

Victória Inês Patrício Paz

## SÍNTESE DE DIIMINAS E DIAMINAS QUIRAIS PARA REAÇÕES DE HIDROSSILILAÇÃO E ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVAS

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Victória Inês Patrício Paz

**SÍNTESE DE DIIMINAS E DIAMINAS  
QUIRAIS PARA REAÇÕES DE  
HIDROSSILILAÇÃO E ALQUILAÇÃO  
ENANTIOSSELETIVAS**

**Dissertação apresentada para as provas de Mestrado em Química, área  
de especialização em Química Avançada e Industrial**

Orientação: Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra

Setembro 2016

Universidade de Coimbra



Eles não sabem, nem sonham,  
que o sonho comanda a vida.  
Que sempre que um homem sonha  
o mundo pula e avança  
como bola colorida  
entre as mãos de uma criança.

António Gedeão  
(excerto do poema "Pedra Filosofal")



## Agradecimentos

Quero expressar os meus agradecimentos a todos os que me ajudaram e apoiaram direta ou indiretamente nesta etapa da minha vida.

À Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra um enorme obrigado, pela orientação, conselhos e conhecimentos transmitidos. Por toda a contribuição neste projeto, pelo apoio, disponibilidade, amizade e pela pessoa que demonstrou ser. Agradeço, também, o tempo que perdeu com as minhas intermináveis dúvidas. Muito obrigado, sem a sua ajuda esta etapa teria sido bem mais difícil!

À Professora Doutora Dina Murtinho pela disponibilidade e ajuda, sempre que precisei, bem como pelos conhecimentos transmitidos.

À Professora Doutora Teresa Pinho e Melo pelos conhecimentos que me ajudou a adquirir.

Ao Grupo de Investigação de Orgânica do Departamento de Química por me proporcionarem esta oportunidade e a todos os colegas e amigos do laboratório do terceiro andar, pela disponibilidade em ajudar e por tornarem o laboratório num sítio agradável e animado.

À D. Lurdes Cortesão pela amabilidade, paciência e boa disposição.

Ao Mestre Pedro F. Cruz pela disponibilidade.

À Professora Luísa Patrício, pelos conhecimentos transmitidos, pela amizade e por acreditar sempre em mim.

Aos meus amigos por me ouvirem e acompanharem em todos os momentos, sejam eles bons ou menos bons.

Um obrigado especial ao Ângelo, por me apoiar, acompanhar, pela paciência e incentivo!

Um obrigado enorme ao meu irmão Romeu, por me ajudar sempre que preciso, por ser meu amigo e por ser incrível ao recuperar 10 páginas desta dissertação, que eu pensava perdidas!

Quero agradecer, também ao meu irmão, por me deixar desenhar no vidro da casa dele, em Leiria, para tirar a fotografia da capa desta tese. Fotografia essa onde se pode observar o castelo de Leiria, para que esta cidade onde eu cresci, faça um pouco, parte desta dissertação.

Outro obrigado enorme ao meu Pai e à minha Mãe, por serem os melhores pais do mundo! Sem eles nada disto era possível! Obrigada por tornarem os momentos difíceis, menos difíceis e principalmente, por, além de Pai e Mãe, serem os melhores amigos que eu podia ter!

O último obrigado enorme é para a minha irmã Mara, por me fazer muito feliz e ser uma criança espetacular!

---

# Índice

Agradecimentos.....	v
Índice .....	vii
Índice de Figuras .....	ix
Índice de Tabelas.....	11
Nomenclatura e Abreviaturas.....	13
Resumo .....	15
Abstract .....	17
Capítulo 1 Introdução .....	1
1.1 - Quiralidade .....	1
1.2 - A importância da quiralidade .....	3
1.3 - Métodos de obtenção de compostos quirais .....	4
1.4 - Notas históricas sobre síntese assimétrica .....	6
1.5 - Importância e aplicação de álcoois secundários quirais .....	7
1.6 - Hidrossililação.....	9
1.6.1 – Hidrossililação assimétrica de cetonas proquirais.....	10
1.7 - Alquilação assimétrica de aldeídos .....	16
1.8 - Ligandos quirais - bases de Schiff .....	24
1.9 - Química assistida por micro-ondas .....	26
Capítulo 2 Síntese de Ligandos Quirais .....	29
2.1 - Síntese de ligandos derivados do (1R,3S)-ácido canfórico .....	29
2.2 - Síntese de ligandos derivados do (2R,3R)-ácido tartárico.....	39
Capítulo 3 Estudos de Catálise Enantiosseletiva.....	45
3.1 - Hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona .....	45
3.2 – Alquilação enantiosseletiva de aldeídos .....	55

Capítulo 4 Conclusões.....	63
Capítulo 5 Experimental.....	67
5.1 – Técnicas de identificação e caracterização .....	67
5.2 – Purificação e secagem de solventes e reagentes .....	68
5.3 – Metodologia experimental.....	69
5.3.1 – Síntese de ligandos derivados do (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-ácido canfórico .....	69
5.3.2 – Síntese de ligandos derivados do (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-ácido tartárico.....	82
5.3.3 – Procedimento experimental das reações de hidrossilação da acetofenona .....	86
5.3.4 – Procedimento experimental das reações de alquilação com ZnEt <sub>2</sub> .....	87
Capítulo 6 Referências.....	89

# Índice de Figuras

Figura 1.1 - Esquema ilustrativo de algo que não é sobreponível à sua imagem no espelho, para exemplificar o que é um objeto quiral.....	1
Figura 1.2 - Luz normal (a) e luz polarizada (b). Considerou-se apenas um dos campos, elétrico ou magnético, para uma análise mais simplificada do fenómeno de luz polarizada. <sup>1</sup> .....	2
Figura 1.3 - Compostos do tipo terpeno, que são álcoois secundários quirais úteis.....	8
Figura 1.4 - Feromonas que são álcoois secundários oticamente ativos.....	8
Figura 1.5 - Exemplos de ligandos usados com sucesso em hidrossililações catalisadas por ródio.....	11
Figura 1.6 - Mecanismo proposto para a hidrossililação assimétrica de cetonas catalisada por zinco, assumindo transferência de hidrogénio através de um estado de transição pentavalente. ....	14
Figura 1.7 - Mecanismo proposto para a hidrossililação assimétrica de cetonas catalisada por zinco, assumindo a formação de um hidreto de silício pentavalente coordenado ao zinco. ..	15
Figura 1.8 - Mecanismo proposto para a hidrossililação assimétrica de cetonas catalisada por zinco, assumindo a inserção do carbonilo coordenado na ligação Zn-N.....	16
Figura 1.9 - Características estruturais da molécula de dialquilzinco (a) e da molécula de dialquilzinco coordenada (b). ....	17
Figura 1.10 - Representação esquemática do tipo de ligandos usados com sucesso em alquilações enantiosseletivas.....	18
Figura 1.11 - Ligandos quirais usados na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco e os <i>ees</i> obtidos com cada ligando.....	19
Figura 1.12 - Mecanismo para a alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dialquilzincos, na presença de ligandos do tipo $\beta$ -aminoálcool.....	20
Figura 1.13 - Estados de transição tricíclicos e bicíclico. ....	20
Figura 1.14 - Geometrias possíveis para os estados de transição tricíclicos 5/4/4.....	21
Figura 1.15 - Ligandos quirais usados na alquilação enantiosseletiva do ciclohexanocarboxialdeído, com dietilzinco.....	22
Figura 1.16 - Ligandos quirais usados na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, com dietilzinco, na presença de $Ti(O^iPr)_4$ . ....	23
Figura 1.17 - Componente elétrica e magnética da radiação eletromagnética.....	27

Figura 2.1 - Espetro de RMN de $^1\text{H}$ da base de Schiff <b>2.5b</b> .....	36
Figura 2.2 - Espetro de RMN de $^1\text{H}$ da diamina <b>2.6g</b> .....	38
Figura 2.3 - Espetro de RMN de $^1\text{H}$ da diazida <b>2.10</b> .....	42
Figura 2.4 - Espetro de RMN de $^1\text{H}$ da diamina <b>2.11</b> .....	43

## Índice de Tabelas

Tabela 2.1 - Variações de potência na reação de obtenção da base de Schiff <b>2.5c</b> .....	34
Tabela 2.2 - Variações de tempo de reação na obtenção da base de Schiff <b>2.5c</b> .....	34
Tabela 2.3 - Rendimentos das reações de síntese das diferentes bases de Schiff <b>2.5</b> .....	35
Tabela 2.4 - Rendimentos das reações de síntese das diferentes diaminas <b>2.6</b> . ....	38
Tabela 3.1 - Reações de hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona, na presença dos ligandos quirais <b>2.2-2.4</b> . <sup>a</sup> .....	46
Tabela 3.2 - Efeito do solvente em reações de hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona, na presença do ligando salan <b>2.4</b> . <sup>a</sup> .....	47
Tabela 3.3 - Comparação entre a utilização de um ligando com um grupo hidroxilo no anel aromático e um ligando sem grupo hidroxilo no anel aromático. <sup>a</sup> .....	48
Tabela 3.4 - Influência da adição de 0,5 ml de etanol/ <i>t</i> -butanol, nas reações de hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona, na presença de <b>2.4</b> . <sup>a</sup> .....	49
Tabela 3.5 - Influência da percentagem de <i>t</i> -butanol, nas reações de hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona, na presença de <b>2.4</b> . <sup>a</sup> .....	50
Tabela 3.6 - Influência de 0,5 ml de <i>t</i> -butanol/metanol, nas reações de hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona, na presença de <b>2.4</b> , utilizando THF como solvente. <sup>a</sup> ... 50	50
Tabela 3.7 - Reações de hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona na presença de diferentes ligandos quirais. <sup>a</sup> .....	52
Tabela 3.8 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, na presença de diferentes ligandos quirais. <sup>a</sup> .....	57
Tabela 3.9 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, na presença de diferentes ligandos quirais. <sup>a</sup> .....	58
Tabela 3.10 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, na presença de diferentes diaminas quirais. <sup>a</sup> .....	59
Tabela 3.11 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, a 0 °C, na presença de <b>2.6a</b> , <b>2.6d</b> e <b>2.6e</b> . <sup>a</sup> .....	60
Tabela 3.12 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, a -10 °C, na presença de <b>2.6a</b> e <b>2.6e</b> . <sup>a</sup> .....	60
Tabela 3.13 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, na presença de <b>2.6g</b> e <b>2.6h</b> . <sup>a</sup> .....	61

---

Tabela 3.14 - Reações de alquilação enantiosseletiva de diferentes aldeídos aromáticos, na presença do ligando quiral **2.6a**.<sup>a</sup> ..... 62

# Nomenclatura e Abreviaturas

## Nomenclatura

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

## Abreviaturas

*ee* – excesso enantiomérico

PMHS – polimetil-hidrosiloxano

Ts - tosilo (*p*-toluenossulfonilo)

RMN – ressonância magnética nuclear

TLC – cromatografia de camada fina (do inglês “Thin Layer Chromatography”)

THF – tetra-hidrofurano

DMF - dimetilformamida

GC – cromatografia gasosa (do inglês “Gas Chromatography”)

T.a. – temperatura ambiente

TMS – tetrametilsilano

P.f. – ponto de fusão

IV – espectroscopia de infravermelho

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

RMN <sup>1</sup>H – ressonância magnética nuclear protônica

RMN de <sup>13</sup>C – ressonância magnética nuclear de carbono 13

s – singuleto

d – duplete

dd – duplo dublete

t – tripleto

m – multiplete

aprox. – aproximadamente

sl – singuleto largo



## Resumo

Os álcoois secundários quirais são intermediários muito importantes na síntese de inúmeros compostos biologicamente ativos. São unidades estruturais de diversos fármacos, agroquímicos, perfumes, precursores de diversos grupos funcionais e componentes de cristais líquidos. Uma vez que estes álcoois têm inúmeros papéis importantes, é de todo o interesse encontrar métodos que permitam a sua obtenção de forma fácil e económica.

