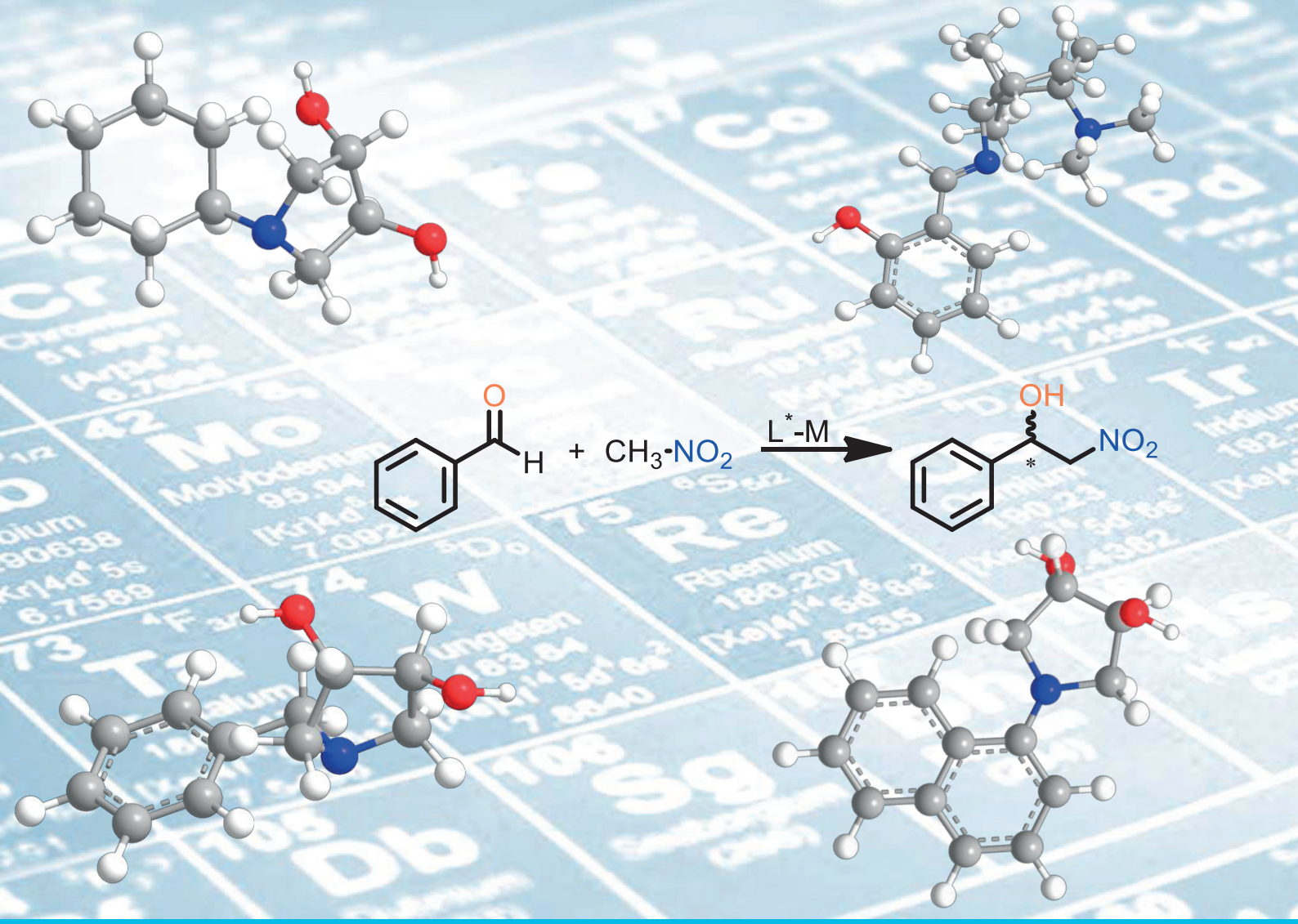


Márcia Alexandra dos Reis Ribeiro Rénio

SÍNTESE DE LIGANDOS QUIRAIS PARA REAÇÕES ASSIMÉTRICAS DE HENRY

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro 2016

· U C ·

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Márcia Alexandra dos Reis Ribeiro Rénio

SÍNTESE DE LIGANDOS QUIRAIS PARA REAÇÕES ASSIMÉTRICAS DE HENRY

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

Sob orientação de Professora Doutora Dina Maria Bairrada Murtinho

Setembro 2016

Universidade de Coimbra

“If you can dream it, you can do it”

Walt Disney

“ Imagination is more important than knowledge. Knowledge is limited. Imagination encircles the world.”

Albert Einstein

Agradecimentos

Com a chegada ao fim de mais um desafio, é necessário deixar umas palavras de agradecimento a todos os que me ajudaram a mim bem como ao sucesso deste trabalho, por vezes as palavras nem sempre são suficientes para transmitir a enorme gratidão que sinto por todos vós fazerem parte da minha vida e todos os dias a tornarem mais bonita.

Em primeiro lugar quero deixar o meu enorme obrigada à Professora Doutora Dina Murtinho, por todos os ensinamentos que me transmitiu, por toda a ajuda, pela paciência de todas as vezes que chegava ao seu gabinete com muitas perguntas, pela amizade, pela confiança, por me fazer acreditar em mim, pelo enorme apoio que sempre me demonstrou mesmo quando fazia "asneira". Mas acima de tudo por ser uma inspiração e um exemplo a seguir no futuro.

Também gostaria de agradecer à Professora Doutora Elisa Serra pela simpatia e sempre boa disposição, pela amizade e por sempre se mostrar disponível para me esclarecer todas as dúvidas.

À Mestre Sílvia Gramacho agradeço por toda disponibilidade que sempre demonstrou, pela a ajuda nas análises de HPLC e por todo o positivismo que sempre me transmitiu. Também agradeço ao Mestre Pedro Cruz pela colaboração nos estudos de RMN.

Este trabalho foi realizado no grupo de Químico orgânica, e gostaria de agradecer às pessoas que dele fazem parte, por toda a ajuda, por todas as "dicas" que ajudaram a tornar o trabalho mais fácil, mas também mais rigoroso, pela boa disposição dia após dia. Gostaria de agradecer de uma forma especial à Nélia, à Sara Silva, à Victória e à Inês Fonseca, que mais do que colegas de laboratório as considero como amigas, e aos meninos também agradeço por tornarem todos os dias no laboratório uma verdadeira

aventura. Também gostaria de agradecer à Dona Lurdes por toda a ajuda que me deu, pela simpatia e pela amizade.

Não poderia deixar de prestar o meu enorme agradecimento ao meu colega de laboratório mas acima de tudo amigo Américo, que é quase como um irmão para mim, pela amizade, por estar sempre presente para me ajudar e tirar dúvidas (até mesmo as mais idiotas), por todas as conversas de laboratório, pelo companheirismo, por me ouvir sempre, pela sinceridade, por me dar, na maioria das vezes, bons conselhos, por todo o apoio nos momentos mais difíceis e por todas as aventuras que já vivemos que espero que seja apenas um pouquinho de tudo o que ainda vamos viver todos juntos, concluindo puto agradeço-te por seres um bom amigo, que não de sempre mas espero que para sempre.

Também gostaria de agradecer a todos os meus amigos, pela amizade, pelo apoio incondicional quer nos momentos bons quer nos menos bons, pela ajuda, pelo incentivo, pelos conselhos, pelas histórias vividas e por todos os bons momentos que passamos todos juntos, gostaria de agradecer de forma especial à Ana Cláudia por tomar sempre conta de mim e por me dar na cabeça quando é preciso, à Sara, à Vanessa e ao Luís.

Por último, mas não menos importante gostaria de agradecer aos meus pais e à minha irmã que são as pessoas que mais adoro nesta vida. À minha irmã agradeço pela amizade, pelo apoio incondicional, pela ajuda, pelo companheirismo, pelas aventuras vividas, pela sinceridade que tão bem a descreve mas acima de tudo por conseguirmos ter uma relação mesmo de irmãs e espero que possa ser sempre uma referência para ela. Aos meus pais agradeço por sempre me apoiarem de forma incondicional, por terem orgulho e confiarem em mim, por me darem uma educação que me tornou uma pessoa forte, mas acima de tudo por serem pessoas das quais me posso orgulhar muito e por serem uma referência constante na minha vida.

Índice

Índice de Figuras ix

Índice de Tabelas xi

Nomenclatura e Abreviaturas xiii

Resumo xv

Abstract xvii

1. Introdução 1

1.1 Quiralidade 1

1.2 Síntese Assimétrica 3

1.3 Reações assimétricas de Henry 7

2. Síntese de Ligandos 23

2.1 Síntese de Ligandos Derivados do Ácido L-Tartárico 23

2.2 Síntese de Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico 31

3. Reações Assimétricas de Henry 37

3.1 Otimização de parâmetros da reação assimétrica de Henry 38

3.2 Ligandos derivados do ácido L-tartárico 44

3.3 Ligandos derivados do ácido (+)-canfórico 49

4. Conclusão 55

5. Procedimento Experimental 59

5.1 Aparelhagem 59

5.2 Reagentes e Secagem de solventes 60

5.3 Síntese de ligandos derivados do ácido L-tartárico 61

5.4 Síntese de ligandos derivados do ácido (+)-canfórico 69

5.5 Reações de catálise assimétrica 74

6. Referências Bibliográficas..... 77

Índice de Figuras

Figura 1.1. Exemplo de dois enantiómeros 2
Figura 1.2. Representação da L-DOPA 3
Figura 1.3. Ciclo catalítico proposto por Spangler *et al.* para a reação assimétrica de Henry 10
Figura 1.4. Ligandos do tipo bis(oxazolina) 13
Figura 1.5. Ligandos desenvolvidos por Evans *et al.* 14
Figura 1.6. Ligandos do tipo bis(oxazolina) tridentadas 15
Figura 1.7. Ligandos desenvolvidos por Xu *et al.* 16
Figura 1.8. Complexos de cobalto cetoaminícos desenvolvidos por Yamada *et al.* 17
Figura 1.9. Complexos de cobalto testados em reações assimétricas de Henry por Yamada *et al.* 18
Figura 1.10. Ligandos desenvolvidos por Jiao *et al.* 19
Figura 1.11. Ligandos sintetizados por Xu *et al.* 19
Figura 1.12. Ligandos sintetizados por Wang *et al.* 20
Figura 2.1. Representação das formas estereoisoméricas do ácido tartárico 24
Figura 3.1. Ligando utilizado na otimização dos parâmetros da reação 38
Figura 3.2. Ligandos derivados do ácido (+)-canfórico testados na reação assimétrica de Henry 49
Figura 3.3. Ligandos ensaiados na reação assimétrica de Henry 51

Índice de Tabelas

Tabela 1.1. Resultados obtidos na reação de Henry com o ligando 1.7 12
Tabela 3.1. Estudo da influência da percentagem de catalisador 39
Tabela 3.2. Estudo da influência do solvente 40
Tabela 3.3. Estudo da influência do sal metálico 41
Tabela 3.4. Estudo da influência da base 42
Tabela 3.5. Estudo da influência da temperatura 43
Tabela 3.6. Reação assimétrica de Henry na presença de ligandos derivados do ácido L-tartárico 45
Tabela 3.7. Estudo da influência do substrato na reação assimétrica de Henry 47
Tabela 3.8. Resultados obtidos com o ligando **2.24** e **3.1** na reação assimétrica de Henry 50
Tabela 3.9. Resultados obtidos com os ligandos **3.4**-**3.6** 52
Tabela 3.10. Resultados obtidos na reação assimétrica de Henry com o ligando 2.25 . 53

Nomenclatura e Abreviaturas

Nomenclatura

Neste trabalho a nomenclatura utilizada segue, regra geral, as normas da IUPAC. No entanto, quando os compostos são conhecidos por designações triviais, estas foram adotadas de forma a facilitar a compreensão das mesmas e a simplificar o texto.

Abreviaturas

ATR	Refletância Total Atenuada (do inglês Attenuated Total Refletance)
$(Boc)_2O$	Dicarbonato de di-*tert*-butilo
Bn	Benzil
Cat	Catalisador
DABCO	1,4-Diazabiciclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-Diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-Diazobicicloundec-7-eno
DIPEA	*N*,*N*-Diisopropiletilamina
DMSO-d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
DCM	Diclorometano
ee	Excesso Enantiomérico
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do inglês High Pressure Liquid Chromatography”)
ESI	Ionização por eletrospray (do inglês “Electrospray Ionization”)
IV	Espectroscopia de Infravermelho
L^*	Ligando quiral
p.f.	Ponto de fusão
P^*	Produto quiral
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetra-hidrofurano

TLC	Thin-layer chromatography
Ts	Tosilo (*p*-toluenossulfonilo)
TBDMS	*tert*-butildimetilsilil éster
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze
RMN ^{1}H	Ressonância Magnética Nuclear Protónica

Na descrição dos espectros de ressonância magnética nuclear são utilizadas as seguintes abreviaturas:

Aprox.	Aproximadamente
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
m	Multipleto
s	Singuleto
sl	Singuleto largo
t	Tripleto
q	quarteto

Resumo

O trabalho apresentado nesta dissertação baseia-se no desenvolvimento de catalisadores quirais para serem aplicados em reações assimétricas de Henry. Estas reações permitem obter como produtos, β-nitroálcoois quirais, que por sua vez podem ser convertidos noutros compostos que têm imensa aplicabilidade, nomeadamente na indústria farmacêutica.

A primeira parte deste trabalho consistiu na síntese de várias di-hidroxipirrolidinas quirais derivadas do ácido L-tartárico, obtidas por ciclização deste com várias aminas (benzilamina, ciclo-hexilamina, naftilmetilamina e *N*-tosil-etilenodiamina), seguida de redução das di-hidroxidioxopirrolidinas correspondentes. Estes compostos são ligandos bidentados do tipo β-aminoálcoois. Utilizando a di-hidroxipirrolidina-*N*-benzílica foi efetuada a otimização de alguns parâmetros da reação assimétrica de Henry, entre o benzaldeído e o nitrometano, como percentagem de catalisador, solvente, sal metálico, base e temperatura de reação. Os resultados obtidos permitiram concluir que as condições de reação que conduzem a melhores resultados são uma percentagem de catalisador de 10 mol%, tolueno como solvente, acetato de cobre mono-hidratado como sal metálico para a formação do catalisador, *N*,*N*-Diisopropiletilamina como base, à temperatura ambiente. Nestas condições obteve-se uma percentagem de conversão de 92%, uma percentagem de produto quiral de 91% e um excesso enantiomérico de 79%, para a di-hidroxipirrolidina-*N*-benzílica.

As restantes di-hidroxipirrolidinas sintetizadas foram também ensaiadas na reação assimétrica de Henry, mas os resultados obtidos foram inferiores aos acima mencionados para a di-hidroxipirrolidina-*N*-benzílica. Com este ligando a reação foi estendida a outros aldeídos aromáticos, para além do benzaldeído. De um modo geral, substratos com grupos substituintes atratores de eletrões originaram boas conversões do reagente e *ee* baixos e substituintes dadores de eletrões conduziram a percentagens de conversão mais baixas e *ee* mais elevados. O 2-metoxibenzaldeído, com uma

percentagem de conversão de 65% e um excesso enantiomérico de 82%, foi o substrato que apresentou maior enantiosseletividade.

Foi também sintetizada outra classe de ligandos, derivados do ácido (+)-canfórico, que foram igualmente ensaiados em reações assimétricas de Henry entre o benzaldeído e o nitrometano. Partindo do ácido (+)-canfórico foi sintetizada a 1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina, por reação com azida de sódio e ácido sulfúrico. A partir desta diamina e utilizando sequências sintéticas anteriormente estabelecidas foram sintetizados ligandos tridentados do tipo (N,N,O).

Os melhores resultados na reação assimétrica de Henry foram obtidos usando como ligando a (1*R*,3*S*)-N^1,N^1-Dimetil-N^3-salicilideno-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina, uma percentagem de catalisador de 10 mol%, isopropanol como solvente, acetato de cobre mono-hidratado para a formação do catalisador, carbonato de sódio como base, à temperatura ambiente. Nestas condições obteve-se uma percentagem de conversão de 99%, uma percentagem de produto quiral de 97% e um *ee* de 85%.

Abstract

The work presented in this dissertation is based on the development of catalysts to be used in asymmetric Henry reactions. These reactions allow to obtain chiral β-nitroalcohols, which in turn can be converted into other compounds with wide applicability, particularly in the pharmaceutical industry.

The first part of this work involved the synthesis of various chiral dihydroxypyrrolidines derived from L-tartaric acid, obtained by cyclization with various amines (benzylamine, ciclohexylamine, naphthylmethylamine and *N*-tosyl-ethylenediamine). The resulting dihydroxydioxopyrrolidines were reduced to the corresponding dihydroxypyrrolidines. These are bidentate ligands of the β-aminoalcohol type. Using *N*-benzyl dihydroxypyrrolidine, the optimization of some parameters of the asymmetric Henry reaction, between benzaldehyde and nitromethane, was carried out, namely, ligand loading, solvent, metallic salt, base and reaction temperature. The results obtained showed that the reaction conditions that lead to best results are a 10 mol% ligand loading, toluene as the solvent, copper acetate monohydrate as a metal salt precursor to form the catalyst, *N*,*N*-Diisopropylethylamine as base, and room temperature. Under these conditions a conversion of 92%, 91% of a chiral product of 91% and an *ee* of 79% were observed in the presence of *N*-benzylic dihydroxypyrrolidine. The remaining dihydroxypyrrolidines synthesized were also tested in the asymmetric Henry reaction. However, the results were inferior to those mentioned above for the *N*-benzylic dihydroxypyrrolidine. With this ligand, the reaction was extended to other aromatic aldehydes. In general, substrates with electron withdrawing substituents gave good conversion of the reagent and low *ee*, while substrates with electron donating substituents gave low conversion of the reagent and high *ee*. 2-Methoxybenzaldehyde, with a conversion of 65% and an enantiomeric excess of 82%, was the substrate which led to the highest enantioselectivity.

Was also synthesized another class of ligands, derived from (+)-camphoric acid, which were also tested in the asymmetric Henry reaction between benzaldehyde and

nitromethane. Starting from (+)-camphoric acid, 1,2,2-trimethylcyclopentane-1,3-diamine was synthesized by reaction with sodium azide and sulfuric acid. From this diamine and using previously established synthetic sequences, tridentate ligands of the (N, N, O) type were synthesized.

The best results in the asymmetric Henry reaction were obtained using (1*R*, 3*S*)-N^1-N^1-dimethyl-N^3-salicylidene-1,2,2-trimethylcyclopentane-1,3-diamine, 10 mol% ligand loading, isopropanol as solvent, copper acetate monohydrate to form the catalyst, sodium carbonate as base and room temperature. Under these conditions there a conversion of 99%, 97% of chiral product and *ee* of 85%.

Capítulo 1

Introdução

1.1 Quiralidade

É cada vez mais claro que fenómenos fundamentais da natureza resultam de assimetria. Na química moderna o termo que descreve assimetria é quiralidade. Como um par de mãos, os dois enantiómeros de um composto quiral são imagem no espelho um do outro, não sobreponíveis. Devido ao facto de num ambiente quiral, dois enantiómeros biologicamente ativos se comportarem de forma diferente, é normal que a síntese de compostos quirais se tenha tornado num importante tema de pesquisa.

Os enantiómeros são estereoisómeros, que apenas diferem na orientação espacial dos átomos, mantendo a sua ordenação e respetivas ligações. Podem definir-se dois grandes grupos de estereoisómeros, os isómeros geométricos e os isómeros óticos (diastereoisómeros e enantiómeros).

Os enantiómeros têm propriedades físicas e químicas semelhantes. Os compostos **1.1** e **1.2** têm o mesmo ponto de fusão, a mesma solubilidade, o mesmo espetro de infravermelho e de RMN (Figura 1.1). No entanto, estes compostos quirais exibem atividade ótica e esta está relacionada com a direção na qual eles rodam o plano da luz polarizada. O enantiómero que roda o plano da luz polarizada no sentido horário é chamado de dextrorrotatório e é indicado pelo sinal (+) e o que roda o plano da luz polarizada no sentido anti-horário é chamado de levorrotatório e representado pelo

sinal (-). Este facto foi demonstrado experimentalmente, pela primeira vez, por Emil Fischer. Uma mistura equimolar dos dois enantiómeros de um composto quiral é chamada de mistura racémica.[1]

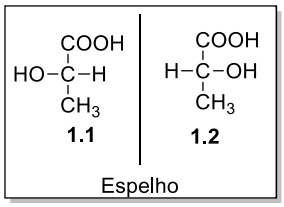


Figura 1.1. Exemplo de dois enantiómeros

A existência ou não de enantiómeros é determinada pelos elementos de simetria da estrutura molecular como um plano de simetria, um eixo impróprio de rotação ou um centro de inversão. Se uma estrutura não possuir qualquer elemento de simetria, ela diz-se assimétrica.[2]

A assimetria, regra geral, pode ser criada por uma de três condições seguintes:

Os compostos com um átomo de carbono assimétrico, ou seja, quando os 4 grupos ligados a um átomo de carbono são diferentes um dos outros.[1] Para além do carbono, existem outros átomos com geometria tetraédrica que podem ter centros assimétricos, como o silício, o germânio e o estanho.[1,2]

Átomos de azoto, fósforo e enxofre trivalentes podem também possuir centros quirais. Sempre que haja três grupos diferentes ligados a um destes átomos e um par de eletrões não partilhados, este é considerado um quarto substituinte, que ao ser diferente dos outros três, permite considerar este átomo de geometria piramidal como se fosse tetraédrico. Se as aminas tiverem três substituintes diferentes independentes, não é possível isolar os enantiómeros destas aminas devido à inversão piramidal. Em estruturas cíclicas rígidas, ou em sais de amónio e *N*-óxidos, a inversão piramidal é impedida, permitindo assim a existência de enantiómeros.

Os compostos com átomos de fósforo com três substituintes diferentes são assimétricos e à temperatura ambiente é possível resolver o respetivo par de enantiómeros. Compostos de fósforo com quatro substituintes diferentes também são quirais. Os compostos com átomos de enxofre trisubstituídos ou tetrasubstituídos, também podem apresentar quiralidade.

Também existem moléculas que embora não possuam centros assimétricos podem ser quirais desde que tenham planos ou eixos de quiralidade ou geometria helicoidal.[2]

1.2 Síntese Assimétrica

A natureza é uma fonte de compostos quirais, encontrando-se presente, quase sempre, apenas um dos dois enantiómeros. Tal como as enzimas, os recetores celulares são quirais, pelo que dois enantiómeros de um fármaco racémico podem ser absorvidos, ativados ou degradados em diferentes formas, tanto *in vivo* como *in vitro*. Os dois enantiómeros podem ter diferentes tipos de atividade, por exemplo, um pode ser terapeuticamente eficaz, enquanto o outro pode ser ineficaz ou até mesmo tóxico. Um exemplo interessante é o L-DOPA, usado no tratamento de doença de Parkinson. O fármaco ativo é um composto aquiral, a dopamina, formada a partir do composto **1.3** através de uma descarboxilação *in vivo*. Uma vez que a dopamina não consegue atravessar a barreira sanguínea do cérebro para atingir o local de ação requerido, o composto administrado é o **1.3**. Uma enzima catalisa, *in vivo*, a descarboxilação e assim a droga é libertada na sua forma ativa. A L-DOPA descarboxilase distingue os enantiómeros da DOPA e só ocorre a descarboxilação do enantiómero L. A acumulação de D-DOPA não metabolizada pelas enzimas do corpo humano, pode ser perigosa. Atualmente, a L-DOPA é preparada industrialmente por hidrogenação catalítica assimétrica.[1,4]

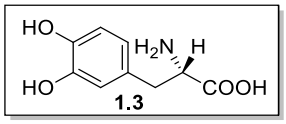


Figura 1.2. Representação da L-DOPA

Em relação à atividade biológica, os compostos quirais, podem exibir comportamentos diferentes: apenas um enantiómero tem a desejada atividade biológica e o outro não mostra bioatividade significativa; os enantiómeros têm atividade quase idêntica; os enantiómeros têm uma atividade quantitativamente diferente; os dois enantiómeros têm diferentes tipos de atividade biológica.

