticos. O estireno é o caso mais usado nestas reacções pois este substrato funciona como modelo numa enorme diversidade de estudos.

Ainda assim, a hidroformilação do estireno com complexos Rh-NHC é ainda uma área pouco explorada. Em 2000, Chen e Crudden^{73,74} publicaram o primeiro estudo onde eram utilizados complexos Rh-NHC na hidroformilação do estireno. Apesar de terem obtido elevadas selectividades para o aldeído linear, todos os complexos usados continham também, para além do carbeno, trifenilfosfina, **figura 1.17 A**. Mais tarde, Fernandez e Peris⁶⁶ estudaram a mesma reacção com um complexo dimérico Rh-NHC com o qual obtiveram razões $b/l=97/3$, **figura 1.16 A**. Em 2007, Praetorius *et al.*⁷⁵ realizaram o mesmo estudo com um complexo Rh-NHC carboxilato mas este conduziu a menores selectividades para o aldeído ramificado ($b/l=90/9$) do que as observadas anteriormente, **figura 1.17 B**.

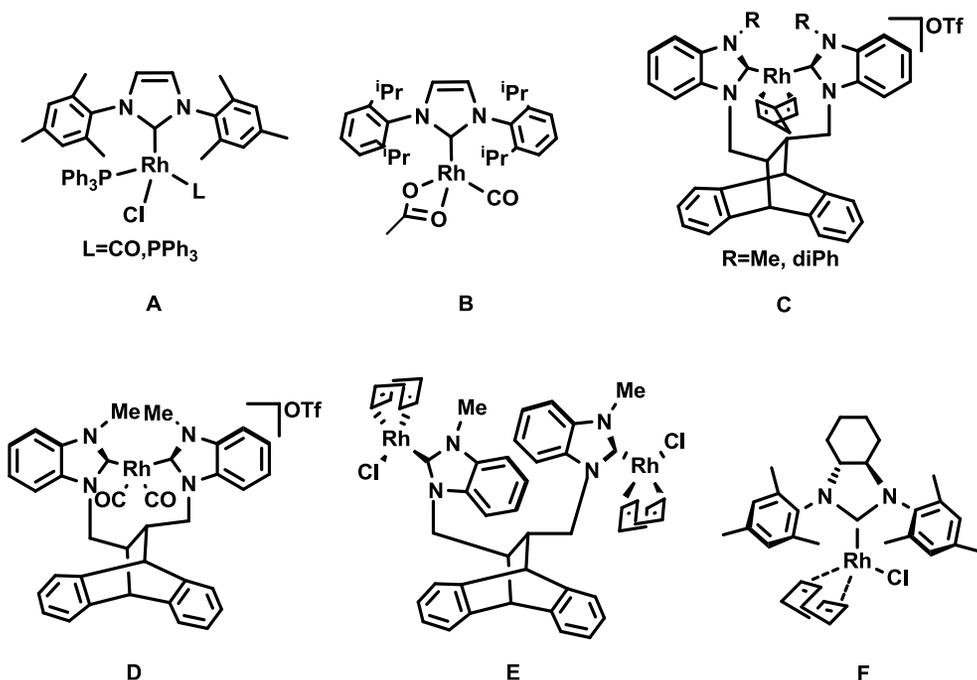


Figura 1.17: Complexos de Rh-NHC usados na reacção de hidroformilação⁷³⁻⁷⁷

Recentemente Jeletic *et al.*⁷⁶ publicaram a hidroformilação do estireno com um complexo de Rh-dicarbeno quirais e, apesar das boas razões *b/l* que obtiveram, o ligando não levou à formação preferencial de nenhum dos enantiómeros, **figura 1.17 C-E**. Finalmente, Lai *et al.*⁷⁷ utilizaram um complexo de ródio também modificado com um carbeno quirais na hidroformilação enantiosseletiva do estireno. Contudo, a aplicação deste ligando apenas conduziu a excessos enantioméricos de cerca de 10%, **figura 1.17 F**.

O desenvolvimento de carbenos quirais, como estes dois últimos exemplos apresentados, para utilização em reacções catalíticas como é o caso da hidroformilação, é de enorme relevância na medida em que aldeídos enantiomericamente puros podem constituir importantes intermediários na síntese de compostos com propriedades farmacológicas.

1.5 REFERÊNCIAS

- ¹ R. H.-Kaul, U. Törnvall, L. Gustafsson, P. Börjesson, *Trends Biotechnol.* **2007**, *25*, 119.
- ² P. Clapés, R. M. Infante, *Biocat. Biotransform.* **2002**, *20*, 215.
- ³ S. H. Burstein, J. K. Adams, H. B. Bradshaw, C. Fraioli, R. G. Rossetti, R. A. Salmonsén, J. W. Shaw, J. M. Walker, R. E. Zipkin, R. B. Zurier, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3345.
- ⁴ I. Toth, P. Simerska, Y. Fujita, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2008**, *14*, 333.
- ⁵ R. Caccetta, J. T. Blanchfield, J. Harrison, I. Toth, H. A. E. Benson, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2006**, *12*, 327.
- ⁶ R. Pignatello, V. Pautò, S. Salmaso, S. Bersani, V. Pistarà, V. Kepe, J. R. Barrio, G. Puglisi, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 349.
- ⁷ M. Dekker, *Handbook of Detergents – Part B: Environmental Impact*, Surfactant Science Series, 121, U. Zoller (eds), New York, **2004**.
- ⁸ M. Dekker, *Novel Surfactants: Preparation, Applications and Biodegradability, Second Edition, Revised and Expanded*, Surfactant Science Series, 114, K. Holmberg (eds), New York, **2003**.
- ⁹ M. R. Infante, A. Pinazo, J. Seguer, *Colloid Surface A* **1997**, *123-124*, 49.
- ¹⁰ P. Presenz, *Pharmazie* **1996**, *51*, 755.
- ¹¹ M. Takehara, *Colloid Surface* **1989**, *38*, 149.
- ¹² M. Morishita, N. A. Peppas, *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 905.
- ¹³ I. Toth, *J. Drug Target.* **1994**, *2*, 217.
- ¹⁴ J. A. Bargeon, Y.-N. Chang, B. G. Charles, I. Toth, *Pept. Sci.* **2008**, *90*, 633.

- ¹⁵ R. Pignatello, G. Jansen, I. Kathmann, G. Puglisi, I. Toth, *J. Pharm. Sci.* **1998**, *87*, 367.
- ¹⁶ A. Wong, I. Toth, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1123.
- ¹⁷ R. Pignatello, A. Puleo, S. Guccione, G. Raciti, R. Acquaviva, A. Campisi, C. A. Ventura, G. Puglisi, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1074.
- ¹⁸ B. Drouillat, A. M. Hillery, G. Dekany, R. Falconer, K. Wright, I. Toth, *J. Pharm. Sci.* **1998**, *87*, 25.
- ¹⁹ R. Pignatello, L. Vicari, V. Sorrenti, C. Giacomo, G. Spampinato, G. Puglisi, I. Toth, *Drug Dev. Res.* **2001**, *52*, 454.
- ²⁰ J. T. Blanchfield, I. Toth, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2375.
- ²¹ J. Jones, *Amino Acid and Peptide Synthesis*, Oxford University Press, **1992**.
- ²² S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1994**, *72*, 38.
- ²³ J. Brunel, I. P. Holmes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752.
- ²⁴ M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4721.
- ²⁵ N.-u. H. Khan, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, S. Agrawal, R. V. Jasra, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 593.
- ²⁶ A. Mori, H. Nitta, M. Kudo, S. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4333.
- ²⁷ H. Nitta, D. Yu, M. Kudo, A. Mori, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7969.
- ²⁸ J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.
- ²⁹ M.T. Reetz, S. H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.* **1986**, 824.
- ³⁰ M. Mori, H. Imma, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6229.
- ³¹ B. Cornils, W. A. Herrman, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, VCH-Wiley, New York, **1996**, vol. 1, 3-25.
- ³² F. Ungvary, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2946.

- ³³ B. T. Li, X. H. Li, K. J. Asami, K. Fujimoto, *Energ. Fuel* **2003**, *17*, 810.
- ³⁴ D. Evans, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3133.
- ³⁵ D. Evans, G. Yagupsky, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 2660.
- ³⁶ C. K. Brown, G. J. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2753.
- ³⁷ J. Klosin, C. R. Landis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1251.
- ³⁸ W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.
- ³⁹ W. E. Doering, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162.
- ⁴⁰ E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 645.
- ⁴¹ E. O. Fischer, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 651.
- ⁴² A. Igau, H. Grützmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463.
- ⁴³ A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- ⁴⁴ A. J. Arduengo, R. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2801.
- ⁴⁵ H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 141.
- ⁴⁶ K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, P42.
- ⁴⁷ R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796.
- ⁴⁸ H. W. Wanzlick, H. J. Kleiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1961**, *73*, 493.
- ⁴⁹ H. W. Wanzlick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *74*, 129.
- ⁵⁰ T. M. V. D. Pinho e Melo, *Mecanismos de reacções Orgânicas*, Lidel, Coimbra, **2004**.
- ⁵¹ W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342.
- ⁵² C. Köcher, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 261.
- ⁵³ W. A. Herrmann, L. J. Goossen, G. R. J. Artus, C. Köcher, *Organometallics* **1997**, *16*, 2472.

- ⁵⁴ W. A. Herrmann, C. Köcher, L. J. Goossen, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1627.
- ⁵⁵ W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Koecher, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 772.
- ⁵⁶ M. K. Denk, A. Thadani, K. Hatano, A. J. Lough, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2607.
- ⁵⁷ R. W. Alder, M. E. Blake, C. Bortolotti, S. Bufali, C. P. Butts, E. Linehan, J. M. Oliva, A. G. Orpen, M. J. Quayle, *Chem. Commun.* **1999**, 241.
- ⁵⁸ R. W. Alder, M. E. Blake, *Chem. Commun.* **1997**, 1513.
- ⁵⁹ R. W. Alder, P. R. Allen, M. Murray, A. G. Orpen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1121.
- ⁶⁰ R. W. Alder, C. P. Butts, A. G. Orpen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11526.
- ⁶¹ W. A. Herrmann, T. Weskamp, V. P. W. Bohm, *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, *48*, 1.
- ⁶² T. Weskamp, V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 12.
- ⁶³ M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- ⁶⁴ W. A. Herrmann, W. Wagner, U. N. Flessner, U. Volkhardt, H. Komber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1636.
- ⁶⁵ K. Öfele, W. A. Herrmann, D. Mihalios, M. Elison, E. Herdtweck, T. Priermeier, P. Kiprof, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *498*, 1.
- ⁶⁶ M. Poyatos, P. Uriz, J. A. Mata, C. Claver, E. Fernandez, E. Peris, *Organometallics* **2003**, *22*, 440.

- ⁶⁷ M. Bortenschlager, M. Mayr, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 233, 67.
- ⁶⁸ M. Bortenschlager, J. Schütz, D. Preysing, O. Nuyken, W. A. Herrmann, R. Weberskirch, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 6233.
- ⁶⁹ A. Neveling, G. R. Julius, S. Cronje, C. Esterhuysen, H. G. Raubenheimer, *Dalton Trans.* **2005**, 181.
- ⁷⁰ S. Dastgir, K. S. Coleman, A. R. Cowley, M. L. H. Green, *Organometallics* **2006**, 25, 300.
- ⁷¹ W. Gil, A. M. Trzeciak, J. J. Ziółkowski, *Organometallics* **2008**, 27, 4131.
- ⁷² S. Dastgir, K. S. Coleman, A. R. Cowley, M. L. H. Green, *Dalton Trans.* **2009**, 7203.
- ⁷³ A. C. Chen, L. Ren, A. Decken, C. M. Crudden, *Organometallics* **2000**, 19, 3459.
- ⁷⁴ J. M. Praetorius, C. M. Crudden, *Dalton Trans.* **2008**, 4079.
- ⁷⁵ J. M. Praetorius, M. W. Kotyk, J. D. Webb, R. Wang, C. M. Crudden, *Organometallics* **2007**, 26, 1057.
- ⁷⁶ M. S. Jeletic, M. T. Jan, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, A. S. Veige, *Dalton Trans.* **2009**, 2764.
- ⁷⁷ R. Lai, J.-C. Daran, A. Heumann, A. Z.-Benedetti, E. Rafii, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362, 4849.

CAPÍTULO 2

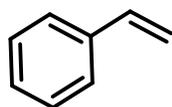
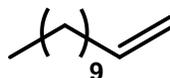
HIDROFORMILAÇÃO DE OLEFINAS

TERMINAIS COM CATALISADORES Rh/NHC

A introdução do grupo formilo em diferentes tipos de olefinas terminais pode induzir actividades biológicas interessantes, para além de abrir um vasto leque de possibilidades de derivatização a partir deste grupo.^{1,2} O estireno, tal como já foi referido anteriormente, tem vindo a ser usado como substrato modelo em reacções de hidroformilação pois existe, actualmente, interesse na preparação de novos precursores de anti-inflamatórios não esteróides.^{3,4} Por outro lado a hidroformilação de olefinas alifáticas de cadeia alquílica longa permite, por exemplo, a síntese de α -aminoácidos que podem ser usados como surfactantes ou como sistemas de transporte de fármacos.^{5,6}

Nas reacções de hidroformilação têm sido utilizados maioritariamente complexos de ródio modificados com ligandos de fósforo.^{7,8} Contudo, na última década, surgiu uma nova classe de ligandos (NHCs) que pode ser uma boa alternativa aos ligandos de fósforo, mas que ainda carece de investigação.^{9,10}

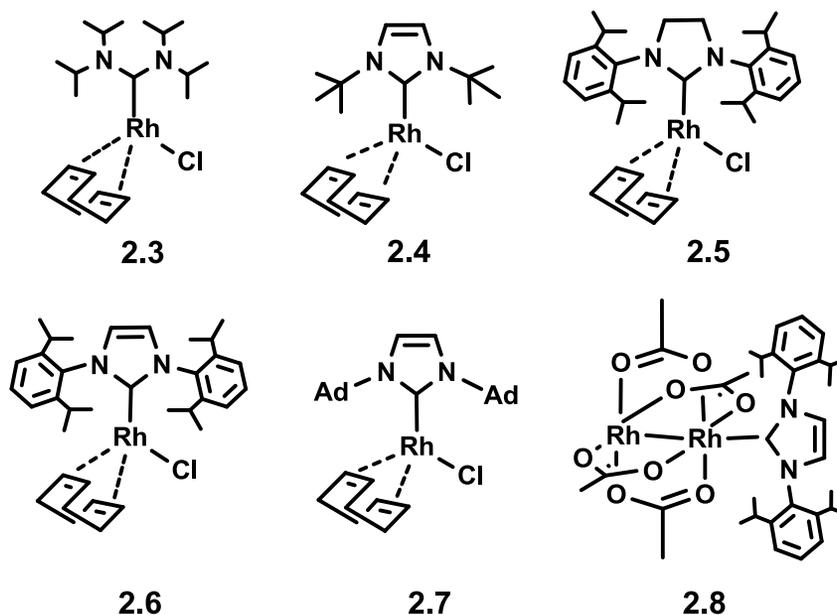
Neste capítulo, serão apresentados os resultados da aplicação de diferentes carbenos N-heterocíclicos como ligandos na reacção de hidroformilação do estireno **2.1** e do 1-dodeceno **2.2**, catalisadas por complexos ródio-NHC. Para cada sistema catalítico, e em cada substrato, iremos proceder à sua avaliação em termos de actividade, quimio- e regioselectividade.