Neste estudo foram realizadas reações de hidrossililação enantiosseletiva de cetonas proquirais e reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Ambos os métodos permitem a obtenção de álcoois secundários quirais.

Foram sintetizados vários ligandos quirais, derivados do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico e do (2*R*,3*R*)-ácido tartárico, do tipo diimina, diamina, salens e salans. A otimização da síntese das diiminas, derivadas do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico, mostrou-se complicada e trabalhosa. Após diversas tentativas, a irradiação com micro-ondas permitiu obter uma diversidade destas diiminas de forma fácil, em apenas 15 minutos de reação, numa pequena quantidade de etanol como solvente e sem a necessidade de extrações demoradas e trabalhosas. As diiminas foram reduzidas a diaminas, utilizando como agente redutor NaBH<sub>4</sub>.

Vários ligandos sintetizados foram ensaiados em reações de hidrossililação enantiosseletiva, utilizando acetofenona como substrato padrão. No entanto, estes ligandos mostraram-se pouco eficientes nestas reações. O melhor excesso enantiomérico, *ee*, conseguido foi de 40% para o enantiomero (*S*), do 1-feniletanol, utilizando o salan (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2-hidroxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, na presença do silano polimetil-hidrosiloxano e ZnEt<sub>2</sub>. O solvente utilizado foi ciclo-hexano/*t*-butanol 4:1, tendo-se verificado que a presença do álcool influencia de forma positiva o *ee*.

Os ligandos sintetizados foram também ensaiados em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco. Os resultados conseguidos nestas reações foram significativamente melhores do que os obtidos nas reações de hidrossililação. O melhor resultado obtido na alquilação do substrato modelo benzaldeído foi uma conversão completa (>99%) e um excesso enantiomérico de 72%, na presença da diamina (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2-metoxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, à temperatura ambiente e utilizando ciclo-hexano como solvente. Os resultados do estudo das reações de alquilação demonstraram

que, relativamente aos ligandos derivados do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico, as diaminas são mais eficientes do que as correspondentes diiminas.

Utilizando o ligando que apresentou os melhores resultados foram realizadas, posteriormente, reações de alquilação de outros substratos, todos eles aldeídos aromáticos, de forma a avaliar a eficiência deste ligando quiral. Com estes substratos conseguiram-se conversões completas, tendo-se obtido preferencialmente o enantiómero (*S*) dos álcoois com excessos enantioméricos até 86%.

# Abstract

Chiral secondary alcohols are important building blocks in the synthesis of many biologically active compounds. They are structural units of several drugs, agrochemicals, perfumes, precursors of various functional groups and liquid crystal components. Since these alcohols have numerous important roles, it is of great interest to find easy and economical methods for their synthesis.

In this study enantioselective hydrosilylation reactions of prochiral ketones and enantioselective alkylation reactions of aldehydes were performed. Both methods allow for obtaining chiral secondary alcohols.

Various chiral ligands derived from (1*R*,3*S*)-camphoric acid and (2*R*,3*R*)-tartaric acid were synthesized: diimine, diamine, salen and salan type ligands. The optimization of the synthesis of the diimines derived from (1*R*,3*S*)-camphoric acid proved to be complicated and laborious. After several attempts, microwave irradiation allowed to obtain a variety of these diimines easily, in just 15 minutes, with a small amount of ethanol as a solvent, and without the need for laborious and time-consuming extractions. Amines derived from the diimines were also synthesized by reduction with NaBH<sub>4</sub>.

Several synthesized ligands were tested in enantioselective hydrosilylation reactions, using acetophenone as model substrate. However, these ligands showed low efficiency in these reactions. The best enantiomeric excess, *ee*, achieved was 40% for the (*S*) enantiomer of 1-phenylethanol, using the salan (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[2-(1-hydroxyphenyl)methyl]-1,3-diamino-1,2,2-trimethylcyclopentane, in the presence of polymethylhydrosiloxane silane and ZnEt<sub>2</sub>. The solvent used was cyclohexane/*tert*-butanol 4:1, since it was found that the presence of alcohol positively influences the *ee*.

The synthesized ligands were also tested in enantioselective alkylation reactions of aldehydes with diethylzinc. The results obtained in these reactions were significantly better than those obtained in the hydrosilylation reactions. The best result in the alkylation of the model substrate benzaldehyde was complete conversion and an enantiomeric excess of 72%, in the presence of the diamine (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2-methoxyphenyl)methyl]-1,3-diamino-1,2,2-trimethylcyclopentane, at room temperature using cyclohexane as a solvent. The results of alkylation studies demonstrated that relatively to the ligands derived from (1*R*,3*S*)-camphoric acid, the diamines are more effective than the corresponding diimines.

Using the ligand that showed the best results, alkylation reactions of other substrates, all aromatic aldehydes, were carried out. With these substrates, complete conversions were achieved, giving preferentially the (*S*) enantiomer of the product alcohol with enantiomeric excesses up to 86%.

# Capítulo 1

## Introdução

### 1.1 - Quiralidade

A quiralidade é uma propriedade de simetria de um objeto. Um objeto é quiral se não é sobreponível à sua imagem num espelho plano.

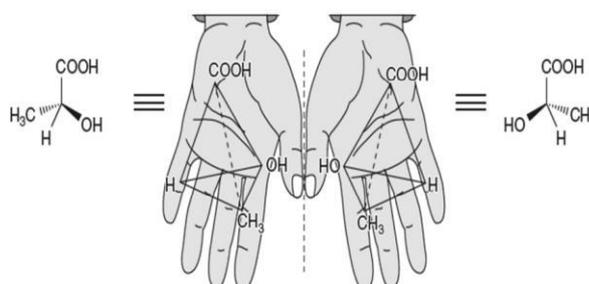


Figura 1.1 - Esquema ilustrativo de algo que não é sobreponível à sua imagem no espelho, para exemplificar o que é um objeto quiral.

A quiralidade pode ter várias origens:

- *Carbonos quirais* (assimétricos);
- *Heteroátomos quirais*. Os exemplos mais comuns são o silício, germânio e estanho mas também o nitrogénio, o fósforo e o enxofre trivalentes podem ser centros de quiralidade;
- *Eixos de quiralidade*. Uma molécula em que o esqueleto base da estrutura tem um eixo de simetria, mas em que a mesma é anulada pela presença de substituintes, é uma molécula com quiralidade axial e o referido eixo é designado por eixo de quiralidade;

- *Planos de quiralidade*. Uma molécula em que o esqueleto base da estrutura tem um plano de simetria, mas em que essa simetria é anulada pela presença de substituintes, é uma molécula com quiralidade planar e neste caso o referido plano é designado plano de quiralidade;

- *Helicidade*. Há estruturas moleculares que se desenvolvem em forma de hélice. Uma vez que uma hélice não tem qualquer elemento de simetria, a sua imagem num espelho corresponde ao seu enantiómero e as duas moléculas enantioméricas apresentam quiralidade helicoidal. As hélices distinguem-se como direita e esquerda, de acordo com o sentido do seu enrolamento que se define olhando a hélice de topo.<sup>1</sup>

Quando dois compostos são imagens no espelho não sobreponível um do outro são chamados de enantiómeros.<sup>2</sup> Os dois enantiómeros de uma molécula têm quase todas as propriedades físicas e químicas idênticas, distinguindo-se apenas através da sua reação com outra molécula quiral e da sua atividade ótica, ou seja, da sua interação com a luz polarizada. Enquanto o enantiómero (*S*) faz rodar a plano de polarização da luz para um lado, o enantiómero (*R*) faz rodar, um valor angular igual, para o lado contrário.

Um dos primeiros estudos que mostrou evidências da existência de enantiómeros foi feito no início do século XIX por Jean-Baptiste Biot. Este físico francês observou que existiam compostos naturais, como o quartzo, que rodavam o plano da luz polarizada e que, para um determinado composto que apresentasse atividade ótica, iria existir um composto idêntico, de igual fórmula molecular, que se distinguia apenas pela sua atividade ótica, sendo esta de igual valor, mas de sinal contrário.<sup>1</sup>

Ao contrário da luz normal, figura 1.2 – (a), que é um fenómeno ondulatório referente à oscilação de um campo elétrico e de um campo magnético perpendiculares entre si, em que as oscilações decorrem em todos os planos perpendiculares ao sentido de propagação da luz, a luz plano polarizada, figura 1.2 – (b), oscila apenas num dos planos perpendiculares à direção de propagação.<sup>1</sup>

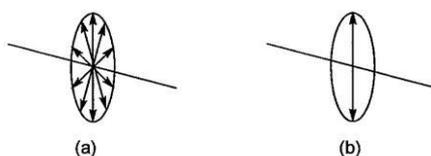


Figura 1.2 - Luz normal (a) e luz polarizada (b). Considerou-se apenas um dos campos, elétrico ou magnético, para uma análise mais simplificada do fenómeno de luz polarizada.<sup>1</sup>

## 1.2 - A importância da quiralidade

A quiralidade é uma propriedade de extrema importância. Em 1874, Pasteur disse “L’univers est dissymétrique”. A natureza tem uma direita e uma esquerda e consegue identificar a diferença entre elas.<sup>3</sup>

Na enorme complexidade da vida entra a construção das estruturas a partir de moléculas que são quirais, como os aminoácidos e os hidratos de carbono.