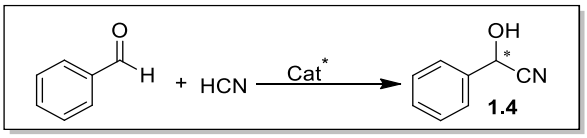
Para além do exemplo acima referido, em que um par de enantiómeros apresenta propriedades farmacológicas distintas, também existem exemplos de enantiómeros que exibem diferenças noutras propriedades, como o sabor ou o aroma. A D-aspargina tem um sabor doce, enquanto a L-asparagina, o enantiómero natural, tem um sabor amargo. Outro exemplo é (*R*)-limoneno e o (*S*)-limoneno, o primeiro é responsável pelo odor da laranja e o segundo pelo odor do limão.

Às vezes o enantiómero inativo pode interferir com o enantiómero ativo e reduzir significativamente a sua atividade. Um exemplo disto é a tragédia que aconteceu na Europa, em 1950, com a talidomida que era utilizada como sedativo e agente anti náuseas. Esta droga provocou efeitos nocivos nos fetos, devido ao facto de ter sido comercializada na sua forma racémica.[1]

Esta necessidade de sintetizar apenas o enantiómero farmacologicamente ativo tem conduzido ao desenvolvimento da síntese assimétrica catalítica.

A catálise é um processo que foi reconhecido no início do século passado. Pode ser dividida em três ramos: catálise heterogénea, catálise homogénea e catálise enzimática. A primeira reação catalítica assimétrica foi realizada por Pasteur em 1858, que verificou que o micro-organismo *Penicillium glaucum* metabolizava o d-tartarato de amónio, a partir de uma solução racémica, mais rapidamente do que o seu enantiómero, o l-tartarato de amónio. Após as descobertas de Pasteur, muitos outros químicos tentaram preparar compostos oticamente ativos a partir de precursores inativos, mas sem grande sucesso. Estas tentativas para gerar produtos enantiomericamente enriquecidos, foram realizadas quase sempre por fermentação na presença de micro-organismos.

A primeira utilização de um catalisador não enzimático quiral em síntese assimétrica pode ser atribuída ao trabalho de Bredig e Fajans em 1908, quando estudaram a descarboxilação do ácido canforocarboxílico catalisada pela nicotina e pela quinidina. Estes investigadores também sintetizaram o mandelonitrilo (**1.4**) a partir de benzaldeído e HCN, utilizando alcalóides como catalisadores (quinina ou quinidina) (Esquema 1.1).



Esquema 1.1

Apesar das enantiosseletividades terem sido inferiores a 10%,[3] o trabalho destes cientistas levou a um entendimento da quiralidade como uma propriedade fundamental de muitos compostos.

O conceito de síntese assimétrica só surgiu mais tarde com as investigações de Fischer, em 1894, sobre a estrutura e estereoquímica de açúcares.

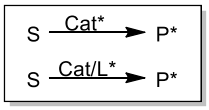
Inicialmente, além dos processos enzimáticos, eram conhecidos apenas alguns exemplos de reações catalíticas enantiosseletivas e, tendo em conta os baixos excessos enantioméricos, a maioria dos químicos duvidava que os catalisadores quirais sintéticos desempenhassem um papel importante na síntese assimétrica. A situação mudou radicalmente com os excelentes progressos na hidrogenação catalítica de olefinas utilizando catalisadores quirais de ródio.

A síntese assimétrica, como é entendida atualmente, envolve a formação de um novo centro quiral num substrato sob a influência de um outro grupo quiral. Existem diversos métodos de gerar um centro quiral, que se dividem em quatro classes principais, dependendo da forma como esta influência é exercida: métodos controlados pelo substrato, métodos controlados por um auxiliar quiral, métodos controlados pelo reagente e métodos controlados pelo catalisador.

A reação controlada pelo substrato é chamada de primeira geração de síntese assimétrica e a indução de quiralidade no produto é conseguida através da reação de um reagente aquiral com um substrato quiral. A formação do novo centro quiral ocorre por reação do substrato com um reagente aquiral num local diastereotópico, no qual a indução de quiralidade é controlada pelo centro quiral pré-existente. O método controlado por um auxiliar quiral, é chamado de método de segunda geração, e é semelhante ao anterior com a diferença que neste caso a indução de quiralidade no produto é conseguida através da reação de um reagente aquiral com um substrato também aquiral, mas ao qual foi acoplado um reagente quiral. Outra diferença é que quando se utiliza o auxiliar quiral é necessário proceder à sua remoção no final da transformação enantiosseletiva.

Nos métodos controlados pelo reagente, também chamados de métodos de terceira geração, um substrato aquiral é convertido num produto quiral por reação com um reagente quiral. Este método difere dos anteriores na medida em que o controlo estéreo é conseguido intermolecularmente e nos dois casos anteriores a indução de quiralidade era intramolecular. Nestes três métodos é necessário utilizar quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros, o que obviamente encarece o produto final.

Nas últimas três décadas, os avanços mais significativos na síntese assimétrica têm sido na aplicação de catalisadores quirais que induzem a conversão de substratos proquirais em produtos quirais (Esquema 1.2).



Esquema 1.2

Em alguns processos catalíticos o facto de se utilizar um ligando quiral aumenta a velocidade de uma transformação catalítica já existente. Neste tipo de transformação assimétrica, a natureza do ligando e a sua interação com outros componentes, normalmente um complexo metálico, afetam a seletividade e a velocidade da reação que está a ser catalisada. A grande vantagem que esta síntese oferece é que é possível utilizar quantidades catalíticas de catalisador quiral para gerar grandes quantidades de produto quiral.

Assim é possível concluir que a escolha do ligando é importante para a obtenção de bons excessos enantioméricos. E também que os compostos quirais para puderem ser úteis em síntese assimétrica devem ser economicamente acessíveis. A escolha do ligando a utilizar numa determinada reação é muitas vezes a parte mais difícil e é feita pelo método de tentativa e erro. Sabe-se que fatores como o impedimento estereoquímico em torno dos átomos que coordenam ao metal, a proximidade do centro quiral ao metal, entre outros, afetam a enantiosseletividade do processo catalítico.

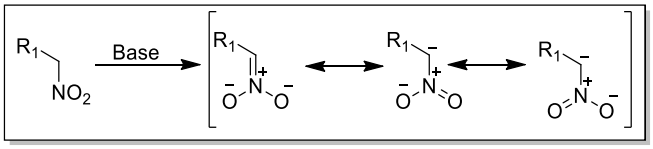
A maioria das reações de síntese assimétrica são catalisadas por complexos organometálicos, em que a escolha do metal é feita tendo em conta alguns fatores,

como a geometria de coordenação, os estados de oxidação, a acidez do metal, a capacidade de transferência de eletrões, a estabilidade das espécies catalíticas, entre outros.[4]

De entre as várias reações de síntese assimétrica, neste trabalho vamos abordar com maior detalhe as reações assimétricas de Henry.

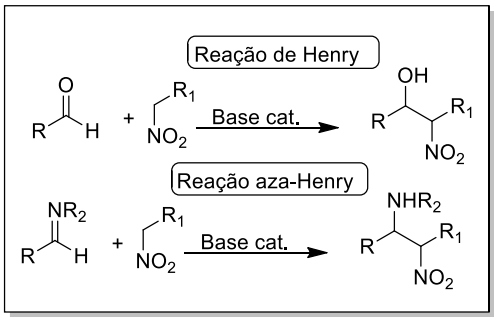
1.3 Reações assimétricas de Henry

O grupo nitro é um grupo versátil e útil que pode ser facilmente introduzido em moléculas orgânicas. Devido à natureza que este grupo tem de retirar eletrões, um protão na posição α é facilmente removido até mesmo por uma base fraca (Esquema 1.3).[5]



Esquema 1.3

De entre as várias reações de formação de ligações C-C a reação de Henry é uma das reações consideradas clássicas da síntese orgânica.[6] Esta reação consiste no ataque nucleófilo do anião nitronato formado, a um composto carbonílico, de forma a originar um β-nitroálcool[5,6] e é uma transformação bastante utilizada, desde a sua descoberta em 1895.[6] Quando o eletrófilo é uma imina (base de Schiff) em vez de um composto carbonílico, a reação é designada por reação aza-Henry ou reação nitro-Mannich.[5]



Esquema 1.4

Uma das muitas características das reações de Henry que a torna sinteticamente atraente, resulta do facto de que é necessário apenas uma quantidade catalítica de base para promover a reação. Uma outra característica importante é que podem ser utilizadas uma grande variedade de bases, incluindo bases iónicas como hidróxidos de metais alcalinos, alcóxidos, carbonatos, e fontes de anião fluoreto como por exemplo o flureto de tetra-*n*-butilamónio (TBAF), ou então bases não iónicas como aminas orgânicas (por exemplo 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) e (2,8,9-trialquil-2,5,8,9-tetraazo-1-fosfa-biciclo[3.3.3.]undecano (PAP)), para promover a reação de Henry.[7] Alguns ácidos de Lewis também podem catalisar este tipo de reações, ativando os compostos carbonílicos sob condições ácidas suaves.[5]

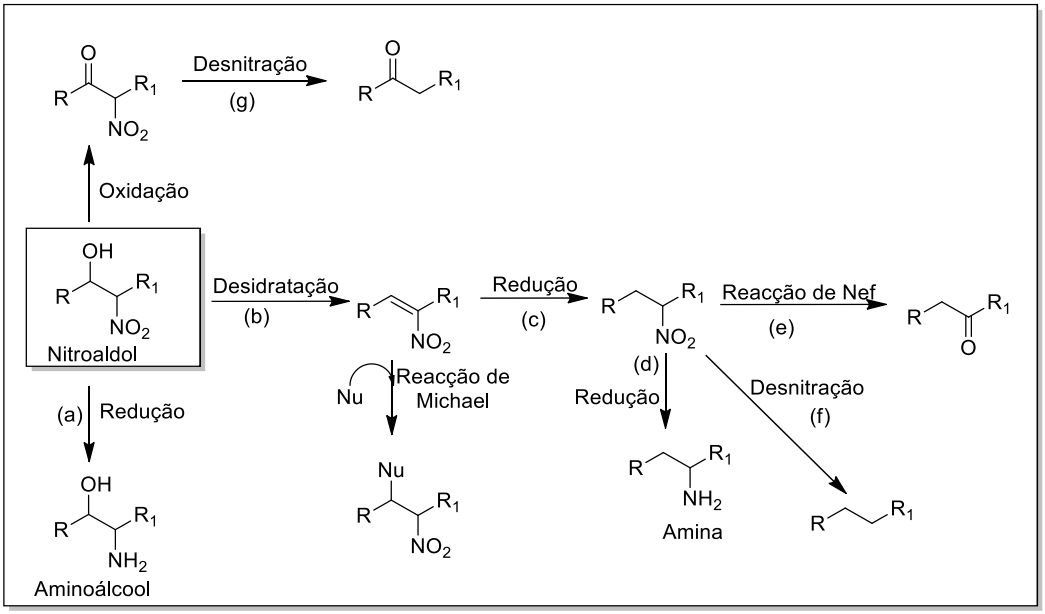
Tal como todas as outras reações catalíticas assimétricas, a reação de Henry pode ser efetuada com recurso a três tipos principais de catalisadores quirais que incluem biocatalisadores, organocatalisadores e complexos metálicos. Estes últimos constituem um método atraente e muito poderoso para a síntese de nitroálcoois oticamente puros. Os complexos metálicos resultantes da reação de espécies metálicas com ligandos orgânicos quirais, podem controlar com precisão o resultado estereoquímico de transformações assimétricas. Estes catalisadores são um dos métodos mais frequentemente utilizados para induzir enantio- ou diastereosseletividade em reações de Henry.

As características fundamentais dos catalisadores metálicos assimétricos acima referidos incluem a capacidade de catalisar a reação desejada, bem como induzir quiralidade nos produtos. A capacidade de catalisar a reação é conseguida se os locais de coordenação do centro metálico estiverem acessíveis ao substrato durante a transformação catalítica. A indução de quiralidade nos produtos é conseguida através da transferência de informação estereoquímica do ambiente quiral, que está ao redor do catalisador, para os produtos. Os complexos metálicos utilizados como catalisadores para as reações de Henry assimétricas incluem complexos de metais alcalinos, complexos de metais de transição e complexos de metais de terras raras. De entre estes três tipos de complexos metálicos, os complexos de metais de transição ocupam um lugar destacado, uma vez que têm a vantagem de proporcionar uma elevada seletividade, sob condições de reação suaves, e são mais económicos quando

comparados com os complexos de metais de terras raras. Outra vantagem dos complexos de metais de transição é a possibilidade da sua atividade e seletividade puderem ser modeladas em função das características do ligando.

As reações assimétricas de Henry usando complexos de metais de transição como catalisadores podem ser realizadas por dois métodos. O primeiro método envolve a utilização do complexo isolado como catalisador; o segundo método envolve a utilização do complexo formado *in situ* (a partir de um ligando orgânico quiral e um sal de metal de transição) como catalisador.[7]

O nitrometano é o nitroalcano mais usado nas reações de Henry, devido ao seu baixo custo. Geralmente, este tipo de reações são reações de equilíbrio e o nitrometano é utilizado em excesso de modo a se obter os nitroálcoois com bons rendimentos, estes podem ser convertidos numa grande variedade de grupos funcionais importantes (Esquema 1.5).



Esquema 1.5

Por exemplo, o grupo nitro pode ser facilmente reduzido a grupo amino (percursos a e d). A desidratação do nitroaldol conduz à formação de uma nitro-olefina, que é um bom aceitador de Michael (percurso b). As nitro-olefinas podem ser facilmente reduzidas a nitroalcanos (percurso c), que por sua vez são reduzidos a aminas. A reação de Nef é útil para converter nitroalcanos em compostos carbonílicos (percurso e) e,

utilizando condições radicalares, os produtos nitroaldólicos são muitas vezes utilizados para a substituição do grupo nitro por um hidrogénio (percursos f e g).[5]

Spangler *et al*[8] propuseram o ciclo catalítico apresentado na figura 1.3 para a reação do nitrometano com aldeídos na presença de Cu(OAc), e do ligando **1.5**. O ciclo catalítico inicia-se com a coordenação do nitrometano ao complexo de cobre e com a transferência de um protão do nitrometano para o grupo acetato. De seguida, este grupo é substituído pelo substrato e ocorre o ataque pela face *Re* do anião nitronato ao aldeído. Após a formação da ligação C-C, o produto aldólico é libertado por protonação pelo ácido acético intermediário, que assim conclui o ciclo catalítico e regenera o complexo ligando quiral-acetato de cobre.

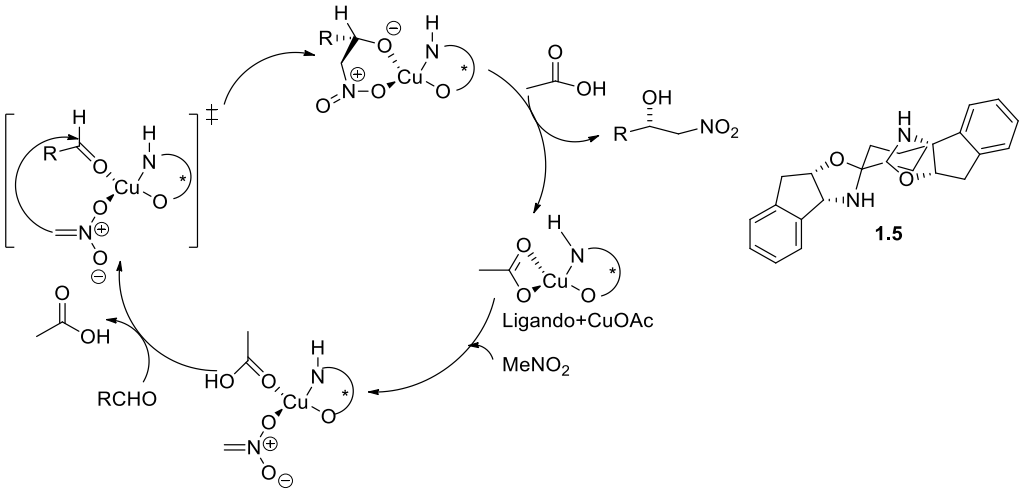
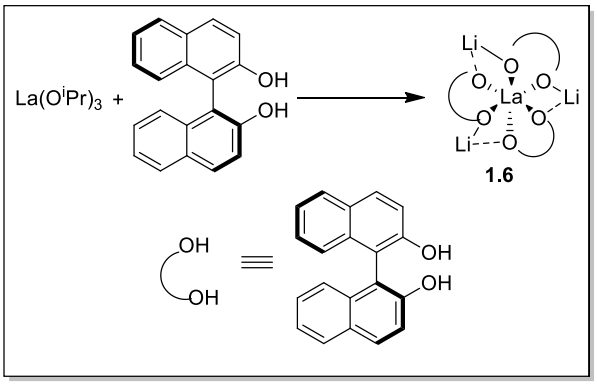


Figura 1.3. Ciclo catalítico proposto por Spangler *et al.* para a reação assimétrica de Henry

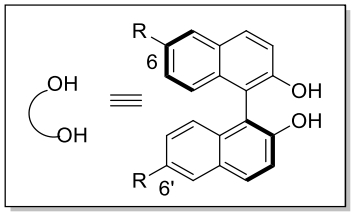
A utilização de complexos metálicos para catalisar a reação assimétrica de Henry foi desenvolvida por Sasai *et al.* em 1992,[9] sendo esta considerada a primeira versão assimétrica desta reação. Estes autores observaram que alcóxidos de terras raras são suficientemente básicos, devido ao seu baixo potencial de ionização e eletronegatividade, para promoverem reações nitroaldólicas assimétricas na presença de ligandos quirais.[6] Estes autores desenvolveram catalisadores de alcóxidos de terras raras-lítio-BINOL, como por exemplo o (*S*)-LLB (Esquema 1.6), conseguindo obter bons rendimentos e *ee* até 90% para a reação enantiosseletiva de Henry entre o ciclo-hexanocarbaldeído e o nitrometano.[5] O complexo metal-ligando quiral foi desenhado para possuir dois locais de carácter diferente, um local básico e um local ácido, cada um

capaz de ativar, de forma independente, o composto nitro e o substrato aldeído, respetivamente.[7]



Esquema 1.6

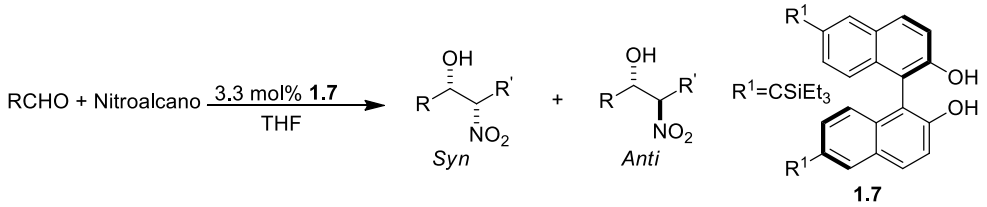
Foram preparados outros catalisadores deste tipo, que mostraram diferenças acentuadas quer na reatividade quer na enantiosseletividade.[10] De modo a expandir o âmbito desta reação, Sasai *et al.* decidiram utilizar este sistema catalítico em nitroalcanos mais complexos em que é necessário um controlo enantiosseletivo e diastereosseletivo da reação.[6] Para tal foram preparados novos catalisadores assimétricos e verificou-se que a presença de substituintes nas posições 6 e 6'do BINOL (Esquema 1.7), permitia obter nitroálcoois com uma pureza ótica superior à obtida com o complexo **1.6**.



Esquema 1.7

R
H (LLB)
Br
Me
C≡N
C≡CH
C≡CPh
C≡CSiMe$_3$
C≡CSiEt$_3$
C≡CTBS
C≡CSiMe$_2$Ph

Tabela 1.1. Resultados obtidos na reação de Henry com o ligando **1.7**

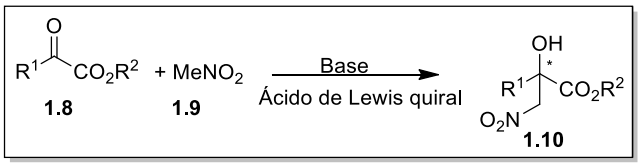


R	R'	Nitroalcano	Rendimento	*syn:anti*	*ee* (*syn*)
$PhCH_2CH_2$	Me	$CH_3CH_2NO_2$	70	89:11	93
$PhCH_2CH_2$	Et	$CH_3(CH_2)_2NO_2$	85	93:7	95
$PhCH_2CH_2$	CH_2OH	$OH(CH_2)_2NO_2$	97	92:8	97
$CH_3(CH_2)_4$	CH_2OH	$OH(CH_2)_2NO_2$	96	92:8	95

Estes autores verificaram ainda que o catalisador **1.7** conduz à obtenção de melhores diastereosseletividades, em que o produto *syn* é o predominante.[10]

Após a descoberta deste tipo de catalisadores, um grande número de catalisadores metálicos e organocatalisadores foram desenvolvidos para a reação assimétrica de Henry.[5]

De entre os complexos quirais de metais de transição usados como catalisadores para as reações assimétricas de Henry, os complexos de cobre desempenham um papel importante, devido à relativa não toxicidade do cobre metálico, à sua disponibilidade e baixo custo, que o torna especialmente atraente.[7] Jørgensen *et al.*, em 2001, descreveram a reação assimétrica de Henry entre um α-cetoéster **1.8** e o nitrometano (**1.9**), catalisada por alguns complexos quirais facilmente disponíveis (Esquema 1.8).



Esquema 1.8

Esta reação permitiu alargar o âmbito das reações de Henry, uma vez que pela primeira vez foi demonstrado que as cetonas também reagem cataliticamente de uma forma altamente enantiosseletiva.[12] As cetonas, quando comparadas com os aldeídos, são substratos mais difíceis porque reagem mais lentamente do que os aldeídos, as reações com nitroalcanos tendem a ser reversíveis e, para além disso, a diferenciação entre as faces enantiotópicas é menor no caso das cetonas, devido à maior semelhança

entre os dois grupos ligados ao carbonilo.[6] Nesta reação são formados α-hidroxi-β-nitro ésteres oticamente ativos (**1.10**) que contém um carbono quaternário como centro quiral. Diferentes ligandos quirais, ácidos e bases de Lewis, foram testados como catalisadores para este tipo de reações. Os resultados mais promissores foram obtidos com ligandos do tipo bis(oxazolina) (Figura 1.4), usando cobre como ácido de Lewis.