**2.1****2.2**

2.1 HIDROFORMILAÇÃO DO ESTIRENO

Nos escassos casos descritos na literatura, a hidroformilação do estireno usando catalisadores de ródio-NHC é, em geral, realizada sob condições bastante severas ($P \geq 80$ bar).¹¹⁻¹⁶ Pressões elevadas favorecem a formação do aldeído ramificado¹⁷ pelo que a avaliação da selectividade do catalisador fica comprometida uma vez que esta passa a dever-se essencialmente às condições utilizadas. Por esta razão decidimos utilizar condições de pressão mais moderadas (40 bar) do que as utilizadas normalmente na literatura, a fim de avaliar a real capacidade destes ligandos. O estudo da reacção de hidroformilação do estireno **2.1** foi conduzido utilizando diversos complexos de ródio-NHC preparados *in situ* por adição dos diferentes carbenos, preparados previamente, ao precursor $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ dando origem

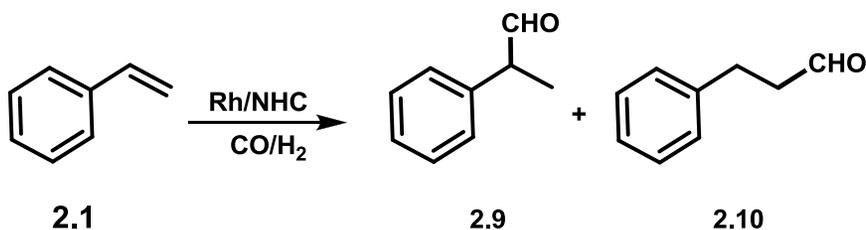
aos complexos 2.3-2.7. O complexo 2.8 foi preparado previamente partindo do complexo $[\text{Rh}(\text{OAc})_4]_2$.



Numa reacção típica de hidroformilação, o reactor é desgaseificado e o catalisador ródio-NHC é gerado *in situ* no seu interior por mistura das quantidades apropriadas de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ e de ligando. O substrato é depois introduzido *via* canula e o autoclave é pressurizado com a mistura de CO/H_2 (1:1), usando como solvente tolueno. Todas as reacções foram realizadas sob agitação à temperatura seleccionada. Ao longo do tempo, foram retiradas algumas alíquotas de forma a determinar a cinética das reacções e, após as 20h, estas foram interrompidas, por despressurização e abertura do reactor.

A hidroformilação do estireno **2.1** pode originar os aldeídos ramificado **2.9** e linear **2.10**, de acordo com o **esquema 2.1**. A identificação destes produtos foi efectuada através de GC.

Esquema 2.1



Esta reacção foi efectuada utilizando os diferentes sistemas catalíticos tendo sido avaliado o efeito da estrutura do ligando nestas reacções. Os resultados encontram-se na **tabela 2.1**.

Pela observação directa da tabela, constata-se que todos os sistemas catalíticos apresentam conversões próximas ou superiores a 90% (Entradas 1-4, **tabela 2.1**), à excepção dos que formam complexos mais impedidos, isto é o complexo que envolve o ligando 1,3-*bis*(adamantilo)imidazol-2-ilideno e o complexo diródio-NHC-acetato cuja conversão é de 27% e 63%, respectivamente (Entradas 5 e 6, **tabela 2.1**). Em todos os casos a quimiosselectividade para aldeídos obtida é de 100%. Relativamente à selectividade para o aldeído ramificado verifica-se que para todos os sistemas catalíticos cujo precursor é [Rh(cod)Cl]₂ **2.3-2.7** (Entradas 1-5, **tabela 2.1**) a relação aldeído ramificado/linear (*b:l*) é muito similar à obtida com o complexo de ródio carbonilo (Entrada 7, **tabela 2.1**), isto é, *b:l*≈80:20. Ainda assim, o complexo de ródio que conduz a uma maior

selectividade para o aldeído ramificado ($b:l=85:15$) é o que contém o ligando 1,3-*bis*(*tert*-butilo)imidazol-2-ilideno **2.4** (Entrada 2, **tabela 2.1**).

Tabela 2.1: Hidroformilação do estireno com os catalisadores Rh/NHC

Entrada	Precursor Catalítico	Conversão (%)	Aldeído ramificado (%)	$b:l$
1	2.3	99	80	80:20
2	2.4	87	85	85:15
3	2.5	99	77	77:23
4	2.6	99	81	81:19
5	2.7	27	82	81:19
6 ^a	2.8	63	61	62:38
7	[Rh(cod)Cl] ₂	94	80	80:20
8 ^a	Rh ₂ (OAc) ₄	100	55	55:45

Condições de reacção: Rh:S=1:2500; T=60°C; P=40bar; t=20h; [S]=2mol/dm³; solvente=tolueno; ^a T=80 °C

Com o intuito de estudar o efeito da estrutura do ligando na actividade dos sistemas catalíticos, procedeu-se a um estudo cinético com os complexos **2.3-2.7**. Foram recolhidas, de hora a hora, alíquotas durante as

quatro primeiras horas de reacção que, posteriormente, foram analisadas por GC. Os resultados encontram-se representados graficamente na **figura 2.1**.

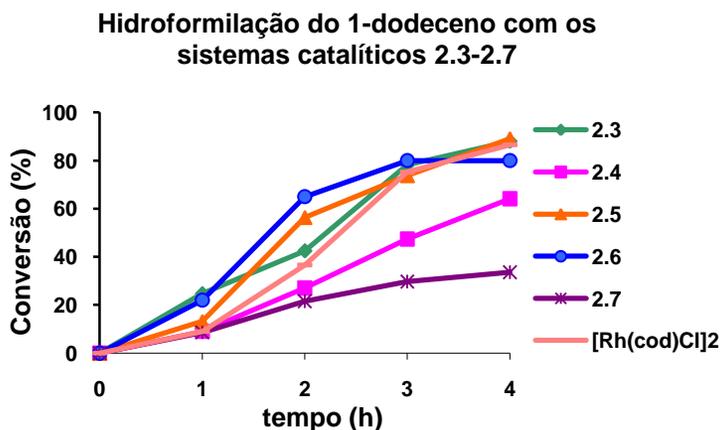


Figura 2.1: Estudo cinético da hidroformilação do estireno com os sistemas Rh/NHC **2.3-2.7**

A análise das quatro primeiras horas de reacção dos complexos **2.3-2.7** permite verificar que a introdução dos ligandos diminui a actividade de todos os sistemas catalíticos em especial dos que contêm os ligandos 1,3-*bis(tert-butilo)imidazol-2-ilideno* **2.4** e 1,3-*bis(adamantilo)imidazol-2-ilideno* **2.7** dado que de entre estes cinco sistemas são os que apresentam um maior impedimento estereoquímico junto do centro metálico. O ligando **2.4**, aparentemente, é menos impedido que o ligando dos complexos **2.5** e **2.6** mas de facto o substituinte *t*-butilo no anel de imidazol causa um maior impedimento em torno do metal do que o substituinte 2,6-diisopropilfenil.

Os complexos bimetálicos, como é exemplo o complexo **2.8**, têm recebido especial atenção nos últimos anos uma vez que a sua estrutura

bimetálica permite a existência de cooperação entre os dois metais.¹⁸ Dímeros de cobalto e ródio carbonilo foram há muito descritos como precursores catalíticos viáveis para a hidroformilação. Estes sistemas possuem diversas vantagens como a capacidade de facilitar a transferência multi-electrónica, a capacidade de formação de uma fraca ligação metal-metal que pode estabilizar passos mecanísticos como a adição oxidativa ou a eliminação reductiva e, ainda, a possível formação de sistemas com diferentes tipos de metal onde as diferentes propriedades dos dois centros metálicos podem ser usadas de forma a facilitar vários passos no ciclo catalítico.¹⁹

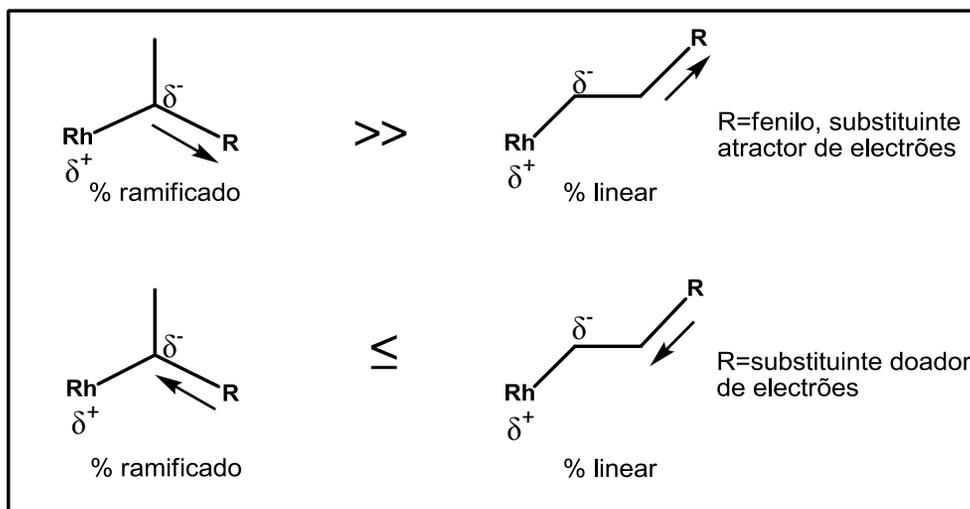
No caso do complexo $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ a ligação Rh-Rh e os quatro ligandos que estabelecem pontes entre os dois centros metálicos do complexo são responsáveis pelo controlo da electrofilicidade do catalisador. Os dois ligandos axiais são geralmente considerados como tendo um papel menos importante na catálise dado que formam ligações muito mais fracas com o centro electrofílico e, por essa razão, são facilmente substituídos.^{20,21} No entanto, tem vindo a ser demonstrado que a reactividade destes complexos pode ser modulada aumentando a densidade electrónica no átomo de ródio por simples coordenação de um ligando axial adequado. De entre todas as possibilidades, os carbenos N-heterocíclicos (NHCs) parecem ser ligandos apropriados para este propósito uma vez que são neutros, doadores de dois electrões (doadores- σ) e fracos aceitadores π .²²

A introdução do carbeno no complexo bimetálico **2.8** permitiu aumentar a regioselectividade para o aldeído ramificado (*l:b*=62:38) relativamente ao complexo bimetálico não modificado $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ (*l:b*=55:45). No entanto, a utilização deste precursor, quando comparado com os sistemas

monometálicos quer sejam modificados com carbenos ou não, favorece a formação do aldeído linear. O mecanismo deste tipo de complexos é ainda pouco conhecido, contudo Stanley propôs um mecanismo para um catalisador bimetálico de ródio modificado com fosfinas usado na reacção de hidroformilação.²³⁻²⁶ A ligação Rh-Rh e a possibilidade dos grupos CO se ligarem aos dois centros metálicos formando também eles pontes, tornam a estrutura bastante mais rígida o que maximiza o efeito estéreo do complexo favorecendo desta forma a formação do aldeído linear.

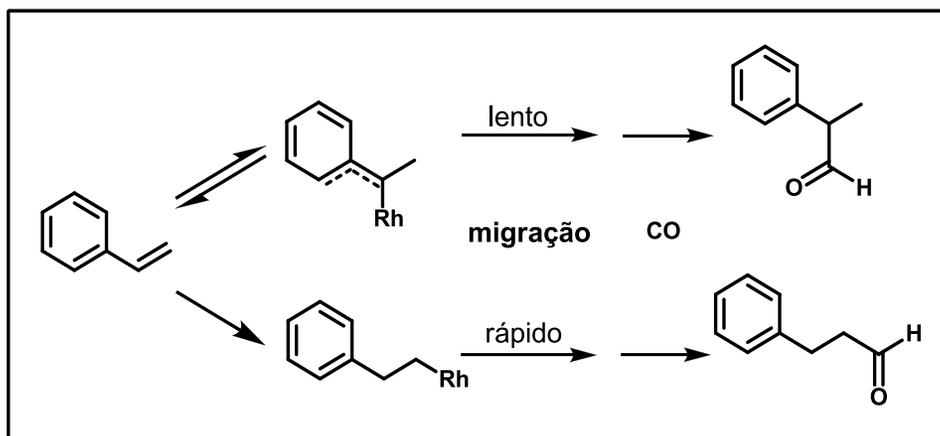
Ainda assim, com todos os sistemas catalíticos, verifica-se uma tendência para a formação maioritária do aldeído ramificado **2.9** relativamente ao aldeído linear **2.10**. Esta tendência na reacção de hidroformilação do estireno pode ser interpretada pela racionalização dos efeitos electrónicos provenientes do substrato na estabilização dos intermediários σ -alquil-ramificado ou linear.^{27,28} A ligação metal-carbono no intermediário ródio-alquilo encontra-se polarizada, localizando-se uma carga parcial negativa no átomo de carbono e uma carga parcial positiva sobre o metal. Quando o átomo de carbono se encontra ligado a um fenilo ou a outros substituintes electronegativos, a sua carga parcial negativa é estabilizada por efeito de ressonância e/ou indutivo, conduzindo à formação maioritária do isómero ramificado, **esquema 2.2**.

Esquema 2.2



A proposta mecanística da reacção de hidroformilação do estireno apresentada no **esquema 2.3**²⁸ mostra que uma pressão elevada de CO favorece o equilíbrio na formação do aldeído ramificado. Pelo contrário, elevadas temperaturas favorecem o deslocamento do equilíbrio no sentido inverso, isto é no sentido da β -eliminação, e conduzem, conseqüentemente, a formação do complexo σ -alquilação linear, que num passo cinético rápido gera o aldeído linear. No entanto, como já foi referido, este isómero é menos estabilizado por ressonância do que o ramificado e, portanto, mesmo em condições favoráveis à sua formação, a percentagem de aldeído linear não atinge valores muito elevados.

Esquema 2.3



Atendendo ao que foi exposto pode então compreender-se o elevado favorecimento para o aldeído ramificado uma vez que as condições utilizadas, ainda que bastante mais moderadas que as utilizadas na literatura, favorecem a formação do aldeído ramificado.

2.2 HIDROFORMILAÇÃO DO 1-DODECENO

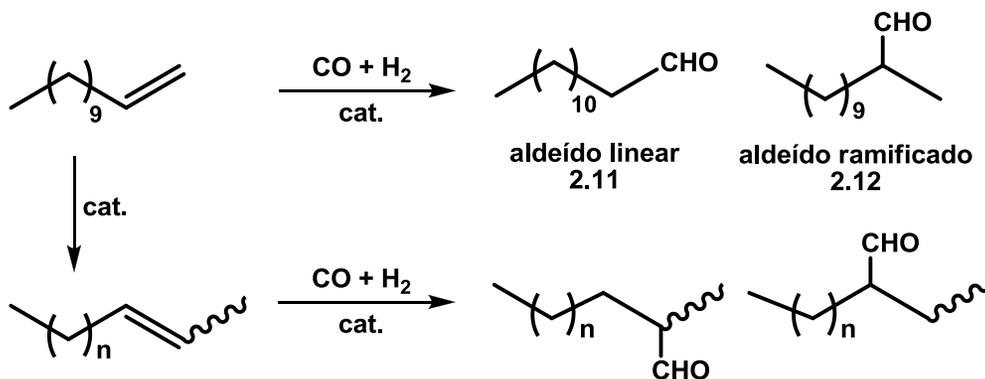
A hidroformilação de olefinas alifáticas com complexos de ródio substituídos com carbenos N-heterocíclicos é um pouco mais explorada que a hidroformilação do estireno.^{11,29,30} Contudo, na maioria dos casos são utilizados complexos onde para além dos carbenos são introduzidos também ligandos de fósforo.^{31,32} Por esta razão a avaliação da actividade e da selectividade dos NHCs fica comprometida uma vez que os resultados obtidos podem dever-se apenas ao emprego dos ligandos de fósforo. Deste modo, e de forma a esclarecer um pouco mais esta questão, nesta secção do trabalho é apresentado um estudo sistemático do efeito da estrutura dos NHCs na actividade assim como na quimio- e regioselectividade na hidroformilação do 1-dodeceno a 80°C de temperatura e a 40 bar de pressão.

À semelhança do procedimento descrito para as reacções de hidroformilação do estireno, o catalisador ródio-NHC é gerado *in situ* no interior do reactor por mistura das quantidades apropriadas de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ e dos diversos carbenos, preparados previamente, dando origem aos complexos **2.3-2.7**. O complexo **2.8** foi preparado previamente partindo do complexo $[\text{Rh}(\text{OAc})_4]_2$. O substrato é depois introduzido *via* canula e o autoclave é pressurizado com a mistura de CO/H_2 (1:1), usando como solvente tolueno. Todas as reacções foram realizadas sob agitação à temperatura seleccionada. A evolução das reacções foi controlada por cromatografia gasosa.