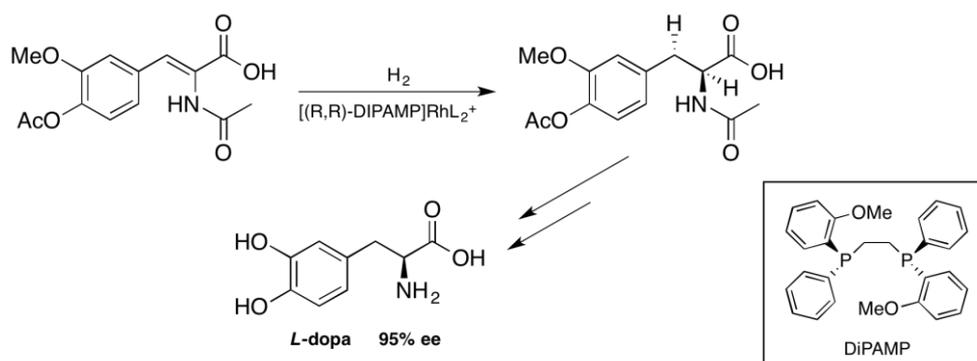
Quase todas as moléculas quirais da natureza existem como um único enantiómero (um exemplo disto é que quase todos os aminoácidos do nosso corpo têm a mesma configuração absoluta (*S*)) e os dois enantiómeros de qualquer composto interagem de forma diferente com os seres vivos. A partir deste facto verifica-se a existência de quiralidade em larga escala, em todas as estruturas vivas, desde a dupla hélice do ADN (a estrutura do ácido desoxirribonucleico, proposta pela primeira vez em 1953 por J. Watson, F. Crick e M. Wilkins, é uma dupla hélice com enrolamento no sentido horário, consequentemente é uma hélice direita)<sup>1</sup>, até à localização dos órgãos internos de uma baleia azul.<sup>4</sup>

Para um fabricante de perfumes ou sabores e fragrâncias, a distinção entre enantiómeros é claramente de grande importância. Um exemplo bastante conhecido é o do limoneno. Enquanto o enantiómero (*S*)-(-)-limoneno é responsável pelo cheiro a limão, o (*R*)-(+)-limoneno é responsável pelo cheiro a laranja.<sup>4</sup>

Relativamente a sabores, há o exemplo da asparagina: enquanto a D-asparagina tem um sabor doce, a L-asparagina (que é o enantiómero natural) apresenta um sabor amargo.<sup>5</sup>

No que diz respeito a moléculas para fins medicinais, com atividade biológica, a quiralidade é de extrema importância, tendo em conta que um estereoisómero pode apresentar atividade farmacológica e o outro pode ser inativo (situação extremamente desejada). Um exemplo disto é o fármaco utilizado no tratamento da doença de Parkinson. Enquanto o L-dopa, [3-(3,4-di-hidroxifenil)alanina] (esquema 1.1), é eficaz na restauração das funções nervosas, o D-dopa, para além de ser ineficaz, é bastante tóxico. O que se verifica é que o fármaco ativo é a dopamina (composto aquiral) que não consegue passar a barreira sanguínea do cérebro (barreira hematoencefálica), para chegar ao local ativo. Sendo assim, o que se administra é a L-dopa. Através de uma descarboxilação *in vivo*, catalisada por uma enzima (L-dopa descarboxilase), é libertada a droga na sua forma ativa. Esta enzima discrimina os dois enantiómeros da dopa e só ocorre a descarboxilação do enantiómero L, pelo que é de extrema importância que seja administrada nesta forma. A acumulação de D-dopa, que não é metabolizada, pode ser tóxica, como já foi referido.

Hoje em dia, a L-dopa é preparada industrialmente por hidrogenação catalítica assimétrica, aplicando para tal o ligando difosfínico quiral DiPAMP apresentado no esquema 1.1, que foi sintetizado por Knowles,<sup>6</sup> o químico que recebeu o prêmio Nobel da Química em 2001.<sup>5</sup>



Relativamente à atividade de enantiómeros, podemos ainda ter os dois com atividades semelhantes, mas potências diferentes, ou um pode ser o responsável principal pela ação terapêutica desejada e o outro por efeitos secundários, ou ainda cada enantiómero pode possuir um tipo diferente de atividade biológica.

Assim, justifica-se a utilização de um produto enantiomericamente puro e a necessidade de haver métodos eficientes para a sua síntese.

### 1.3 - Métodos de obtenção de compostos quirais

Presentemente estamos num estágio de desenvolvimento em que não é só possível fabricar muitas moléculas como um único enantiómero, mas também criar em laboratório muitas moléculas quirais que, normalmente, são produzidas pela natureza, tornando-as mais acessíveis economicamente.

A obtenção de compostos quirais muitas vezes é feita através da preparação de misturas racêmicas que são resolvidas posteriormente com compostos quirais. Uma vez que, usualmente, somente um dos enantiómeros é proveitoso, metade do produto sintetizado é desperdiçado. Estes compostos quirais são também obtidos através de métodos que envolvem a conversão de compostos naturais, como aminoácidos, hidratos de carbono, terpenos, etc. Um passo muito importante nesta área foi o aperfeiçoamento da química dos compostos

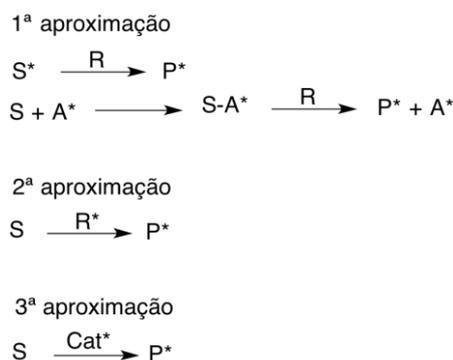
organometálicos e da catálise homogênea que veio possibilitar a aplicação de processos catalíticos enantiosseletivos à escala industrial.

A primeira aplicação industrial de indução assimétrica catalisada por complexos de metais de transição surgiu em 1974, com a síntese da L-dopa, já referida anteriormente, que serve como tratamento para a doença de Parkinson.

Os métodos de obtenção de compostos quirais são: resolução de enantiômeros, síntese usando compostos naturais quirais e síntese assimétrica. Dentro da síntese assimétrica podemos ter síntese usando auxiliares/substratos/reagentes e catalisadores quirais.

A síntese assimétrica é um processo em que uma molécula aquiral é convertida numa molécula quiral. Neste processo, os estereoisômeros possíveis (enantiômeros ou diastereoisômeros) são formados em quantidades diferentes, havendo idealmente grande predominância de um deles. Neste tipo de síntese ocorre indução assimétrica em que os centros quirais já existentes (na estrutura ou num catalisador) induzem a formação preferencial de uma das duas configurações possíveis de um novo centro quiral formado na reação.

Existem três aproximações básicas para a síntese assimétrica, representadas no esquema 1.2.



Esquema 1.2

Na primeira aproximação, observa-se a reação entre um substrato quiral e um reagente aquiral ou entre um substrato aquiral acoplado a um auxiliar quiral e um reagente aquiral, obtendo-se um produto quiral. Nos casos em que é usado um auxiliar quiral, este pode ser removido, sendo possível a sua reutilização. No entanto, os passos adicionais de introdução e remoção do auxiliar quiral traz a esta aproximação alguns inconvenientes: torna o processo mais demorado, requer uma maior quantidade de reagentes e traz dificuldades sintéticas adicionais.

A segunda aproximação consiste na reação de um reagente quiral com um substrato aquiral. Neste caso a indução de quiralidade é devida ao reagente. Nesta aproximação não são

necessários passos adicionais, visto o indutor de quiralidade ser sempre englobado no produto final.

Em ambas as aproximações mencionadas, são necessárias quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros, o que geralmente torna os processos menos acessíveis economicamente.

A terceira e última aproximação designa-se por catálise assimétrica. Neste processo um catalisador quiral é utilizado para promover a formação preferencial de um dos possíveis estereoisómeros do produto. O catalisador pode ser um complexo metálico ou um ligando que interage com os reagentes, induzindo quiralidade no produto. Esta aproximação é caracterizada por serem necessárias pequenas quantidades de catalisador para originar grandes quantidades de produto enantiomericamente enriquecido ou puro e, por conseguinte, é a forma mais económica e conveniente para a obtenção de compostos quirais.<sup>5,7</sup>

#### 1.4 - Notas históricas sobre síntese assimétrica

Em 1858, Pasteur realizou uma resolução cinética por via enzimática. Pensa-se que esta terá sido a primeira reação catalítica assimétrica efetuada.<sup>5,8</sup> Pasteur observou que havia uma destruição mais rápida do D-tartarato de amónio, do que do seu enantiómero, por parte do organismo *Penicillium glauca*, numa solução racémica.

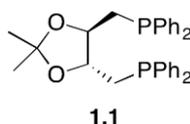
O conceito de síntese assimétrica, estequiométrica ou catalítica, demorou bastante tempo a aparecer, tendo um passo importante sido a investigação feita por Fischer, em 1894-1899, sobre a estrutura e estereoquímica de açúcares. Fischer observou a formação de diastereoisómeros aquando da adição de HCN ao grupo funcional aldeído de alguns açúcares e constatou também que as enzimas atuam como catalisadores propondo o modelo da “chave e fechadura” para a explicação da estereoespecificidade das enzimas. Em 1904, Marckwald, deu uma definição de síntese assimétrica que é ainda aceite hoje em dia, embora tenha sido modificada por Morrison e Mosher com o objetivo de incluir vários casos de indução assimétrica.<sup>8</sup>

Durante a primeira metade do século XX os avanços nesta área foram poucos e geraram alguma polémica devido às ideias contraditórias. No entanto, nos anos seguintes algumas publicações ajudaram a compreender melhor alguns conceitos. Um exemplo é a publicação feita por Cram e Elhfez,<sup>9</sup> em 1952, sobre reações de adição a aldeídos ou cetonas que possuem um centro quiral adjacente ao grupo carbonilo, que conduzia à obtenção

preferencial de um estereoisômero, estabelecendo-se assim o conceito de indução assimétrica intramolecular. Outro exemplo são as pesquisas sobre redução de cetonas utilizando um reagente de Grignard quiral para obter alcoolatos quirais, feitas em 1950 por Mosher e La Combe,<sup>10,11</sup> em que os resultados foram interpretados com base em interações estereais no estado de transição.

Baseando-se na investigação efetuada por Wilkinson,<sup>12</sup> em 1966, em que foi utilizado o complexo  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  como catalisador para a hidrogenação homogênea de alcenos, alguns investigadores tiveram a ideia de usar compostos de fósforo quirais, ligados a metais de transição, na hidrogenação assimétrica de alcenos. Graças a estas investigações deu-se um grande passo na catálise assimétrica.