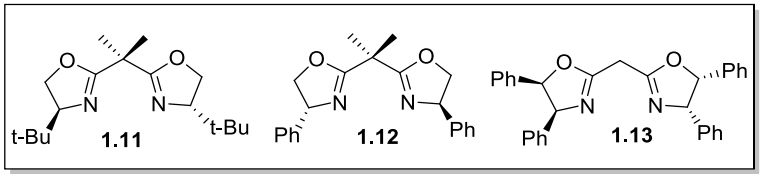
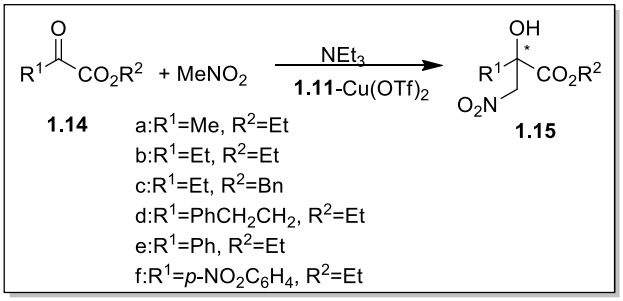


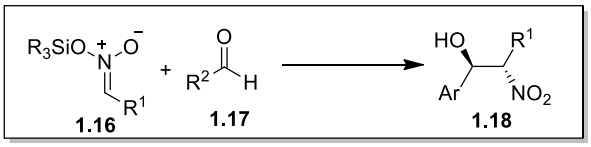
Figura 1.4. Ligandos do tipo bis(oxazolina)

De entre os vários ligandos sintetizados, o que mostrou um melhor desempenho, foi o ligando **1.11**. De entre as várias bases estudadas a trietilamina foi a que conduziu a melhores resultados e o α-ceto-éster que se mostrou mais eficiente para este tipo de reações foi o **1.14a**, originando o produto **1.15a** com um *ee* de 92% e uma conversão superior a 95% (Esquema 1.9).[12]



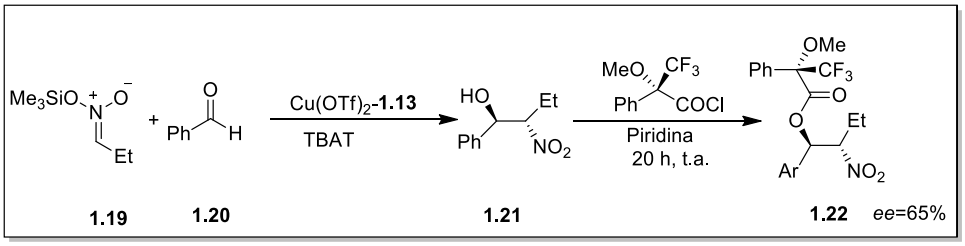
Esquema 1.9

Jørgensen *et al.* também desenvolveram uma outra reação de Henry em que utilizam sililnitronatos (**1.16**), em substituição dos nitrocompostos, para reagir com aldeídos (**1.17**) (Esquema 1.10).



Esquema 1.10

Estes autores verificaram que da reação entre o nitronato **1.19** e o benzaldeído (**1.20**), utilizando diferentes complexos do tipo ácido de Lewis como catalisadores, é possível obter o nitroálcool **1.21**. Como este composto é instável, é convertido no correspondente éster de Mosher (**1.22**), por reação com cloreto de (*S*)-α-metoxi-α-trifluormetilfenilacetilo, e os *ee* desta reação foram determinados a partir destes compostos. De entre os ligandos estudados os que permitiram obter resultados mais promissores foram os ligandos **1.11**-**1.13**. O melhor resultado foi conseguido utilizando o complexo $Cu(OTf)_2$-**1.13**, na presença de trifenilsilildifluorsilicato de tetrabutilamónio (TBAT), com um *ee* de 65% (Esquema 1.11).[13]



Esquema 1.11

Estudos com ligandos do tipo bis(oxazolina) foram ainda reportados por Evans *et al.*, em 2003.[14] Estes autores desenvolveram novos catalisadores de cobre-bis(oxazolina) (Figura 1.5) para serem utilizados na reação assimétrica de Henry com uma grande variedade de aldeídos, incluindo aldeídos alifáticos e aldeídos aromáticos substituídos, à temperatura ambiente.[6]

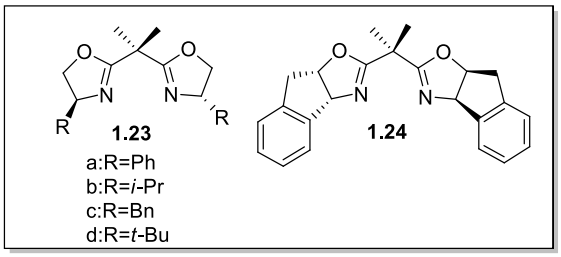
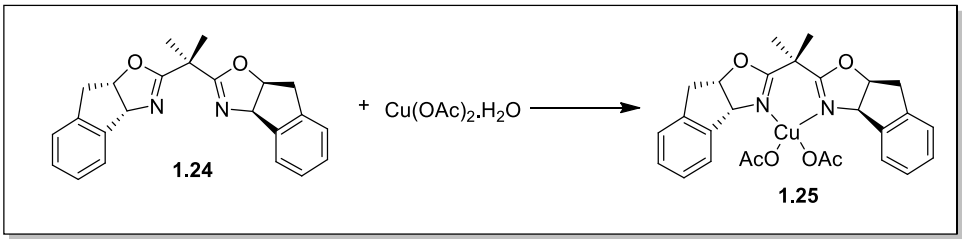


Figura 1.5. Ligandos desenvolvidos por Evans *et al.*

O ligando que mostrou ser mais promissor, originando os produtos nitroaldólicos com *ee* de 74% e 81%, utilizando metanol e etanol como solventes, respetivamente, foi o **1.24**.

Utilizando o complexo de acetato de cobre com o ligando **1.24** (Esquema 1.12) foi testada a reação assimétrica de Henry com diferentes aldeídos aromáticos (com grupos dadores e atratores de eletrões), tendo-se obtido *ee* elevados (87-91%). Utilizando aldeídos alifáticos quer ramificados quer não ramificados como substratos também foram obtidos bons resultados, com *ee* entre 92-94%.[14] É de salientar que, ao contrário do trabalho anteriormente descrito, neste sistema catalítico não é necessária a adição de uma base externa.[6]



Esquema 1.12

Uma outra classe de ligandos que tem sido aplicada em várias reações assimétricas, com sucesso, são os ligandos do tipo bis(oxazolina) tridentados, com simetria C_2 (**1.26-1.28** Figura 1.6).[6] Por exemplo, o ligando **1.26** foi utilizado em reações assimétricas de hidrosililação[15–18] e de ciclopropanação[19–22], tendo-se obtido *ee* até 99%.[23]

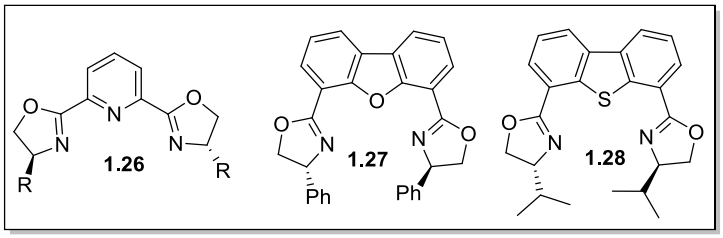


Figura 1.6. Ligandos do tipo bis(oxazolina) tridentadas

Tendo por base os bons resultados obtidos com as bis(oxazolinas) tridentadas, Xu *et al.* desenvolveram os ligandos **1.29** e **1.30** (Figura 1.7), que foram utilizados na

reação assimétrica de Henry entre o nitrometano e o etilpiruvato, na presença de diferentes catalisadores metálicos e diferentes bases (Esquema 1.13).

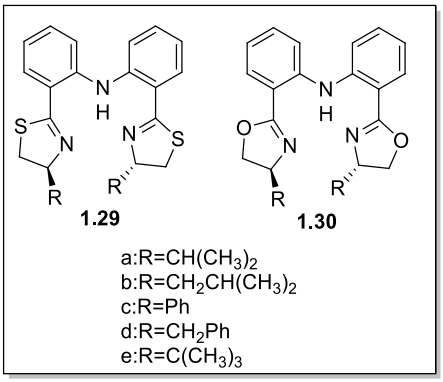
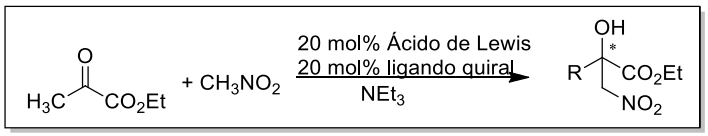


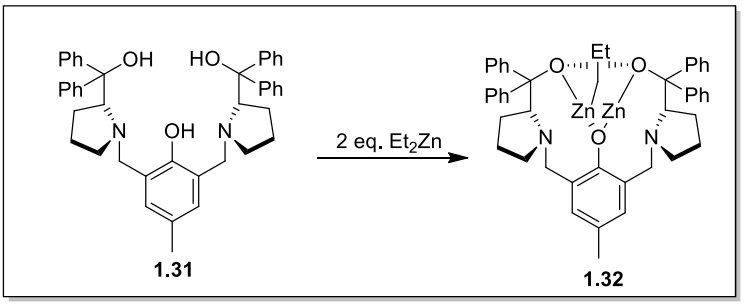
Figura 1.7. Ligandos desenvolvidos por Xu *et al.*



Esquema 1.13

O produto foi obtido com elevado rendimento (90%) e bom *ee* (50%), utilizando o complexo $Cu(OTf)_2$-**1.30a**. Verificou-se ainda que a utilização de $Zn(OTf)_2$, como ácido de Lewis, em vez de $Cu(OTf)_2$ conduzia à obtenção de um produto de configuração oposta. O resultado mais promissor foi obtido utilizando o complexo $Cu(OTf)_2$-**1.30e**, com um rendimento de 74% e um *ee* de 60%.[6,23]

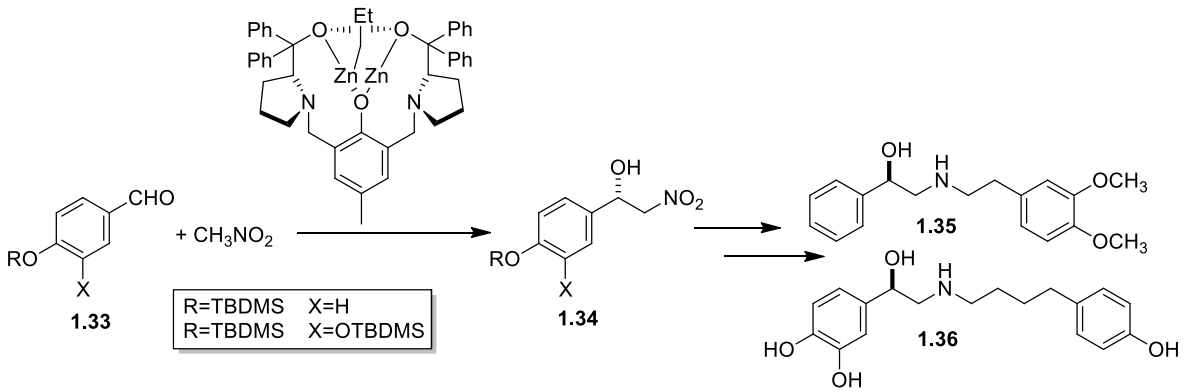
Para além do cobre também têm sido testados outros metais na reação assimétrica de Henry, nomeadamente o zinco. Trost *et al.* desenvolveram um novo tipo de catalisador assimétrico que envolve um complexo de zinco dinuclear e o ligando quiral **1.31** (Esquema 1.14).



Esquema 1.14

Estes autores mostraram que com este sistema catalítico é possível efetuar a reação de Henry utilizando aldeídos α-ramificados como substratos, obtendo-se os produtos nitroaldólicos com rendimentos e *ee* elevados (até 93%), à semelhança dos obtidos com aldeídos aromáticos (*ee* até 93%) e heterocíclicos (*ee* até 90%). Neste trabalho foi também possível concluir que usando uma temperatura mais baixa e um excesso maior de nitrometano a seletividade aumenta.[24]

As reações de Henry com este sistema catalítico permitiram a síntese eficiente de agonistas dos recetores-β, como a (*R*)-(-)-denopamina (**1.35**) e a (*R*)-(-)-arbutamina (**1.36**) (Esquema 1.15).[25]



Esquema 1.15

Os complexos de cobalto também foram testados neste tipo de reações. Os complexos de cobalto cetoamínicos são conhecidos por ter um potencial catalítico considerável, devido à sua natureza de ácidos de Lewis. Baseados nesta ideia, Yamada *et al*. em 2004, sintetizaram alguns complexos quirais deste tipo, **1.37** e **1.38** (Figura 1.8), e utilizaram-nos na reação assimétrica de Henry.

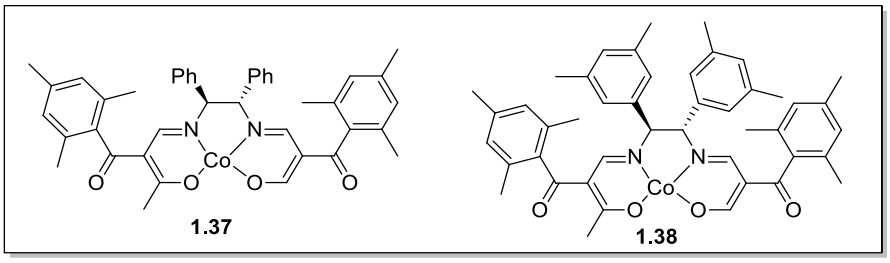


Figura 1.8. Complexos de cobalto cetoaminícos desenvolvidos por Yamada *et al.*

O estudo da atividade catalítica destes complexos revelou que na presença de DIPEA, os complexos **1.37** e **1.38** são capazes de mediar a reação entre o nitrometano e diversos aldeídos com *ee* acima de 84%. Para aldeídos orto-halossubstituídos estes complexos mostram uma enantiosseletividade ainda maior, com *ee* acima de 92%.[6]

Tendo por base as semelhanças estruturais existentes entre estes catalisadores e os salen, Yamada *et al.* decidiram testar uma série de complexos salen-cobalto comercialmente disponíveis. Os salen **1.39** e **1.40** (Figura 1.9) mostraram-se eficientes na reação assimétrica de Henry.

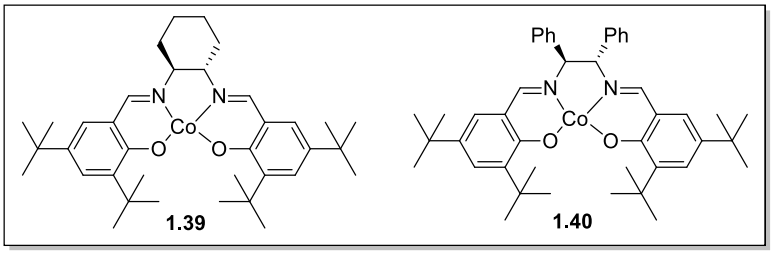


Figura 1.9. Complexos de cobalto testados em reações assimétricas de Henry por Yamada *et al.*

Estes complexos foram ensaiados como catalisadores utilizando nitrometano e vários aldeídos como substratos, na presença de DIPEA como base. Foram obtidos *ee* entre 62% e 98%. Também com estes complexos, tal como já tinha sido anteriormente verificado, melhores enantiosseletividades são obtidas com aldeídos orto-halossubstituídos. Estes autores verificaram ainda que os *ee* obtidos com o complexo **1.40**, para aldeídos orto-halossubstituídos, eram superiores aos obtidos com o complexo **1.39**.[26]

Ao longo dos últimos anos, muitos sistemas catalíticos em que o cobre é utilizado como metal têm sido desenvolvidos para aplicação em reações assimétricas de Henry com ligandos quirais de diferentes tipos, como as bis(oxazolinas)[27–30], aminoálcoois[31–34], diaminas[35–39], aminopiridinas[40–44], bases de Schiff[45–48], entre outros.

A D-(+)-cânfora desempenha um papel importante em síntese assimétrica, devido ao seu baixo custo, à sua estrutura rígida e facilidade de se transformar em derivados sinteticamente úteis. Bases de Schiff quirais derivadas da cânfora têm sido relatadas na trimetilsililcianação enantiosselectiva de aldeídos.[49] A utilização de bases de Schiff quirais derivadas da cânfora em reações assimétricas de Henry ainda é rara.

Jiao *et al.* desenvolveram uma série de ligandos quirais deste tipo (Figura 1.10), que foram ensaiados na reação assimétrica de Henry (Esquema 1.16).

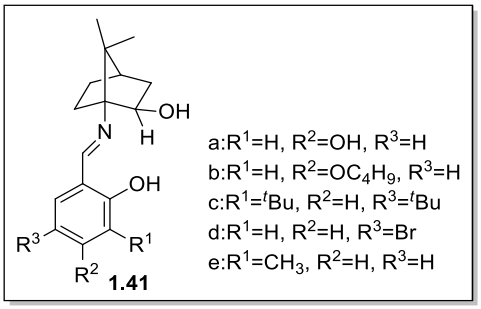
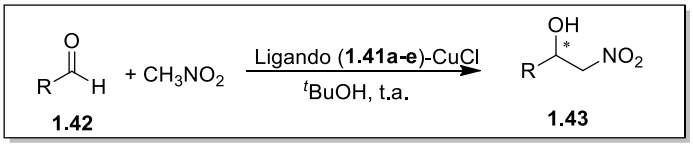


Figura 1.10. Ligandos desenvolvidos por Jiao *et al.*



Esquema 1.16

Foram testados os ligandos **1.41a-e** e o que se mostrou mais eficiente na reação entre o nitrometano e o *p*-nitrobenzaldeído foi o **1.41a** com um rendimento de 90% e um *ee* de 84%. Foram também testados outros aldeídos como substratos, tendo-se obtido *ee* entre 43% e 87%.[50]

Xu *et al.* sintetizaram quatro aminoálcoois derivados da D-(+)-cânfora, contendo enxofre (Figura 1.11) e testaram a sua atividade em reações de Henry.

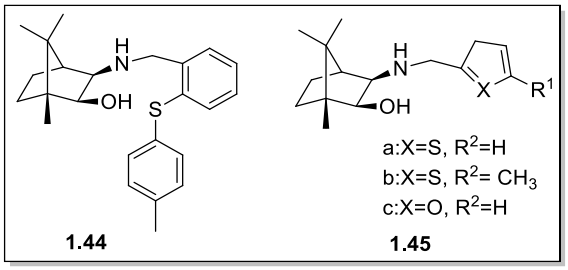
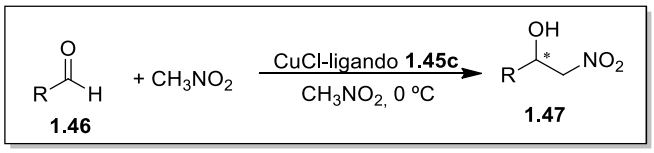


Figura 1.11. Ligandos sintetizados por Xu *et al.*

Estes ligandos foram ensaiados utilizando o *p*-nitrobenzaldeído e o nitrometano como substratos e diferentes sais de cobre. O ligando que se mostrou mais eficiente foi o **1.45c**, em conjugação com cloreto de cobre, obtendo-se um rendimento de 96% e um *ee* de 63%. Os autores ainda verificaram que aumentando a percentagem de catalisador

de 10 mol% para 15 mol% o rendimento e o *ee* aumentavam para 98% e 70%, respetivamente. Foram ainda testados vários solventes na reação, tendo-se verificado que utilizando o nitrometano como solvente e baixando a temperatura da reação para 0 °C, os resultados eram mais promissores, obtendo-se 96% de rendimento e 89% de *ee*. Por último foram testados diferentes aldeídos e os nitroálcoois respetivos foram obtidos com bons rendimentos, entre 40% e 96%, e excelentes *ee*, entre 87% e 96% (Esquema 1.17).[51]



Esquema 1.17

Wang *et al.* sintetizaram bases de Schiff tridentadas quirais para aplicação em reações assimétricas de Henry. Estes ligandos são obtidos por reação de aminoálcoois quirais com salicilaldeídos. A influência de diferentes substituintes no anel aromático no rendimento e na enantiosseletividade na reação de Henry foi estudada (Figura 1.12).

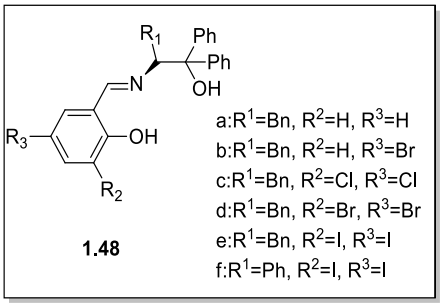
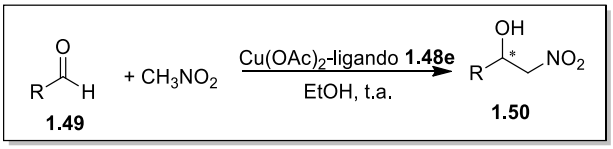


Figura 1.12. Ligandos sintetizados por Wang *et al.*

Utilizando o *p*-nitrobenzaldeído e o nitrometano como substratos e o etanol como solvente, verificou-se que o ligando que conduziu a resultados mais promissores foi o **1.48e**, com um rendimento de 98% e um *ee* de 97%.

A reação foi levada a cabo com diferentes aldeídos e foram obtidos excelentes rendimentos, entre 87% e 97%, e excelentes *ee*, entre 90% e 97% (Esquema 1.18).[52]



Esquema 1.18

Capítulo 2

Síntese de Ligandos

Este trabalho teve por objetivo a síntese de ligandos quirais que posteriormente pudessem ser utilizados em reações assimétricas de Henry. Assim, partiu-se de compostos de ocorrência natural, que podem ser obtidos na sua forma enantiomericamente pura, e foram-lhes introduzidas algumas modificações estruturais de forma a obter estruturas adequadas à sua utilização em catálise assimétrica.

Para a síntese dos ligandos pretendidos foram utilizados o ácido L-tartárico e o ácido (+)-canfórico que foram modificados de forma a dar origem a ligandos com diferentes grupos funcionais como grupos hidroxilo, amina e imina.

As sequências sintéticas para a obtenção destes ligandos serão discutidas ao longo deste capítulo, e estão agrupadas em função do composto base que lhes deu origem.

2.1 Síntese de Ligandos Derivados do Ácido L-Tartárico

Existem três formas estereoisoméricas do ácido tartárico (Figura 2.1), o ácido tartárico dextrorrotatório (D-ácido tartárico) encontrado nas uvas e em muitos outros frutos, o ácido tartárico levorrotatório (L-ácido tartárico), que é obtido principalmente

por resolução do ácido tartárico racémico, e o ácido tartárico *meso*, uma forma não quiral deste ácido.