Ao contrário da reacção do estireno que, em geral, só origina dois produtos, os aldeídos linear e ramificado, no caso das olefinas alifáticas para além destes dois aldeídos obtêm-se muitas vezes alcenos internos resultantes

da isomerização da olefina e aldeídos internos resultantes da hidroformilação das olefinas internas.

Esquema 2.4



A modelação quer da quimio- quer da regioselectividade de forma a obter-se maioritariamente o aldeído linear **2.11** é portanto um aspecto essencial neste tipo de olefinas. Em olefinas alquílicas terminais existe uma maior tendência para a formação do aldeído linear, mas a percentagem deste regioisómero depende das condições de reacção,³³ nomeadamente pressão e temperatura, e também da estrutura do ligando.

Os resultados da reacção de hidroformilação do 1-dodeceno com os diferentes sistemas catalíticos **2.3-2.8** encontram-se sumariados na **tabela 2.2**.

Tabela 2.2: Hidroformilação do 1-dodeceno com catalisadores Rh-NHC

Entrada	Precursor Catalítico	t (h)	Conv. ^a (%)	Ald. ^b (%)	Aldeído linear (%)	Isom. ^c (%)	l/b ^d
1	2.3	4	67	59	31	41	0.8
2		20	88	90	27	10	0.4
3	2.4	4	64	27	47	73	2.8
4		20	75	70	38	30	1
5	2.5	4	89	18	61	82	2.2
6		20	99	56	35	44	0.5
7	2.6	4	72	69	29	31	0.7
8		20	95	97	27	3	0.4
9	2.7	4	34	28	24	72	2.7
10		20	90	44	63	56	2.3
11	2.8	4	47	40	35	60	2.8
12		20	89	53	61	47	2.3
13	[Rh(cod)Cl] ₂	4	87	36	60	64	2.5
14		20	99	87	31	13	0.4
15	Rh ₂ (OAc) ₄	4	71	56	48	44	0.9
16		20	87	92	32	8.4	0.5

^a Conversão; ^b Aldeídos; ^c Isómeros; ^d l/b=aldeído linear/total de aldeídos ramificados

Condições de reacção: Rh:S=1:5000; T=80°C; P=40bar; [S]=3mol/dm³; solvente=tolueno

Observando a **tabela 2.2**, constata-se que todos os sistemas catalíticos Rh-NHC, à excepção do complexo com o ligando 1,3-*bis*(*tert*-butilo)imidazol-2-ilideno **2.4** (Entrada 4, **tabela 2.2**), apresentam conversões próximas ou superiores a 90% após 20h de reacção (Entradas 2, 6, 8, 10 e 12, **tabela 2.2**), destacando-se os complexos com os ligandos 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazol-2-ilideno **2.5** (Entrada 6, **tabela 2.2**) e 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno **2.6** (Entrada 8, **tabela 2.2**) com conversões de 99% e 95%, respectivamente. Comparando a conversão, às 20h, dos complexos Rh-NHC com os respectivos catalisadores de ródio não modificados (Entradas 14 e 16, **tabela 2.2**) observa-se, em geral, uma ligeira diminuição na conversão, o que nos permite concluir que a introdução de NHCs nos complexos de ródio leva a uma diminuição da sua actividade devido ao maior impedimento estereoquímico junto do centro metálico.

A recolha de alíquotas durante as reacções de hidroformilação com os diferentes sistemas catalíticos permitiu estudar o efeito da estrutura do ligando durante as quatro primeiras horas e compará-lo com o comportamento do catalisador de ródio não modificado. Os resultados encontram-se representados graficamente, **figuras 2.2 e 2.3**.

A análise das primeiras horas de reacção permite verificar que os complexos que contém os ligandos 1,3-*bis*(*tert*-butilo)imidazol-2-ilideno **2.4** e 1,3-*bis*(adamantil)imidazol-2-ilideno **2.7** são menos activos que o complexo de ródio carbonilo, o que é especialmente notório no caso do complexo **2.7** devido ao elevado impedimento estéreo à volta do metal criado pelos grupos volumosos que substituem o imidazol. Os restantes

catalisadores **2.3**, **2.5** e **2.6** apresentam valores de conversão, para estes tempos de reacção, próximos dos do catalisador de ródio não modificado.

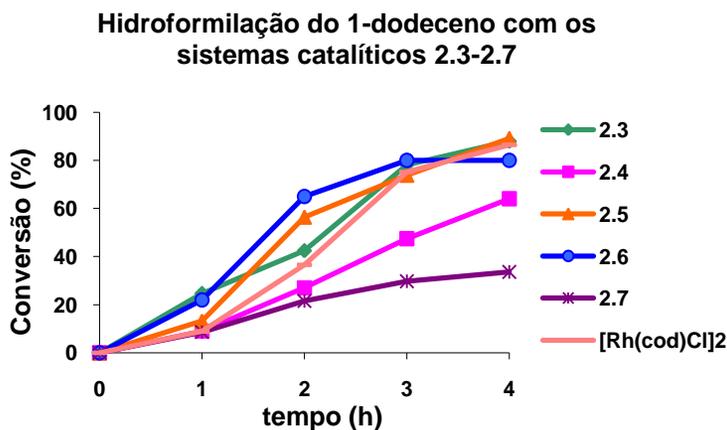


Figura 2.2: Estudo cinético da hidroformilação do 1-dodeceno com os sistemas Rh/NHC **2.3-2.7**

No caso do complexo **2.8**, quando comparado com o seu respectivo catalisador de ródio não modificado, **figura 2.3**, verifica-se que este é menos activo, até às três primeiras horas, mas que a partir daí a sua actividade melhora relativamente à do precursor.

Relativamente à quimiosselectividade para aldeídos observa-se através da **tabela 2.2** que, às 20h, os complexos catalíticos com os quais se obtém maior percentagem de aldeídos são os que envolvem os ligandos *bis*(diisopropilamino)-2-ilideno **2.3** (Entrada 2, **tabela 2.2**) e 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno **2.6** (Entrada 8, **tabela 2.2**), com valores de 90% e 97% de aldeídos, respectivamente. Os complexos com estes ligandos são também os mais activos na hidroformilação de olefinas

internas e, conseqüentemente, a percentagem de isómeros obtida é bastante mais baixa do que para os restantes complexos.

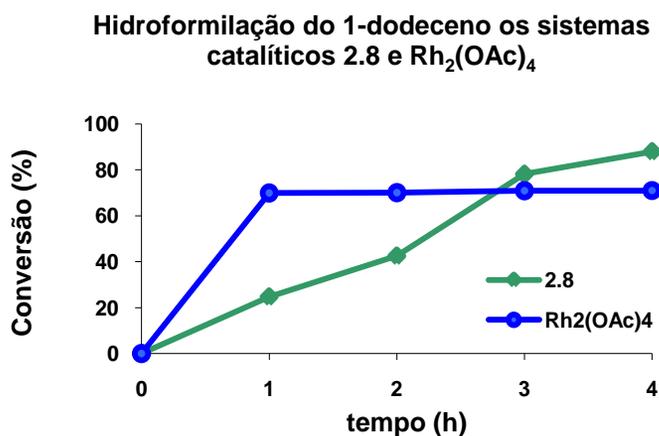


Figura 2.3: Estudo cinético da hidroformilação do 1-dodeceno com os sistemas Rh/NHC **2.8**

No que diz respeito à regioselectividade constata-se que os complexos com os quais se obtêm melhores razões *l/b* (*l/b*=2.3) são os que envolvem o ligando 1,3-*bis*(adamantil)imidazol-2-ilideno **2.7** (Entrada 10, **tabela 2.2**) e o complexo diródio-NHC-acetato **2.8** (Entrada 12, **tabela 2.2**). A formação preferencial do aldeído linear **2.11**, nas reacções catalisadas por estes dois complexos, pode ser atribuída mais uma vez ao maior impedimento estérico em torno do metal. Por outro lado, os sistemas catalíticos que apresentam razões *l/b* mais baixas são aqueles que se apresentam mais activos na hidroformilação de olefinas internas. Exemplo disto, é o complexo **2.3** (Entradas 1 e 2, **tabela 2.2**) que apresenta uma baixa selectividade para a aldeído linear uma vez que a sua estrutura acíclica não cria significativo impedimento estérico em torno do metal permitindo a

hidroformilação de duplas ligações internas. Por este motivo, a razão l/b deste complexo é semelhante à obtida com o catalisador de ródio carbonilo (Entradas 13 e 14, **tabela 2.2**). Seria de esperar que o complexo **2.4** se mostrasse menos selectivo do que os complexos **2.5** e **2.6** cujos substituintes nas posições 1 e 3 do imidazol são bastante mais volumosos, contudo o substituinte *t*-butilo provoca um maior impedimento estérico junto do metal do que grupos derivados do fenilo o que leva a que este ligando apresente selectividade moderada para o aldeído linear. Este efeito já tinha sido observado por Bortenschlager *et al.*³⁰ com os substituintes *iso*-propilo e mesitilo nas posições 1 e 3 do anel. A comparação entre os complexos **2.5** e **2.6** permitir-nos-ia tirar conclusões sobre a influência dos efeitos electrónicos do carbeno na selectividade uma vez que os seus substituintes são iguais. Contudo, apesar de às 4h o complexo com o anel de imidazol saturado **2.5** se mostrar mais selectivo ($l/b=2.2$) (Entrada 5, **tabela 2.2**) do que o complexo com o anel de imidazol insaturado **2.6** ($l/b=0.7$) (Entrada 7, **tabela 2.2**), às 20h a diferença na selectividade para o aldeído linear é pouco significativa (Entrada 6 e 8, **tabela 2.2**) e ambos os complexos apresentam razões l/b próximas das do catalisador de ródio não modificado. Tal como já foi referido, os sistemas **2.7** e **2.8** são os mais selectivos ($l/b=2.3$). No sistema catalítico **2.7** o grupo volumoso adamantilo não permite a hidroformilação das duplas ligações internas e, apesar de este facto conduzir a uma baixa quimiosselectividade para aldeídos uma vez que este também é activo para a isomerização formando duplas internas que depois não consegue hidroformilar, leva a que a regiosselectividade seja bastante mais elevada.

Comparando o sistema catalítico **2.8** com o complexo **2.6**, uma vez que estes sistemas são modificados com o mesmo o ligando, verifica-se que o ligando 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno tem um efeito muito mais notório no complexo bimetálico. Desta forma, podemos concluir que a selectividade do complexo di-ródio acetato deve resultar de uma sinergia criada por um lado entre a estrutura bimetálica do complexo, e que não se deve só a esta razão dado que o complexo não modificado apresenta baixa regioselectividade para o aldeído linear, e pela introdução do ligando, que como verificámos pela comparação dos complexos **2.6** e **2.8** não é a única razão uma vez que a introdução do mesmo ligando no complexo monometálico não cria o mesmo efeito.

Os cromatogramas da reacção de hidroformilação do 1-dodeceno com os sistemas catalíticos **2.3** e **2.7**, **figura 2.4** e **2.5**, evidenciam a questão da actividade dos complexos na hidroformilação de duplas internas e a sua relação com a selectividade. A **figura 2.4** apresenta um sinal com um tempo de retenção de 8.7 minutos que corresponde ao aldeído linear **2.11** e um sinal com um tempo de retenção 8.3 minutos correspondente ao aldeído ramificado **2.12**. Para além destes sinais existem mais quatro picos que correspondem a aldeídos internos com tempos de retenção que variam entre 7.8-8.1 minutos resultantes da hidroformilação de olefinas internas. Neste caso, uma vez que o sistema catalítico **2.3** foi capaz de hidroformilar duplas internas a quimiosselectividade para aldeídos é bastante elevada pois todas as olefinas foram transformadas em aldeídos contudo a razão *l/b* é baixa devido à quantidade de aldeído ramificado **2.12** e aldeídos internos formados.

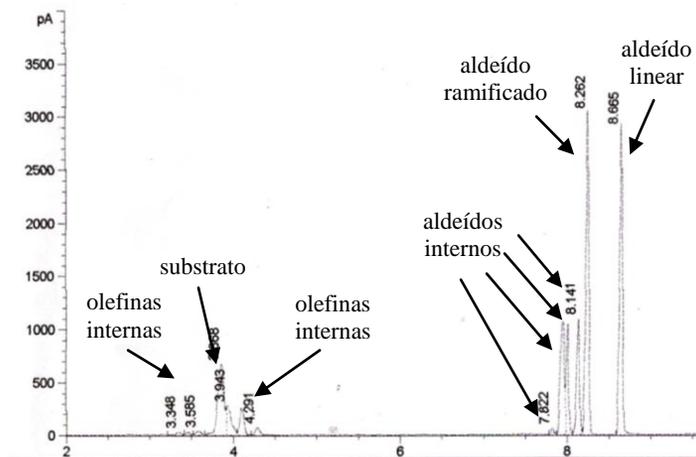


Figura 2.4: Cromatograma da mistura de reaccional com o sistema catalítico 2.3 após 20h

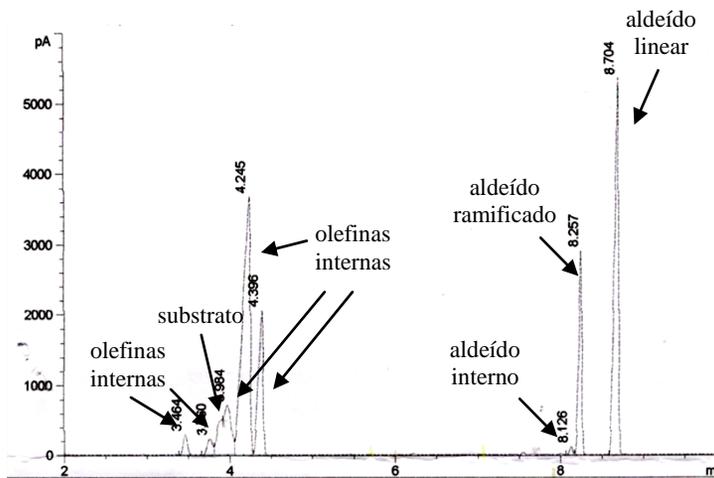


Figura 2.5: Cromatograma da mistura de reaccional com o sistema catalítico 2.7 às 20h

Por outro lado, o sistema catalítico **2.7**, **figura 2.5**, praticamente não forma aldeídos internos o que leva a que a razão l/b seja bastante mais elevada, porém este complexo tem uma quimiosselectividade bastante mais baixa que o anterior dado que é activo para a isomerização mas depois é incapaz de hidroformilar as duplas internas.

Deve também ser referido que, em todos os casos, a selectividade para a formação do aldeído linear é sempre mais elevada após 4 horas do que após 20 horas, como mostra a **figura 2.6**.

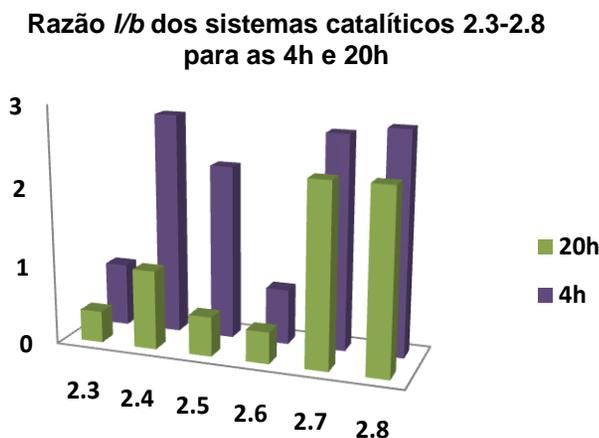


Figura 2.6: Razão l/b para os sistemas catalíticos 2.3- 2.7 às 4h e 20h

Nos complexos mais selectivos **2.7** e **2.8** a diferença na razão l/b é pouco significativa uma vez que estes só conseguem hidroformilar olefinas terminais. Contudo, nos complexos capazes de hidroformilar olefinas internas esta diferença é bastante notória, pois inicialmente estes hidroformilam maioritariamente as olefinas terminais porém quando estas se

esgotam começam a hidroformilar as olefinas internas o que faz diminuir drasticamente a razão l/b .