Alguns anos mais tarde, em 1971-1972, Kagan e Dang<sup>13,14</sup> investigaram o uso da difosfina diop **1.1**, na hidrogenação assimétrica de alcenos e conseguiram obter até 80% de *ee* (excesso enantiomérico).



Atualmente são muitos os complexos metálicos utilizados (Rh, Ru, Zn, Al, Ti, Co, etc), com ligandos com fósforo e também com nitrogênio, oxigênio e enxofre. Estes complexos têm aplicações em várias reações de síntese, como alquilações, reduções, adições, epoxidações, etc..<sup>5</sup>

## 1.5 - Importância e aplicação de álcoois secundários quirais

Os álcoois secundários opticamente ativos desempenham um papel de grande importância como intermediários ou “blocos de construção” na síntese de inúmeros compostos biologicamente ativos e de importância terapêutica. Estes álcoois são unidades estruturais de diversos produtos farmacêuticos, agroquímicos (herbicidas e pesticidas), perfumes. São componentes de cristais líquidos e precursores de diversos grupos funcionais devido à presença do grupo hidroxilo.<sup>7</sup>

Nas figuras 1.3 e 1.4 são apresentados exemplos de álcoois secundários quirais. Os terpenos incluem álcoois de grande importância em síntese orgânica, quer como precursores quer como auxiliares quirais.<sup>15</sup> A figura 1.3 apresenta vários compostos do tipo terpeno, que

são álcoois secundários quirais úteis. O (*R*)-lavandulol é o componente de um perfume e o diendiol I e linalool contribuem para o aroma dos vinhos Muscat.<sup>7</sup> Os dois enantiómeros do citronelol são precursores na síntese de vários fármacos, como a milbemicina  $\beta_3$  **1.2** a partir do (*S*)-(-)-citraonelol e a proxifomina **1.3** a partir do (*R*)-(+)-citraonelol.<sup>15</sup> O (-)-mentol tem uma grande aplicação como aromatizante pelo seu efeito refrescante e está comumente presente em medicamentos para a gripe. O (-)-mentol tem ainda utilidade como auxiliar de quiralidade e diversas aplicações sintéticas.

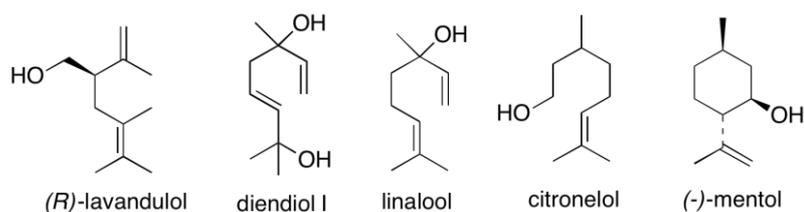
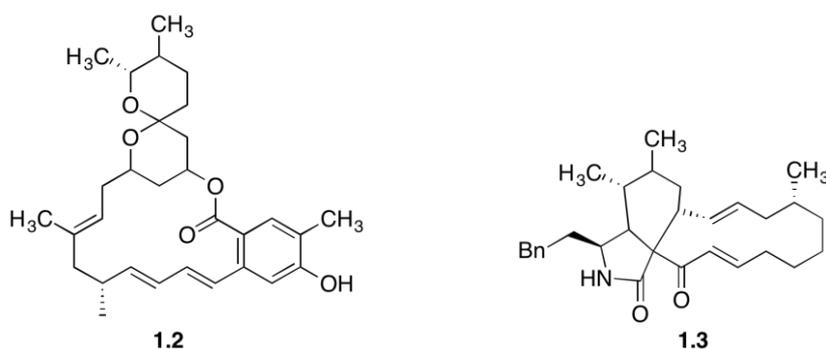


Figura 1.3 - Compostos do tipo terpeno, que são álcoois secundários quirais úteis.



Os álcoois secundários quirais são ainda usados como feromonas. A figura 1.4 mostra alguns exemplos de feromonas de interesse que são álcoois secundários quirais.<sup>7,15</sup>

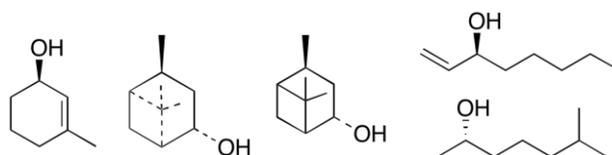


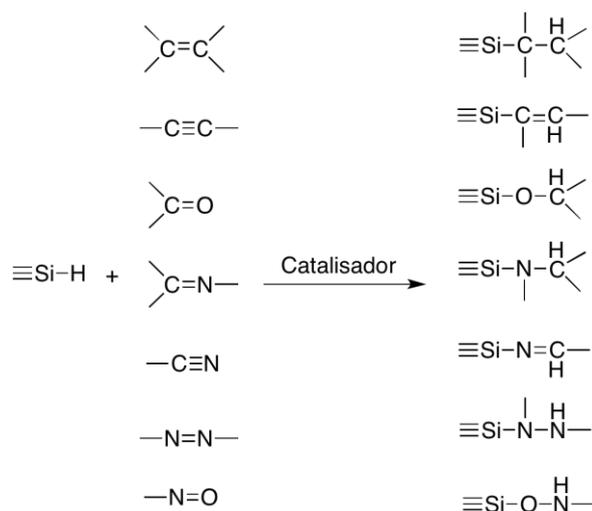
Figura 1.4 - Feromonas que são álcoois secundários opticamente ativos.

Assim, é de todo o interesse otimizar processos enantioselectivos que permitam obter álcoois secundários quirais de forma eficiente.

A hidrossilação assimétrica de cetonas proquirais e a alquilação enantioselectiva de aldeídos são processos assimétricos catalíticos, que permitem obter álcoois secundários quirais. Dado o seu interesse estes dois métodos catalíticos foram os explorados neste trabalho.

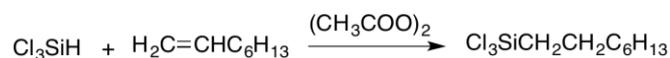
## 1.6 - Hidrossililação

Hidrossililação refere-se à reação de adição de hidretos de silício orgânicos ou inorgânicos a ligações múltiplas, em particular ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomo (p.e. carbono-oxigênio e carbono-azoto) e heteroátomo-heteroátomo (p.e. azoto-azoto e azoto-oxigênio), com ajuda de um catalisador, como representado no esquema 1.3.<sup>16,17</sup>



Esquema 1.3

O primeiro exemplo de hidrossililação foi a reação entre triclorosilano e 1-octeno na presença de peróxido de acetilo, apresentada no esquema 1.4, que foi investigada por Leo Sommer em 1947.<sup>17</sup>



Esquema 1.4

A evolução não para no campo da ciência útil e interessante e isto aplica-se, certamente, à hidrossililação, aparecendo constantemente novos usos para esta, incluindo funcionalização de polímeros e superfícies, sínteses estéreo-, régio- e enantioselectivas de moléculas, construção de dendrimeros e outras novas arquiteturas moleculares.<sup>16</sup> A descoberta feita por John L. Speier em 1957 do ácido hexacloroplatinico como um catalisador extremamente eficiente, tornou-se um ponto de partida para a aplicação desta reação, de hidrossililação, como um dos métodos mais eficientes para sintetizar organosilanos e compostos relacionados.<sup>17</sup>

A reatividade das ligações Si-H nos hidretos de silício orgânicos ou inorgânicos relativamente a várias ligações múltiplas depende das propriedades físicas e químicas destes hidretos. A eletronegatividade do silício, para além de ser mais baixa que a do carbono, é também mais baixa que a do hidrogénio, levando à inversão de polaridade da ligação covalente  $\text{Si}^{\delta+}-\text{H}^{\delta-}$ , em comparação com a ligação  $\text{C}^{\delta-}-\text{H}^{\delta+}$ . Isto indica que a maioria das reações de hidretos de silício com outros compostos ocorre por ataque nucleófilo do hidrogénio a espécies eletrofilicas.<sup>17</sup>

### 1.6.1 – Hidrossililação assimétrica de cetonas proquirais

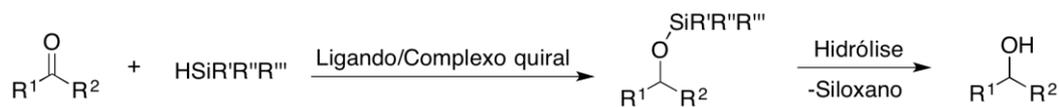
Têm sido realizados estudos intensivos sobre hidrossililação de olefinas e acetilenos, mas a hidrossililação de ligações carbono-heteroátomo, como  $\text{C}=\text{O}$  e  $\text{C}=\text{N}$ , teve menos atenção até à descoberta, feita por Ojima em 1972, da elevada atividade catalítica do complexo de Wilkinson,  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ . Este catalisador mostrou ser extremamente eficiente para a hidrossililação de compostos carbonílicos. Esta descoberta ajudou a tornar a hidrossililação catalítica num dos métodos mais importantes e convenientes para obter álcoois secundários quirais, uma vez que a ligação silício-oxigénio é facilmente hidrolizável.<sup>18</sup>

A partir daqui a hidrossililação catalítica de cetonas, com catalisadores quirais passou a receber grande atenção.<sup>19–23</sup>

A busca por métodos económicos para a redução enantiosseletiva de cetonas a álcoois secundários é grande. Esta pode ser efetuada com hidretos, como o  $\text{LiAlH}_4$  e o  $\text{NaBH}_4$ . No entanto estes hidretos apresentam pouca quimiosseletividade e, para minorar este problema podem, por exemplo, ser modificados com ligandos quirais para haver uma melhor diferenciação de uma das faces da cetona proquiral, durante a redução. A redução enantiosseletiva de cetonas pode também ser feita com hidrogénio molecular, que é um agente redutor acessível economicamente que permite que a reação ocorra sem produtos secundários. No entanto, apresenta a desvantagem de ser um gás extremamente inflamável tornando a sua utilização perigosa a pressões elevadas.<sup>15</sup> Em contraste com estes métodos, a hidrossililação assimétrica apresenta a vantagem de simplicidade de procedimento combinada com o uso de silanos estáveis e acessíveis economicamente como agentes redutores.