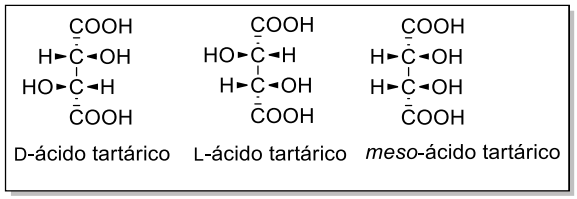
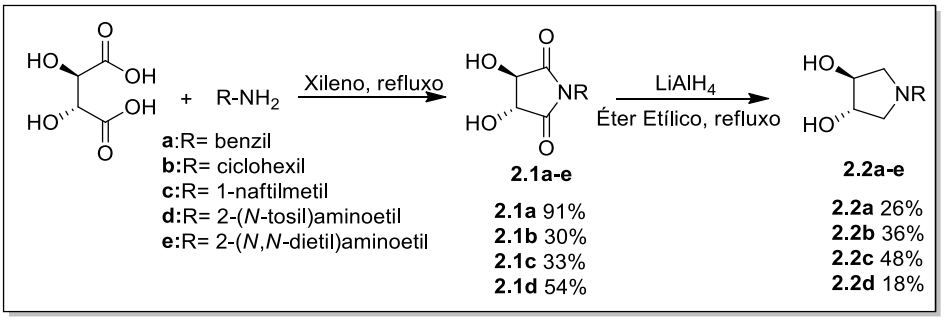


Figura 2.1. Representação das formas estereoisoméricas do ácido tartárico

O ácido L-tartárico é um ácido dicarboxílico e é um composto natural abundante que está presente em muitas plantas. Possui inúmeras aplicações quer na indústria quer na alimentação, pois é usado como condimento de comida e na preparação de bebidas efervescentes. Este ácido foi isolado pela primeira vez em 1769 pelo químico sueco Scheele. Como é uma fonte quiral de baixo custo é muito utilizado na resolução de compostos racémicos, com os quais forma sais diastereoisoméricos de fácil separação. Uma outra vantagem deste composto é o facto de possuir dois grupos funcionais suscetíveis de serem modificados, o que o torna um bloco de construção quiral muito útil. Neste trabalho utilizou-se o L-ácido tartárico para a síntese de alguns ligandos do tipo hidroxipirrolidina.

No grupo de investigação de Química Orgânica têm sido publicados alguns trabalhos em que os derivados do ácido L-tartárico são utilizados, com bons resultados, como ligandos quirais em catálise enantiosseletiva, nomeadamente em reações de alquilação[53–55] e de trimetilsililcianação[56,57]. Assim, decidiu-se testar estes compostos quirais em reações assimétricas de Henry. Começou-se por testar o ligando **2.2a** (Esquema 2.1), um β-aminoálcool de base pirrolidina, com o grupo benzilo como substituinte do átomo de azoto no anel de cinco membros. Como foram obtidos resultados promissores na reação assimétrica de Henry, decidiu-se sintetizar outros ligandos deste tipo, variando apenas o substituinte ligado ao átomo de azoto do anel pirrolidínico.

A síntese dos ligandos derivados do ácido tartárico é efetuada em dois passos, de acordo com o esquema 2.1.



Esquema 2.1

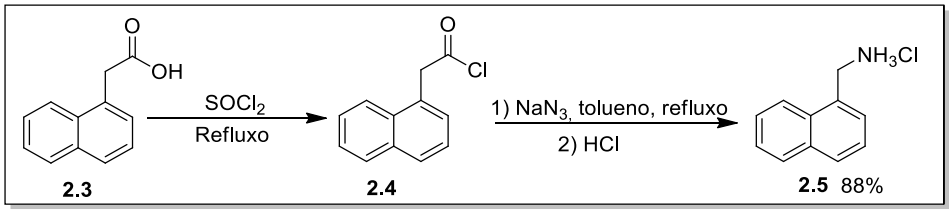
A reação do ácido tartárico com as diferentes aminas é uma reação de condensação que é efetuada em refluxo de xileno, utilizando um Dean and Stark, para recolher a água formada no decorrer da reação. Desta forma são obtidas as (3*R*, 4*R*)-di-hidroxidioxopirrolidinas **2.1a-d**. Estes compostos são, em seguida, reduzidos com hidreto de alumínio e lítio, em refluxo de éter etílico durante 48 horas, dando origem às (3*S*, 4*S*)-di-hidroxipirrolidinas **2.2a-d**.

A di-hidroxidioxopirrolidina **2.1a** é obtida por reação do ácido tartárico com a benzilamina, uma amina comercialmente disponível. Esta di-hidroxidioxopirrolidina precipita do meio reacional, após arrefecimento, e é lavada com hexano dando origem a um sólido com um rendimento de 91%. Seguidamente é reduzida à correspondente di-hidroxipirrolidina **2.2a** obtendo-se um sólido com um rendimento de 26%, após recristalização em acetato de etilo/hexano.

O procedimento adotado para a síntese da di-hidroxidioxopirrolidina **2.1b** foi igual ao descrito anteriormente, mas utilizando ciclo-hexilamina. Neste caso não se observa a formação de um sólido após arrefecimento, sendo necessário dissolver o óleo obtido em refluxo de acetato de etilo. Este óleo é precipitado com hexano, originando o composto **2.1b**, com um rendimento de 30%. Este composto é convertido no composto **2.2b** por redução com hidreto de alumínio e lítio, obtendo-se um óleo que por recristalização com acetato de etilo/hexano dá um sólido, com um rendimento de 36%.

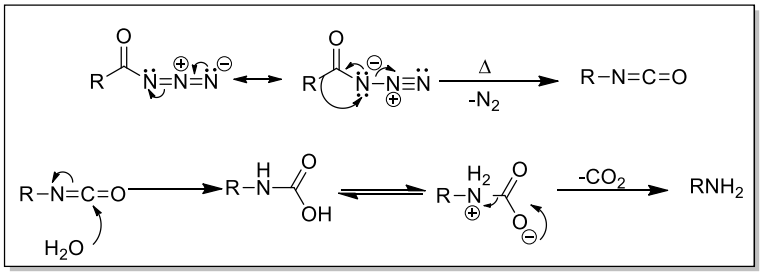
A amina utilizada para a ciclização com o ácido L-tartárico que leva a obtenção da di-hidroxidioxopirrolidina **2.1c** foi sintetizada a partir do ácido 1-naftilacético (**2.3**). Este ácido reage com cloreto de tionilo, para dar o correspondente cloreto de ácido **2.4** (Esquema 2.2). No isolamento desta reação o excesso de cloreto de tionilo deve ser

evaporado por completo, pois caso permaneçam vestígios deste no meio reacional não se forma o isocianato no passo seguinte. O composto **2.4** reage com azida de sódio e forma-se a acilazida correspondente que é convertida no respetivo isocianato, após rearranjo e eliminação de N_2. O mecanismo que dá origem ao isocianato é conhecido por rearranjo de Curtius e pensa-se que este mecanismo é concertado, logo não há formação do nitreno intermediário (Esquema 2.3).



Esquema 2.2

Os isocianatos podem ser hidrolisados às correspondentes aminas, através do ataque da água ao carbonilo, levando à formação do ácido carbâmico, que por eliminação de CO_2 dá a amina (Esquema 2.3).



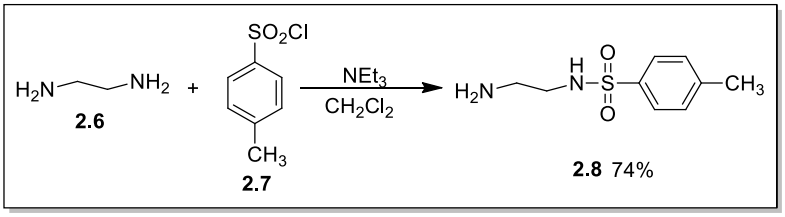
Esquema 2.3

De modo a obter o hidrocloreto da amina **2.5** o composto é tratado com ácido clorídrico.

A di-hidroxidioxopirrolidina **2.1c** foi obtida na forma de um sólido, com um rendimento de 33%. De seguida este composto foi reduzido com hidreto de alumínio e lítio à correspondente di-hidroxipirrolidina **2.2c**, com um rendimento de 33%.

As di-hidroxipirrolidinas acima descritas são ligandos bidentados, que coordenam com os metais pelo átomo de azoto e por um dos grupos hidroxilo. Para efeitos comparativos decidiu-se tentar sintetizar di-hidroxipirrolidinas tridentadas e estudar a sua influência nas reações assimétricas de Henry. Para tal foi necessário

sintetizar aminas que contivessem um outro grupo coordenante, para além dos acima mencionados. Para preparar a di-hidroxidioxopirrolidina **2.1d** foi necessário sintetizar a amina **2.8**. Para tal partiu-se da etilenodiamina (**2.6**) e fez-se reagir este composto com cloreto de tosilo (**2.7**) (Esquema 2.4). A reação foi efetuada utilizando excesso de etilenodiamina e a adição do cloreto de tosilo deve ser feita lentamente para que se forme apenas o produto mono-substituído. A reação foi efetuada à temperatura ambiente e foi possível comprovar por TLC que a reação estava completa ao fim de uma noite. O produto foi obtido com um rendimento de 74%, na forma de um sólido de cor branca, após recristalização em DCM/hexano.

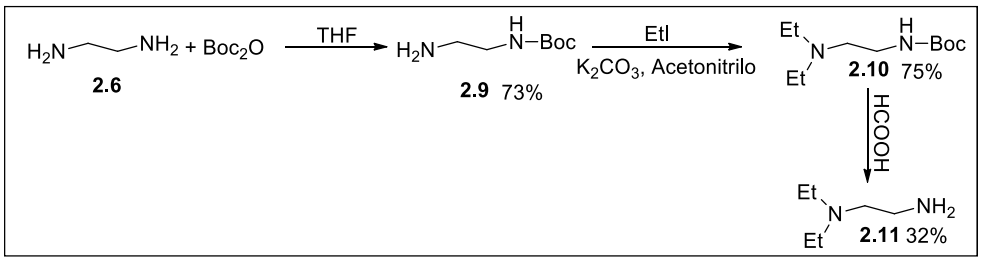


Esquema 2.4

A ciclização do composto **2.8** com ácido tartárico, permitiu obter a di-hidroxidioxopirrolidina **2.1d**, na forma de um óleo, que é recristalizado em acetona/éter etílico, originando um sólido com um rendimento de 54%. Seguidamente este composto foi reduzido à di-hidroxipirrolidina **2.2d**, tendo-se observado por RMN protónico a existência de produto, embora não puro. Foi então necessário purificá-lo através de coluna cromatográfica, utilizando como eluente DCM/MeOH (90:10). Por RMN ^{1}H foi possível comprovar que se tinha o ligando pretendido puro, sob a forma de um sólido de cor castanha, com um rendimento de 18%.

Com o intuito de obter outros ligandos pirrolidínicos tridentados, foi também tentada a síntese da di-hidroxidioxopirrolidina **2.1e**, a partir da amina **2.11** e do ácido L-tartárico. Para a síntese desta amina utilizou-se novamente etilenodiamina (**2.6**) e protegeu-se um dos grupos amina com o grupo *t*-butoxicarbonilo, por reação com $(Boc)_2O$ (Esquema 2.5). Mais uma vez a adição de $(Boc)_2O$ deve ser feita lentamente e na presença de excesso de diamina, de modo a obter apenas o produto mono-substituído. Ao fim de uma noite era evidente por TLC a formação de um produto, e por RMN protónico confirmou-se que era de facto o produto pretendido. O composto **2.9**

foi obtido na forma de um óleo amarelo, com um rendimento de 73%. O objetivo inicial era sintetizar o produto monoetilado e não o produto **2.10**. Para tal seguiu-se um procedimento descrito na literatura, que já tinha sido utilizado anteriormente no grupo de investigação para alquilar outras aminas,[58] e que consistia em utilizar excesso de iodoetano em relação ao número de moles de amina. A reação foi efetuada em refluxo de acetonitrilo, na presença de K_2CO_3. Verificou-se por RMN protónico que se formava o sal de amina, ou seja, ocorria a adição de três grupos etilo à amina **2.9**. Assim, decidiu-se diminuir o número de equivalentes de iodoetano em relação ao número de equivalentes de amina e efetuou-se a reação com uma proporção de 1:1, para tentar obter o produto monoetilado. Por RMN ^{1}H verificou-se existir uma mistura dos produtos monoetilado e dietilado, que foi possível separar por coluna cromatográfica. No entanto, o produto monoetilado foi obtido com um rendimento muito baixo. Assim, decidiu-se fazer reagir o composto **2.9** com iodoetano numa proporção de 1:2, para tentar sintetizar o produto dietilado **2.10**. Este composto foi obtido na forma de um óleo amarelo, com um rendimento de 75%. De seguida, procedeu-se à remoção do grupo protetor, fazendo reagir a amina **2.10** com ácido fórmico à temperatura ambiente, obtendo-se desta forma o produto **2.11**, com um rendimento de 32%.



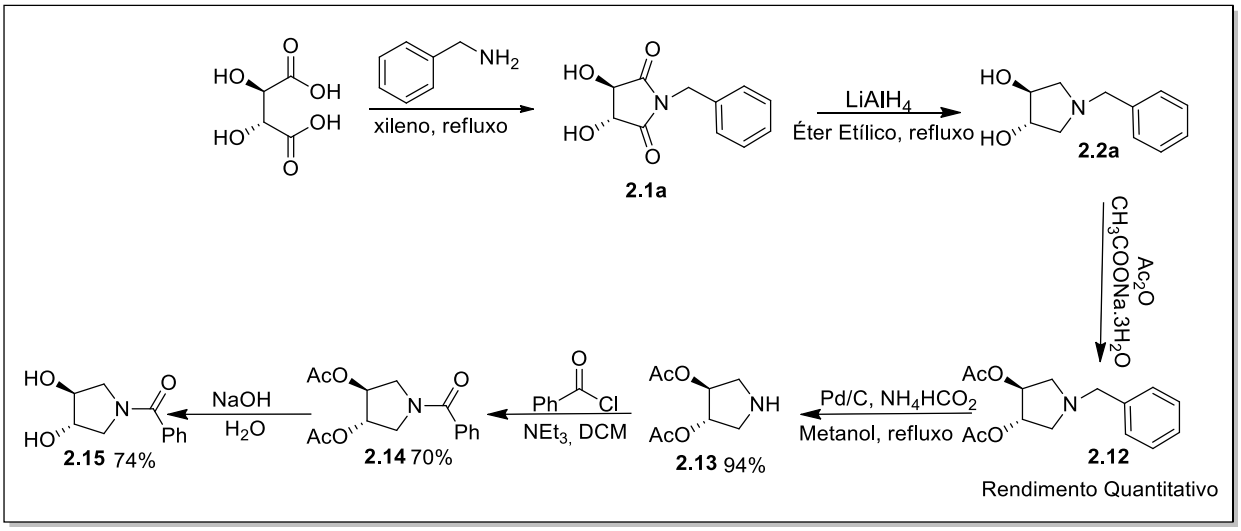
Esquema 2.5

Depois de sintetizada a amina **2.11**, efetuou-se a reação de ciclização com o ácido L-tartárico, não se tendo, no entanto, observado por RMN ^{1}H a formação do produto pretendido. Não foi assim possível avançar para o último passo desta sequência sintética.

Como se pode verificar pelos resultados acima descritos, os rendimentos obtidos no passo de redução das di-hidroxidioxopirrolidinas às di-hidroxipirrolidinas com hidreto de alumínio e lítio, são baixos. Tal pode dever-se ao facto de a redução das amidas com

este agente redutor poder conduzir à formação de outros produtos para além da amina, tais como, álcoois e aldeídos.

Este método de síntese é eficiente e rápido, no entanto exige temperaturas muito elevadas no passo de ciclização pelo que algumas aminas podem degradar. Assim, e de forma a poder colocar outros substituintes no átomo de azoto, foi utilizada uma rota sintética alternativa (Esquema 2.6). Pensou-se que a síntese do composto **2.15** seria interessante para estudar a influência da presença de um grupo benzoílo em vez de um grupo benzilo (caso do composto **2.2a**) na reação assimétrica de Henry, o que será discutido mais à frente.

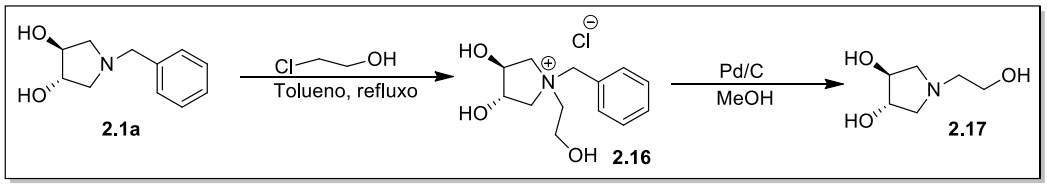


Esquema 2.6

A di-hidroxipirrolidina **2.2a** foi sintetizada utilizando o método atrás descrito. Numa primeira tentativa de síntese do composto **2.15** o passo de proteção dos grupos hidroxilo não foi efetuado. O composto **2.2a** foi sujeito a hidrogenólise com Pd/C e formato de amónio e o produto obtido foi reagido com o cloreto de benzoílo, para tentar obter o ligando **2.15**, de acordo com um procedimento da literatura.[59] Por RMN protónico verificou-se que através deste método de síntese não se formava o composto pretendido. Então decidiu-se efetuar primeiro a proteção dos grupos hidroxilo com anidrido acético, na presença de acetato de sódio tri-hidratado, obtendo-se o produto **2.12** com um rendimento quantitativo. Hidrogenólise deste composto, utilizando Pd/C 10% como catalisador e formato de amónio como dador de hidrogénio, em refluxo de metanol, origina o produto **2.13** com um rendimento de 94%. Por reação de **2.13** com o

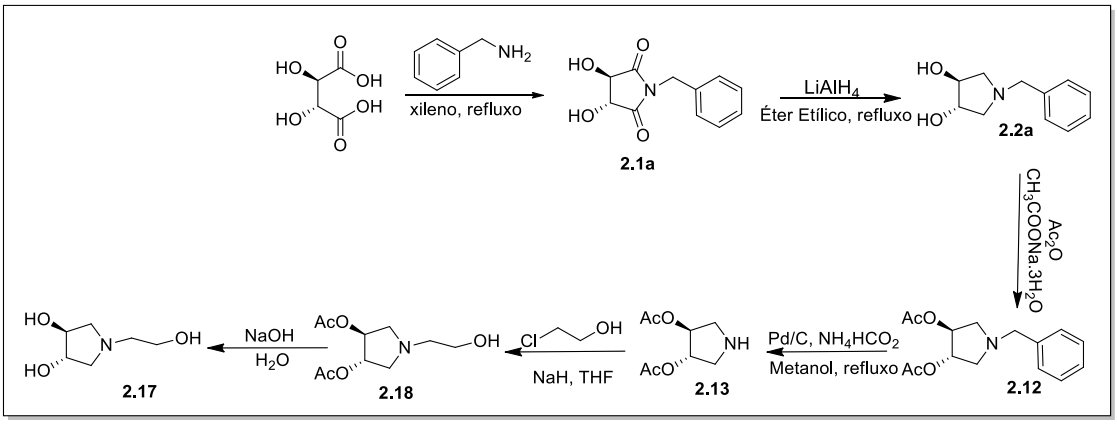
cloreto de benzoílo em diclorometano, à temperatura ambiente e na presença de trietilamina, obtém-se o composto **2.14** com um rendimento de 70%. A desproteção dos grupos hidroxilo em meio básico dá o produto desejado **2.15**, com um rendimento de 74%.

Para além de **2.15**, também se pretendia sintetizar a (3*S*,4*S*)-3,4-dihidroxi-*N*-(2-hidroxietil) pirrolidina **2.17**. Para tal foram testados vários métodos descritos na literatura.[60,61]



Esquema 2.7

A rota sintética descrita no esquema 2.7 foi iniciada partindo da di-hidroxipirrolidina **2.1a** e fazendo-a reagir com 2-cloroetanol, com o objetivo de formar o sal de amónio **2.16**. Este seria por sua vez sujeito a hidrogenólise com Pd/C em metanol com libertação de uma molécula de tolueno, de modo a sintetizar a di-hidroxipirrolidina pretendida, **2.17**. Neste trabalho apenas se efetuou o primeiro passo da síntese, pois não se tinha evidência da formação do produto **2.16** nem por TLC nem através da análise do espectro de RMN ^{1}H. Assim decidiu-se experimentar uma outra via sintética.



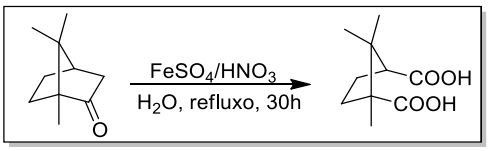
Esquema 2.8

A via sintética apresentada no esquema 2.8 é semelhante à utilizada para a síntese do ligando **2.15**. Uma vez obtido o composto **2.13**, este reage com 2-cloroetanol, utilizando hidreto de sódio para desprotonar a amina, tornando-a assim mais reativa para a substituição nucleofílica. A reação foi efetuada à temperatura ambiente, na presença de uma quantidade catalítica de NaI e foi controlada por TLC. Por análise do espectro de RMN protónico, após isolamento, havia evidência da existência de produto, mas este não estava puro. Na tentativa de purificar o produto por coluna de cromatografia, foram testados vários eluentes e verificou-se que o que permitia uma melhor separação era o CH_2Cl_2/MeOH (1:1). Não sendo possível a utilização de uma quantidade tão grande de metanol, pois este solvente dissolve a sílica, substituiu-se este por etanol, que parecia oferecer uma separação análoga. Após cromatografia em coluna com CH_2Cl_2/EtOH (1:1) o produto foi analisado por RMN ^{1}H e parecia suficientemente puro para se avançar para o passo seguinte de reação.

O último passo de síntese, que apenas envolvia a hidrólise dos grupos acetilo de **2.18** foi também controlada por TLC. Ao fim de cerca de 18 horas de reação o reagente parecia ter sido consumido, mas por RMN protónico o produto não estava puro e a quantidade obtida era muito pequena. Assim, esta sequência sintética já não foi repetida por falta de tempo.