2.3 CONCLUSÃO

Actualmente existe um enorme interesse na procura de sistemas catalíticos para a reacção de hidroformilação que sejam menos dispendioso, mais eficientes e mais amigos do ambiente. Estas melhorias podem ser alcançadas através do desenvolvimento de novos catalisadores mais estáveis, activos e selectivos e/ou através de uma efectiva recuperação do catalisador.

No trabalho apresentado neste capítulo desenvolveram-se estudos conducentes à aplicação de novos ligandos (NHCs) na reacção de hidroformilação. Na hidroformilação do estireno verificou-se que a introdução destes ligandos, sob condições moderadas, não induz melhorias significativas quer na actividade quer na selectividade dos complexos quando comparados com o catalisador de ródio não modificado. Ainda assim o complexo de ródio que conduziu a uma maior selectividade para o aldeído ramificado ($b:l=85:15$) foi o que continha o ligando 1,3-*bis*(*tert*-butilo)imidazol-2-ilideno **2.4**. O complexo bimetálico não modificado apresentou uma maior tendência para a formação do aldeído linear quando comparado com os complexos monometálicos. A introdução do carbeno neste complexo permitiu aumentar a sua selectividade para o aldeído ramificado, porém este continuou a apresentar uma relação $b:l$ ($b:l=62:38$) inferior aos complexos monometálicos.

No que diz respeito à hidroformilação do 1-dodeceno concluímos que os carbenos pouco impedidos conduzem a conversões e selectividades semelhantes às obtidas com os catalisadores de ródio carbonilo. Por outro lado, observou-se que os complexos estereoquimicamente mais impedidos permitem obter selectividades razoáveis para o aldeído linear. Os complexos com os quais foi possível obter melhores razões l/b ($l/b=2.3$) é o que envolve o ligando 1,3-*bis*(adamantil)imidazol-2-ilideno **2.7** e o complexo diródio-NHC-acetato **2.8**. Contudo o aumento da selectividade para o aldeído linear leva a uma perda na quimiosselectividade para aldeídos.

Apesar dos importantes progressos feitos por Stanley na elucidação do mecanismo de hidroformilação de sistemas catalíticos com complexos de diródio, o mecanismo bimetálico ainda não está totalmente compreendido. Desta forma, os promissores resultados obtidos com este complexo carecem de mais estudos de forma a conseguirmos perceber quais as espécies catalíticas envolvidas no processo.

Assim podemos concluir que a aplicação de complexos Rh-NHC nas reacções de hidroformilação é um assunto possui uma boa margem de desenvolvimento. Há ainda um longo caminho a percorrer de forma a promover e a melhorar a capacidade destes ligandos na reacção de hidroformilação, para que estes possam ser usados em condições de reacção mais moderadas o que significa um método mais “verde” para o desenvolvimento da química sustentável.

2.4 REFERÊNCIAS

- ¹ M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *104*, 17.
- ² L. L. Wang, R. W. Guo, Y. M. Li, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3198.
- ³ M. Kita, N. Ohishi, K. Washida, M. Kondo, T. Koyama, D. Uemura, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5253.
- ⁴ Y. Noskov, E. S. Petrov, *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 1839.
- ⁵ P. Clapés, R. M. Infante, *Biocat. Biotransform.* **2002**, *20*, 215.
- ⁶ R. Pignatello, V. Pautò, S. Salmaso, S. Bersani, V. Pistarà, V. Kepe, J. R. Barrio, G. Puglisi, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 349.
- ⁷ P. E. Goudriaan, P. W. N. M. van Leeuwen, M. N. Birkholz, J. N. H. Reek, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *19*, 2939.
- ⁸ A. F. Peixoto, D. S. de Melo, T. F. Fernandes, Y. Fonseca, E. V. Gusevskaya, A. M. S. Silva, R. R. Contreras, M. Reyes, A. Usubillaga, E. N. dos Santos, M. M. Pereira, J. C. Bayón, *Appl. Catal., A* **2008**, *340*, 212.
- ⁹ F. Glorius (Eds), *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis, Topics in Organometallic Chemistry – Topics in Organometallic Chemistry*, 21, Berlin, **2007**.
- ¹⁰ S. P. Nolan (Eds), *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- ¹¹ M. Poyatos, P. Uriz, J. A. Mata, C. Claver, E. Fernandez, E. Peris, *Organometallics* **2003**, *22*, 440.
- ¹² A. C. Chen, L. Ren, A. Decken, C. M. Crudden, *Organometallics* **2000**, *19*, 3459.

- ¹³ J. M. Praetorius, C. M. Crudden, *Dalton Trans.* **2008**, 4079.
- ¹⁴ J. M. Praetorius, M. W. Kotyk, J. D. Webb, R. Wang, C. M. Crudden, *Organometallics* **2007**, *26*, 1057.
- ¹⁵ M. S. Jeletic, M. T. Jan, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, A. S. Veige, *Dalton Trans.* **2009**, 2764.
- ¹⁶ R. Lai, J.-C. Daran, A. Heumann, A. Z.-Benedetti, E. Rafii, *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 4849.
- ¹⁷ R. Lazzaroni, A. Raffaelli, R. Settambollo, S. Bertozzi, G. Vitulli, *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, 1.
- ¹⁸ J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M van Leeuwen, *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, (ed. P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2000**, cap. 10, 253-256.
- ¹⁹ J. L. Carter, G. B. McVicker, W. Weissman, W. S. Kmak, J. H. Sinfelt, *Appl. Catal.* **1982**, *3*, 327.
- ²⁰ (a) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley-Interscience, New York, **1998**. (b) Y. Lou, T. P. Remarchuk, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14223. (c) F. A. Cotton, E. A. Hillard, C. A. Murillo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5658.
- ²¹ (a) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861. (b) P. M. P. Góis, C. A. M. Afonso, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3773.
- ²² (a) F. E. Hahn, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1348. (b) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.
- ²³ M. E. Broussard, B. Juma, S. G. Train, W.-J. Peng, S. A. Laneman, G. G. Stanley, *Science* **1993**, *260*, 1784.

- ²⁴ R. C. Matthews, D. K. Howell, W.-J. Peng, S. G. Train, W. D. Treleaven, G. G. Stanley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2253.
- ²⁵ D. A. Aubry, N. N. Bridges, K. Ezell, G. G. Stanley, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11180.
- ²⁶ G. G. Stanley, In *Multimetallc Catalysts in Organic Synthesis*, M. Shibasaki, Y. Yamamoto (eds), Wiley-VCH Weinheim, Germany, **2004**, cap. 10, 225-248.
- ²⁷ R. Lazzaroni, R. Settambollo, M. Mariani, A. Caiazzo, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *592*, 69.
- ²⁸ R. Lazzaroni, R. Settambollo, A. Caiazzo, *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, (ed. P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2000**, cap. 2, 15-31.
- ²⁹ M. Bortenschlager, M. Mayr, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *233*, 67.
- ³⁰ M. Bortenschlager, J. Schütz, D. Preysing, O. Nuyken, W. Herrmann, R. Weberskirch, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6233.
- ³¹ A. Neveling, G. R. Julius, S. Cronje, C. Esterhuysen, H. G. Raubenheimer, *Dalton Trans.* **2005**, 181.
- ³² W. Gil, A. M. Trzeciak, J. J. Ziółkowski, *Organometallics* **2008**, *27*, 4131.
- ³³ R. Lazzaroni, P. Pertici, S. Bertozzi, G. Fabrizi, *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 75.

CAPÍTULO 3

SÍNTESE DE α -AMINOÁCIDOS LIPÍDICOS VIA REACÇÃO DE HIDROFORMILAÇÃO

A síntese de aminoácidos não naturais tem atraído especial atenção nos últimos anos^{1,2} uma vez que estes desempenham um importante papel no design e na síntese de moléculas relevantes do ponto de vista farmacológico.³⁻⁵ Por esta razão, e tal como referi anteriormente, existem diversos métodos de síntese de aminoácidos eficientes, dos quais se destaca o método de Strecker.⁶ A reacção de Strecker foi descoberta em 1850⁷ é considerada a primeira reacção multicomponente uma vez que nela se combinam três componentes, incluindo um composto com um grupo carbonilo (normalmente um aldeído), uma amina e uma fonte de cianeto de forma a produzir-se α -aminonitrilos que depois, por hidrólise, dão origem aos respectivos α -aminoácidos.⁸ Tendo em conta que para se sintetizar α -aminoácidos de cadeia alquílica longa é necessário partir de aldeídos lipídicos e estes muitas vezes não existem comercialmente ou são extremamente dispendiosos, é necessário proceder à sua síntese. Um dos métodos de síntese de aldeídos mais usados na actualidade consiste na hidroformilação de olefinas catalisada por metais de transição.^{9,10}

Neste capítulo, serão apresentados os resultados da hidroformilação de diversas olefinas de cadeia alquílica longa de forma a obter-se os respectivos aldeídos que depois serão transformados em α -aminoácidos lipídicos.

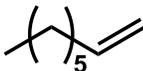
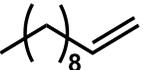
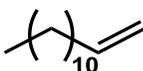
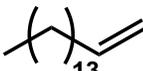
3.1 SÍNTESE DE ALDEÍDOS LIPÍDICOS

Para que se possa sintetizar α -aminoácidos lipídicos a partir dos aldeídos obtidos *via* reacção de hidroformilação é necessário maximizar a produção do aldeído linear. Na hidroformilação de olefinas alifáticas para além dos aldeídos linear e ramificado podem obter-se alcenos internos resultantes da isomerização da olefina e aldeídos internos resultantes da hidroformilação das olefinas internas.¹¹ Uma vez que os NHCs não se mostraram suficientemente quimio- nem regioselectivos para o aldeído linear e como que era bastante importante obter este aldeído com a maior percentagem possível, decidimos então usar o sistema catalítico Rh/xantphos para efectuarmos a hidroformilação das diversas olefinas de diferentes tamanhos de cadeia alquílica. A escolha deste ligando deveu-se principalmente ao facto de sabermos previamente que ele conduzia a elevadas regioselectividades para o aldeído linear neste tipo de substratos.¹² Os resultados encontram-se sumariados na **tabela 3.1**.

O sistema catalítico foi formado *in situ* adicionando ao complexo acetilacetato dicarbonilo de ródio (I) $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]$ o ligando xantphos com uma relação ródio:ligando de 1:5. Observou-se por GC que a reacção

de hidroformilação levou à formação dos aldeídos linear e ramificado e uma pequena percentagem de isómeros.

Tabela 3.1: Hidroformilação de olefinas alifáticas com catalisador Rh/xantphos

Entrada	Olefinas	Conversão (%)	Aldeídos (%)	Aldeído linear (%)
1 ^a		94	97	95 3.1
2		98	95	96 3.2
3		97	95	98 3.3
4		97	96	98 3.4

Condições de reacção: Rh:S=1:500; T=80°C; P=20bar; t=48h; solvente=tolueno; ^a t=20h

Observando a **tabela 3.1**, constata-se que para todas as olefinas estudadas o sistema catalítico Rh/xantphos permitiu obter conversões praticamente completas. Apenas pequenas quantidades de produtos de isomerização foram observadas, pelo que a quiomiosselectividade para

aldeídos foi bastante elevada. A reacção mostrou-se altamente regioselectiva para a formação do aldeído linear, com percentagens de aldeído linear sempre superiores a 95%. A elevada regioselectividade é devida ao facto de o ligando, xantphos, apresentar um “bite angle” próximo de 120° o que leva à formação preferencial de complexos *bis*-equatorial.¹³ As espécies *bis*-equatorial são bastante impedidas pelo que não possibilitam a coordenação da olefina pelo segundo átomo de carbono. Desta forma a olefina coordena quase exclusivamente através do carbono terminal o que favorece a formação do aldeído linear.

A quase exclusiva formação de aldeído linear para os vários substratos, possibilitou o seu isolamento e posterior derivatização aos α -aminoácidos.

3.1.1 SEPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

Com o intuito de separar os aldeídos lineares dos restantes componentes das diversas misturas reaccionais, estes foram sujeitos a uma cromatografia em coluna em sílica de gel usando, para cada um deles, uma mistura hexano:diclorometano (1:1) como eluente. Depois de cromatografados todos os aldeídos foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C .

Como exemplo ilustrativo, foi seleccionado o aldeído resultante da hidroformilação 1-hexadeceno, o heptadecanal.

Analisando o espectro da **figura 3.1** observa-se a ausência do pico a $\delta=4.89-4.99$ correspondentes aos prótons vinílicos da olefina e a presença do pico a $\delta=9.75$ correspondente ao próton do grupo formilo.