A hidrossililação de cetonas produz, num único passo, éteres de sililo, que são formas protegidas de álcoois, frequentemente usados em síntese orgânica. A síntese do álcool requer um passo adicional de hidrólise (desproteção), como representado no esquema 1.5. A hidrólise é realizada por uma das técnicas convencionais, dependendo da especificidade do sistema de

reação. Uma vez que a hidrossililação seguida de hidrólise leva à redução do grupo carbonilo, esta reação é frequentemente designada como redução com silanos. Exemplos dos silanos utilizados são  $\text{H}_3\text{SiPh}$ ,  $\text{H}_2\text{SiPh}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SiEt}_2$ , PMHS,  $\text{Cl}_3\text{SiH}$ ,  $\text{CH}_3\text{SiH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ , entre outros. O PMHS (polimetil-hidrosiloxano) é um silano especialmente atrativo por ser um subproduto da indústria do silicone e economicamente acessível.



Esquema 1.5

A hidrossililação de cetonas proquirais com silanos substituídos ou siloxanos na presença de ligandos quirais, seguida de hidrólise, dá origem a álcoois quirais.

A hidrossililação assimétrica de cetonas proquirais é conhecida desde os anos 70 e complexos de metais de transição, como ródio coordenado com fosfinas quirais, mono ou bidentadas, ródio com ligandos quirais nitrogenados, titânio com diaminas quirais, complexos de platina ou rutênio, mostraram ter uma boa atividade catalítica para estas reações.<sup>18,24</sup> A hidrossililação de cetonas catalisada por ródio, em especial, recebeu bastante atenção. Um dos primeiros ligandos a mostrar boa enantiosseletividade nestas reações foi o ligando **(a)**<sup>25</sup> (figura 1.5), que providenciou um ambiente assimétrico para a hidrossililação da acetofenona, obtendo-se um produto com *ee* de 97%. Estes resultados traçaram um caminho para a investigação de outros ligandos com azoto nestas reações, sendo que, em 1989, três grupos investigaram o uso de ligandos do tipo oxazolina, o **(b)**,<sup>26</sup> o **(c)**<sup>27</sup> e o **(d)**,<sup>28</sup> em hidrossililações com ródio, obtendo produtos com *ee* de 91%, 95% e 80%, respetivamente.<sup>29</sup>

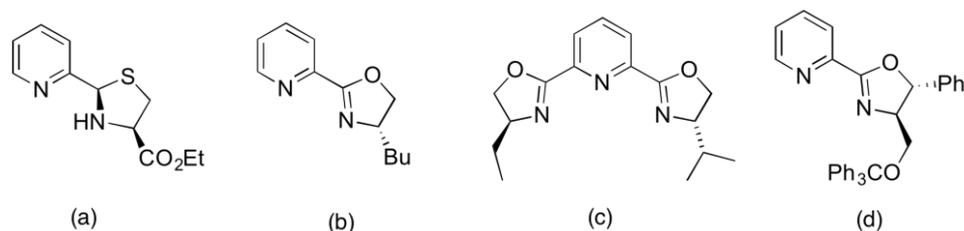


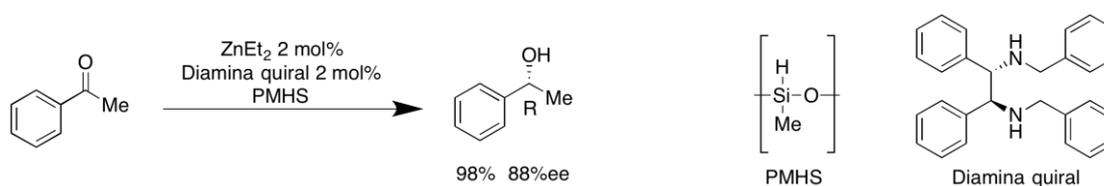
Figura 1.5 - Exemplos de ligandos usados com sucesso em hidrossililações catalisadas por ródio.

O uso de complexos dos tipos acabados de referir, como ródio, titânio, platina ou rutênio, está associado a altos custos e preparação elaborada. Em contraste, o uso de sistemas catalíticos baseados em zinco emergiu como um método promissor e vantajoso para a

hidrossilação de cetonas catalisada por metais, uma vez que é mais barato e mais amigo do ambiente.

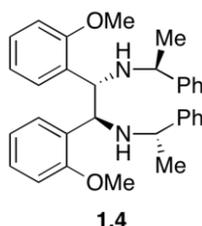
Foi já usado um número considerável de diiminas (bases de Schiff), diaminas e aminoálcoois<sup>30</sup> como ligandos em hidrossilações catalisadas por zinco. Os aminoálcoois não são bons para estas reações, devido a uma maior força de ligação Si-O, em comparação com a ligação Zn-O, resultando no deslocamento do ligando do zinco para o silano.<sup>30,31</sup> A melhor performance catalítica na hidrossilação assimétrica da acetofenona, com zinco, é observada quando se usam diaminas secundárias quirais como ligandos. Alguns exemplos desses ligandos são 1,2-diamino-1,2-difeniletano, 1-feniletilamina, *trans*-1,2-diaminociclo-hexano e *trans*-1,2-diaminociclo-pentano. A introdução de dois centros quirais no ligando dá origem a efeitos sinérgicos o que pode levar a um aumento da enantiosseletividade da hidrossilação.<sup>32</sup>

Em 1999, Mimoun<sup>31</sup> reportou reduções enantiosseletivas de cetonas, catalisadas por zinco, com PMHS. Mimoun et al.<sup>30</sup> aplicaram esta reação à redução enantiosseletiva da acetofenona com diaminas secundárias quirais e conseguiram o correspondente álcool secundário com um rendimento de 98% e um *ee* de 88% quando usaram a diamina representada no esquema 1.6.



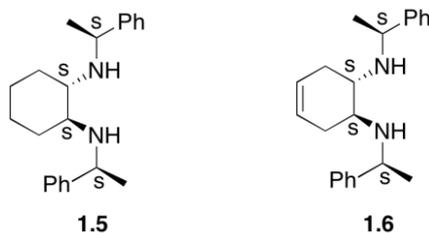
Esquema 1.6

Alguns anos depois, em 2004, Bette et al.<sup>33</sup> conseguiram um *ee* de 91%, quando experimentaram a hidrossilação assimétrica da acetofenona com PMHS na presença do ligando **1.4**, uma diamina quiral.



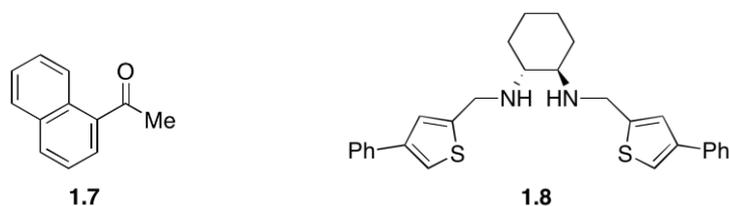
Mastranzo et al.,<sup>34</sup> ainda em 2004, usaram diaminas contendo grupos  $\alpha$ -feniletil como ligandos quirais na hidrossilação assimétrica de cetonas proquirais. Neste estudo,

conseguiram uma conversão de 100% e um *ee* de 80% na redução da acetofenona, na presença de **1.5** e na presença de **1.6**, uma conversão de 99% e um *ee* de 84%, usando  $(\text{EtO})_3\text{SiH}$  e  $\text{ZnEt}_2$ . Na presença do ligando **1.5** foi ainda possível a obtenção de um *ee* de 89% na hidrossililação da fenilpropilcetona com PMHS na presença de  $\text{ZnEt}_2$ .

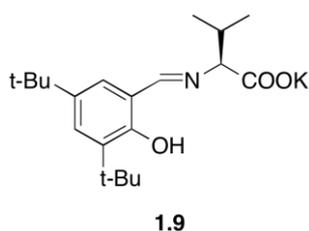


Ushio e Mikami,<sup>35</sup> em 2005, conseguiram *ees* até 96% na hidrossililação assimétrica de benzofenonas substituídas nas posições *orto*, utilizando complexos catalíticos do tipo diamina-Zn-diol e PMHS como fonte de hidreto.

Uns anos mais tarde, em 2009, Inagaki et al.<sup>36</sup> obtiveram um *ee* de 92% e uma conversão de 95%, na hidrossililação enantiosseletiva da metil  $\alpha$ -naftil cetona **1.7**, com  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  e  $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}$ , na presença do ligando  $\text{N}_2\text{S}_2$  **1.8**.



Em 2012, Liu et al.<sup>32</sup> conseguiram uma conversão de 71% e um *ee* de 96% para a hidrossililação da acetofenona com  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$  na presença de  $\text{ZnEt}_2$  e do ligando quiral **1.9**.



São propostos três mecanismos para a hidrossililação com complexos  $\text{Zn}$ /diamina.<sup>16,30</sup> Na figura 1.6 está representado um dos ciclos catalíticos considerados, em que o hidrogénio do complexo de zinco/diamina (a) coordena com a cetona formando-se o estado de transição

(b) que envolve um zinco pentavalente. Neste estado de transição (b), tanto o Zn como o hidrogénio coordenam com a cetona. O hidrogénio é transferido para a cetona formando-se o estado de transição (c), que por sua vez, reage com o silano. Após transferência do hidreto para o Zn renova-se o complexo Zn/diamina (a) e liberta-se o éter de sililo (d). Este mecanismo pode observar-se na presença de complexos de hidretos de zinco.

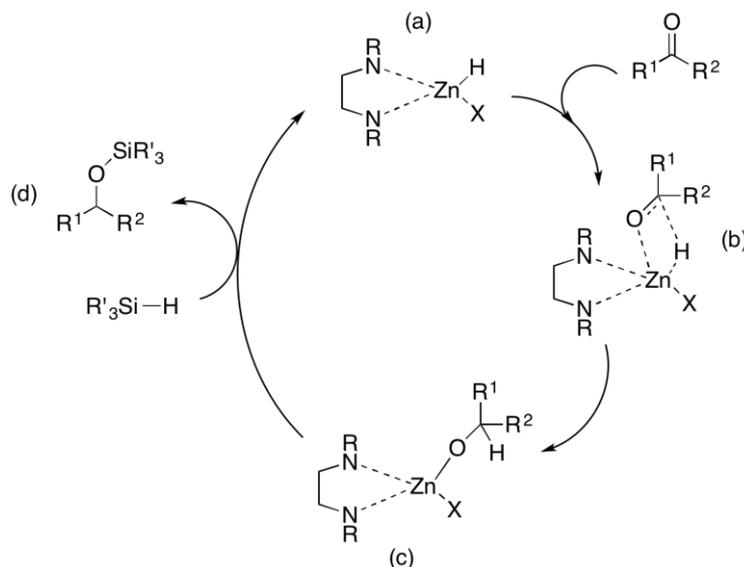


Figura 1.6 - Mecanismo proposto para a hidrossilação assimétrica de cetonas catalisada por zinco, assumindo transferência de hidrogénio através de um estado de transição pentavalente.