2.2 Síntese de Ligandos Derivados do Ácido (+)-Canfórico

O ácido (*1R,3S*)-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-dicarboxílico, comumente conhecido por ácido (+)-canfórico, pode ser obtido por oxidação da cânfora com ácido nítrico (Esquema 2.9).[62]



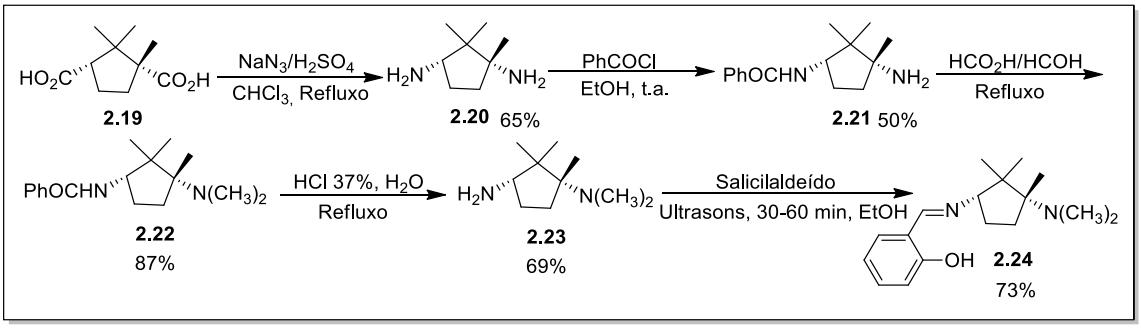
Esquema 2.9

O ácido (+)-canfórico foi isolado pela primeira vez por Vauquelin, um químico francês. Este composto exibe propriedades farmacológicas que lhe permitem substituir

a cânfora em algumas aplicações farmacêuticas, uma vez que a sua toxicidade é baixa e assim podem ser utilizadas doses relativamente elevadas. O ácido (+)-canfórico também paralisa as terminações nervosas das glândulas sudoríferas, pelo que é útil no tratamento deste tipo de distúrbios, podendo também ser utilizado como anti-séptico local de nariz e garganta.[4]

Têm sido publicados vários trabalhos, alguns dos quais do grupo de Investigação em Química Orgânica, em que se utilizam derivados do ácido-(+)-canfórico como ligandos quirais em catálise enantiosselectiva, nomeadamente em reações de alquilação[62–67], redução de cetonas[68] e trimetilsililcianação[62]. Assim, pensou-se que seria interessante testar este tipo de ligandos em reações assimétricas de Henry, uma vez que até já existem alguns trabalhos publicados em que ligandos derivados da cânfora são utilizados neste tipo de reações, com bons resultados.[41]

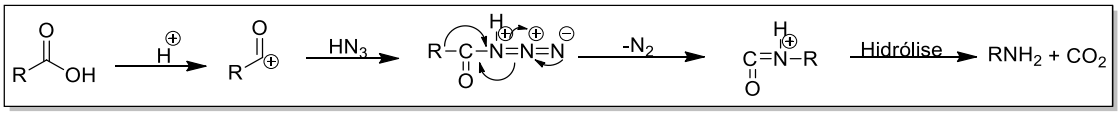
Foram então sintetizados dois ligandos derivados do ácido (+)-canfórico, cujas sequências sintéticas já se encontravam estabelecidas (Esquema 2.10 e 2.13).[67]



Esquema 2.10

A síntese da diamina **2.20**, (1R,3S)-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina, é conseguida através da reação do ácido canfórico (**2.19**) com azida de sódio e ácido sulfúrico, a 65-70 °C. A adição de azida de sódio deve ser feita em pequenas porções, devido à evolução de gás. Esta reação é denominada por reação de Schimdt e o produto foi obtido na forma de um óleo amarelo, com um rendimento de 65%.

Esta reação envolve a adição de ácido hidrazóico a ácidos carboxílicos, aldeídos ou cetonas, em que a reação mais comum é com ácidos carboxílicos em meio fortemente acídico.

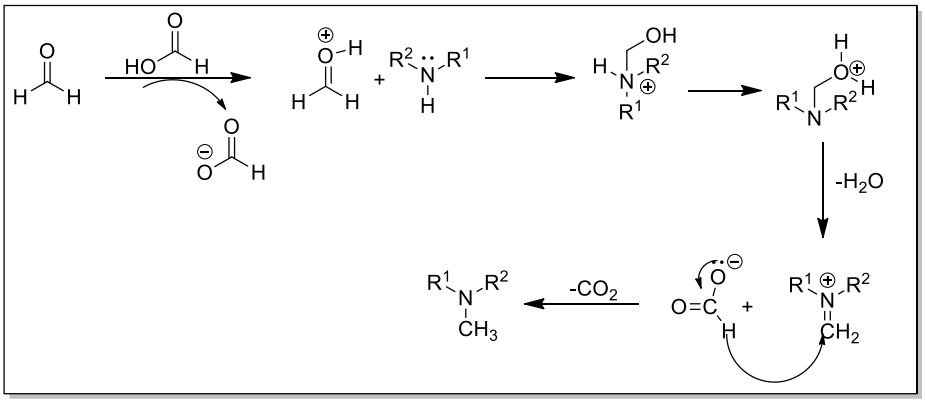


Esquema 2.11

O mecanismo proposto para a reação de Schimdt é semelhante ao proposto para a reação de Curtius e sugere a formação de um ião acílio, através da eliminação de água, ocorrendo em seguida o ataque do ácido hidrazóico a este ião. Seguidamente, ocorre um rearranjo, com migração do grupo alquilo do carbono para o azoto e eliminação simultânea de N_2. O mecanismo desta reação tem originado alguma discussão e embora alguns autores refiram que pode ocorrer primeiro a eliminação de N_2, com formação de um ião nitreno intermediário, e só depois a migração do grupo R, estudos mais recentes apontam que não há evidência da formação deste intermediário, logo é provável que o mecanismo seja concertado (Esquema 2.11). É importante referir que o rearranjo ocorre com retenção de configuração, logo a diamina **2.20** tem a mesma configuração do ácido de partida.[4]

O composto **2.20**, por reação com cloreto de benzoílo em etanol, à temperatura ambiente, origina o composto **2.21**, o (1*R*,3*S*)-N^3-benzoil-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina, após tratamento com $NaHCO_3$. O produto é obtido com um rendimento de 50%, após purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica, utilizando éter/NEt_3 (80:2) como eluente. Como se pretendia a proteção de apenas um dos átomos de azoto da diamina, a reação foi efetuada utilizando excesso de amina em relação ao cloreto de benzoílo.

A introdução dos dois grupos metilo para a formação do composto **2.22** é efetuada utilizando ácido fórmico e formaldeído. Esta reação é conhecida por reação de Eschweiler-Clarke.



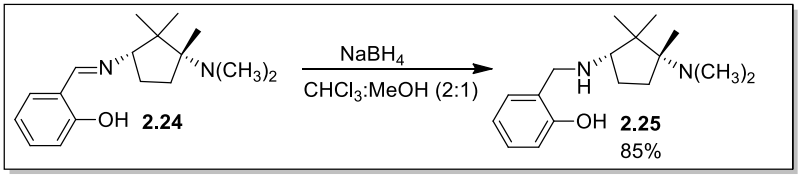
Esquema 2.12

Inicialmente, ocorre a protonação do átomo de oxigénio do formaldeído pelo ácido fórmico, facilitando assim o ataque do átomo de azoto da amina ao carbono do grupo carbonilo do formaldeído, formando-se uma amina quaternária. A eliminação de uma molécula de água conduz à formação do sal imínio que por reação com formato de amónio, através de um mecanismo concertado, leva à introdução do grupo metilo no átomo de azoto e libertação de dióxido de carbono, formando a amina pretendida (Esquema 2.12). No caso de R^1 ou R^2 ser um átomo de hidrogénio, pode efetuar-se a dimetilação da amina, como por exemplo no composto **2.22**. Neste caso, a reação é efetuada utilizando uma mistura de formaldeído e ácido fórmico, em refluxo durante uma noite, obtendo-se o produto pretendido com um rendimento de 87%.

O passo seguinte desta sequência sintética, passa pela remoção do grupo protetor da amina. Para tal, o composto **2.22** é tratado com água e ácido clorídrico concentrado. No final da reação o produto é basificado, de forma a obter-se a amina na forma livre. O composto **2.23** é um óleo e foi obtido com um rendimento de 69%. Por último, fez-se reagir o produto **2.23** com salicilaldeído, utilizando ultrassons e sílica ativada a 200 °C para catalisar a reação. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, usando éter etílico como eluente. Foi assim obtido o ligando pretendido, **2.24**, na forma de um sólido amarelo, com um rendimento de 73%.

Depois de se ter sintetizado o ligando **2.24**, uma imina, decidiu-se reduzi-lo à respetiva amina, a fim de avaliar qual o efeito destes ligandos, com características eletrónicas distintas, nas reações assimétricas de Henry, como será discutido mais à frente.

O composto **2.24** é reduzido com boro-hidreto de sódio, numa mistura de $CHCl_3$:MeOH (2:1), à temperatura ambiente. Ao fim de 2 horas verificou-se por TLC que todo o reagente tinha sido consumido. Após isolamento, obteve-se o ligando pretendido, **2.25** na forma de um sólido branco, com um rendimento de 85% (Esquema 2.13).



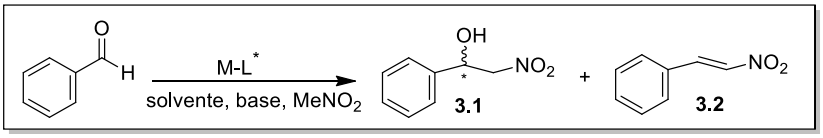
Esquema 2.13

Os ligandos cuja síntese foi descrita neste capítulo foram ensaiados em reações assimétricas de Henry, cujos resultados são discutidos no capítulo 3.

Capítulo 3

Reações Assimétricas de Henry

As reações assimétricas de Henry, tal como foi discutido no capítulo 1, consistem na reação de um aldeído com um nitroalcano, de forma a originar um β-nitroálcool quiral (**3.1**). Para além do produto quiral pode também ocorrer a formação do produto secundário (**3.2**), através da eliminação de uma molécula de água (Esquema 3.1).



Esquema 3.1

Os ligandos sintetizados e discutidos no capítulo anterior foram ensaiados neste tipo de reações. Na literatura encontra-se referência à utilização de vários aldeídos como substrato padrão, dos quais se destacam o benzaldeído e o *p*-nitrobenzaldeído. Neste trabalho utilizou-se o benzaldeído como substrato padrão. Para o ligando que conduziu a melhores resultados na reação com o benzaldeído foram ainda utilizados outros aldeídos aromáticos como substratos, de forma a poder avaliar a eficiência do ligando. Relativamente ao nitroalcano utilizado, por norma na literatura o mais utilizado é o nitrometano que também foi o utilizado neste trabalho.

3.1 Otimização de parâmetros da reação assimétrica de Henry

Um dos objetivos deste projeto, para além da síntese de ligandos quirais que pudessem ser úteis em reações assimétricas de Henry, era a otimização de alguns parâmetros da reação, como percentagem de catalisador, solvente, tipo de metal e base.

Em todos os ensaios efetuados foi utilizado o ligando **2.2a** (Figura 3.1), que já se tinha mostrado eficiente em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos[54], e benzaldeído e nitrometano como substratos (Esquema 3.2). As reações foram efetuadas à temperatura ambiente e acompanhadas por TLC. As percentagens de conversão e de produto quiral foram determinadas por RMN protónico e os excessos enantioméricos por HPLC utilizando uma coluna quiral e hexano/^{i}PrOH (90:10) como eluente.

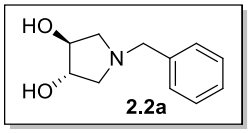
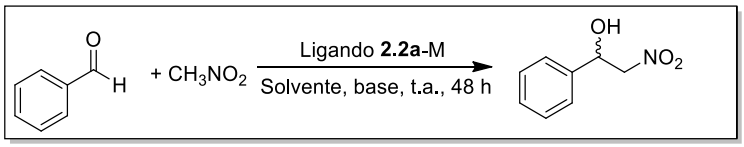


Figura 3.1. Ligando utilizado na otimização dos parâmetros da reação



Esquema 3.2

Tendo por base outros trabalhos publicados na literatura, decidiu-se iniciar estes estudos utilizando $Cu(OAc)_2.H_2O$ para a preparação *in situ* dos complexos metálicos do ligando **2.2a**, Na_2CO_3 como base, para facilitar a desprotonação do nitrometano, e isopropanol como solvente. Usando estas condições de reação o primeiro parâmetro a ser otimizado foi a percentagem de catalisador, cujos resultados são apresentados na tabela 3.1. O acompanhamento das reações por TLC permitiu verificar que ao fim de 24 horas ainda existia uma grande quantidade de benzaldeído por reagir, pelo que se optou por tempos de reação de 48 horas.

Tabela 3.1. Estudo da influência da percentagem de catalisador

Reação[a]	Percentagem de catalisador (%)	Conversão (%)[b]	Produto quiral (%)[b]	Excesso Enantiomérico (%)[b]
1	5	95	93	3 (*R*)
2	10	90	86	9 (*R*)
3	15	96	72	12 (*R*)
4	20	97	46	-

a) Benzaldeído (0.8 mmol), ligando **2.2a** (0.08 mmol), $Cu(OAc)_2.H_2O$ (0.08 mmol), nitrometano (44.8 mmol), Na_2CO_3 (0.04 mmol), ^{i}PrOH (8 mL), 48 h; b) determinado por RMN ^{1}H; c) determinado por HPLC

Da análise dos resultados da tabela 3.1 é possível concluir que com o aumento da percentagem de catalisador se observa uma diminuição da percentagem de produto quiral, embora a conversão seja sempre elevada. Também é possível verificar que, à medida que a percentagem de catalisador aumenta o excesso enantiomérico também aumenta. Assim, a utilização de uma percentagem de catalisador de 10 mol% parece ser a que conduz a resultados mais equilibrados em termos de conversão, percentagem de produto quiral e *ee* (tabela 3.1, reação 2), pelo que foi esta a percentagem de catalisador utilizada nos restantes estudos efetuados.

Em seguida foi avaliada a influência do solvente na reação assimétrica de Henry. Na literatura encontra-se referenciada a utilização de uma grande diversidade de solventes neste tipo de reações, que permitem obter os β-nitroálcoois quirais com boas percentagens de conversão e bons *ee*. Embora, por regra, os melhores resultados sejam obtidos com solventes próticos, principalmente álcoois, também se utilizam solventes apróticos, como por exemplo tolueno e THF, entre outros.[7]

Tabela 3.2. Estudo da influência do solvente

Reação[a]	Solvente	Conversão (%)[b]	Produto quiral (%)[b]	Excesso Enantiomérico (%)[c]
1	MeOH	97	89	8 (*R*)
2	EtOH	96	95	2 (*R*)
3	^{i}PrOH	90	86	9 (*R*)
4	BuOH	97	76	11 (*R*)
5	CH_2Cl_2	47	93	-
6	Et_2O	75	93	-
7	THF	71	93	-
8	Tolueno	>99	91	74 (*R*)

a) Benzaldeído (0.8 mmol), ligando **2.2a** (0.08 mmol), $Cu(OAc)_2.H_2O$ (0.08 mmol), nitrometano (44.8 mmol), Na_2CO_3 (0.04 mmol), 48 h; b) determinado por RMN ^{1}H; c) determinado por HPLC

Assim, neste trabalho foram ensaiados vários álcoois como solvente para esta reação, com diferentes cadeias alquílicas, e também alguns solventes apróticos como o CH_2Cl_2, o Et_2O, o THF e o tolueno. Todos os álcoois estudados permitem obter excelentes conversões entre 90-97%. Em relação à percentagem de produto quiral verifica-se que exceto o butanol, todos os outros álcoois apresentam uma boa percentagem de formação do produto desejado. Em relação ao *ee* verifica-se que o menor excesso enantiomérico é obtido em EtOH (2%) e o melhor em BuOH (11%). No entanto, considerando os três parâmetros analisados, conversão, produto quiral e *ee*, os álcoois que apresentam melhor desempenho são o metanol e o isopropanol (tabela 3.2, reação 1 e 3). Em relação aos solventes apróticos, verifica-se uma diminuição drástica na percentagem de conversão quando se utiliza CH_2Cl_2, Et_2O e THF como solventes (tabela 3.2, reações 5-7). No entanto, quando se utiliza como solvente o tolueno são obtidos melhores resultados do que com os solventes próticos, com uma conversão superior a 99%, uma percentagem de produto quiral de 91% e um *ee* de 74% (tabela 3.2, reação 8). Assim, o solvente que conduz a melhores resultados para este sistema catalítico é o tolueno, pelo que foi o utilizado nos restantes estudos efetuados.

Na literatura também é estudada a utilização de diferentes sais metálicos na formação dos complexos e o seu efeito na enantiosseletividade do processo catalítico. Os sais de cobre, são os mais utilizados, embora também se utilizem sais de cobalto, de zinco, de níquel, etc. Neste trabalho foi também estudado o efeito de diferentes sais

metálicos na reação assimétrica de Henry entre o benzaldeído e o nitrometano, cujos resultados se encontram na tabela 3.3.

Tabela 3.3. Estudo da influência do sal metálico

Reação[a]	Metal	Conversão (%)[b]	Produto Quiral (%)[b]	Excesso Enantiomérico (%)[c]
1	$Cu(OAc)_2.H_2O$	>99	91	74 (*R*)
2	CuCl	>99	>99	30 (*R*)
3	$CuCl_2.2H_2O$	62	-	-
4	$Zn(OTf)_2$	96	75	1 (*S*)
5	$Zn(OAc)_2.2H_2O$	95	87	7 (*S*)
6	$Ni(OAc)_2.4H_2O$	>99	70	5 (*S*)
7	$Co(OAc)_2.4H_2O$	85	-	-

a) Benzaldeído (0.8 mmol), ligando **2.2a** (0.08 mmol), nitrometano (44.8 mmol), Na_2CO_3 (0.04 mmol), tolueno (8 mL), 48 h; b) determinado por RMN ^1H; c) determinado por HPLC

Os resultados obtidos permitem verificar que de entre os sais de cobre estudados, o cloreto de cobre di-hidratado se revelou o menos eficiente para este tipo de reações, uma vez que não se observa formação de produto quiral (tabela 3.3, reação 3). O acetato de cobre mono-hidratado e o cloreto de cobre conduzem a bons resultados de conversão (>99%), bem como a boas percentagens de produto quiral, 91% e >99%, respetivamente. Em relação ao excesso enantiomérico o acetato de cobre mono-hidratado permite obter *ee* significativamente mais elevados, uma vez que origina o produto quiral com um *ee* de 74%, comparativamente ao *ee* de 30% obtido quando é utlizado o cloreto de cobre (tabela 3.3, reação 1-2).

Também é possível concluir pela análise da tabela 3.3 que quando se utilizam sais de zinco ou de níquel se obtêm elevadas percentagens de conversão (>95%) e boas percentagens de produto quiral (70-87%). No entanto, os *ee* obtidos são baixos e observa-se ainda a formação preferencial do enantiómero (*S*) em vez do (*R*) (tabela 3.3, reação 4-6). Na literatura também se encontra referenciada a ocorrência desta inversão de configuração no produto, que foi discutido no capítulo 1 deste trabalho.[23] Pode assim concluir-se que tanto os sais de zinco como os sais de níquel se mostram menos eficientes do que os sais de cobre na formação de produto quiral assim como na indução de seletividade. Para além dos metais acima referidos foi também utilizado o acetato de

cobalto tetra-hidratado para a formação do catalisador, mas também este não se mostrou eficiente neste tipo de reações, uma vez que não se observa a formação de produto quiral (tabela 3.3, reação 7). Conclui-se, assim, que o sal metálico que conduz a melhores resultados na reação assimétrica de Henry, e que foi utilizado nos estudos subsequentes, é o acetato de cobre mono-hidratado.

Para além dos parâmetros acima referidos foi ainda estudado o efeito da base na reação assimétrica de Henry. Para o sistema catalítico em estudo verificou-se que na ausência de base não ocorria a formação de produto quiral. A base é essencial para facilitar a desprotonação do nitrometano, para formar o anião nitronato que posteriormente ataca o carbono carbonílico, conduzindo assim à formação do β-nitroálcool quiral. Neste contexto, foram estudadas diferentes bases orgânicas e inorgânicas, cujos resultados se encontram na tabela 3.4.

Tabela 3.4. Estudo da influência da base

Reação[a]	Base	Conversão (%)[b]	Produto quiral (%)[b]	Excesso Enantiomérico (%)[c]
1	DABCO	99	93	71 (*R*)
2	DBU	94	95	45 (*R*)
3	NEt_3	78	96	64 (*R*)
4	DIPEA	92	91	79 (*R*)
5	DBN	80	20	37 (*R*)
6	Na_2CO_3	>99	91	74 (*R*)
7	Cs_2CO_3	>99	95	66 (*R*)

a) Benzaldeído (0.8 mmol), ligando **2.2a** (0.08 mmol), $Cu(OAc)_2.H_2O$ (0.08 mmol), nitrometano (44.8 mmol), tolueno (8 mL), 48 h; b) determinado por RMN ^1H; c) determinado por HPLC

Da análise da tabela 3.4 verifica-se que de entre as bases orgânicas estudadas a DBN é a que apresenta resultados menos promissores, pois apenas se obtém uma percentagem de produto quiral de 20% e um *ee* de 37%, comparativamente mais baixo do que os com os obtidos com as restantes bases (tabela 3.4, reação 5). Este resultado pode dever-se ao facto de esta base orgânica ser uma base mais forte quando comparada com as outras bases estudadas. Quando é utilizada a trietilamina como base na reação observa-se um decréscimo na percentagem de conversão, embora se obtenha

uma maior percentagem de produto quiral (tabela 3.4, reação 3). A base orgânica que conduz a uma melhor relação entre percentagem de produto quiral e *ee* é a DIPEA, com uma conversão de 92%, uma percentagem de produto quiral de 91% e um *ee* de 79% (tabela 3.4, reação 4).

Em relação às bases inorgânicas, ambas permitem obter excelentes conversões, superiores a 99%, e boas percentagens de produto quiral (91% com Na_2CO_3 e 95% com Cs_2CO_3). No entanto, usando o carbonato de sódio como base obtém-se uma enantiosseletividade superior à obtida com carbonato de césio (74% e 66%, respetivamente) (tabela 3.4, reação 6-7).

Os resultados obtidos permitem concluir que quer a DIPEA quer o carbonato de sódio permitem obter boas conversões, boas percentagens de produto quiral e boas enantiosseletividades, pelo que serão ambas utilizadas em estudos posteriores.

Na literatura está descrito que uma diminuição da temperatura de reação pode permitir obter melhores excessos enantioméricos, embora a percentagem de conversão possa diminuir[69]. Como para o sistema catalítico em estudo as conversões obtidas são elevadas, decidiu-se estudar o efeito da diminuição de temperatura de reação na enantiosseletividade da reação (tabela 3.5).

Tabela 3.5. Estudo da influência da temperatura

Reação[a]	Temperatura	Conversão (%)[b]	Produto Quiral (%)[b]	Excesso Enantiomérico (%)[c]
1	t.a.	92	91	79 (*R*)
2	0 °C	84	98	63 (*R*)

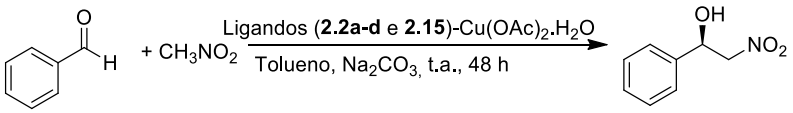
a) Benzaldeído (0.8 mmol), ligando **2.2a** (0.08 mmol), $Cu(OAc)_2.H_2O$ (0.08 mmol), nitrometano (44.8 mmol), tolueno (8 mL), DIPEA (0.04 mmol), 48 h; b) determinado por RMN ^1H; c) determinado por HPLC

Através da análise da tabela 3.5 é possível verificar que para o sistema catalítico em estudo, a diminuição da temperatura não conduz a um aumento da enantiosseletividade como seria esperado, pelo contrário, o excesso enantiomérico até diminui. Como seria de esperar observa-se uma diminuição na percentagem de conversão, mas é interessante referir que a percentagem de produto quiral aumenta com a diminuição da temperatura.

Após a otimização de todos estes parâmetros foi possível concluir que para esta classe de ligandos as condições que conduzem a melhores resultados de conversão, percentagem de produto quiral e *ee* são a utilização de uma percentagem de catalisador de 10 mol%, tolueno como solvente, acetato de cobre mono-hidratado como metal para a formação do catalisador, as bases DIPEA ou carbonato de sódio e temperatura ambiente.