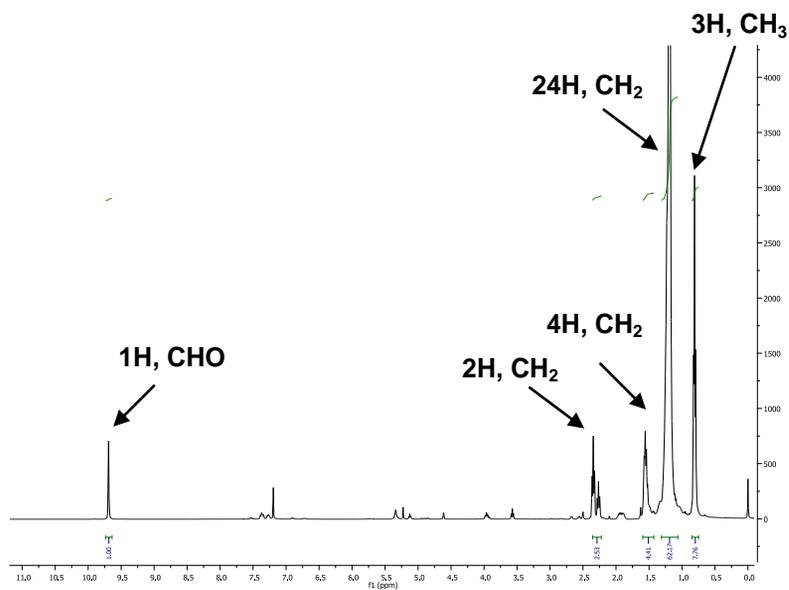


Figura 3.1: Espectro de ¹H RMN do heptadecanal

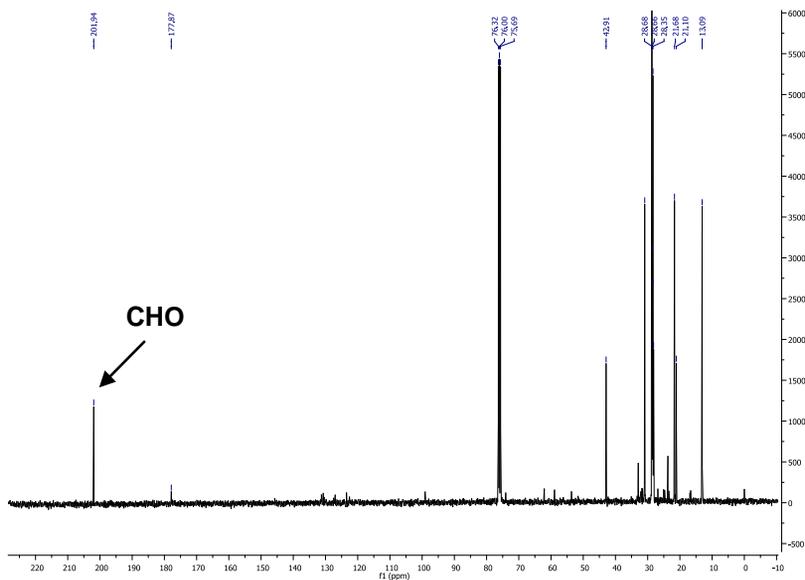


Figura 3.2: Espectro de ¹³C RMN do heptadecanal

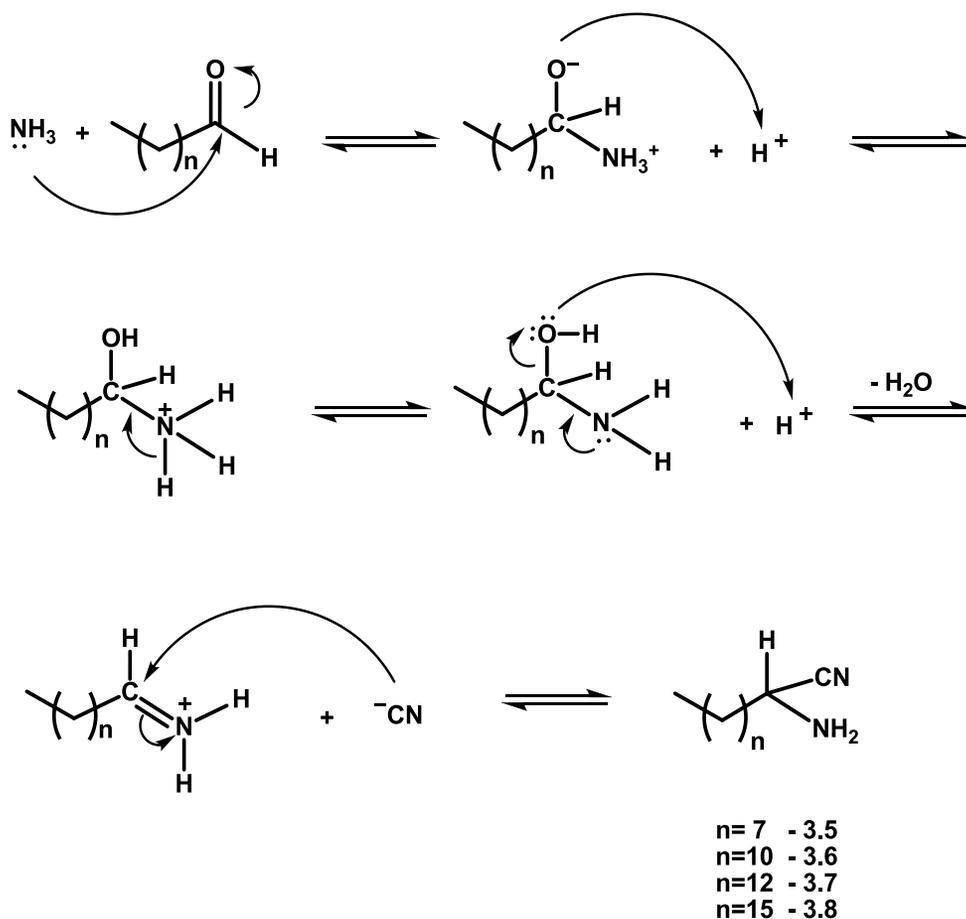
Esta informação é, também, confirmada pelo espectro de RMN ^{13}C , **figura 3.2**, uma vez que este não apresenta os picos característicos da olefina mas verifica-se a presença do pico a $\delta=201.94$ correspondente ao carbono do grupo formilo.

3.2 SÍNTESE DE AMINONITRILOS VIA REACÇÃO DE STRECKER

Sendo o objectivo central deste capítulo a síntese de α -aminoácidos e, uma vez já produzidos os aldeídos com os tamanhos de cadeia alquílica desejados, passamos agora à síntese dos diferentes α -aminonitrilos através da aplicação da reacção de Strecker.¹⁴ Numa reacção tipo Strecker adiciona-se lentamente os aldeídos, nestes casos específicos o nonanal **3.1**, o dodecanal **3.2**, o tetradecanal **3.3** ou o heptadecanal **3.4**, a uma solução de cloreto de amónia e cianeto de sódio obtendo-se os respectivos α -aminonitrilos, α -aminodecanonitrilo (n=7) **3.5**, α -aminotridecanonitrilo (n=10) **3.6**, α -aminopentadecanonitrilo (n=12) **3.7** e α -aminooctadecanonitrilo (n=15) **3.8**. Segundo o mecanismo proposto para esta reacção, gera-se *in situ* uma imina a partir da condensação do aldeído com a amina. A imina formada sofre depois um ataque nucleofílico por parte do ião cianeto dando origem aos α -aminonitrilos **3.5**, **3.6**, **3.7** e **3.8**, **esquema 3.1**.⁶ A reacção deve ocorrer em meio básico de forma a favorecer o ataque nucleófilo ao aldeído. Esta foi controlada por TLC, revelado com uma solução de KMnO_4 ou de ninidrina, e permaneceu em refluxo durante 24h à temperatura de 30°C. De notar, que os TLCs apresentavam uma única

mancha, com um tempo de retenção diferente dos compostos de partida, indicativa de que a reacção ocorreu. O α -aminodecanonitrilo e o α -aminotridecanonitrilo, que se encontravam na forma de óleo, foram obtidos com rendimentos de 91% e 83%, enquanto que o α -aminopentadecanonitrilo e o α -aminooctadecanonitrilo que se encontravam na forma de cristais brancos foram obtidos com um rendimento de 85% e 87%, respectivamente.

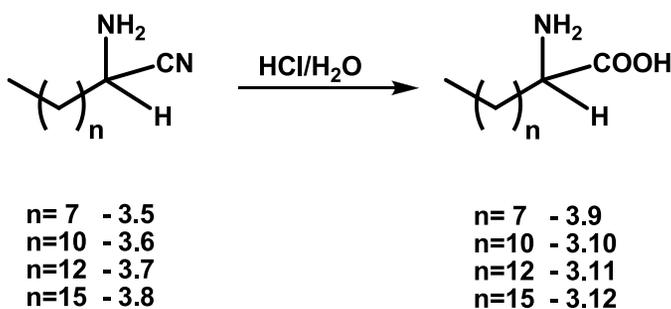
Esquema 3.1:



3.3 SÍNTESE DE AMINOÁCIDOS

Os aminoácidos **3.9**, **3.10**, **3.11** e **3.12** foram obtidos por hidrólise dos correspondentes aminonitrilos **3.5**, **3.6**, **3.7** e **3.8**, **esquema 3.2**. Esta reacção é feita por simples adição de ácido clorídrico aos aminonitrilos no estado sólido.

Esquema 3.2:



A reacção foi controlada por TLC, usando como método de revelação a ninidrina, tendo esta permanecido sob agitação à temperatura ambiente durante 4h, até completa hidrólise.

O ácido α -aminodecanóico (n=7) **3.9**, o ácido α -aminotridecanóico (n=10) **3.10**, o ácido α -aminopentadecanóico (n=12) **3.11** e o ácido α -aminooctadecanóico (n=15) **3.12** apresentavam-se sob a forma de cristais brancos e foram obtidos com um rendimento de 63%, 73%, 92% e 77%, respectivamente.

3.4 SEPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

Sendo um dos principais objectivos deste capítulo a síntese de compostos com potencial actividade biológica e que podem ser usados para modelar a permeabilidade de fármacos, os estudos prosseguiram no sentido de promover o isolamento e a caracterização final dos produtos.

As misturas reaccionais da síntese dos aminonitrilos e dos aminoácidos bem como os produtos isolados foram analisadas por RMN ^1H e ^{13}C e, também, por espectroscopia de massa. Por questões de simplificação apresentam-se neste trabalho apenas os espectros referentes a todas as etapas da síntese do ácido α -aminotridecanóico **3.10**. Os restantes produtos encontram-se caracterizados na secção experimental.

A mistura reaccional da síntese do α -aminotridecanonitrilo **3.6** foi directamente caracterizada por RMN ^1H e ^{13}C , **figuras 3.3 e 3.4**.

Na **figura 3.3** a ausência do pico a $\delta=9.76$ correspondente ao aldeído e a presença do pico a $\delta=4.46-4.50$ correspondente ao protão que se encontra ligado ao carbono α do aminonitrilo são indicativos de que a síntese do aminonitrilo ocorreu com êxito. Esta informação é, também, confirmada pelo espectro de RMN ^{13}C , **figura 3.4**, uma vez que este não apresenta um pico a $\delta=202.97$ correspondente ao carbono do grupo formilo e apresenta um pico a $\delta=119.80$ correspondente ao carbono do grupo nitrilo. Contudo, para além destes picos que confirmam a síntese do α -aminotridecanonitrilo, observou-se também a presença de um pico a $\delta=4.81-4.84$ e de dois pequenos picos a $\delta=3.66$ e $\delta=3.80$ no espectro de RMN ^1H . O composto a que corresponde o sinal a $\delta=4.81-4.84$ apresentava também um sinal a $\delta=101.73$ no espectro de RMN ^{13}C .

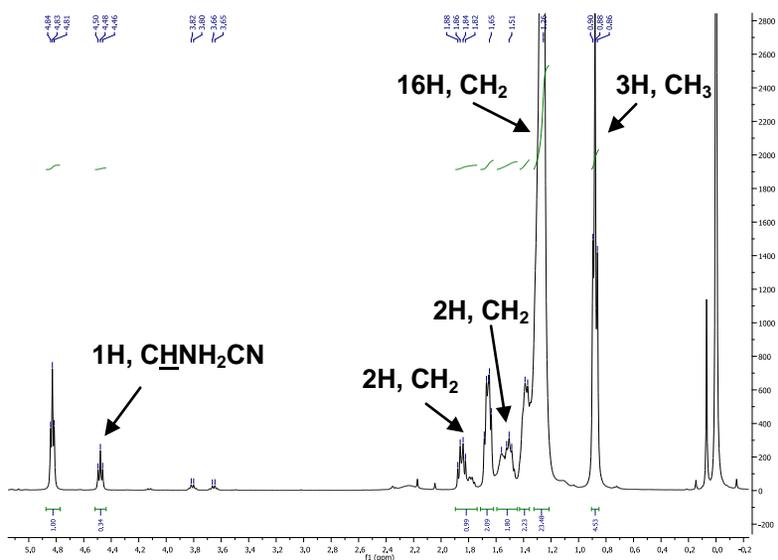


Figura 3.3: Espectro de ^1H RMN da mistura reaccional da síntese do α -aminotridecanonitrilo

No sentido de separar o aminonitrilo deste subproduto tentámos recristalizar a mistura em diclorometano e colocá-la a temperaturas mais baixas mas esta técnica mostrou-se ineficaz. A separação destes dois componentes da mistura reaccional foi de facto bastante difícil dado que o desconhecimento da estrutura do contaminante dificultava esta tarefa. Durante as diversas tentativas de separação percebemos então que o subproduto era insolúvel em metanol ao contrário do aminonitrilo e desta forma conseguimos precipitá-lo. Após o isolamento, quer o aminonitrilo quer o subproduto foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C (**figuras 3.5, 3.6, 3.7 e 3.8**).

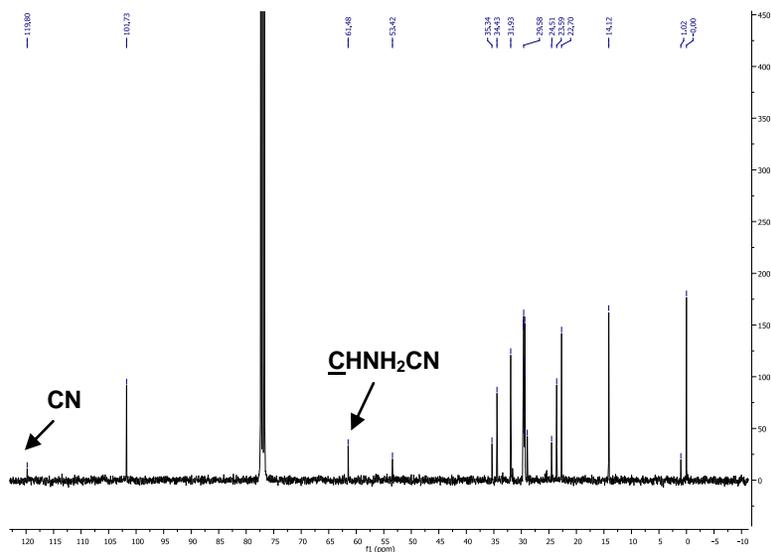


Figura 3.4: Espectro de ^{13}C RMN da mistura reaccional da síntese do α -aminotridecanonitrilo

As **figuras 3.5** e **3.6** que dizem respeito ao α -aminotridecanonitrilo mostram que, realmente, se conseguiu separar este composto do subproduto, contudo não foi possível isolá-lo dos compostos que apresentam os picos a $\delta=3.66$ e $\delta=3.80$ que pensamos corresponderem a aminonitrilos de cadeia alquílica de diferentes tamanhos, dado que no espectro de carbono os seus picos ($\delta=119.13$ e $\delta=199.32$) aparecem muito próximos do pico do carbono do grupo nitrilo do α -aminotridecanonitrilo ($\delta=120.20$). Uma vez isolado o subproduto, procedemos à sua completa caracterização através de RMN ^1H e ^{13}C e também através da espectroscopia de massa de forma a identificá-lo.

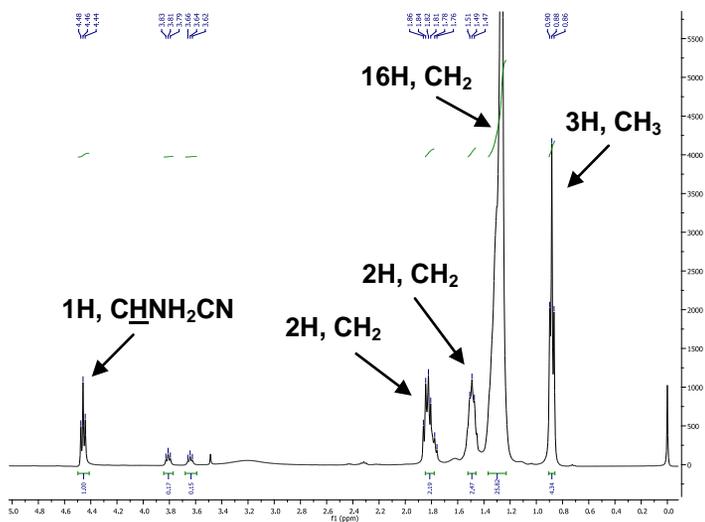


Figura 3.5: Espectro de ^1H RMN do α -aminotridecanonitrilo

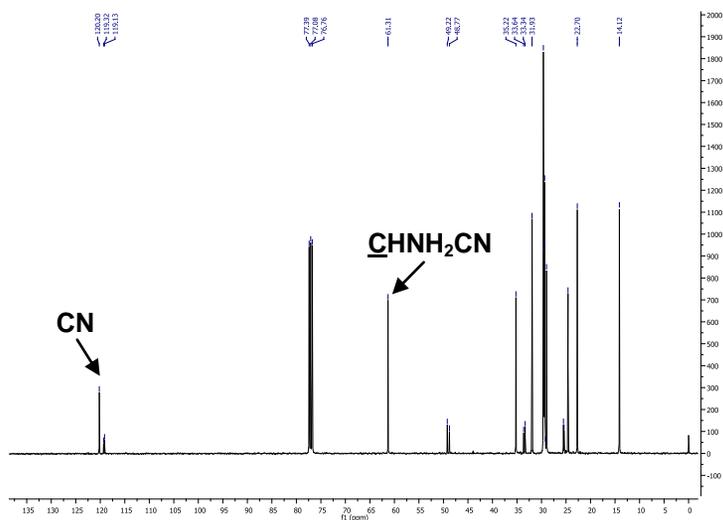


Figura 3.6: Espectro de ^{13}C RMN do α -aminotridecanonitrilo

Os seus espectros de RMN ^1H e ^{13}C , **figuras 3.7 e 3.8** respectivamente, não foram conclusivos pois como se tratava de uma espécie simétrica (mas

neste ponto ainda não sabíamos) parecia ser um composto linear que na sua estrutura continha uma cadeia alquílica.