Um mecanismo alternativo é apresentado na figura 1.7, em que o hidreto de zinco (a), reage com o silano formando-se o aducto (b), ou seja, forma-se um hidreto de silício pentavalente reativo, associado ao centro de zinco, que é um ácido de Lewis. Seguidamente, o hidrogénio é transferido para a cetona coordenada com o zinco, no estado de transição (c) que contém um anel de seis membros. Com a transferência do hidrogénio, o átomo de oxigénio passa a ser partilhado por Zn e por Si, formando-se a espécie (d) com um anel de quatro membros. Em consequência de a ligação Si-O ser mais forte que a Zn-O,<sup>31</sup> é libertado o éter de sililo (e) renovando-se o complexo diamina/Zn (a).

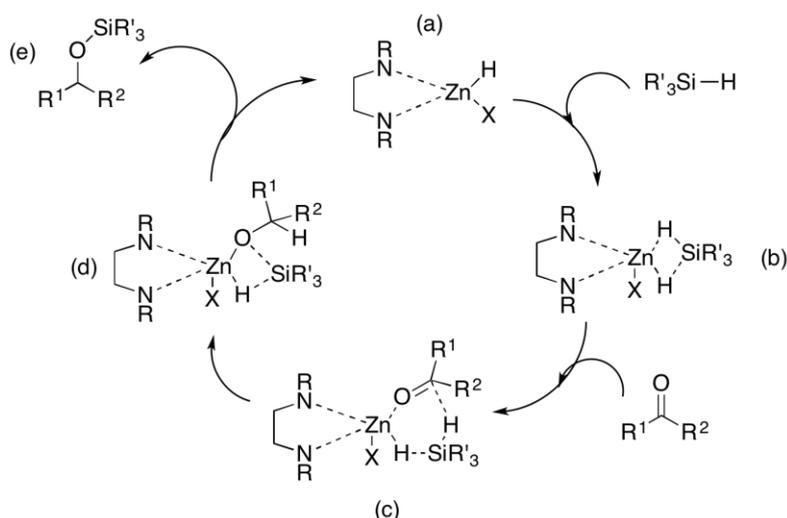


Figura 1.7 - Mecanismo proposto para a hidrossilação assimétrica de cetonas catalisada por zinco, assumindo a formação de um hidreto de silício pentavalente coordenado ao zinco.

No ciclo catalítico apresentado na figura 1.8 assume-se que a diamina não é um ligando espetador, mas está envolvida na ativação do substrato. Neste mecanismo, o complexo (a) coordena com a cetona, perdendo uma molécula de  $HR''$  e formando-se a espécie (b). Segundo este mecanismo, o composto carbonílico coordenado é inserido na ligação zinco-azoto da diamina secundária coordenada e desprotonada, formando-se (c). Por fim, o silano reage com (c), formando-se o estado de transição (d) que vai permitir a libertação de éter de sililo e a coordenação de uma outra cetona renovando-se a espécie (b). Este mecanismo é comprovado por isolamento e caracterização do complexo dimérico, correspondente a (c), em que a cetona está inserida na ligação Zn-N.<sup>16,30</sup>

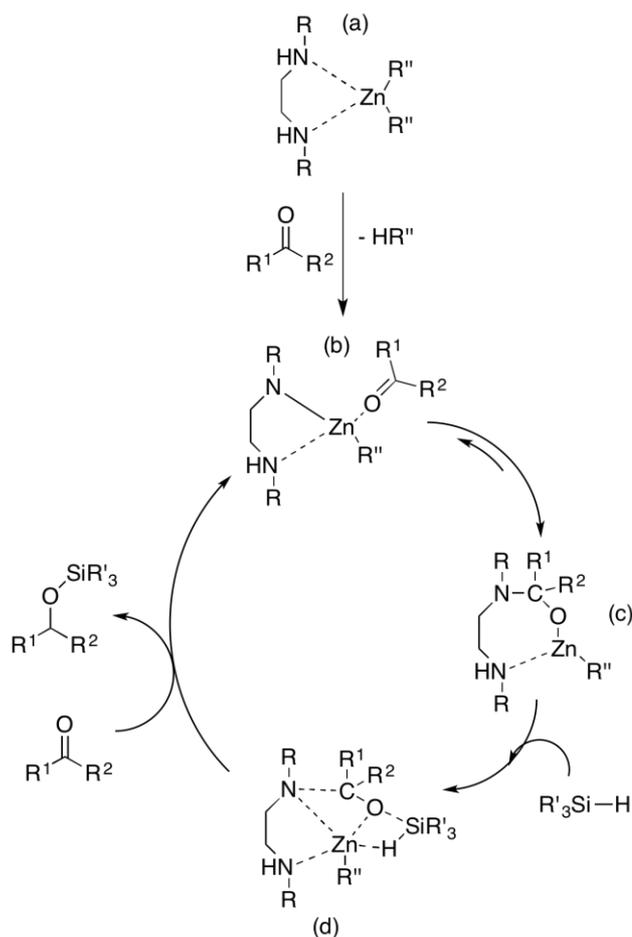
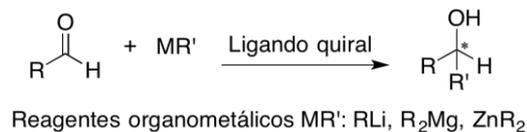


Figura 1.8 - Mecanismo proposto para a hidrossilação assimétrica de cetonas catalisada por zinco, assumindo a inserção do carbonilo coordenado na ligação Zn-N.

## 1.7 - Alquilação assimétrica de aldeídos

É possível obter álcoois secundários opticamente ativos, através da alquilação enantiosseletiva de aldeídos com reagentes organometálicos, na presença de ligandos quirais (esquema 1.7).

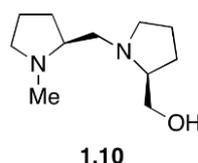


Esquema 1.7

Este método tem vantagens em relação à redução enantiosseletiva de cetonas, nomeadamente, pela possibilidade de promover a elongação da cadeia carbonada ao mesmo tempo que se dá a formação de um centro quiral e também pela realidade que se tem observado

de os *ees* obtidos na alquilação de aldeídos alifáticos serem geralmente superiores aos obtidos na redução de cetonas alifáticas.<sup>37</sup>

Mukaiyama et al.,<sup>38</sup> em 1979, apresentaram uma publicação onde se apresentava, pela primeira vez uma alquilação com *ees* superiores a 90%, utilizando o aminoálcool quiral **1.10**, derivado da (*S*)-prolina na adição de alquil-lítios e dialquilmagnésios a aldeídos.



Mais tarde, foram utilizados reagentes de Grignard, alquil-lítios e alquil-titânios para a alquilação de aldeídos, obtendo bons *ees*. No entanto, os métodos referidos têm a desvantagem de necessitarem de quantidades estequiométricas ou maiores de ligando porque o próprio reagente organometálico reage com o composto carbonílico, havendo assim, competição entre o processo catalítico e o não catalítico.<sup>39</sup>

Diferentemente dos reagentes anteriormente referidos, os dialquilzincos são praticamente inertes nas reações com aldeídos, uma vez que a sua nucleofilicidade é baixa. No entanto, a presença de determinados aditivos pode aumentar a sua reatividade, tornando-os desse modo úteis em reações de alquilação. A coordenação de ligandos com dialquilzincos, que são moléculas lineares, relativamente apolares e muito pouco reativas, converte a sua estrutura numa outra aproximadamente tetraédrica (o ângulo R-Zn-R passa de 180° para 145°). Esta geometria torna a ligação Zn-R mais comprida e o grupo R torna-se mais nucleofílico e assim, o ZnR<sub>2</sub> fica mais reativo (figura 1.9). Quando o ligando é quiral, a coordenação com o zinco origina complexos capazes de diferenciar as faces enantiotópicas do aldeído e assim permitem controlar a estereoquímica do produto da reação. O papel dos ligandos é, assim, duplo: ativar o reagente organometálico e induzir quiralidade no produto, fazendo do complexo ZnR<sub>2</sub>/ligando quiral um candidato perfeito para um sistema catalítico enantiosseletivo.<sup>5,7</sup>

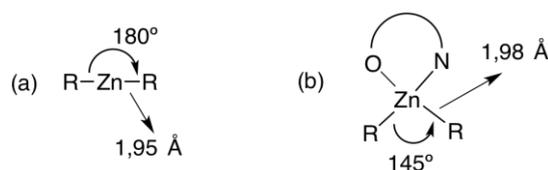
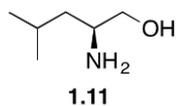
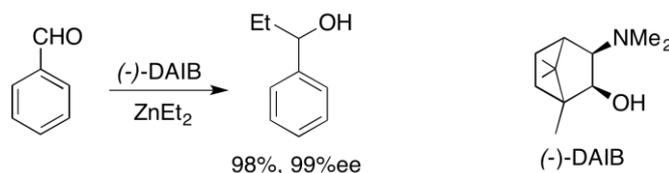


Figura 1.9 - Características estruturais da molécula de dialquilzinco (a) e da molécula de dialquilzinco coordenada (b).

O primeiro ligando seletivo (enantiosseletivamente efetivo) na alquilação com dietilzinco foi descoberto em 1984 por Oguni e Omi.<sup>40</sup> Na presença de 2 mol% de (*S*)-leucinol **1.11**, o benzaldeído reagiu com dietilzinco para dar o 1-fenil-1-propanol com um ee de 49% e uma conversão de 96%.



Posteriormente, uma alquilação enantiosseletiva catalítica com dietilzinco, com seletividade muito elevada, foi observada por Noyori,<sup>41</sup> em 1986. Na presença do ligando quiral (-)-DAIB, (-)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol (esquema 1.8) foi possível obter uma conversão de 98% e um ee 99% na alquilação do benzaldeído. Com este ligando obtiveram ainda um ee de 93%, tanto na alquilação do *p*-clorobenzaldeído, como na alquilação do *p*-metoxibenzaldeído.



Os ligandos (*S*)-leucinol e (-)-DAIB, são  $\beta$ -aminoalcoois. Estes não são o único tipo de ligandos que catalisam seletivamente e eficientemente alquilações, tendo sido estudados vários tipos de ligandos, nomeadamente diaminas, dissulfonamidas, aminossulfonamidas, dióis, dissulfuretos e aminossulfuretos (figura 1.10). Contudo, de todos os tipos de ligandos estudados, os  $\beta$ -aminoalcoois mostraram ser os mais seletivos.

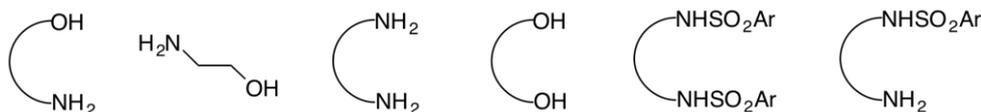


Figura 1.10 - Representação esquemática do tipo de ligandos usados com sucesso em alquilações enantiosseletivas.