3.2 Ligandos derivados do ácido L-tartárico

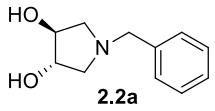
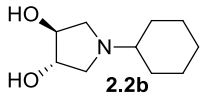
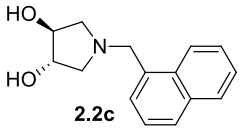
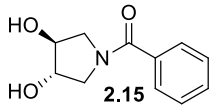
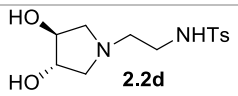
Tendo em consideração que o ligando **2.2a** apresentou resultados muito promissores na reação de Henry entre o benzaldeído e o nitrometano foram sintetizados e ensaiados os ligandos **2.2b-d** e **2.15** nesta reação. As condições de reação utilizadas foram as otimizadas e acima discutidas utilizando o ligando **2.2a** (Esquema 3.3).



Esquema 3.3

Os resultados obtidos com este conjunto de ligandos na reação assimétrica de Henry encontram-se descritos na tabela 3.6. Os resultados relativos ao ligando **2.2a** já foram discutidos no capítulo anterior, pelo que apenas figuram nesta tabela para efeitos de comparação (tabela 3.6, reação 1-2).

Tabela 3.6. Reação assimétrica de Henry na presença de ligandos derivados do ácido L-tartárico

Reação[a]	Ligando	Conversão (%)[b]	Produto Quiral (%)[b]	Excesso Enantiomérico (%)[c]
1	 **2.2a**	>99	91	74 (*R*)
2[d]		92	91	79 (*R*)
3	 **2.2b**	60	92	72 (*R*)
4[d]		81	84	66 (*R*)
5	 **2.2c**	85	89	72 (*R*)
6[d]		>99	94	65 (*R*)
7[e]	 **2.15**	78	92	2 (*R*)
8[e]	 **2.2d**	77	72	0

a) Benzaldeído (0.8 mmol), ligando (0.08 mmol), $Cu(OAc)_2.H_2O$ (0.08 mmol), nitrometano (44.8 mmol), tolueno (8 mL), Na_2CO_3 (0.04 mmol); b) determinado por RMN ^1H; c) determinado por HPLC; d) Base usada na reação DIPEA (0.04 mmol), 48 h; e) Solvente da reação ^{i}PrOH

Os ligandos **2.2b** e **2.2c** foram testados com as duas bases que apresentaram melhores resultados quando ensaiadas com o ligando **2.2a**, DIPEA e Na_2CO_3 (tabela 3.6, reação 3-6). Pela análise da tabela 3.6 é possível verificar que quando a reação é efetuada utilizando quer o ligando **2.2b** quer o ligando **2.2c**, na presença de DIPEA como base, as percentagens de conversão do benzaldeído são mais elevadas do que quando se usa carbonato de sódio como base. Relativamente à enantiosseletividade da reação, esta é mais elevada quando se utiliza a base inorgânica (tabela 3.6, reação 3 e 5). Estes dois ligandos conduzem a resultados diferentes dos obtidos com o ligando **2.2a**, uma vez que estes mostraram que a base que originava o produto com maior excesso enantiomérico era a DIPEA. Comparando os ligandos **2.2b** e **2.2c**, este último, apresenta genericamente melhores resultados de conversão e de percentagem de produto quiral do que o primeiro. Em relação à enantiosseletividade da reação, estes dois ligandos conduzem a resultados de excessos enantioméricos idênticos, quer utilizando DIPEA como base quer utilizando carbonato de sódio (tabela 3.5, reações 3-6).

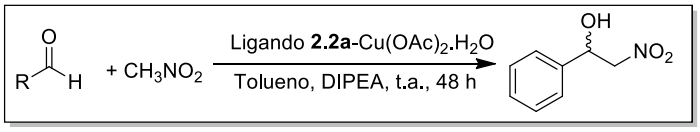
A síntese do ligando **2.15** foi efetuada com o objetivo estudar a influência da presença de um grupo mais volumoso, benzoílo, e com características eletrónicas distintas na reação assimétrica de Henry. Comparando o ligando **2.15** com o ligando **2.2a**, ambos são di-hidroxipirrolidinas que devem coordenar de forma bidentada ao cobre, a única diferença é que o último tem um grupo alquílico diretamente ligado ao átomo de azoto do anel pirrolidínico e no caso do ligando **2.15** diretamente ligado ao átomo de azoto está um grupo carbonilo (mais impedido e atrator de eletrões). Analisando os resultados obtidos na reação assimétrica de Henry pode verificar-se que a presença deste grupo diminui um pouco a percentagem de conversão, mas afeta principalmente a enantiosseletividade da reação, uma vez que o *ee* obtido foi de apenas 2% (tabela 3.6, reação 7). Esta diferença pode dever-se ao facto de o grupo carbonilo ser mais volumoso e puder conduzir a um elevado impedimento estereoquímico no estado de transição, o que não acontece no caso do ligando **2.2a**, pois o grupo CH_2 é pouco impedido e possui maior liberdade de rotação. Outro fator que pode explicar esta diferença acentuada no excesso enantiomérico é que o átomo de oxigénio do grupo carbonilo, pode retirar densidade eletrónica ao átomo de azoto e isto afetar a coordenação com o metal, o que não acontece com o grupo CH_2 ligado ao azoto. Estes dois fatores podem assim afetar as energias relativas dos estados de transição e conduzir a produtos menos estereosseletivos.

Por último, foi ainda ensaiado o ligando **2.2d** que, ao contrário dos restantes ligandos, pode coordenar com o cobre de forma tridentada. Uma vez que existe na literatura referência à utilização de ligandos tridentados que apresentam bons resultados em reações assimétricas de Henry, pensou-se que seria interessante sintetizar e testar este ligando. Como se pode ver pela análise da tabela 3.6, o ligando **2.2d** conduz a resultados piores do que os obtidos para os ligandos bidentados de base pirrolidina, quer em termos de percentagem de conversão e de produto quiral, mas principalmente em termos de excesso enantiomérico. Com o ligando **2.2d** o β-nitroálcool foi obtido sob a forma de racemato (tabela 3.6, reação 8).

Tendo em consideração os resultados obtidos, é possível concluir que de entre o conjunto de ligandos derivados do ácido L-tartárico por nós sintetizados e ensaiados em reações assimétricas de Henry, o que conduziu a resultados mais promissores foi o ligando **2.2a**, utilizando as seguintes condições de reação: 10 mol% de catalisador,

tolueno como solvente, acetato de cobre mono-hidratado, para a formação do complexo metálico, DIPEA como base e temperatura ambiente.

Devido aos bons resultados obtidos com este ligando decidiu-se estender a reação a outros substratos, usando as condições de reação acima descritas (Esquema 3.4).



Esquema 3.4

Os resultados obtidos para a reação assimétrica de Henry, utilizando diferentes substratos são apresentados na tabela 3.7. Foram utilizados vários aldeídos aromáticos com grupos dadores e atratores de eletrões no anel em posições *orto*, *meta* e *para*.

Os excessos enantioméricos foram determinados por HPLC, utilizando uma coluna quiral, e a configuração absoluta dos produtos foi determinada por medição do sinal de rotação ótica e comparado com dados da literatura.

Tabela 3.7. Estudo da influência do substrato na reação assimétrica de Henry

Reação[a]	Aldeído	Conversão (%)[b]	Excesso Enantiomérico (%)[c]
1	Benzaldeído	92	79 (*R*)
2	2-Nitrobenzaldeído	90	10 (*R*)
3	3-Nitrobenzaldeído	84	0
4	4-Nitrobenzaldeído	89	2 (*R*)
5	2-Clorobenzaldeído	93	19 (*R*)
6[d]	4-Clorobenzaldeído	39	24 (*S*)
7	2-Metoxibenzaldeído	65	82 (*R*)
8	3-Metoxibenzaldeído	37	67 (*S*)
9	4-Metoxibenzaldeído	10	-

a) Ligando **2.2a** (0.08 mmol), $Cu(OAc)_2.H_2O$ (0.08 mmol), nitrometano (44.8 mmol), tolueno (8 mL), DIPEA (0.04 mmol), 48 h; b) determinado por RMN ^1H; c) determinado por HPLC; d) determinado por polarimetria, $[\alpha]_D^{23}$ = -0,10 (*c* 1.04, CH_2Cl_2), [Lit. $[[\alpha]_D^{25}$ = +27,6 (*c* 0.42, CH_2Cl_2, 68% *ee*][70]

A análise da tabela 3.7, que mostra os resultados obtidos para a reação assimétrica de Henry com diferentes aldeídos aromáticos, permite verificar que usando nitrobenzaldeídos como substratos as percentagens de conversão são elevadas, entre

84-90%, mas os excessos enantioméricos são muito baixos, chegando mesmo a obter-se uma mistura racémica quando se utiliza o 3-nitrobenzaldeído como substrato (tabela 3.7, reação 2-4). Pode assim concluir-se que os nitrobenzaldeídos, para o sistema catalítico em estudo, não são bons substratos, o que talvez se deva ao facto de o grupo nitro ser um grupo fortemente atrator de eletrões, o que torna o aldeído mais reativo, e, por conseguinte, a reação pode estar a acontecer sem passar pela via catalítica. O cloro também é atrator de eletrões, embora seja mais fraco que o grupo nitro, originando assim enantiosseletividades mais elevadas (tabela 3.7, reação 5-6).

Para além de grupos atratores no anel aromático, também foi testada a influência de grupos dadores de eletrões no anel aromático na reação assimétrica de Henry, como é o caso do grupo metoxilo. Para o sistema catalítico em estudo, estes substratos conduziram a melhores resultados em termos de excesso enantiomérico, embora as percentagens de conversão obtidas tenham sido mais baixas. No caso do 4-metoxibenzaldeído a conversão foi de apenas 10%, o que impossibilitou que o excesso enantiomérico fosse determinado. Os melhores resultados foram obtidos com o 2-metoxibenzaldeído com um *ee* de 82% (tabela 3.6, reação 7-9).

É ainda de salientar que utilizando como substratos o 4-clorobenzaldeído e o 3-metoxibenzaldeído ocorre inversão de configuração no produto resultante da reação, ou seja, em vez de o ataque do anião nitronato ocorrer pela face *Si* do aldeído dá-se pela face *Re* o que leva a que se obtenha o produto com a configuração (*S*) (tabela 3.6, reação 8 e 6). Face aos resultados obtidos seria interessante estudar outros aldeídos com grupos dadores de eletrões, em especial dadores mais fracos como os grupos metilo, para verificar se era possível obter melhores conversões e simultaneamente *ee* mais elevados.

Assim é possível concluir que os melhores resultados, para o sistema catalítico em estudo, são conseguidos utilizando como substrato o benzaldeído ou o 2-metoxibenzaldeído, embora este último conduza a percentagens de conversão mais baixas.

3.3 Ligandos derivados do ácido (+)-canfórico

Diversos ligandos derivados do ácido (+)-canfórico foram já desenvolvidos e utilizados no grupo de investigação de Química Orgânica em reações de catálise assimétrica, com bons resultados, tal como já foi referido no capítulo 2. Alguns destes ligandos foram sintetizados neste trabalho e utilizados na reação assimétrica de Henry entre o benzaldeído e o nitrometano.

Começou-se por utilizar o ligando **2.24** e um outro ligando **3.3**, que já estava sintetizado no grupo, semelhante a **2.24** mas com substituintes diferentes num dos átomos de azoto (Figura 3.2).

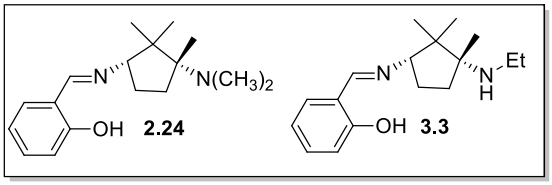
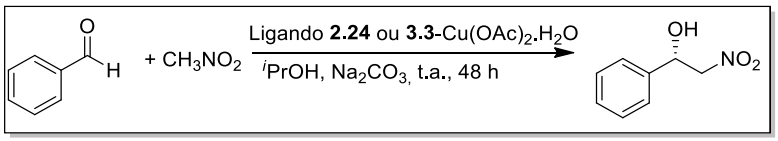


Figura 3.2. Ligandos derivados do ácido (+)-canfórico testados na reação assimétrica de Henry

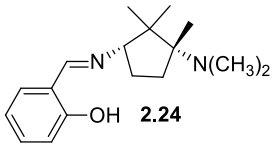
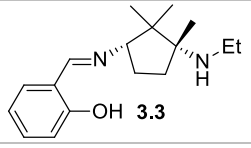
Apesar de as condições de reação que conduzem a melhores resultados puderem variar em função da classe de ligandos, decidiu-se utilizar algumas das condições otimizadas para os ligandos derivados do ácido L-tartárico nos ensaios com o ligando **2.24**. Assim, utilizou-se uma percentagem de catalisador de 10 mol% e acetato de cobre mono-hidratado para a preparação do complexo metálico. Foram ensaiados dois solventes, um prótico, isopropanol, e outro aprótico, tolueno, e também duas bases, uma orgânica e outra inorgânica, DIPEA e Na_2CO_3, respetivamente. As reações foram efetuadas à temperatura ambiente, utilizando benzaldeído e nitrometano como substratos padrão (Esquema 3.5).



Esquema 3.5

Na tabela 3.8 encontram-se os resultados obtidos na reação assimétrica de Henry com os ligandos derivados do ácido (+)-canfórico, **2.24** e **3.3**.

Tabela 3.8. Resultados obtidos com o ligando **2.24** e **3.1** na reação assimétrica de Henry

Reação[a]	Ligando	Conversão (%)[b]	Produto Quiral (%)[b]	Excesso Enantiomérico (%)[c]
1	 **2.24**	99	97	85 (*S*)
2[d]		>99	96	81 (*S*)
3[e]		>99	97	78 (*S*)
4[f]		27	89	14 (*S*)
5	 **3.3**	98	98	57 (*S*)
6[e]		99	98	59 (*S*)

a) Benzaldeído (0.8 mmol), ligando (0.08 mmol), $Cu(OAc)_2.H_2O$ (0.08 mmol), nitrometano (44.8 mmol), ^{i}PrOH (8 mL), Na_2CO_3 (0.04 mmol), 48 h; b) determinado por RMN ^{1}H; c) determinado por HPLC; d) solvente da reação tolueno; e) base usada na reação DIPEA (0.04 mmol); f) temperatura de reação 0 °C

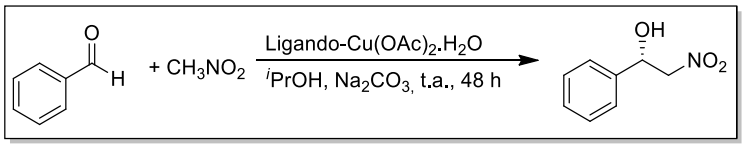
A análise da tabela 3.8 permite concluir que com esta classe de ligandos os resultados obtidos são bastante promissores. O ligando **2.24** provou ser mais estereosseletivo do que o ligando **3.3**, nas condições estudadas. Os resultados obtidos utilizando isopropanol ou tolueno como solventes (tabela 3.8, reação 1 e 2, respetivamente) mostram que em ambos os casos se obtêm conversões praticamente quantitativas e percentagens de formação de produto quiral de 96-97%. Os *ee* obtidos são também elevados, 85% em isopropanol e 81% em tolueno. Para os ligandos derivados do ácido L-tartárico a base que permitia obter melhores valores de excesso enantiomérico foi a DIPEA, pelo que esta base foi também ensaiada com os ligandos **2.24** e **3.3**. Para o ligando **2.24** a enantiosseletividade diminuiu de 85%, utilizando Na_2CO_3 como base, para 78% (na presença de DIPEA) (tabela 3.8, reação 1 e 3). Com o ligando **3.3**, utilizando isopropanol como solvente, foram também ensaiadas as duas bases, tendo-se verificado que os valores de conversão, de percentagem de produto quiral e de excesso enantiomérico obtidos nos dois ensaios não diferem significativamente (tabela 3.8, reação 5-6).

Pela análise dos resultados da tabela 3.8, conclui-se que o ligando **2.24** conduz a melhores resultados em termos de *ee* do que o ligando **3.3**. Se se atender à estrutura dos dois ligandos, podemos observar que a única diferença entre eles reside nos substituintes de um dos grupos amina, enquanto o ligando **2.24** possui dois substituintes

metilo na amina, o ligando **3.3** tem um grupo etilo como substituinte. A diferença observada no *ee* pode dever-se ao maior impedimento estereoquímico em torno do azoto no ligando **2.24**, que deve conduzir a um estado de transição também mais impedido e, por conseguinte, favorecer a coordenação do substrato por uma das faces, tornando a reação mais estereoseletiva.

Tal como para o sistema catalítico envolvendo os ligandos derivados do ácido L-tartárico, também para este sistema catalítico, utilizando o ligando **2.24**, foi efetuada a reação de Henry a uma temperatura mais baixa, 0 °C (tabela 3.8, reação 4). Para esta temperatura observa-se uma diminuição significativa da percentagem de conversão (de 97% para 27%) bem como uma diminuição da percentagem de produto quiral (de 97% para 89%) e também do excesso enantiomérico, (de 85% para 14%).

Em virtude dos bons resultados obtidos com o ligando **2.24**, decidiu-se testar outros ligandos estruturalmente semelhantes a este, com substituintes diferentes no anel aromático. As condições de reação utilizadas são as descritas no esquema 3.6.



Esquema 3.6

Os ligandos ensaiados encontram-se na figura 3.3 e já tinham sido previamente sintetizados no grupo de investigação e utilizados em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.[67]

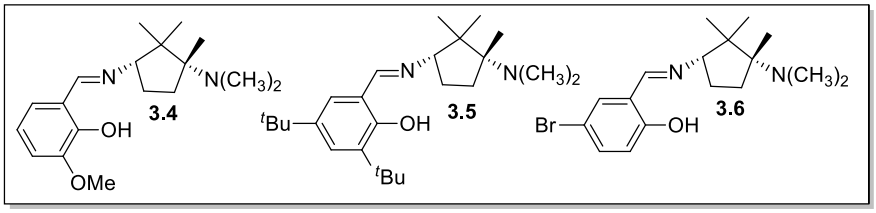
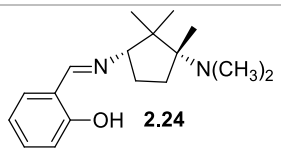


Figura 3.3. Ligandos ensaiados na reação assimétrica de Henry

Os resultados obtidos nas reações assimétricas de Henry utilizando estes ligandos são apresentados na tabela 3.9.

Tabela 3.9. Resultados obtidos com os ligandos **3.4-3.6**

Reação[a]	Ligando	Conversão (%)[b]	Produto Quiral (%)[b]	Excesso Enantiomérico (%)[c]
1	 **2.24**	99	97	85 (*S*)
2	**3.4**	>99	96	59 (*S*)
3	**3.5**	92	97	27 (*S*)
4	**3.6**	96	96	46 (*S*)

a) Benzaldeído (0.8 mmol), ligando (0.08 mmol), $Cu(OAc)_2.H_2O$ (0.08 mmol), nitrometano (44.8 mmol), Tolueno (8 mL), Na_2CO_3 (0.04 mmol), 48 h; b) determinado por RMN ^1H; c) determinado por HPLC

Os resultados relativos ao ligando **2.24** apenas figuram nesta tabela para efeitos de comparação, pois já foram anteriormente discutidos.

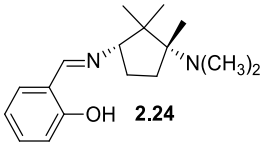
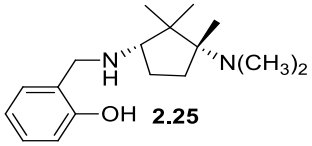
A análise da tabela permite verificar que são obtidas elevadas conversões e percentagens de produto quiral com todos os ligandos ensaiados.

Comparando os excessos enantioméricos dos quatro ligandos em estudo, verifica-se que o que conduz a melhores resultados é o ligando **2.24**, ou seja, o que não possui qualquer outro grupo substituinte para além do grupo hidroxilo.

Comparando os resultados de *ee* obtidos na reação assimétrica de Henry quando são utilizados os ligandos **3.4** a **3.6**, é possível concluir que um maior impedimento estereoquímico no anel aromático conduz a uma diminuição significativa do *ee*. O ligando **3.5**, com dois grupos *t*-butilo como substituintes origina o β-nitroálcool quiral com um *ee* de apenas 27%. A presença de substituintes no anel aromático em posições *orto* ou *para* em relação ao grupo hidroxilo (que coordena com o metal) tem sempre um efeito de diminuição do excesso enantiomérico da reação. Em relação a possíveis efeitos eletrónicos, o reduzido número de ligandos estudados não permite tirar ilações sobre esse efeito.

Para além do conjunto de ligandos acima referidos foi também ensaiado o ligando **2.25**, obtido por redução da imina **2.24**, e cuja a síntese foi discutida no capítulo 2. O objetivo era verificar qual o efeito de um grupo amina *versus* imina na reação de Henry. A reação com o ligando **2.25** foi efetuada nas condições otimizadas e acima discutidas para o ligando **2.24.** Os resultados são apresentados na tabela 3.10.

Tabela 3.10. Resultados obtidos na reação assimétrica de Henry com o ligando **2.25**

Reação[a]	Ligando	Conversão (%)[b]	Produto Quiral (%)[b]	Excesso Enantiomérico (%)[c]
1	 **2.24**	99	97	85 (*S*)
2	 **2.25**	97	91	14 (*R*)

a) Benzaldeído (0.8 mmol), ligando (0.08 mmol), $Cu(OAc)_2.H_2O$ (0.08 mmol), nitrometano (44.8 mmol), Tolueno (8 mL), Na_2CO_3 (0.04 mmol), 48 h; b) determinado por RMN ^1H; c) determinado por HPLC

Com o ligando **2.25** foi possível obter uma elevada percentagem de conversão do benzaldeído, 97%, e uma elevada percentagem de formação de produto quiral, 91%. No entanto, este ligando apresentou uma estereosseletividade baixa, de apenas 14%, e muito inferior à obtida com **2.24** (85%). Este resultado permite concluir que para esta classe de ligandos a presença de um grupo imina no ligando **2.24**, mais rígido, permite obter *ee* mais elevados do que a presença de um grupo amina, com maior liberdade conformacional, ligando **2.25**.

Em resumo, tendo em consideração os resultados apresentados pelos ligandos tridentados derivados do ácido (+)-canfórico, verifica-se que o ligando **2.24** é o que permite obter melhores resultados na reação de Henry, com uma percentagem de conversão de 91% para o benzaldeído, uma percentagem de formação de produto quiral de 97% e um excesso enantiomérico de 85%. É ainda possível concluir que pequenas modificações na estrutura base do ligando conduzem a diferenças significativas na estereosseletividade da reação.

Capítulo 4

Conclusão

Este trabalho teve como objetivo a otimização de alguns parâmetros da reação assimétrica de Henry, bem como a síntese de ligandos derivados do ácido L-tartárico e do ácido (+)-canfórico que posteriormente foram ensaiados em reações assimétricas de Henry.