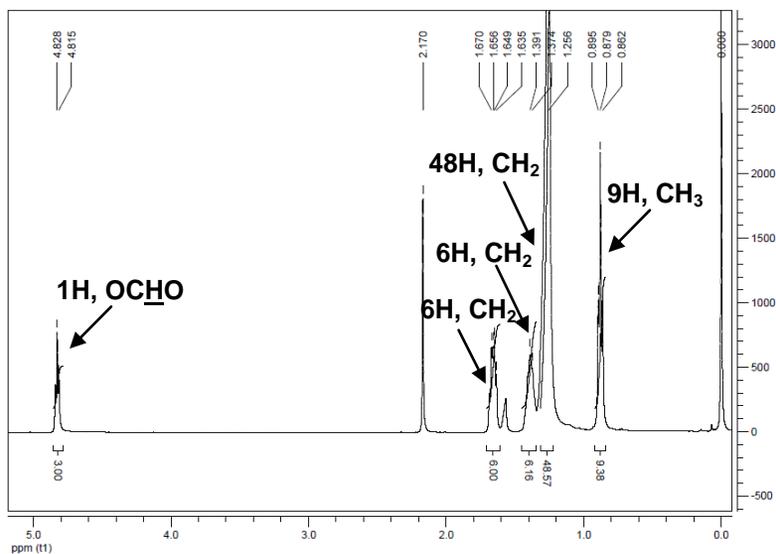


Figura 3.7: Espectro de ¹H RMN do subproduto

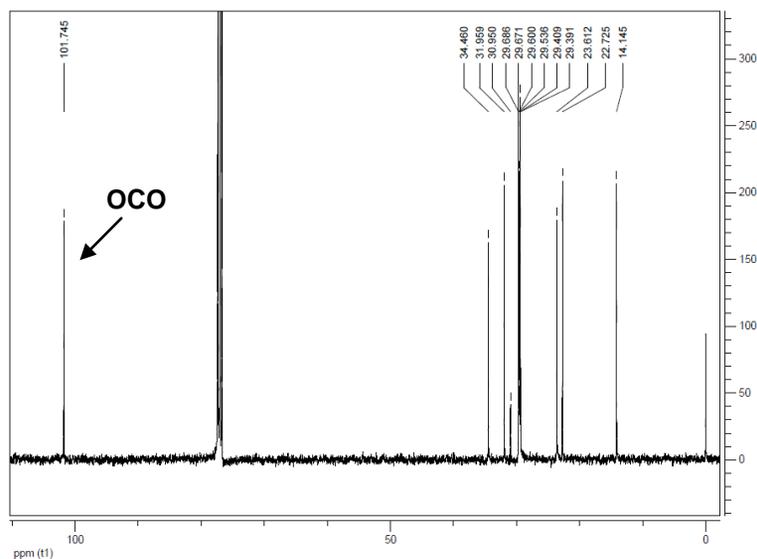
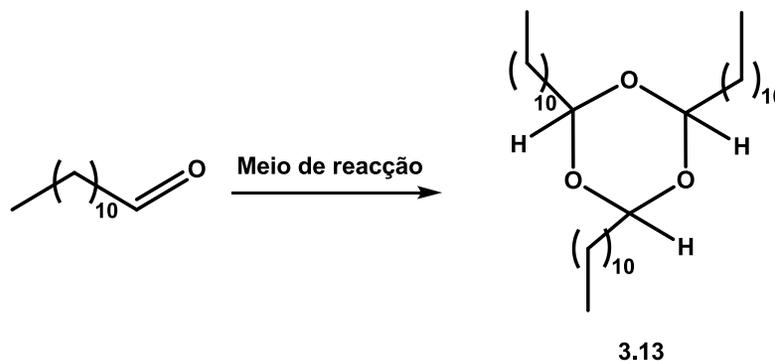


Figura 3.8: Espectro de ¹³C RMN do subproduto

Contudo, o pico a $\delta=4.81-4.84$ no espectro de RMN ^1H e, principalmente, o pico a $\delta=101.74$ no espectro RMN ^{13}C levava-nos a supor que poderia tratar-se de um álcool ou de um éter. A espectroscopia de massa foi crucial uma vez que indicou tratar-se de um composto com elevada massa molecular cujo pico maioritário correspondia à massa de 575.6 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Foi sobretudo esta técnica que nos levou a propor que o subproduto era um composto resultante da ciclotrimerização do aldeído que dava origem a um derivado do trioxano **3.13**, **esquema 3.3**.

Esquema 3.3:



Após a proposta da estrutura do subproduto recorreremos a técnicas de RMN bidimensional homonuclear COSY, HSQC e heteronuclear de acoplamento a longa distância HMBC para confirmar a nossa suposição. Todas as técnicas espectroscópicas utilizadas corroboraram a nossa hipótese. No espectro bidimensional de COSY, **figura 3.9**, podemos observar que as principais correlações deste composto são entre o próton ligado ao carbono do grupo éter e os prótons do grupo CH_2 que se encontra mais próximo do carbono do grupo éter.

Por outro lado, no espectro bidimensional de HSQC as mais importantes correlações observadas são entre os carbonos a $\delta=101.75$ (carbonos α) e os prótons a $\delta=4.83$ e também entre os carbonos a $\delta=34.46$ e os prótons a $\delta=1.66$, **figura 3.10**.

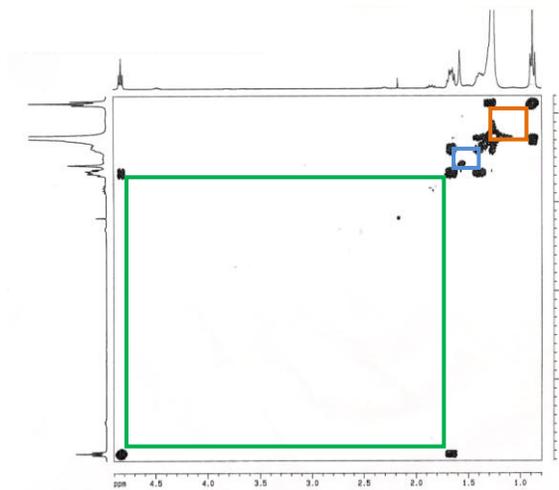


Figura 3.9: Espectro de RMN bidimensional de COSY do subproduto

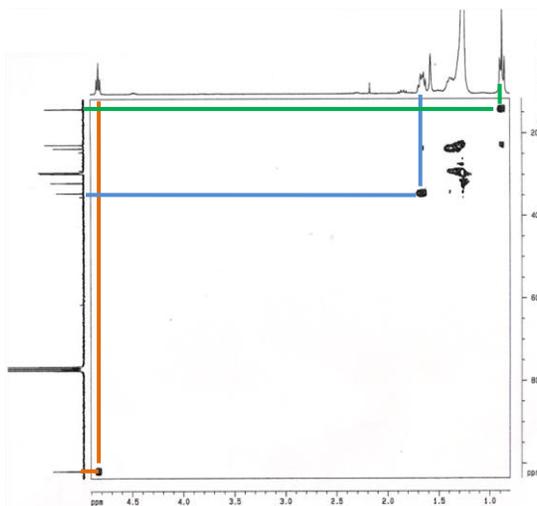


Figura 3.10: Espectro de RMN bidimensional de HSQC do subproduto

A ciclotrimerização de aldeídos está bastante documentada e esta pode ocorrer quando os aldeídos se encontram na presença de heteropoliácidos, ácidos de Lewis ou complexos metálicos, razão pela qual estes se formam durante a reacção de hidroformilação.¹⁵⁻¹⁷

Com o intuito de averiguar em que fase ou fases do processo de síntese se formavam os trioxanos e quais as condições dos diversos passos que podiam promover a sua formação realizámos ainda alguns estudos que, para além de dar resposta a estas questões, podiam esclarecer o facto de existir alguma disparidade na formação dos trioxanos. A análise dos aldeídos sintetizados *via* reacção de hidroformilação mostrava que, já nesta altura, se tinham formado trímeros contudo a sua quantidade dependia do aldeído que estava a ser produzido. Um dos aspectos que podia levar à maior formação dos trioxanos durante a reacção de hidroformilação era o facto de a reacção não ser interrompida assim que estivesse completa. Os aldeídos formados na reacção, na presença do catalisador ródio, podiam ciclotrimerizar formando o trioxano. Por esta razão, repetimos a hidroformilação do 1-dodeceno mas deixámos a reacção ficar mais tempo do que o necessário para haver conversão completa. Contudo, tal não conduziu a qualquer efeito na quantidade de trioxano formado. Por outro lado, a ciclotrimerização dos aldeídos podia ocorrer durante a síntese dos aminonitrilos. A temperatura a que a adição é feita podia ser um ponto crucial neste passo, porém a alteração deste parâmetro não levou à formação de trímero. Assim, através da análise destes resultados conseguimos perceber que a formação de trioxano ocorre durante a reacção de hidroformilação e não durante a reacção de Strecker. Todavia a maior ou menor percentagem de trímero que se forma parece depender da estrutura do aldeído.

Por último, a fracção que tinha sido separada do trímero foi hidrolisada e a mistura reaccional da síntese do ácido α -aminotridecanóico **3.10** foi submetida a análise por RMN ^1H e ^{13}C . Da análise do espectro de RMN ^1H , **figura 3.11**, verifica-se o total desaparecimento do pico a $\delta=4.44-4.48$ correspondente ao próton que se encontra ligado ao carbono α do aminonitrilo e o aparecimento do pico a $\delta=3.96-3.99$ correspondente ao próton do carbono α do aminoácido. Esta informação é, também, confirmada pelo espectro de RMN ^{13}C , **figura 3.12**, uma vez que este não apresenta um pico a $\delta=120.20$ correspondente ao carbono do grupo nitrilo e apresenta um pico a $\delta=180.68$ correspondente ao carbono do grupo carboxilo. Os picos a $\delta=3.66$ e $\delta=3.80$ atribuídos a aminonitrilos de cadeia alquílica de diferente tamanho aparentemente não reagiram dado que os seus picos permanecem inalterados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C do aminoácido final. Contudo, parece começar a aparecer um pequeno sinal junto ao pico a $\delta=180.68$ correspondente ao carbono do grupo carboxilo que pode ser indicativo que os aminonitrilos de cadeia alquílica de diferente tamanho estavam a hidrolisar embora mais lentamente.

Relativamente à síntese dos restantes aminonitrilos verificou-se que para o caso do α -aminodecanonitrilo ($n=7$) **3.5** não ocorria a formação do trímero. Por outro lado, para o α -aminopentadecanonitrilo ($n=12$) **3.7** e para o α -aminooctadecanonitrilo ($n=15$) **3.8** observou-se que, em ambos os casos, também existia formação do trímero mas a sua percentagem era bastante menor quando comparada com a percentagem formada no α -aminotridecanonitrilo ($n=10$) **3.6**. Todos os aminonitrilos foram, depois de purificados, hidrolisados aos respectivos α -aminoácidos.

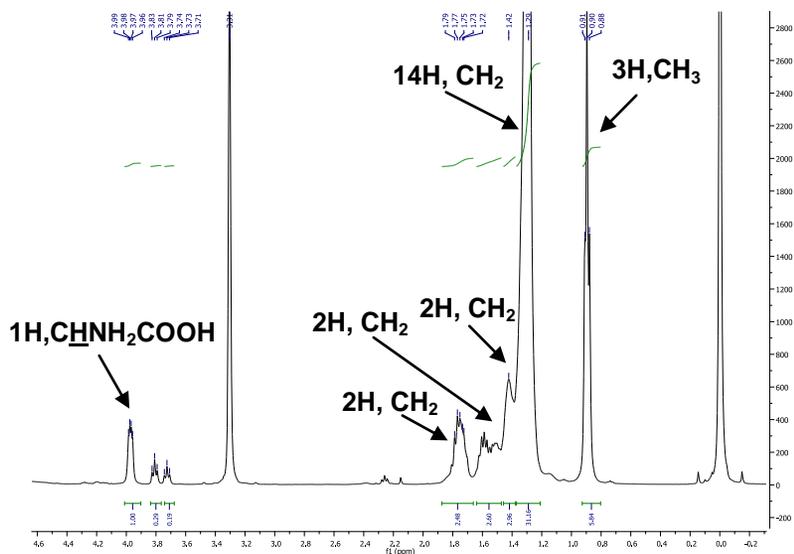


Figura 3.11: Espectro de ¹H RMN do ácido α-aminotridecanoico

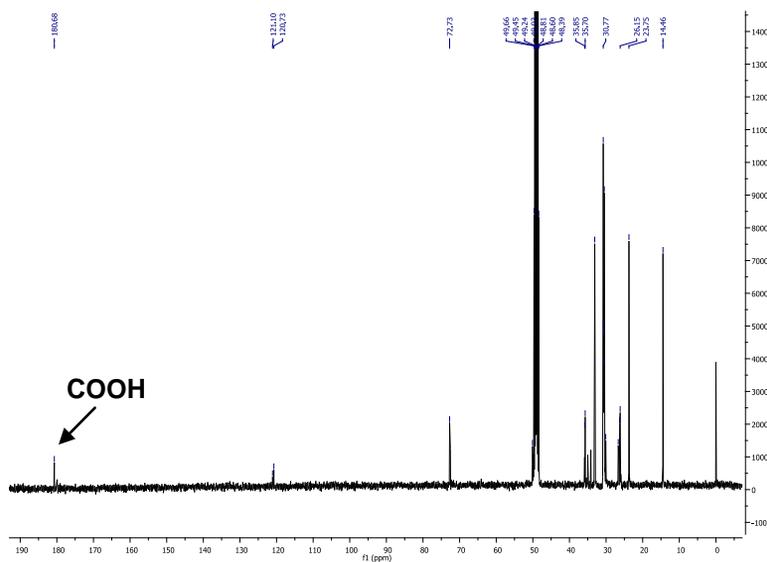
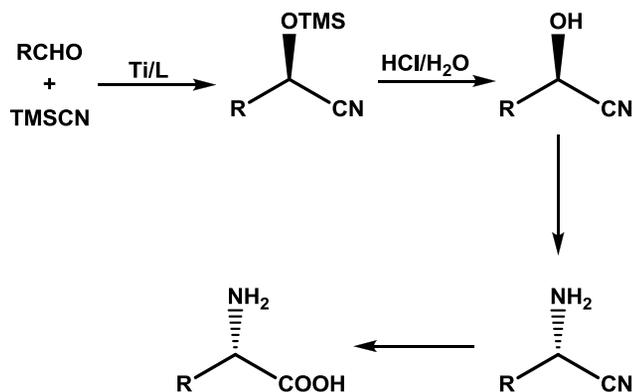


Figura 3.12: Espectro de ¹³C RMN do ácido α-aminotridecanoico

3.5 ESTUDOS PRELIMINARES DA SÍNTESE DE CIANOHIDRINAS VIA REACÇÃO ASSIMÉTRICA DE STRECKER

Até aqui foram sintetizados de forma eficiente diversos α -aminoácidos lipídicos com diferentes tamanhos de cadeia alquílica. Contudo, os produtos obtidos encontram-se na forma de racematos e está bem estabelecido que diferentes enantiómeros podem apresentar actividade biológica distinta, o que origina diferentes sabores, odores, toxicidade e, sobretudo, actividade farmacológica.¹⁸ Por esta razão a obtenção destes compostos enantiomericamente puros é importante, de forma a que se possa perceber a influência dos diferentes enantiómeros nas diversas aplicações dos aminoácidos, nomeadamente quando estes são usados para aumentar a permeabilidade de fármacos através de membranas. Uma das formas de produzir α -aminoácidos com elevado grau de pureza estereosselectiva baseia-se na aplicação da reacção assimétrica de Strecker, **esquema 3.4**.¹⁹

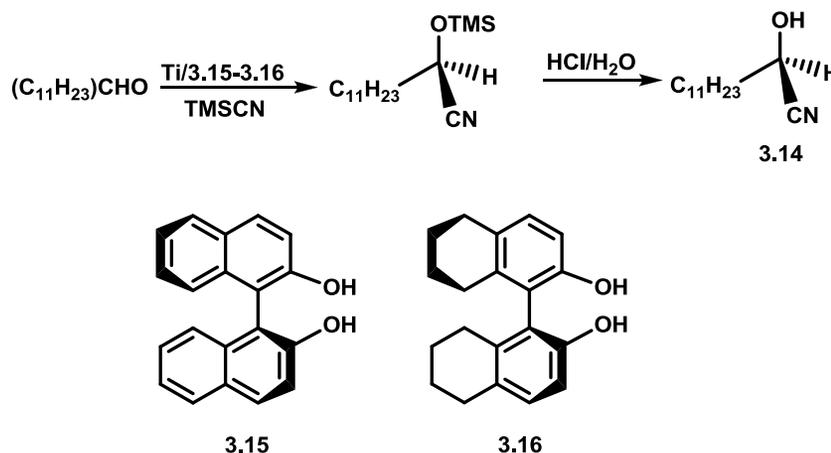
Esquema 3.4:



Para otimizar a enantiosselectividade do primeiro passo têm sido desenvolvidos muitos ligandos quirais com o intuito de se produzir cianohidrinhas enantiomericamente puras. De entre os múltiplos trabalhos publicados na literatura, os ligandos que têm permitido obter maiores *ee* na síntese de α -cianohidrinhas alquílicas através da reacção de Strecker assimétrica são os derivados do Binol.²⁰

Com base neste conhecimento e devido ao interesse em obter α -aminoácidos lipídicos quirais, os estudos prosseguiram de forma a sintetizar-se cianohidrinhas quirais utilizando complexos de titânio modificados com (*S*)-Binol **3.15** e com (*S*)-H₈-binol **3.16**, esquema 3.5.