Na figura 1.11 são apresentados vários exemplos de ligandos, assim como os *ees* obtidos com o uso desses ligandos em alquilações do benzaldeído com dietilzinco. Com todos estes ligandos, para além de excelentes *ees*, foi possível obter conversões elevadas.<sup>42-47</sup>

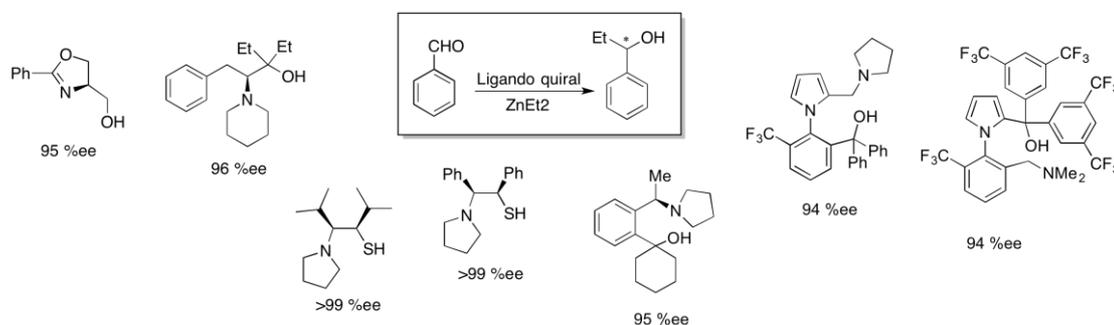


Figura 1.11 - Ligandos quirais usados na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco e os *ees* obtidos com cada ligando.

O mecanismo da alquilação enantiosseletiva do benzaldeído na presença de dialquilzinco e de um  $\beta$ -aminoálcool está representado na figura 1.12. Após a coordenação do ligando (a) com uma molécula de  $ZnR_2$ , forma-se o alcóxido de zinco (b). Neste intermediário o átomo de zinco comporta-se como um ácido de Lewis e o oxigénio do ligando como uma base de Lewis. Este intermediário está em equilíbrio com a espécie dimérica (c), embora apenas a espécie (b) seja ativa. Como se pode observar, o intermediário (b) reage com uma segunda molécula de dialquilzinco, dando origem à espécie (d).

Olhando para a espécie (d), observa-se que a segunda molécula de dialquilzinco coordena com o oxigénio do ligando. Isto causa uma mudança no ângulo R-Zn-R, que passa de  $180^\circ$  para  $145^\circ$ , ou seja, verifica-se uma mudança na geometria da molécula de dialquilzinco. Esta mudança torna a ligação Zn-R mais comprida, tornando o grupo R num melhor nucleófilo, isto é, desencadeia um aumento da reatividade do dialquilzinco.

O aldeído pode coordenar com o átomo de Zn da espécie (b) ou (d), originando a espécie (e) e (f) respetivamente. A espécie (e) coordena com uma segunda molécula de dialquilzinco formando (f).

Na espécie (f), o aldeído está coordenado ao Zn, tornando o carbono carbonílico mais eletrofílico, aumentando assim a reatividade para aceitar o grupo R, o que leva à formação da espécie (g). Todos os passos da reação são reversíveis, à exceção deste último que é irreversível, sendo o determinante da velocidade da reação.<sup>7</sup>

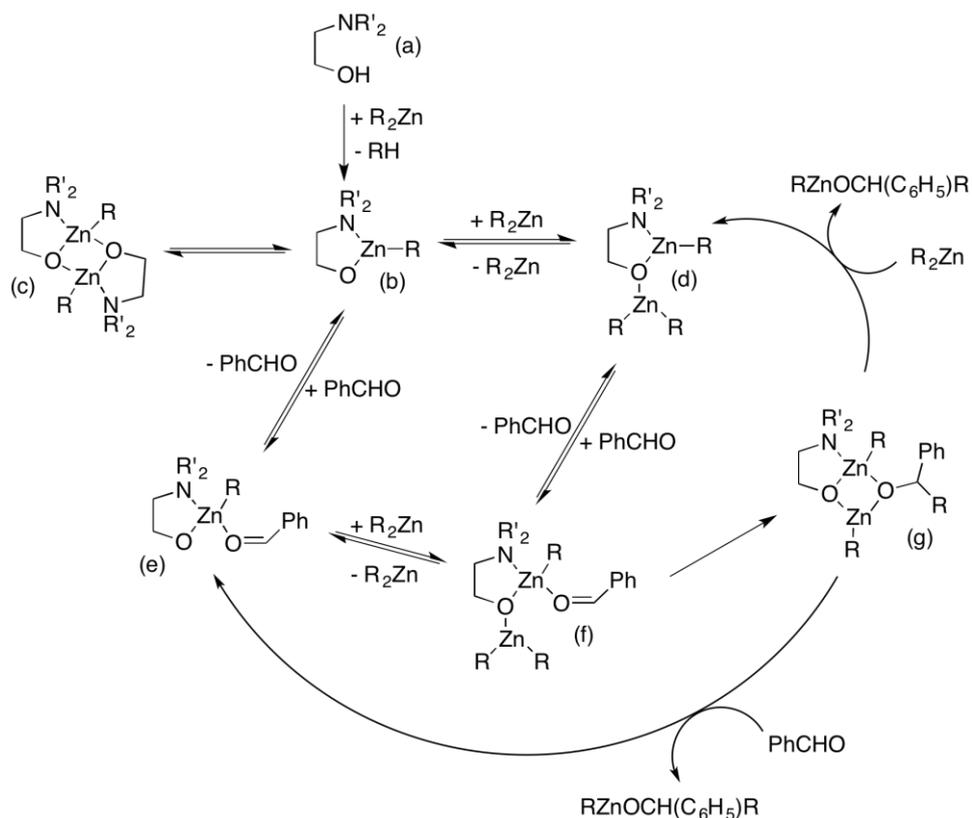


Figura 1.12 - Mecanismo para a alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dialquilzincos, na presença de ligandos do tipo β-aminoálcool.

O estado de transição que leva a (g) é o mais importante do ciclo catalítico, uma vez que é este passo que determina a seletividade da reação. Noyori e Yamakawa<sup>48</sup> propuseram, em 1995, um modelo para este estado de transição, caracterizado por duas espécies tricíclicas 5/4/4 (um anel de cinco e dois anéis de quatro), com orientações *syn* e *anti* dos anéis terminais e uma espécie bicíclica (figura 1.13).

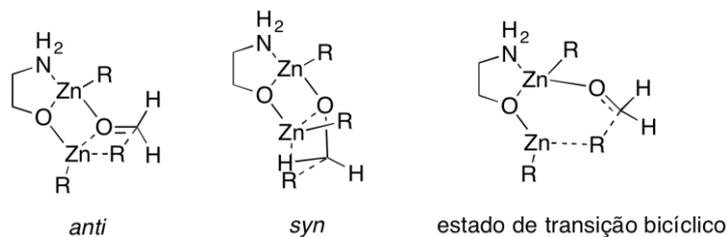


Figura 1.13 - Estados de transição tricíclicos e bicíclico.

Cada um dos estados de transição tricíclicos apresenta duas formas possíveis que se relacionam com a face com que o aldeído coordena com o zinco, a face Re ou a face Si (faces

enantiotópicas), originando, desta forma, produtos (*R*) e (*S*), respetivamente. Assim, as quatro geometrias possíveis são *anti-Si*, *syn-Si*, *anti-Re* e *syn-Re*, como representado na figura 1.14.

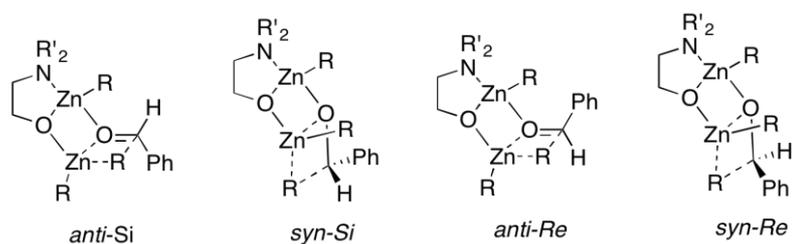


Figura 1.14 - Geometrias possíveis para os estados de transição tricíclicos 5/4/4.

Os estados de transição *anti* possuem energias mais baixas, seguindo-se os *syn*, em que existem repulsões estéreas, mais significativas entre os grupos, nomeadamente entre os dois grupos Zn-R no anel central de quatro membros.<sup>49,50</sup> Os estados de transição bicíclicos são os de energia mais alta.<sup>51</sup> Qual dos enantiómeros vai predominar e em que extensão, depende das energias relativas dos quatro estados de transição, que por sua vez depende das propriedades eletrónicas e do impedimento estereo do ligando.<sup>5,7,52</sup>

Existem vários fatores que influenciam a eficácia de uma alquilação: a estrutura do ligando, o tipo de substrato, o solvente utilizado e a temperatura da reação.