Inicialmente, sintetizou-se a di-hidroxipirrolidina ((3*S*,4*S*)-*N*-Benzil-3,4-di-hidroxipirrolidina), a partir do ácido L-tartárico e da benzilamina, obtendo-se a di-hidroxidioxopirrolidina respetiva com um rendimento de 91%, que por redução com hidreto de alumínio originou o produto com um rendimento de 26%. Utilizando este ligando, benzaldeído e nitrometano como substratos, procedeu-se à otimização de vários parâmetros da reação assimétrica de Henry, tais como percentagem de catalisador, solvente, tipo de metal de transição, base e temperatura. Estes estudos demonstraram que, para o sistema catalítico em estudo, a utilização de uma percentagem de catalisador de 10 mol% e de acetato de cobre mono-hidratado para a formação do complexo metálico, conduzia a uma melhor relação entre percentagem de produto quiral e excesso enantiomérico. De entre os vários solventes estudados, o que permitiu obter melhores conversões e *ee* foi o tolueno. Relativamente às bases, foram ensaiadas diversas bases orgânicas e inorgânicas, tendo-se verificado que a base

inorgânica que conduziu à obtenção de melhores percentagens de conversão e de produto quiral e de bons *ee* foi o carbonato de sódio (>99%, 91% e 74% (*R*), respetivamente). Utilizando DIPEA, uma base orgânica, foi possível melhorar os resultados, obtendo-se uma conversão de 92%, uma percentagem de produto quiral de 91% e um excesso enantiomérico de 79% (*R*). Contrariamente ao que seria esperado, de acordo com a literatura, no caso do presente sistema catalítico uma diminuição da temperatura, de ambiente para 0 °C, não conduz a um aumento da enantiosseletividade da reação, pelo que se considerou a temperatura ambiente como a temperatura ótima para as reações.

Como o ligando (3*S*,4*S*)-*N*-Benzil-3,4-di-hidroxipirrolidina se mostrou eficiente neste tipo de reações decidiu-se sintetizar mais alguns ligandos deste tipo. Para tal foi efetuada a ciclização do ácido L-tartárico com outras aminas (ciclo-hexilamina, naftilmetilamina e *N*-tosil-etilenodiamina) formando as respetivas di-hidroxidi-hidroxidioxopirrolidinas. Estas foram posteriormente reduzidas com hidreto de alumínio e lítio, para dar as di-hidroxipirrolidinas com rendimentos entre 48% e 18%. Estes ligandos foram ensaiados em reações assimétricas de Henry, utilizando as condições de reação anteriormente otimizadas. O ligando que conduziu a melhores resultados foi a (3*S*,4*S*)-*N*-Benzil-3,4-di-hidroxipirrolidina com uma percentagem de conversão >99%, uma percentagem de produto quiral de 91% e uma enantiosseletividade de 79% (*R*). De modo a estudar a influência do número de locais de coordenação que o ligando tem disponíveis para coordenar com o metal na reação assimétrica de Henry, foi também sintetizado o ligando (3*S*,4*S*)-*N*-(2-tosilaminoetilaminoetil)-3,4-di-hidroxipirrolidina, que é um ligando tridentado enquanto que os anteriores são bidentados. Para este ligando os resultados obtidos na reação assimétrica de Henry entre o benzaldeído e o nitrometano não foram muito promissores.

Uma outra conclusão interessante, que foi possível retirar dos estudos realizados, foi que variando o metal de transição utilizado na formação do complexo quiral pode obter-se preferencialmente o β-nitroálcool (*R*) ou (*S*).

Utilizando como ligando a (3*S*,4*S*)-*N*-Benzil-3,4-di-hidroxipirrolidina a reação assimétrica de Henry foi ainda estendida a outros substratos aromáticos. O substrato que permitiu obter maior enantiosseletividade foi o 2-metoxibenzaldeído, com um *ee* de 82%.

Foram ainda sintetizados ligandos tridentados derivados do ácido (+)-canfórico, que foram também ensaiados em reações assimétricas de Henry. Partindo do ácido (+)-canfórico e por tratamento deste com azida de sódio e ácido sulfúrico obteve-se a respetiva diamina, com um rendimento de 65%. Reação subsequente com cloreto de benzoílo, de modo a proteger um dos átomos de azoto, origina o composto monobenzoilado, com um rendimento de 50%. Por reação do grupo amina livre com ácido fórmico e formaldeído, numa reação denominada Eschweiler-Clarke, forma-se o composto (1*R*,3*S*)-N^3-benzoil-N^1,N^1-dimetil-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina. A hidrólise do grupo benzoílo dá o produto desprotegido que, por reação com salicilaldeído, origina o ligando desejado, (1*R*,3*S*)-N^1,N^1-dimetil-N^3-salicilideno-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina, com um rendimento de 74%.

Este ligando foi ensaiado na reação assimétrica de Henry, entre o benzaldeído e o nitrometano. Verificou-se que para este sistema catalítico as melhores condições de reação são uma percentagem de catalisador quiral de 10 mol%, acetato de cobre mono-hidratado para a formação do complexo metálico, isopropanol como solvente, e carbonato de sódio como base. Nestas condições obteve-se uma percentagem de conversão de 99%, uma percentagem de produto quiral de 97% e um excesso enantiomérico de 85%. Mais uma vez se verificou que a diminuição da temperatura não conduzia a um aumento da enantiosseletividade da reação, concluindo-se assim que a temperatura ambiente é a mais favorável para esta classe de ligandos.

Foi também ensaiado como ligando a (1*R*,3*S*)-N^1,N^1-dimetil-N^3-(2-hidroxibenzil)-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina, que já estava sintetizado no grupo de investigação e que tinha conduzido a resultados promissores em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Este ligando não conduziu a uma melhoria da enantiosseletividade da reação (*ee* de 14%), embora se obtenham igualmente excelentes percentagens de conversão e de produto quiral (97% e 91%, respetivamente).

Por último, foram ainda testados na reação assimétrica de Henry entre o benzaldeído e o nitrometano, ligandos análogos a (1*R*,3*S*)-N^1,N^1-dimetil-N^3-salicilideno-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina mas com outros grupos substituintes no anel aromático, para além do hidroxilo. Com estes ligandos obtiveram-se percentagens de conversão entre 96% e >99%, percentagens de produto quiral entre 96% e 97% e

excessos enantioméricos entre 27% e 59%. Foi assim possível concluir que o ligando mais eficiente é a (1*R*,3*S*)-N^1,N^1-dimetil-N^3-salicilideno-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina e que a presença de substituintes no anel aromático tende a diminuir a enantiosseletividade da reação. Este efeito é mais pronunciado quando os substituintes no anel são mais volumosos.

Capítulo 5

Procedimento Experimental

Nesta secção são apresentados os procedimentos de síntese de todos os ligandos utilizados ao longo do trabalho, bem como o procedimento geral para a reação assimétrica de Henry. Também se encontram descritos os métodos de secagem dos solventes utilizados e a aparelhagem utilizada.

5.1 Aparelhagem

Cromatografia

Nas reações que foram acompanhadas por TLC utilizaram-se placas de sílica 60 F_{254}, com suporte de alumínio. Para as cromatografias em coluna foi utilizado gel de sílica 60 (0.040-0.063 mm) fornecido pela Merck ou Fluka.

Ultrassons

Alguns compostos foram sintetizados recorrendo a um aparelho de ultrassons Bandelin Sonorex RK100H com frequência de 35 Hz e uma potência de 80/160 W.

Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram medidos recorrendo a um medidor de ponto de fusão FALC (método de capilar aberto).

Rotação específica

Os valores da rotação ótica, dos compostos oticamente ativos foram determinados num polarímetro digital automático Optical Activity AA-5.

Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{1}H e ^{13}C foram obtidos num espetrómetro Bruker Avance III operando a 400 MHz (^{1}H) ou a 100 MHz (^{13}C), utilizado tetrametilsilano, TMS, como referência interna. Ao longo do texto os desvios químicos, δ, vêm indicados em ppm e os valores das constantes de acoplamento, J, em Hz.

Infravermelho

Os espetros de infravermelho foram obtidos num espetrofotómetro Perkin-Elmer 1720X FTIR ou num espetrofotómetro Agilent Technologies Cary 630 FTIR, equipado com reflectância total atenuada (ATR). Para os primeiros foram utilizadas pastilhas de KBr para os sólidos e os óleos foram analisados utilizando pastilhas de KBr como suporte.

HPLC

Os excessos enantioméricos foram determinados por HPLC, num cromatógrafo Agilent, desgaseificador Agilent 1100, bomba quaternária Agilent 1100, forno Agilent 1200, detetor Diode Array (DAD) Agilent 1200, utilizando uma coluna quiral (Chiralpack® IB).

5.2 Reagentes e Secagem de solventes

THF, Éter Etílico, Tolueno, Hexano

Foram secos por refluxo, na presença de fio de sódio e benzofenona, sendo posteriormente destilados.

Etanol e Metanol

Estes solventes foram secos pelo método de Lund e Bjerrum, sendo refluxado e posteriormente destilado a partir do respetivo alcóxido de magnésio.

Isopropanol

Este solvente é refluxado com hidreto de cálcio, destilado e armazenado sobre peneiros moleculares 4 Å.

Clorofórmio e Diclorometano

Foram refluxados na presença de $CaCl_2$, destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

Acetato de Etilo

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

Acetonitrilo

Foi refluxado na presença de pentóxido de fósforo durante 2.5 horas, destilado e armazenado sobre peneiros moleculares 4 Å.

Benzaldeído

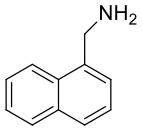
Foi destilado antes das utilizações.

Cloreto de Tosilo

Foi recristalizado com hexano antes das utilizações.

Todos os outros solventes e reagentes foram obtidos comercialmente e utilizados diretamente, sem qualquer tipo de purificação adicional.

5.3 Síntese de ligandos derivados do ácido L-tartárico

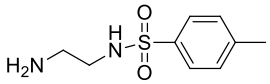


2.5 1-Naftilmetilamina

Num balão de fundo redondo, com agitação magnética, colocar ácido-1-naftilacético (50.0 mmol, 9.30 g) e cloreto de tionilo (25.00 mL) em refluxo, com torre de secagem, durante 2 horas. Ao fim deste tempo o cloreto de tionilo é evaporado. Ao cloreto de ácido formado adiciona-se tolueno (50 mL) e azida de sódio (75.0 mmol, 4.88 g) e deixa-se refluxar durante 20 horas. Arrefecer, filtrar o excesso de azida de sódio e lavar com tolueno. Ao filtrado adicionar HCl concentrado (25.00 mL) e refluxar durante 3-4 horas. O hidrocloreto da amina precipita após arrefecimento, é filtrado e lavado com tolueno. O produto é obtido com um rendimento de 88%.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 4.53 (aprox. t, 2H, *J*= 5.6 Hz); 7.49-7.76 (m, 4H); 7.92 (t, 2H, *J*= 7.3 Hz); 8.11 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz); 8.77 (sl, 3H).

Para obter a amina livre o hidrocloreto é suspenso em xileno e tratado com NaOH 15%, até à dissolução completa do sólido. A fase orgânica é extraída uma vez com xileno, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e usada diretamente no passo seguinte de reação (procedimento adotado da literatura).[54]



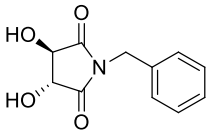
2.8 *N*-tosil-etilenodiamina

Num balão de fundo redondo colocar etilenodiamina (80.0 mmol, 5.40 mL) e NEt_3 (20.0 mmol, 3.00 mL) em CH_2Cl_2 seco e destilado (60 mL) e adicionar lentamente, a 0 °C, uma solução de cloreto de tosilo (20.0 mmol, 3.80 g) em CH_2Cl_2 seco e destilado (80 mL). Após a adição deixar a agitar à temperatura ambiente durante uma noite. Extrair duas vezes com água e uma vez com solução saturada de NaCl, secar com Na_2SO_4 anidro, filtrar e evaporar o solvente. O produto é obtido sob a forma de um sólido branco, que é recristalizado em CH_2Cl_2/hexano, com 74% de rendimento.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 2.43 (s, 3H); 2.72-2.96 (m, 4H); 7.31 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz); 7.76 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz).

Procedimento geral para a síntese de **(3*R*,4*R*)-*N*-substituídas-3,4-di-hidroxi-2,5 dioxopirrolidinas**

Num balão de fundo redondo, equipado com condensador e Dean-Stark, adicionar ácido tartárico (150.0 mmol, 22.50 g), xileno (150 mL) e adicionar a amina (150.0 mmol). A mistura é colocada em refluxo, até que esteja completa, ou seja quando a quantidade de água apropriada for recolhida (300.0 mmol). Deixar a mistura arrefecer e o produto é filtrado e purificado de acordo com o abaixo descrito. (procedimento adotado da literatura).[54]



2.1a (3*R*,4*R*)-*N*-Benzil-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina

O produto foi recristalizado em acetato de etilo/hexano e originou um sólido bege com um rendimento de 91%.

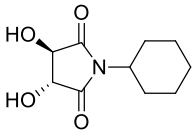
$[\alpha]_D^{20}$ = +137.5 (c2, MeOH).

Ponto fusão: 200-201 °C

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$/DMSO-d_6, ppm): δ 4.40 (s, 2H); 4.58 (d, 1H, *J*= 14.4 Hz); 4.62 (d, 1H, *J*= 14.4 Hz); 6.3 (sl, 2H); 7.23-7.31 (m, 5H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$/DMSO-d_6, ppm): δ 41.40; 74.70; 127.50; 127.90; 128.30; 135.50; 174.30.

Análise elemental ($C_{11}H_{11}NO_4$): calculado (%): C 59.73; H 5.01; N 6.33. Obtido (%): C 59.48; H 5.05; N 6.14.



2.1b (3*R*,4*R*)-*N*-Ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina

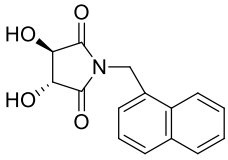
O produto foi recristalizado em acetato de etilo/hexano e foi obtido na forma de um sólido bege com um rendimento de 30%.

$[\alpha]_D^{20}$ = +95 (c1, MeOH).

Ponto Fusão.: 140-141 °C

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$/DMSO-d_6, ppm): δ 1.23-1.35 (m, 4H); 1.62-1.86 (m, 5H); 2.06-2.14 (m, 2H); 4.38 (s, 2H).

Análise elemental ($C_{10}H_{15}NO_4$. $0.5H_2O$): calculado (%): C 54.04; H 7.26; N 6.30. Obtido (%): C 54.22; H 6.99; N 6.07.



2.2c (3*R*,4*R*)-*N*-(1-Naftilmetil)-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina

O produto foi obtido com um rendimento de 33%, na forma de um sólido bege, após recristalização em acetato de etilo/hexano.

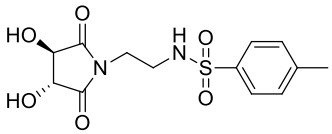
$[\alpha]_D^{20}$ = +120 (c1, MeOH).

Ponto Fusão: 174-176 °C

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, ppm): δ 4.55 (s, 2H); 5.12 (s, 2H); 7.41-7.55 (m, 4H); 7.79-7.89 (m, 2H); 8.22-8.25 (m, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$/DMSO-d_6, ppm): δ 65.13; 74.61; 122.87; 124.86; 125.54; 125.95; 126.15; 128.01; 128.27; 130.19; 130.49; 133.14; 174.38.

Análise elemental ($C_{15}H_{13}NO_4$): calculado (%): C 66.40; H 4.83; N 5.17. Obtido (%): C 65.95; H 4.85; N 5.13.



2.1d (3*R*,4*R*)-*N*-(2-Tosilaminoetil)-3,4-di-hidroxi-2,5-dioxopirrolidina

O produto foi recristalizado em acetona/hexano e foi obtido na forma de um sólido bege com um rendimento de 54%.

$[\alpha]_D^{20}$ = +65 (c1, EtOH).

Ponto Fusão: 133-134° C

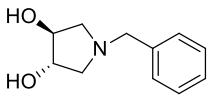
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 2.38 (s, 3H); 2.85-2.88 (m, 2H); 3.40 (t, 2H, *J*= 6.4); 4.30-4.33 (m, 2H); 7.40 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz); 7.64 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO-d_6, ppm): δ 20.92; 37.82; 39.36; 74.16; 126.43; 129.67; 137.37; 142.73; 174.56.

IV (ATR, cm^{-1}): 3274, 1713, 1688, 1419, 1405, 1331, 1159, 1065, 1035, 934, 920, 816, 669.

Procedimento geral para a síntese de **(3*S*,4*S*)-*N*-alquil-3,4-di-hidroxipirrolidinas**

Num balão de fundo redondo colocar (3*R*,4*R*)-*N*-substituídas-3,4-dihidroxi-2,5-di-hidroxidi-hidroxidioxopirrolidinas (50.0 mmol), adicionar éter etílico (400 mL) e o hidreto de alumínio e lítio (115.0 mmol, 4.35 g), lentamente e a 0 °C. Terminada a adição a mistura reacional é refluxada durante 48 horas. Arrefecer a 0 °C e adicionar acetato de etilo lentamente, seguido de água (4.35 mL), NaOH 15% (4.35 mL) e novamente água (13.5 mL). Deixar a agitar durante 1 hora, filtrar com celite, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente é evaporado, o óleo resultante é cristalizado (procedimento adotado da literatura).[54]



2.2a (3*S*,4*S*)-*N*-Benzil-3,4-di-hidroxipirrolidina

O produto foi cristalizado em acetato de etilo/hexano, obtendo-se um sólido branco com 26% de rendimento.

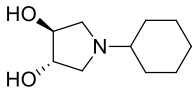
$[\alpha]_D^{20}$ = +31 (c4.2, MeOH).

Ponto Fusão: 100-101° C

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$/DMSO-d_6, ppm): δ 2.44 (dd, 2H, *J*= 4.1 Hz, 10.0 Hz); 2.89 (dd, 2H, *J*= 5.8 Hz, 10.0 Hz); 3.55 (d, 1H, *J*= 12.9 Hz); 3.64 (d, 1H, *J*= 12.9 Hz); 4.04 (m, 2H); 4.58 (sl, 2H); 7.21-7.33 (m, 5H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$/DMSO- d_6, ppm): δ 60.00; 60.10; 77.90; 126.50; 127.70; 128.50; 138.20.

Análise elemental ($C_{11}H_{15}NO_2$): calculado (%): C 68.37; H 7.82; N 7.25. Obtido (%): C 68.24; H 7.77; N 7.10.



2.2b (3*S*,4*S*)-*N*-Ciclo-hexil-3,4-di-hidroxipirrolidina

O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 48% de rendimento, após cristalização em aceto de etilo/hexano.

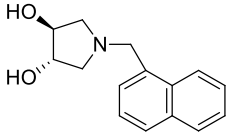
$[\alpha]_D^{20}$ = +35 (c1, MeOH).

Ponto Fusão: 124-126 °C

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$/DMSO-d_6, ppm): δ 1.14-1.26 (m, 5H); 1.58-1.61 (m, 1H); 1.71-1.75 (m, 2H); 1.87-1.91 (m, 2H); 2.04-2.07 (m, 1H); 2.53 (dd, 2H, *J*= 4.2 Hz, 10.0 Hz); 3.00 (dd, 2H, *J*= 5.9 Hz, 10.0 Hz); 4.06 (aprox. t, 2H, *J*= 4.3 Hz); 4.2 (sl, 2H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$/DMSO-d_6, ppm): δ 24.83; 24.89; 25.96; 31.08; 31.17; 57.92; 63.12; 77.50.

Análise elemental ($C_{10}H_{19}NO_2$): calculado (%): C 64.83; H 10.34; N 7.56. Obtido (%): C 64.35; H 10.66; N 7.36.



2.2c (3*S*,4*S*)-*N*-(1-Naftilmetil)-3,4-di-hidroxipirrolidina

O produto é cristalizado em acetato de etilo/hexano e é obtido na forma de um sólido branco, com um rendimento de 48%.

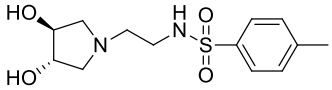
$[\alpha]_D^{20}$ = +30 (c1, MeOH).

Ponto Fusão.: 128-129 °C

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$/DMSO-d_6, ppm): δ 2.51 (m, 2H); 2.96 (m, 2H); 3.18 (sl, 2H); 3.99 (m, 4H); 7.35-7.55 (m, 4H); 7.72-7.81 (m, 2H); 8.22 (sl, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$/DMSO-d_6, ppm): δ 57.62; 60.04; 77.64; 123.81; 124.58; 124.88; 125.10; 126.06; 127.02; 127.64; 131.50; 132.98; 134.05.

Análise elemental ($C_{15}H_{17}NO_2$): calculado (%): C 74.05; H 7.04; N 5.76. Obtido (%): C 74.00; H 6.97; N 5.83.



2.2d (3*S*,4*S*)-*N*-(2-Tosilaminoetil)-3,4-di-hidroxipirrolidina

O produto foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando CH_2Cl_2/MeOH (90:10) como eluente e foi obtido na forma de um sólido castanho com um rendimento de 18%.

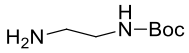
$[\alpha]_D^{20}$ = +11.5 (c1.3, EtOH).

Ponto Fusão: 88 °C (degrada).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 2.41 (s, 3H); 2.47-2.49 (m, 2H); 2.58-2.62 (m, 2H); 2.92-2.99 (m, 4H); 4.14 (sl, 2H); 7.29 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz); 7.74 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO-d_6, ppm): δ 21.52; 40.99; 54.98; 59.66; 77.66; 127.11; 129.92; 136.57; 143.61.

IV (ATR, cm^{-1}): 3156, 1599, 1439, 1324, 1152, 1091, 1080, 1018, 956, 814, 804.



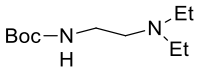
2.9 *N*-(*t*-butoxicarbonil)-etilenodiamina

Num balão de fundo redondo, com agitação magnética, colocar etilenodiamina (229.0 mmol, 15.30 mL) em THF seco (30 mL). Num funil de adição colocar Boc_2O (11.5 mmol, 2.50 g) dissolvido em THF seco (20 mL). Colocar o sistema sob atmosfera inerte e deixar a agitar à temperatura ambiente durante 18 horas. Ao fim deste tempo o THF é evaporado, adiciona-se água, os sais são filtrados e extrai-se a fase

aquosa com DCM. As fases orgânicas combinadas são secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e o solvente é evaporado (procedimento adotado da literatura).[71]

O produto é obtido na forma de um óleo de cor amarela com um rendimento de 73%.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.45 (s, 9H); 2.79 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz); 3.15-3.19 (m, 2H); 5.14 (sl, 1H).



2.10 *N*-(*t*-butoxicarbonil)-*N*^{1}, *N*^{1}-dietilenodiamina

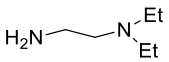
Num balão de fundo redondo colocar o composto **2.9** (8.4 mmol), K_2CO_3 (8.4 mmol, 1.16 g) em acetonitrilo seco (40 mL), depois adicionar iodoetano (16.8 mmol, 1.34 mL) e deixar a mistura reagir à temperatura ambiente durante 24 horas. Ao fim deste tempo, o solvente é evaporado, adiciona-se água e extrai-se a mistura com diclorometano várias vezes. As fases orgânicas combinadas são secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e o solvente é evaporado (procedimento adaptado da literatura).[57]

O produto é obtido na forma de um óleo amarelo com um rendimento de 75%.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 0.94 (t, 6H, *J*= 8.0 Hz); 1.38 (s, 9H); 2.43-2.49 (m, 6H); 3.08-3.13 (m, 2H); 4.96 (sl, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, ppm): δ 11.73; 28.44; 38.22; 46.79; 51.96; 79.10; 156.13.

IV (ATR, cm^{-1}): 3275, 2969, 2931, 1707, 1323, 1153, 1091, 1065, 814.