Esquema 3.5:



Nesta reacção, o ligando é dissolvido em diclorometano seco e a esta solução adiciona-se o tetraisopropóxido de titânio [$Ti^i(OPr)_4$]. Ao fim de 30 minutos, a solução é colocada a $0^\circ C$, e o trimetilsililciano (TMSCN) é adicionado permanecendo a reacção em agitação por mais 30 minutos.

Posteriormente, procede-se à adição do dodecanal e a reacção fica em agitação, a 0°C, durante 20 horas. Durante todo o processo foram tomados os devidos cuidados para evitar a presença de água que inviabilizaria a reacção: os reagentes foram devidamente secos e a reacção foi efectuada sob atmosfera de azoto. No fim das 20 horas, adiciona-se metanol à mistura reaccional seguido HCl.

A reacção foi também realizada apenas com tetraisopropóxido de titânio, isto é na ausência de ligando, com o intuito de apurar o efeito da sua presença na reacção. Para este caso verificou-se uma conversão de 86%. Por outro lado, a introdução dos ligandos, (*S*)-Binol **3.15** e (*S*)-H₈-binol **3.16** conduziu a uma diminuição da conversão para valores de 75% e 66%, respectivamente. Este resultado pode ser justificado pelo maior impedimento estérico em torno do metal, provocado pela presença do ligando, que torna a reacção mais lenta.

A utilização destes ligandos tinha como objectivo sintetizar cianohidrinas quirais como precursores de aminoácidos enantiomericamente puros. Contudo, por questões experimentais, no período temporal deste trabalho não foi possível determinar os excessos enantioméricos de ambas as reacções embora já estejam a decorrer ensaios em HPLC munido de uma coluna quiral no sentido de apurar estes resultados. Por esta razão, não pudemos retirar conclusões relativamente ao grau de pureza enantioselectiva das cianohidrinas sintetizadas na presença destes ligandos.

3.6 CONCLUSÃO

Os α -aminoácidos lipídicos são compostos de extrema importância uma vez que para além de possuírem potencial actividade biológica, permitem também modelar a permeabilidade de fármacos que apresentem dificuldades de absorção.

Neste capítulo foi apresentada a hidroformilação regioselectiva de diferentes olefinas alquílicas terminais. Para que se obtivesse elevada selectividade para o aldeído linear optou-se pelo sistema catalítico Rh/xantphos, em vez dos sistemas catalíticos Rh/NHC utilizados anteriormente, pois sabíamos previamente que este sistema conduzia à formação quase exclusiva do aldeído linear, neste tipo de substratos. A utilização do sistema Rh/xantphos permitiu obter, para todas as olefinas estudadas, conversões praticamente completas e regioselectividades para o aldeído linear superiores a 95%. Estas elevadas percentagens de aldeído linear na hidroformilação de todos os substratos possibilitou o seu isolamento e posterior derivatização em α -aminoácidos. A aplicação da reacção racémica de Strecker ao nonanal, dodecanal, tetradecanal e heptadecanal permitiu obter o α -aminodecanonitrilo, o α -aminotridecanonitrilo, o α -aminopentadecanonitrilo e o α -aminooctadecanonitrilo com rendimentos de 91%, 83%, 85% e 87%, respectivamente. Estes α -aminonitrilos foram subsequentemente hidrolisados dando origem ao ácido α -aminodecanóico, ácido α -aminotridecanóico, ácido α -aminopentadecanóico e ao ácido α -aminooctadecanóico com rendimentos dos produtos isolados de 63%, 73%, 92% e 77%, respectivamente. O inesperado aparecimento do subproduto

constituiu um obstáculo no isolamento e purificação final dos α -aminonitrilos. O desconhecimento da estrutura do subproduto de cada aminonitrilo tornou difícil a sua separação mas, após o isolamento, foi possível proceder à sua completa caracterização através de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN bidimensional e também através de espectroscopia de massa de forma a identificá-los.

Uma vez sintetizados diferentes α -aminoácidos racémicos iniciaram-se estudos preliminares no sentido de produzir α -aminoácidos enantiomericamente puros. A aplicação da reacção assimétrica de Strecker, na adição enantiosselectiva de trimetilsililciano (TMSCN) a aldeídos aquílicos, catalisada por complexos de Ti/(*S*)-Binol e de Ti/(*S*)-H₈-Binol, permitiu obter α -cianohidrinas, precursores de α -aminoácidos, com rendimentos entre 66% e 77%. Contudo, até ao momento, não foi possível apurar os excessos enantioméricos obtidos para estas reacções.

3.7 REFERÊNCIAS

- ¹ R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539.
- ² C. Nájera, *Synlett* **2002**, *9*, 1388.
- ³ A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1244.
- ⁴ R. S. Goody, K. Alexandrov, M. Engelhard, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 399.
- ⁵ L. Wang, P. G. Schultz, *Chem. Commun.* **2002**, *1*.
- ⁶ R. J. Block, *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 501
- ⁷ A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27.
- ⁸ Y. M. Shafran, V. A. Bakulev, V. S. Mokrushin, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, *58*, 148.
- ⁹ F. Ungváry, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2087.
- ¹⁰ J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M van Leeuwen, *Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, (ed. P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2000**, cap. 10, 253-256.
- ¹¹ *Catalysis from Theory to Application: An Integrated Course*, (eds. J. L. Figueiredo, M. M. Pereira, J. Faria), Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra, **2008**, Section B, Cap. 1, 275-282.
- ¹² L. A. van der Veen, P. H. Keeven, G. C. Schoemaker, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, *Organometallics* **2000**, *19*, 872.
- ¹³ F. Ungváry, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2946.
- ¹⁴ J. Jones, *Amino Acid and Peptide Synthesis*, Oxford University Press, **1992**.
- ¹⁵ J. Masamoto, K. Hamanaka, K. Yoshida, H. Nagahara, K. Kagawa, T. Iwaisako, H. Komaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2102.

- ¹⁶ E. Elamparuthi, E. Ramesh, R. Raghunathan, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2801.
- ¹⁷ B. E. Ali, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *203*, 53.
- ¹⁸ S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1994**, *72*, 38.
- ¹⁹ J. M. Brunel, I. P. Holmes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752.
- ²⁰ N.-u. H. Khan, R. I. Kureshy, S. H. R. Abdi, S. Agrawal, R. V. Jasra, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 593.

CAPÍTULO 4

EXPERIMENTAL

Neste capítulo são descritas as principais técnicas experimentais utilizadas no decurso do trabalho, as condições de reacção dos processos catalíticos, assim como a síntese e caracterização dos novos compostos realizados.

4.1 INSTRUMENTAÇÃO

4.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram obtidos através de um espectrómetro *Buker Avance III* do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade de Coimbra, que opera a 300,13 para ^1H e a 100,61 ^{13}C . Os desvios químicos de ^1H e ^{13}C estão expressos em ppm relativamente a um padrão interno de

tetrametilsilano (TMS). Os produtos analisados foram dissolvidos em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou em metanol deuterado (CD_3OD).

4.1.2 Cromatografia Gasosa (GC)

Os cromatogramas foram obtidos através de um cromatógrafo *HP-Agilent 6890* do departamento de Química da FCTUC, equipado com um detector de ionização em chama (FID) e uma coluna capilar HP-5, não polar (5% difenil e 95% demetilpolisiloxano) com 30m de comprimento e 0,32mm de diâmetro interno. Este equipamento está ligado a um terminal informático com software indicado para a aquisição dos dados. Foi seleccionado um programa adequado para permitir a separação dos produtos das reacções.

Hidroformilação do estireno: temperatura de 100 °C durante os primeiros 10 minutos; rampa de aumento de 20 °C por minuto; temperatura final de 280 °C durante 10 minutos; temperatura do injecto 280 °C; temperatura do detector 280 °C.

Hidroformilação de olefinas alquílicas: temperatura de 150 °C durante os primeiros 5 minutos; rampa de aumento de 30 °C por minuto; temperatura de 200 °C durante 5 minutos; rampa de temperatura de 40 °C por minuto; temperatura final de 300 °C durante 5 minutos; temperatura do injecto 250 °C; temperatura do detector 300 °C.

Determinação da conversão, quimiosselectividade e regiosselectividade das reacções de hidroformilação

A determinação das percentagens de conversão, quimio- e regiosselectividade das reacções foi realizada através da análise das áreas dos picos observados nos cromatogramas, de acordo com as seguintes fórmulas:

$$\text{Conversão (\%)} = (\text{Área total dos picos} - \text{Área do substrato}) \times 100$$

$$\text{Quimiosselectividade (\%)} = \left(\frac{\text{soma da área dos picos de aldeídos}}{\text{área total dos picos} - \text{área do substrato}} \right) \times 100$$

$$\text{Regiosselectividade (\%)} = \left(\frac{\text{área do pico do aldeído maioritário}}{\text{soma da área dos picos de aldeídos}} \right) \times 100$$

4.1.3 Espectrometria de Massa (MS)

Os espectros de massa, realizados no Departamento de Química da Universidade de Aveiro, foram adquiridos com espectómetro Micromass Q-TOF 2 que contém uma fonte Z-spray, uma sonda de electrospray e uma seringa de injeção.

4.1.4 Cromatografia de adsorção em coluna e em camada fina

A evolução das reacções foi controlada por cromatografia em camada fina, placas de TLC (Merck), com 0.20 mm de espessura e sílica gel 60 e estas foram sujeitas a diferentes métodos de revelação. A revelação com ninidrina foi usada na detecção de aminonitrilos e aminoácidos por esta ser característica da função amina primária. A ninidrina é um poderoso agente oxidante que reage com α -aminonitrilos e α -aminoácidos, entre pH 4 e 8, originando um composto púrpura. Também foi usada uma solução de permanganato de potássio que oxida os compostos de forma não específica. No local onde estes se encontram o permanganato fica reduzido e descora, permitindo assim a identificação dos compostos em análise.

Os produtos das reacções foram separados por cromatografia de adsorção em coluna de sílica gel 60 usando eluentes apropriados.

4.2 REAGENTES E SOLVENTES

Os solventes usados no decorrer do trabalho foram purificados segundo descrito na literatura,¹ por simples destilação no caso do diclorometano, clorofórmio e acetato de etilo e, sempre que necessário, devidamente secos como o tolueno, n-hexano e éter dietílico.

4.3 SÍNTESE DE CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS

A síntese dos ligandos, carbenos N-heterocíclicos, foi efectuada por desprotonação dos respectivos sais de imidazol e do cloreto de N-(diisopropilamino)metileno)-N-diisopropilamónio,² que foram gentilmente cedidos pelo Doutor Pedro Góis da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Cada um dos cloretos de imidazol, cloreto de 1,3-*bis*(*tert*-butilo)imidazol (5.0×10^{-2} mmol, 10.8 mg), cloreto 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenilo)dihidroimidazol (5.0×10^{-2} mmol, 21.3 mg), cloreto 1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenilo)imidazol (5.0×10^{-2} mmol, 21.2 mg), cloreto 1,3-*bis*(adamantilo)imidazol (5.0×10^{-2} mmol, 18.6 mg) e também o cloreto de N-(diisopropilamino)metileno)-N-diisopropilamónio (5.0×10^{-2} mmol, 12.4 mg) foram colocados num Schlenk e a estes foi adicionado K^tBuO (6.0×10^{-2} mmol, 6.7 mg). Depois de se encontrarem em atmosfera inerte ambos foram dissolvidos em THF, previamente seco, e permaneceram em agitação e sob azoto a 40°C durante 15 horas. Durante este período, observou-se a mudança de cor das soluções de incolor para amarelo. Após as 15 horas de reacção, o solvente foi evaporado sob vácuo, o precipitado foi novamente dissolvido em tolueno e filtrado sob atmosfera inerte colocando celite no funil de forma a filtrar os sais formados durante a reacção.

4.4 REACÇÕES DE HIDROFORMILAÇÃO

✚ Instalação de gases no reactor

Na **figura 4.1** está representado o esquema do reactor e o sistema de gases existente no Departamento de Química da FCTUC utilizado nas reacções de hidroformilação, efectuadas no decorrer deste estágio.

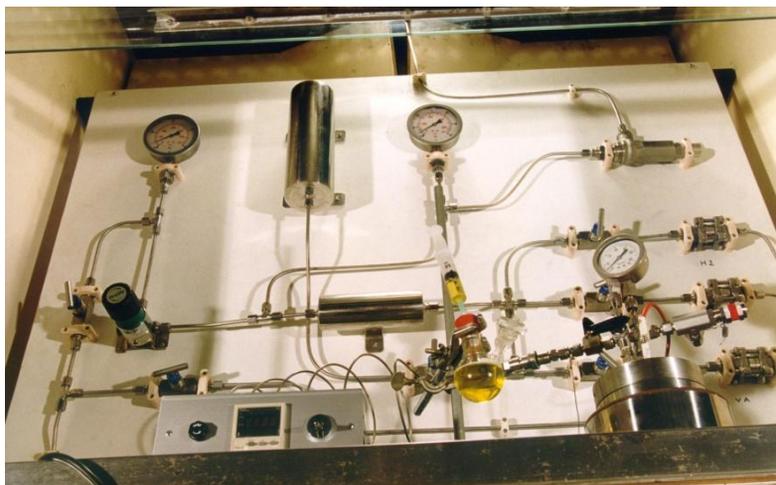


Figura 4.1: Esquema do reactor e do sistema de gases das reacções de hidroformilação

✚ Condições gerais da hidroformilação

No interior do reactor, dentro de um copo de vidro, coloca-se o ligando no estado sólido e uma barra magnética e este é fechado. Liga-se o sistema de gases ao reactor, mantendo a válvula de ligação fechada. Inicia-se a evacuação do ar, alternando o vácuo com a entrada de mistura de gases, pelo menos três vezes, ficando no final o reactor em vácuo. Com o auxílio de uma seringa, introduz-se a solução do precursor catalítico, através da ligação do reactor ao exterior. Liga-se então o sistema de aquecimento ao reactor definindo a temperatura pretendida, bem como a agitação. De seguida, abre-se a válvula de entrada da mistura de gases e, através de um manómetro, regula-se a entrada do gás até à pressão pretendida. Quando a temperatura é atingida ou depois do período de incubação entre o precursor catalítico e o ligando, o sistema é despressurizado ficando o reactor em vácuo. Com uma seringa, injecta-se a solução contendo o substrato e efectua-se, de novo, a evacuação dos gases. Abre-se novamente a válvula de entrada da mistura de gases, regulando sua entrada para a pressão pretendida, define-se novamente a temperatura e dá-se início à reacção de hidroformilação.

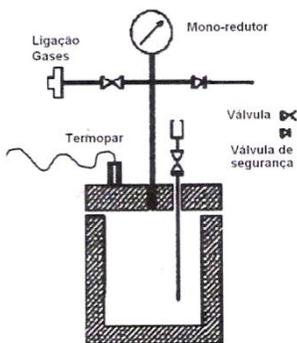


Figura 4.2: Esquema do reactor

4.4.1 Hidroformilação do estireno com NHCs

As reacções foram realizadas de acordo com o procedimento anteriormente descrito tendo apenas sido alterada a etapa de introdução dos ligandos. Uma vez que os ligandos se encontravam dissolvidos em tolueno, como se encontra descrito no ponto 4.3, o reactor é fechado apenas com o agitador magnético e as soluções de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (3.0×10^{-3} mmol, 1.5 mg) e dos diferentes carbenos são introduzidas (3.6×10^{-3} mmol) *via* seringa no reactor. Após uma hora de incubação a 80 °C e 30 bar, o reactor é despressurizado e arrefecido. De seguida é adicionado o estireno (15 mmol, 1.56 g) e tolueno até prefazer 7.5 mL. A reacção permanece sob agitação a 60 °C e 40 bar. Durante as quatro primeiras horas de reacção foram recolhidas alíquotas de hora a hora e a reacção foi interrompida às 20 horas. Os resultados com os diferentes ligandos encontram-se apresentados na tabela 2.1 do capítulo 2.

4.4.2 Hidroformilação do 1-dodeceno com NHCs

Tal como nas reacções de hidroformilação do estireno, as reacções de hidroformilação do 1-dodeceno foram realizadas de acordo com o procedimento anteriormente descrito tendo apenas sido alterada a etapa de introdução dos ligandos. As soluções de $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (3.0×10^{-3} mmol, 1.5 mg) e dos diferentes carbenos são introduzidas (3.6×10^{-3} mmol) *via* seringa no reactor. Após uma hora de incubação a 80 °C e 30 bar, o 1-dodeceno (0.03 mol, 5 g) é adicionado assim como o tolueno até prefazer 10 mL. A

reacção permanece sob agitação a 80 °C e 40 bar. Durante as quatro primeiras horas de reacção foram recolhidas alíquotas de hora a hora e a reacção foi interrompida às 20 horas. Os resultados com os diferentes ligandos encontram-se apresentados na tabela 2.2 do capítulo 2.

4.4.3 Hidroformilação de olefinas alquílicas

No reactor colocou-se 29.0 mg (0.05 mmol) do ligando xantphos. Seguindo o procedimento descrito anteriormente, adicionou-se a solução do precursor de $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (2.58 mg, 0.01 mmol) em tolueno (1 mL) e as diferentes olefinas alifáticas (5 mmol), *i.e.* 1-octeno, 1-undeceno, 1-trideceno e 1-hexadeceno. De seguida, foram adicionados 7 mL de tolueno e a reacção decorreu a $P=20$ bar e $T=80$ °C. Após 20h no caso do 1-octeno ou 48h no caso das restantes olefinas suspendeu-se a reacção. Os resultados, observados por GC, com os diferentes substratos encontram-se apresentados na tabela 3.1 do capítulo 3.

Depois de evaporado o solvente, procedeu-se à purificação dos diferentes aldeídos lineares através de cromatografia em coluna em sílica de gel usando, para cada um deles, uma mistura hexano:diclorometano (1:1) como eluente. Estes foram devidamente secos com recurso à bomba de vácuo e caracterizado através de técnicas de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C .

Nonanal (3.1)

RMN ^1H (300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.88$ (t, 3H, CH_3), 1.18-1.35 (m, 10H, CH_2), 1.57-1.65 (m, 2H, CH_2), 2.33 (q, 2H, CH_2), 9.67 (t, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 202.48$ (CHO), 43.78 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$), 31.73-14.14 (7 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

Dodecanal (3.2)

RMN ^1H (300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.88$ (t, 3H, CH_3), 1.19-1.35 (m, 16H, CH_2), 1.58-1.70 (m, 2H, CH_2), 2.42 (q, 2H, CH_2), 9.76 (t, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 202.97$ (CHO), 43.96 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$), 33.69-14.15 (10 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

Tetradecanal (3.3)

RMN ^1H (300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.88$ (t, 3H, CH_3), 1.19-1.37 (m, 20H, CH_2), 1.56-1.67 (m, 2H, CH_2), 2.39 (q, 2H, CH_2), 9.76 (t, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 202.95$ (CHO), 43.93 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$), 31.91-14.11 (12 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

Heptadecanal (3.4)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.81$ (t, 3H, CH_3), 1.18-1.39 (m, 26H, CH_2), 1.50-1.59 (m, 2H, CH_2), 2.34 (m, 2H, CH_2), 9.69 (t, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 201.94$ (CHO), 42.93 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHO}$), 32.94-13.09 (15 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

4.5 SÍNTESE DE AMINONITRILOS VIA REACÇÃO DE STRECKER

Estes produtos foram sintetizados segundo o método proposto por Strecker.³

Para a síntese destes compostos preparou-se, para cada um deles, uma solução de NH_4Cl (10 mmol, 0.53 g) e NaCN (10 mmol, 0.49 g) em água (8 mL) e adicionou-se a esta mistura uma solução de NH_4OH (2 mL) a 25%. De seguida, foi preparada uma solução de éter dietílico-metanol (15:10 mL), na qual se dissolveram os respectivos aldeídos, nonanal (5 mmol, 0.71 g), dodecanal (5 mmol, 0.92 g), tetradecanal (5 mmol, 1.06 g) e o heptadecanal (5 mmol, 1.27 g). Esta solução foi adicionada à primeira, gota-a-gota, durante 1h, utilizando um balão de compensação de ar, à temperatura de -10°C . Após a adição, a mistura resultante ficou em agitação durante 1h30 minutos à temperatura de 10°C e, por fim, a 30°C durante 24h.

A reacção foi controlada por TLC, usando como eluente o diclorometano. Após o seu término, a mistura reaccional foi lavada com uma solução sobressaturada de NaCl e, posteriormente, extraída com éter dietílico. Seguiu-se a secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro e a evaporação do solvente. Desta reacção, obtiveram-se respectivamente o α -aminodecanonitrilo, o α -aminotridecanonitrilo, que se encontravam na forma de óleo, o α -aminopentadecanonitrilo e o α -aminooctadecanonitrilo que se encontravam na forma de cristais brancos. Os produtos das reacções foram obtidos com um rendimento de 91%, 83%, 85% e 87%, respectivamente.

Por fim, procedeu-se à purificação dos compostos, que depois de devidamente secos com recurso a uma bomba de vácuo, foram caracterizados através de técnicas de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e massa.

α -Aminodecanonitrilo (3.5)

RMN ^1H (300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.89$ (t, 3H, CH_3), 1.24-1.38 (m, 8H, CH_2), 1.46-1.56 (m, 4H, CH_2), 1.83 (q, 2H, CH_2), 4.47 (t, 1H, CHNH_2CN)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 120.24$ (CN), 61.26 (CHNH_2CN), 35.20-14.09 (8 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

α -Aminotridecanonitrilo (3.6)

RMN ^1H (300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.88$ (t, 3H, CH_3), 1.19-1.38 (m, 16H, CH_2), 1.44-1.53 (m, 2H, CH_2), 1.82 (q, 2H, CH_2), 4.46 (t, 1H, CHNH_2CN)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 120.20$ (CN), 61.31 (CHNH_2CN), 35.22-14.12 (11 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

α -Aminopentadecanonitrilo (3.7)

RMN ^1H (300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.88$ (t, 3H, CH_3), 1.21-1.38 (m, 20H, CH_2), 1.45-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.86 (q, 2H, CH_2), 4.48 (t, 1H, CHNH_2CN)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 119.93$ (CN), 61.48 (CHNH_2CN), 35.34-14.15 (13 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

α -Aminooctadecanonitrilo (3.8)

RMN ^1H (300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.88$ (t, 3H, CH_3), 1.20-1.36 (m, 26H, CH_2), 1.45-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.73 (q, 2H, CH_2), 3.67 (t, 1H, CHNH_2CN)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 122.26$ (CN), 61.22 (CHNH_2CN), 35.39-14.15 (16 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

E. Massa (ESI) m/z: 281.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

2,4,6-Triundecil-1,3,5-trioxano (3.13)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.88$ (t, 9H, CH_3), 1.23-1.44 (m, 54H, CH_2), 1.35-1.44 (m, 6H, CH_2), 1.66 (q, 6H, CH_2), 4.83 (t, 3H, O-CH-O)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 101.75$ (O-CH-O), 34.46-14.15 (39 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

E. Massa (ESI) m/z: 575.6 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

2,4,6-Tritridecil-1,3,5-trioxano

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.88$ (t, 9H, CH_3), 1.19-1.32 (m, 60H, CH_2), 1.35-1.45 (m, 6H, CH_2), 1.66 (q, 6H, CH_2), 4.36 (t, 3H, O-CH-O)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 101.74$ (O-CH-O), 34.48-14.16 (39 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

4.6 SÍNTESE DE AMINOÁCIDOS

Para a obtenção dos α -aminoácidos procedeu-se à hidrólise dos respectivos α -aminonitrilos.

Para esta reacção adicionou-se 30 mL de HCl a 37% ao α -aminodecanonitrilo (5 mmol, 0.84 g), ao aminotridecanonitrilo (5 mmol, 1.05 g), ao α -aminopentadecanonitrilo (5 mmol, 1.19 g) e ao α -aminooctadecanonitrilo (5 mmol, 1.40 g) ficando a solução sob agitação e à temperatura ambiente durante 4h. Quando a reacção terminou, os cristais foram filtrados e lavados com água. Depois de devidamente secos os aminoácidos foram dissolvidos em metanol e o pH acertado com amónia para o valor de 6.06, valor este que corresponde ao ponto isoeléctrico destes compostos.

O ácido α -aminodecanóico, ácido α -aminotridecanóico, o ácido α -aminopentadecanóico e o ácido α -aminooctadecanóico também se apresentavam sob a forma de cristais brancos com um rendimento de 63%, 73%, 92% e 77%, respectivamente.

Por último, depois de devidamente secos com recurso a uma bomba de vácuo, os aminoácidos foram caracterizados através de técnicas de espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C e massa.

Ácido α -aminodecanóico (3.9)

RMN ^1H (300 MHz), δ , ppm: δ = 0.92 (t, 3H, CH_3), 1.28-1.42 (m, 8H, CH_2), 1.42-1.49 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.66 (m, 2H, CH_2), 1.80 (q, 2H, CH_2), 4.01 (t, 1H, CHNH_2COOH)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 180.69$ (COOH), 72.74 ($\underline{\text{C}}\text{HNH}_2\text{COOH}$), 35.73-14.50 (8 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

Ácido α -aminotridecanóico (3.10)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.90$ (t, 3H, CH_3), 1.21-1.37 (m, 14H, CH_2), 1.33-1.47 (m, 2H, CH_2), 1.48-1.65 (m, 2H, CH_2), 1.75 (q, 2H, CH_2), 3.98 (t, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HNH}_2\text{COOH}$)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 180.68$ (COOH), 72.73 ($\underline{\text{C}}\text{HNH}_2\text{COOH}$), 35.85-14.46 (11 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

E. Massa (ESI) m/z: 230.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ácido α -aminopentadecanóico (3.11)

RMN ^1H (300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.90$ (t, 3H, CH_3), 1.26-1.35 (m, 20H, CH_2), 1.39-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.53-1.78 (m, 2H, CH_2), 3.98 (t, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HNH}_2\text{COOH}$)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 180.70$ (COOH), 72.73 ($\underline{\text{C}}\text{HNH}_2\text{COOH}$), 35.71-14.47 (13 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

E. Massa (ESI) m/z: 280.2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

Ácido α -aminooctadecanóico (3.12)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.90$ (t, 3H, CH_3), 1.20-1.39 (m, 28H, CH_2), 1.81 (q, 2H, CH_2), 3.79 (t, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HNH}_2\text{COOH}$)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 179.89$ (COOH), 72.89 ($\underline{\text{C}}\text{HNH}_2\text{COOH}$), 33.13-14.49 (16 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

E. Massa (ESI) m/z: 300.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

4.7 SÍNTESE DE CIANOHIDRINAS VIA REACÇÃO DE ASSIMÉTRICA STRECKER

Procedimento Geral

Esta reacção foi realizada segundo o procedimento descrito na literatura.⁴

Num Schelenk, adicionou-se a 5 mL de CH_2Cl_2 , o $\text{Ti}^i(\text{OPr})_4$ (2 mmol, 56.8 mg) e o respectivo ligando, à excepção do caso em que a reacção foi realizada sem ligando. A reacção permaneceu em agitação, sob atmosfera de azoto e à temperatura ambiente, durante 30 minutos. A esta solução foi adicionado, a 0 °C, o trimetilsililciano (2.5mmol, 0.25 g) e a mistura permaneceu sob agitação, a esta temperatura, durante mais 30 minutos. Seguidamente, adicionou-se o dodecanal (1 mmol, 0.18 g) e a reacção ficou sob atmosfera de azoto, a 0 °C durante 20 horas. Ao fim deste tempo, adicionou-se 10 mL de MeOH seguidos de 4 N HCl. A mistura reaccional foi mantida em agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Finalmente, a mistura foi filtrada com Celite de forma a remover os sais formados e purificada através de uma coluna de sílica usando como eluente n-hexano:acetato de etilo (5:1). Depois da recolha, procedeu-se à directa evaporação do solvente, recorrendo à bomba de vácuo.

4.7.1 Síntese de cianohidrinas com o complexo de $Ti^i(OPr)_4$

A reacção foram realizada de acordo com o procedimento anteriormente descrito tendo apenas sido alterada a etapa de introdução do ligando, uma vez que esta reacção foi efectuada sem ligando. O α -hidroxitridecanonitrilo (cianohidrina) **3.14** foi obtido com um rendimento de 86%.

4.7.2 Síntese de cianohidrinas com o complexo $Ti^i/(S)$ -Binol

De acordo com o procedimento anteriormente descrito, ao $Ti^i(OPr)_4$ (2 mmol, 56.8 mg) foi adicionado o Binol **3.15** (2 mmol, 57.2 mg). Após a adição do trimetilsililciano e do dodecanal e respectiva hidrólise de forma a obter-se o α -hidroxitridecanonitrilo (cianohidrina) **3.14** o composto foi purificado e este foi obtido com um rendimento de 75%. Os excessos enantioméricos encontram-se a ser determinados.

4.7.3 Síntese de cianohidrinas com o complexo $Ti^i/(S)$ -H₈-Binol

Seguindo o procedimento descrito para esta reacção, o (S)-H₈-Binol **3.16** (2 mmol, 58.8 mg) foi adicionado ao $Ti^i(OPr)_4$ (2 mmol, 56.8 mg). Após serem seguidos todos os passos anteriormente referidos, o α -

hidroxitridecanonitrilo (cianohidrina) **3.14** foi obtido com um rendimento de 66%. Os excessos enantioméricos encontram-se a ser determinados.

α -Hidroxitridecanonitrilo (3.14)

RMN ^1H (300 MHz), δ , ppm: $\delta = 0.79$ (t, 3H, CH_3), 1.12-1.28 (m, 16H, CH_2), 1.29-1.40 (m, 2H, CH_2), 1.65 (q, 2H, CH_2), 3.67 (t, 1H, CHOHCN)

RMN ^{13}C (100 MHz), δ , ppm: $\delta = 117.26$ (CN), 61.82 (CHOHCN), 36.60-14.61 (11 $\text{C}_{\text{alifáticos}}$)

4.8 REFERÊNCIAS

¹ H. D. Burrows, M. M. Pereira, *Química: Síntese e Estrutura – Uma abordagem prática*, Escolar Editora, **2006**.

² C. Köcher, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 532, 261.

³ J. Jones, *Amino Acid and Peptide Synthesis*, Oxford University Press, **1992**.

⁴ M. Mori, H. Imma, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6229.