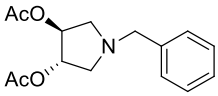
2.11 *N*^{1},*N*^{1}-dietiletilenodiamina

Num balão de fundo redondo colocar o composto **2.10** (6.3 mmol), arrefecer em gelo e, com funil de adição, adicionar lentamente ácido fórmico (630.0 mmol, 25.30 mL). Deixar aquecer lentamente até à temperatura ambiente e deixar reagir durante 10 horas. Ao fim deste tempo neutralizar com $NaHCO_3$ até pH=7 e extrair várias vezes com diclorometano. Secar com Na_2SO_4 anidro, filtrar e evaporar o solvente.

O produto foi obtido sob a forma de um óleo com um rendimento de 32%.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.02 (t, 6H, *J*= 6.0 Hz); 2.46-2.55 (m, 6H); 2.74 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz).

IV (ATR, cm^{-1}): 3271, 2926, 1598, 1438, 1324, 1153, 1074.

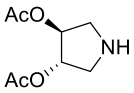


2.12 (3*S*,4*S*)-*N*-Benzil-3,4-diacetoxipirrolidina

Num balão de fundo redondo colocar anidrido acético (13.2 mmol, 1.25 mL)**,** o composto **2.2a** (5.2 mmol) e acetato de sódio tri-hidratado (0.5 mmol, 0.07 g) e deixar reagir à temperatura ambiente durante 1 hora. Ao fim deste tempo diluir a mistura em acetato de etilo (10 mL) e lavar duas vezes com solução saturada de $NaHCO_3$. Secar com Na_2SO_4 anidro, filtrar e evaporar o solvente.

O produto foi obtido na forma de um óleo com um rendimento quantitativo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 2.07 (s, 6H); 2.56 (dd, 2H, *J*= 4.0 Hz, 8.0 Hz); 3.09 (dd, 2H, *J*= 4.0 Hz, 8.0 Hz); 3.62 (d, 1H, *J*= 12.0 Hz); 3.69 (d, 1H, *J*= 12.0 Hz); 5.11-5.13 (m, 2H); 7.25-7.35 (m, 5H).

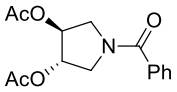


2.13 (3*S*,4*S*)-3,4-Diacetoxipirrolidina

Num balão de fundo redondo, com agitação magnética, colocar o composto **2.12** (4.0 mmol), formato de amónio (7.4 mmol, 0.47 g) e Pd/C (0.12 g) em metanol seco (50 mL) e deixar a mistura refluxar durante 1 hora. Após o término da reação deixar arrefecer, filtrar com celite e lavar várias vezes com metanol. Evaporar o solvente.

O produto foi obtido sob a forma de um óleo com um rendimento de 94%.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 2.08 (s, 6H); 2.56 (dd, 2H, *J*= 4.0 Hz, 12.0 Hz); 3.12 (dd, 2H, *J*= 8.0 Hz, 12.0 Hz); 5.11-5.14 (m, 2H).



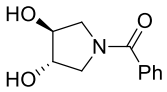
2.14 (3*S*,4*S*)-*N*-Benzoil-3,4-diacetoxipirrolidina

Num balão de fundo redondo colocar o composto **2.13** (7.2 mmol) e trietilamina (1.50 mL) em diclorometano (20 mL). A mistura é colocada a 0 °C, sob atmosfera inerte, e é adicionado lentamente cloreto de benzoílo (8.7 mmol, 1.00

mL). Terminada a adição deixa-se reagir durante 4 horas à temperatura ambiente. Extrair com água duas vezes e lavar a fase orgânica com solução saturada de $NaHCO_3$, secar com Na_2SO_4 anidro, filtrar e evaporar o solvente.

O produto é obtido sob a forma de um óleo com um rendimento de 70%.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 2.07 (s, 3H); 2.08 (s, 3H); 3.51-3.54 (m, 1H); 3.77-3.81 (m, 1H); 3.89-3.92 (m, 1H); 4.05 (dd, 1H, *J*= 4.0 Hz, 12.0 Hz); 5.13-5.28 (m, 2H); 7.24-7.54 (m, 5H).



2.15 (3*S*,4*S*)-*N*-Benzoil-3,4-di-hidroxipirrolidina

Num balão de fundo redondo, com agitação magnética colocar o composto **2.14** (5.1 mmol) e NaOH (10.1 mmol, 0.40 g) dissolvidos em água (25 mL). Deixar a mistura a agitar à temperatura ambiente durante 3 horas. Decorrido este tempo é evaporado o solvente. Retomar o resíduo com acetona, filtrar os sais e evaporar o solvente.

O produto é obtido na forma de um óleo amarelo com um rendimento de 74%.

$[\alpha]_D^{20}$ = -50 (c2.3, EtOH).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 3.64-3.70 (m, 2H); 3.90-3.98 (m, 2H); 5.13-5.24 (m, 2H); 7.42-7.51 (m, 5H).

RMN ^{13}C (DMSO-d_6, ppm): δ 54.80; 74.60; 127.10; 127.80; 129.70; 136.80; 169.20.

IV (ATR, cm^{-1}): 3272, 2937, 1707, 1597, 1438, 1325, 1153, 1074.

5.4 Síntese de ligandos derivados do ácido (+)-canfórico

2.20 (1*R*,3*S*)-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina

Num balão de duas tubuladuras, equipado com condensador e agitação magnética, colocar ácido canfórico (50.0 mmol, 10,15 g) em clorofórmio (100 mL) e ácido sulfúrico concentrado (30.00 mL). Adicionar, em intervalos e à temperatura

de 55-60 °C, azida de sódio (143.0 mmol, 9.30 g). Deixar reagir até que cesse a evolução de gás, usualmente uma noite. Ao fim deste tempo, deixar a solução arrefecer e verter para um copo contendo uma mistura de água e gelo e adicionar lentamente NaOH até pH 14. De seguida, a solução é extraída com várias porções de clorofórmio. Lavar a fase orgânica com água e secar com Na_2SO_4 anidro, filtrar e evaporar o solvente (procedimento adaptado da literatura).[72]

O produto é obtido na forma de um óleo com um rendimento de 65%.

Uma amostra analítica é obtida sobre a forma de hidrocloreto, por tratamento da amina com HCl, que é posteriormente recristalizada em metanol/éter etílico.

$[\alpha]_D^{20}$ = +30 (*c*1, EtOH).

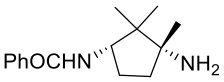
Ponto Fusão: 240 °C

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, ppm): δ 1.11 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.38 (s, 3H); 1.76-2.01 (m, 2H); 2.13-2.34 (m, 2H); 3.55 (t, 1H, *J*= 8.8 Hz).

RMN ^{13}C (CD_3OD, ppm): δ 17.92; 21.34; 22.77; 25.73; 34.47; 46.11; 59.22; 64.58.

IV (KBr, cm^{-1}): 3427,3404, 3322, 3049, 3028, 2988, 2970, 2933, 2903, 2885, 2866, 2842, 2812, 1600, 1522.

m/z (ES+): 143 [$(M+1)^+$, 34%]; 126 (100).



2.21 (1*R*,3*S*)-*N*^{3}-benzoil-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina

Num balão de fundo redondo colocar o composto **2.20** (32.5 mmol) dissolvido em etanol seco (50 mL), arrefecer a mistura a 0 °C e colocar sob atmosfera inerte. Adicionar cloreto de benzoílo (16.3 mmol, 1.62 mL) gota a gota, via funil de adição, dissolvido em etanol seco (10 mL). Terminada a adição a mistura fica a agitar à temperatura ambiente durante 1 hora.

Evaporar o solvente e retomar o resíduo com água e solução saturada de $NaHCO_3$ até pH igual a 8. Extrair a fase orgânica com diclorometano várias vezes, as fases orgânicas combinadas são secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e o solvente é evaporado (procedimento adaptado da literatura).[58]

O produto é purificado por coluna cromatográfica (eluente éter etílico/trietilamina 80:2) e é obtido na forma de um óleo com um rendimento de 50%.

$[\alpha]_D^{20}$ = +80 (*c*1.5, CH_2Cl_2).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 0.95 (s, 3H); 0.96 (s, 3H); 1.16 (s, 3H); 1.54-1.65 (m, 2H); 1.82-1.89 (m, 1H); 2.25-2.34 (m, 1H); 4.36 (aprox. t, 1H, *J*= 8.4 Hz); 7.38-7.45 (m, 3H); 7.78-7.80 (m, 2H); 8.75 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz).

2.22 (1*R*,3*S*)-*N*^{3}-benzoil-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina

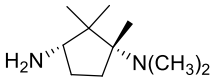
Num balão de fundo redondo, colocar o composto **2.21** (8.1 mmol), arrefecer a 0°C e adicionar lentamente ácido fórmico (40.3 mmol, 1.60 mL). Adicionar, em seguida, uma solução de formaldeído (24.2 mmol, 2.00 mL) e deixar a refluxar durante uma noite. Arrefecer a mistura e adicionar uma solução de HCl 2M (6 mL). Evaporar. O resíduo é dissolvido em água e adiciona-se NaOH 15% até pH básico, de seguida a fase aquosa é extraída várias vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e o solvente é evaporado (procedimento adaptado da literatura).[58]

O produto é obtido na forma de um sólido branco com um rendimento de 87%, após recristalização em CH_2Cl_2/hexano.

$[\alpha]_D^{20}$ = +25 (*c*1.0, CH_2Cl_2).

Ponto Fusão: 141-143 °C

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.02 (s, 3H); 1.03 (s, 3H); 1.06 (s, 3H); 1.40-1.50 (m, 1H); 1.60-1.69 (m, 1H); 1.91-1.97 (m, 1H); 2.10-2.23 (m, 1H); 2.25 (s, 6H); 4.47 (q, 1H, *J*= 9.4 Hz); 6.48 (d, 1H, *J*= 9.4 Hz); 7.41-7.50 (m, 3H); 7.75-7.78 (m, 2H).



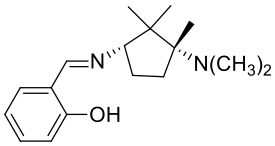
2.23 (1*R*,3*S*)-*N*^{1},*N*^{1}-dimetil-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina

Num balão de fundo redondo, com agitação magnética, colocar a amina **2.22** (6.9 mmol), água (10.40 mL) e ácido clorídrico concentrado (15.70 mL). Colocar a mistura reacional em refluxo durante uma noite. Quando a reação estiver completa, deixar arrefecer e evaporar o solvente. De seguida, adiciona-se água e acetato de etilo ao resíduo e NaOH 15% até pH básico. A fase aquosa é extraída várias vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e solução

saturada de NaCl, secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e o solvente é evaporado (procedimento adaptado da literatura).[67]

O produto é obtido na forma de um óleo com um rendimento de 69% e foi usado no passo seguinte sem qualquer tipo de purificação adicional.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 0.85 (s, 3H); 0.89 (s, 3H); 0.99 (s, 3H); 1.22-1.39 (m, 3H); 1.48-1.57 (m, 1H); 1.77-2.03 (m, 2H); 2.22 (s, 6H); 2.92 (t, 1H, *J*= 9.4 Hz).



2.24 (1*R*,3*S*)-*N*^{1},N^1-dimetil-*N*^{3}-salicilideno-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina

Num erlnmeyer colocar o composto **2.23** (4.8 mmol) dissolvido em etanol (16 mL), salicilaldeído (4.8 mmol, 0.50 mL) e sílica gel (0.80 g, pré-ativada a 200 °C durante 2 horas). A reação é colocada num banho de ultrassons até estar completa, geralmente 1-2 horas (controlada por TLC). Ao fim deste tempo a sílica é filtrada e lavada várias vezes com diclorometano. Evaporar o filtrado (procedimento adaptado da literatura).[67]

O produto é purificado por coluna cromatográfica, usando éter etílico como eluente e é obtido na forma de um óleo amarelo com um rendimento de 73%.

$[\alpha]_D^{20}$ = +108 (*c*1, EtOH).

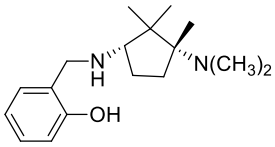
Ponto Fusão: 65-66 °C

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, ppm): δ 0.96 (s, 3H); 1.00 (s, 3H); 1.07 (s, 3H); 1.64-1.70 (m, 1H); 1.83-1.97 (m, 2H); 2.03-2.11 (m, 1H); 2.25 (s, 6H); 3.41 (t, 1H, *J*= 9.0 Hz); 6.97 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz); 6.96 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz); 7.24-7.32 (m, 2H); 8.26 (s, 1H); 13.83 (s, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, ppm): δ 11.30; 17.92; 22.77; 27.23; 37.99; 40.30; 48.40; 67.32; 78.30; 117.08; 118.39; 118.80; 131.14; 132.14; 161.52; 163.45.

IV (KBr, cm^{-1}): 2979, 2968, 2945, 2819, 2779, 1628, 1581, 1504, 1460, 1421, 1371, 1280, 1147, 1117, 1065, 1043, 966, 756.

HRMS (ESI) *m/z*: calculado para $C_{17}H_{26}N_2O$ $[M+H]^+$ 275.2179, obtido 275.2115.



2.25 (1*R*,3*S*)-*N*^{1},*N*^{1}-dimetil-*N*^{3}-(2-hidroxibenzil)-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diamina

Num balão de fundo redondo colocar o composto **2.24** (1.1 mmol) dissolvido numa mistura de $CHCl_3$/MeOH (2:1) (8.4 mL) e adicionar boro-hidreto de sódio (11.2 mmol, 0.42 g) em pequenas quantidades, a 0 °C. A mistura é agitada à temperatura ambiente e o progresso da reação é controlado por TLC. Depois de terminada, a reação é colocada a 0 °C e adiciona-se solução saturada de cloreto de amónia, até cessar a evolução de gás. De seguida, a mistura reacional é extraída com diclorometano e a fase orgânica é seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente é evaporado (procedimento adaptado da literatura).[67]

O produto é purificado por coluna cromatográfica usando éter etílico como eluente, obtendo-se um sólido branco com um rendimento de 85%.

$[\alpha]_D^{20}$ = +65 (*c*1, EtOH).

Ponto Fusão: 85-86 °C

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, ppm): δ 0.89 (s, 3H); 0.94 (s, 3H); 1.10 (s, 3H); 1.35-1.45 (m, 1H); 1.56-1.63 (m, 1H); 1.86-1.94 (m, 1H); 2.05-2.15 (m, 1H); 2.21 (s, 6H); 2.85 (t, 1H, *J*= 8.8 Hz); 3.82 (d, 1H, *J*= 13.6 Hz); 4.06 (d, 1H, *J*= 13.6 Hz); 6.77 (t, 1H; *J*= 7.4 Hz); 6.84 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz); 6.98 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz); 7.17 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, ppm): δ 11.01; 16.90; 23.34; 26.73; 37.14; 40.23; 46.91; 51.69; 66.67; 66.96; 116.43; 118.94; 122.97; 128.12; 128.78; 158.41.

IV (KBr, cm^{-1}): 3263, 2993, 2962, 2868, 2829, 2790, 1591, 1471, 1408, 1261, 1080, 1038, 964, 750.

HRMS (ESI) *m/z*: calculado para $C_{17}H_{29}N_2O$ $[M+H]^+$ 277.2274, obtido 277.2272.

5.5 Reações de catálise assimétrica

Procedimento geral para a reação assimétrica de Henry

Num balão de fundo redondo, com agitação magnética, colocar o ligando (0.08 mmmol) e o solvente (8 mL). Deixar a agitar à temperatura ambiente até a dissolução do ligando estar completa. De seguida, adiciona-se o sal de metal de transição (0.08 mmol) e deixa-se a agitar durante 2 horas, à temperatura ambiente, para que ocorra a formação do complexo.

Adiciona-se o substrato (0.8 mmol) e o nitrometano (44.8 mmol) e deixa-se a agitar durante 10 minutos. Adiciona-se então a base (0.04 mmol) e a mistura reacional fica a agitar durante 48 horas, à temperatura ambiente.

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

Procedimento para a reação assimétrica de Henry a diferentes temperaturas

O procedimento é análogo ao anteriormente descrito, exceto que a adição do substrato, do nitrometano e da base é feita a 0 °C e a mistura reacional fica a agitar a esta temperatura durante 48 horas.

Análise das misturas reacionais

As percentagens de conversão e de produto quiral são determinadas por RMN ^{1}H. Os excessos enantioméricos para o 1-fenil-2-nitroetanol foram determinados por HPLC utilizando uma coluna quiral, chiralpack® IB e uma mistura de hexano e isopropanol (90:10) como eluente e um fluxo de 1mL/min. Para os vários substratos ensaiados foram utilizadas diferentes proporções de hexano:isopropanol e um fluxo de 1 mL/min ou 0.8 mL/min, de acordo com a literatura.[70,73]

Utilizando o 4-clorobenzaldeído como substrato não se conseguiu uma separação eficiente por HPLC dos dois enantiómeros, pelo que o *ee* foi determinado por polarimetria, por comparação com dados da literatura.[70]

Capítulo 6

Referências Bibliográficas

(1) Lin, G.; Li, Y.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; Wiley, J., Ed.; **2001**.

(2) Rocha Gonsalves, A. M. d'A; Serra, M. E. S.; Eusébio, M. E. *Estereoquímica*; Imprensa Universidade de Coimbra, **2011**.

(3) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*; Springer, Ed.; **2001**; Vol. 343.

(4) Murtinho, D. M. B. *Desenvolvimento de novos catalisadores quirais para alquilação e redução; Tese de Doutoramento, Universidade de Coimbra,* **2006**.

(5) Sasai, H. In *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier Ltd., **2014**; Vol. 2, pp 543–570.

(6) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 3315–3326.

(7) Ananthi, N.; Velmathi, S. *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* **2013**, *52*, 87–108.

(8) Spangler, K. Y.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4724–4727.

(9) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420.

(10) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388–7389.

(11) Shibasaki, M.; Sasai, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 523–530.

(12) Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2222–2223.

(13) Risgaard, T.; Gothelf, K. V; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 153–156.

(14) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692–12693.

(15) Nlshiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horlhata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. **1989**, *5*, 846–848.

(16) Nishiyama, H.; Kondo, M.; Nakamura, T.; Itoh, K. *Organometallics* **1991**, *10*, 500–508.

(17) Nishiyama, H.; Yamaguchi, S.; Kondo, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4306–4309.

(18) Nishiyama, H.; Park, S. B.; Itoh, K. *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 1029–1034.

(19) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.-B.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223–2224.

(20) Park, S. B.; Murata, K.; Matsumoto, H.; Nishiyama, H. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 2487–2494.

(21) Park, S. B.; Sakata, N.; Nishiyama, H. *Chem. - A Eur. J.* **1996**, *2*, 303–306.

(22) Nishiyama, H.; Soeda, N.; Naito, T.; Motoyama, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 2865–2869.

(23) Lu, S. F.; Du, D. M.; Zhang, S. W.; Xu, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3433–3441.

(24) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *2*, 861–863.

(25) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621–2623.

(26) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis.* **2004**, 1947–1950.

(27) Du, D.-M.; Fang, T.; Lu, S.-F.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712.

(28) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505–2550.

(29) Deng, T.; Cai, C. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *156*, 183–186.

(30) Holmquist, M.; Blay, G.; Pedro, J. R. *Chem Commun* **2014**, *50*, 9309–9312.

(31) Zhong, Y. W.; Tian, P.; Lin, G. Q. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 771–776.

(32) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881–3884.

(33) Kim, H. Y.; Oh, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5682–5685.

(34) Qin, D. D.; Lai, W. H.; Hu, D.; Chen, Z.; Wu, A. A.; Ruan, Y. P.; Zhou, Z. H.; Chen, H. Bin. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 10515–10518.

(35) Noole, A.; Lippur, K.; Metsala, A.; Lopp, M.; Kanger, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1313–1316.

(36) Zhou, Y.; Dong, J.; Zhang, F.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 588–600.

(37) Chougnet, A.; Zhang, G.; Liu, K.; Häussinger, D.; Kägi, A.; Allmendinger, T.; Woggon, W.-D. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1797–1806.

(38) Chunhong, Z.; Liu, F.; Gou, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 278–283.

(39) Liu, F.; Gou, S.; Li, L. *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, *28*, 186–193.

(40) Blay, G.; Climent, E.; Fernández, I.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Tetrahedron*

Asymmetry **2006**, *17*, 2046–2049.

(41) Blay, G.; Climent, E.; Fernández, I.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 1603–1612.

(42) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Commun.* **2008**, 4840–4842.

(43) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 578–581.

(44) Blay, G.; Escamilla, A.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R.; Sanz-Marco, A. *Chirality* **2012**, 553–562.

(45) Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410–421.

(46) Çolak, M.; Demirel, N. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 635–639.

(47) Yang, W.; Du, D. M. *European J. Org. Chem.* **2011**, 1552–1556.

(48) Yao, L.; Wei, Y.; Wang, P.; He, W.; Zhang, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9119–9124.

(49) Błocka, E.; Bosiak, M. J.; Wełniak, M.; Ludwiczak, A.; Wojtczak, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 554–562.

(50) Jiao, T.; Tu, J.; Li, G.; Xu, F. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2016**, *416*, 56–62.

(51) Xu, F.; Yan, L.; Lei, C.; Zhao, H.; Li, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 338–343.

(52) Qiang, G.-R.; Shen, T. H.; Zhou, X.-C.; An, X.-X.; Song, Q.-B. *Chirality* **2014**, *26*, 780–783.

(53) Rocha Gonsalves, A. M. d'A; Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Silva, V. F.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silva, M. R.; Da Veiga, L. A. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, *195*, 1–9.

(54) Rocha Gonsalves, A. M. d'A; Serra, M. E. S.; Murtinho, D. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *250*, 104–113.

(55) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 488–493.

(56) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A. *Arkivoc* **2010**, 64–69.

(57) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 315–319.

(58) Murtinho, D.; Elisa Silva Serra, M.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 62–68.

(59) Arakawa, Y.; Yoshifuji, S. *Chem. Pharm. Bull* **1991**, *39*, 2214–2224.

(60) Vogel, P.; Fe, E. P. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3167–3181.

(61) Cardona, F.; Goti, A.; Picasso, S.; Vogel, P.; Brandi, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19* (4-5), 585–601.

(62) Yang, Z.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Z.-H.; Zhou, Q.-L.; Tang, C.-C. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1579–1582.

(63) Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 4127–4136.

(64) Prieto D. J.; Yus, M., O. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1629–1644.

(65) Dimitrov G.; Genovi, M., V. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1323–1329.

(66) Nevalainen, M.; Nevalainen, V. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1771–1777.

(67) Murtinho, D.; Ogihara, C. H.; Serra, M. E. S. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1256–1260.

(68) Santhi, V.; Rao, J. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 3553–3560.

(69) Xu, K.; Lai, G.; Zha, Z.; Pan, S.; Chen, H.; Wang, Z. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 12357–12362.

(70) Sanjeevakumar, N.; Periasamy, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 1842–1847.

(71) Lee, D. W.; Ha, H.; Lee, W. K. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 737–742.

(72) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A; Abreu, P. E.; Pais, A. A. C. C. *Chirality* **2010**, *22*, 425–431.

(73) Maheswaran, H.; Prasanth, K. L.; Krishna, G. G.; Ravikumar, K.; Sridhar, B.; Kantam, M. L.; Remarks, G. **2006**, 93–98.