Os solventes que mostraram melhores resultados, neste tipo de reações, foram os menos polares, nomeadamente o ciclo-hexano e o tolueno. Isto pode explicar-se pelo facto de os solventes mais polares terem tendência para coordenar com o dialquilzinco, destabilizando os estados de transição. Relativamente à temperatura ideal de reação, os melhores resultados foram encontrados a 0 °C e à temperatura ambiente.<sup>7</sup>

Os substratos preferidos para este tipo de reações são aldeídos aromáticos. Isto deve-se à diferença no volume estéreo entre o átomo de hidrogénio e o grupo aromático. Se os aldeídos tiverem substituintes atratores de eletrões no anel aromático, geralmente os *ees* são mais elevados do que se forem substituintes dadores de eletrões. Por outro lado, se os substituintes forem na posição *para*, o *ee* é mais elevado do que quando o mesmo substituinte está em *orto* ou *meta*. Os aldeídos alifáticos são mais flexíveis, sendo as diferenças de energia dos estados de transição mais pequenas, resultando assim *ees* mais baixos.<sup>7</sup> Embora estes aldeídos geralmente deem origem a resultados menos bons em alquilações, também existem exemplos de produtos com *ees* excelentes, com determinados ligandos. Na figura 1.15, pode observar-se alguns ligandos usados na alquilação de um aldeído alifático, o ciclohexanocarboxialdeído, em que foram obtidos *ees* de 94%, 97% e 99%.<sup>45,53-55</sup>

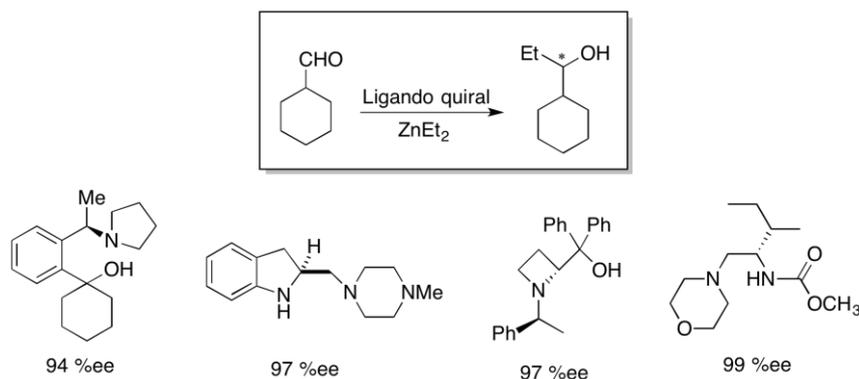
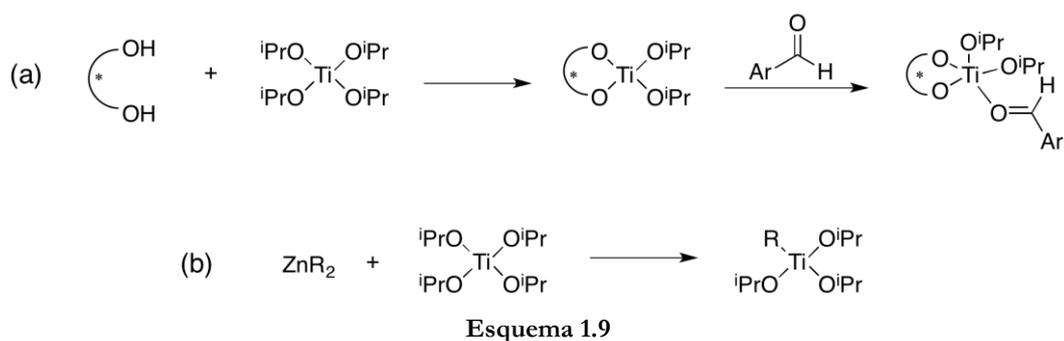


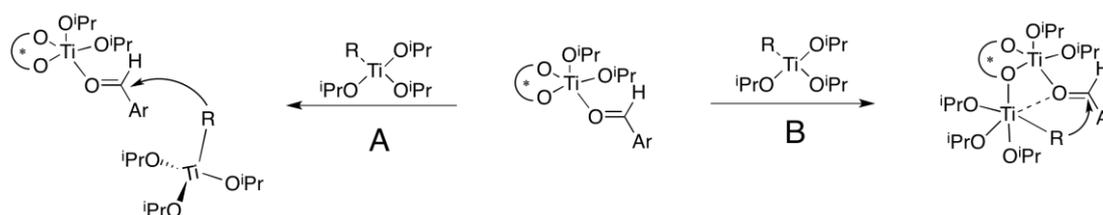
Figura 1.15 - Ligandos quirais usados na alquilação enantiosseletiva do ciclo-hexanocarboxialdeído, com dietilzinco.

O tipo de ligando e a sua estrutura são fatores determinantes na seletividade da reação. Os ligandos que têm mostrado melhores resultados em alquilações enantiosseletivas são os aminoalcoois, mais precisamente os  $\beta$ -aminoalcoois que permitem a formação do estado de transição rígido 5/4/4, eficiente na indução de quiralidade. Ligandos com estruturas rígidas e cíclicas são excelentes para obter produtos com elevada seletividade. Outro fator que influencia a seletividade é a posição relativa dos átomos doadores de elétrons. Ligandos com átomos doadores incorporados num ciclo ou diretamente ligados a ele são excelentes para este tipo de reação, porque favorecem a formação de intermediários mais rígidos.<sup>7</sup>

Outros tipos de ligandos, que não os  $\beta$ -aminoalcoois, podem dar problemas, particularmente quando são bases de Lewis fracas ou ácidos de Lewis e, portanto, não formam um complexo forte com o catalisador, ou seja, não ativam os reagentes de dialquilzinco. Estes ligandos, como por exemplo, diois, dissulfonamidas, algumas diaminas e aminossulfonamidas, necessitam de um catalisador adicional. O catalisador mais comumente usado é o ácido de Lewis  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , cuja função é ativar o reagente organozinco e o aldeído, através da coordenação. Existem várias propostas mecanísticas para a alquilação na presença de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , sendo a mais aceita resultante de estudos mecanísticos feitos por Walsh et al.,<sup>56,57</sup> com BINOL. Walsh sugeriu que o mecanismo envolve inicialmente duas moléculas de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , como representado no esquema 1.9. O ligando quiral coordena ao titânio e dá origem a um complexo, que, seguidamente, coordena o aldeído, como se observa em (a). Desta forma, o carbono do carbonilo torna-se mais eletrofílico sendo ativado para a alquilação. Uma segunda molécula de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  reage com uma molécula de dialquilzinco, havendo transferência de um grupo R (ativação do organozinco), (b).



Existem duas propostas para a segunda parte do mecanismo, as propostas A e B, esquema 1.10. Em A existem dois complexos diferentes e o grupo R é transferido de um complexo para o aldeído que se encontra no outro complexo. Em B é formado um complexo binuclear e só depois há transferência do grupo R. É conhecida a tendência dos complexos de titânio em formar espécies binucleares, deste modo, a proposta B é a mais aceite.<sup>5,7</sup>



Esquema 1.10

Na figura 1.16 apresentam-se alguns exemplos de alquilações enantiosseletivas do benzaldeído, com dietilzinco, usando ligandos que requerem a presença de complexos de titânio.<sup>58-60</sup>

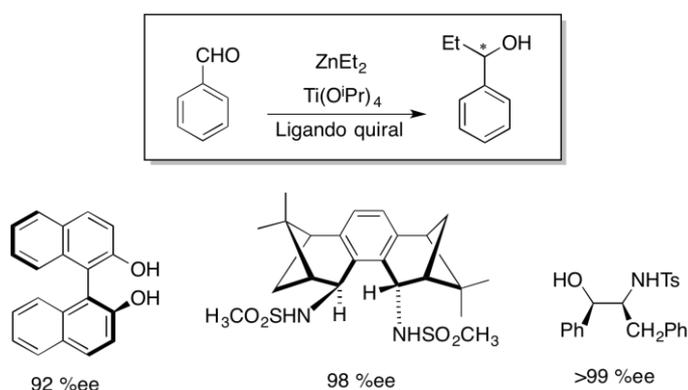
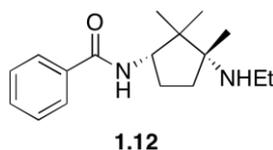


Figura 1.16 - Ligandos quirais usados na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, com dietilzinco, na presença de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ .

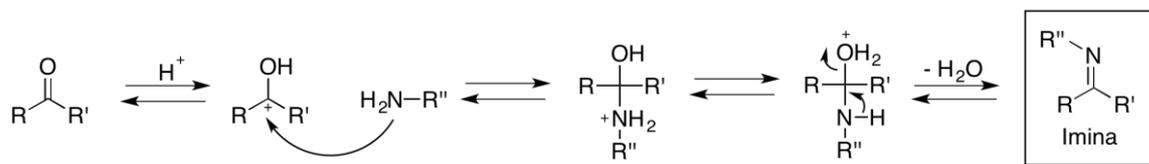
Embora ligandos do tipo  $N,N'$  tenham recebido menos atenção, em comparação com os aminoalcoois, existem vários exemplos de bons *ees* obtidos com este tipo de ligandos.<sup>61-65</sup> Estes estudos incidem principalmente sobre ligandos 1,2-bidentados e muito pouco sobre ligandos 1,3 e 1,4 bidentados. Enquanto os ligandos do tipo 1,2 formam quelatos de cinco membros com o átomo de zinco, no estado de transição, os 1,3 e 1,4 formam quelatos mais flexíveis de seis e sete membros, respetivamente. Sendo assim, a rigidez da estrutura é essencial para que haja limitação da liberdade conformacional das espécies catalíticas. Deste modo ligandos com esqueletos rígidos, com estruturas cíclicas ou bicíclicas são bons candidatos a serem usados.

O ligando  $N,N'$ -dador **1.12**, derivado do (1*S*,3*R*)-ácido canfórico, tornou possível a obtenção de um *ee* de 96% quando usado na alquilação do benzaldeído com dietilzinco. Na alquilação do *m*-metilbenzaldeído, com este mesmo ligando, foi obtido um *ee* de 99%.<sup>66</sup>



## 1.8 - Ligandos quirais - bases de Schiff

A condensação de aldeídos ou cetonas com aminas primárias, em meio ácido, resulta na formação de iminas, esquema 1.10. A formação de uma imina pode dar-se, também, por catálise básica. As iminas são comumente chamadas de azometinos ou bases de Schiff pois foram primeiramente descobertas por Hugo Schiff em 1864.<sup>67,68</sup>



Esquema 1.10

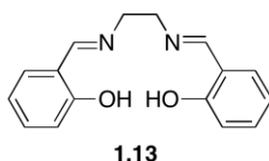
As bases de Schiff estão entre os ligandos mais importantes utilizados. Estes ligandos são facilmente sintetizados e formam complexos com quase todos os iões metálicos. Os complexos metálicos com bases de Schiff têm mostrado ser úteis para várias aplicações,

incluindo aplicações biológicas, clínicas, analíticas e industriais, para além da sua importância em catálise e síntese orgânica.<sup>69</sup>

Nos últimos anos tem havido várias publicações sobre a aplicação biológica de complexos metálicos com bases de Schiff, incluindo atividade antibacteriana, antifúngica, anticancerígena, antioxidante, anti-inflamatória e antiviral.<sup>70</sup> Estes complexos são também utilizados como catalisadores em diversas reações, como polimerização, oxidação de compostos orgânicos, redução de cetonas, reações de Henry, epoxidações de alquenos, hidrossililações de cetonas,<sup>32</sup> reações de Diels-Alder e adições de Michael.<sup>70-72</sup> Existem inúmeras publicações do uso de complexos metálicos com bases de Schiff.<sup>73-78</sup>

A conveniente rota de síntese das bases de Schiff e a grande variedade de estruturas que se podem obter, variando tanto a amina como o aldeído, são fatores que contribuem significativamente para a utilização dos seus complexos metálicos em catálises. A atividade destes complexos varia com a estrutura do ligando, com o tipo de coordenação e com o metal utilizado. As bases de Schiff são consideradas “ligandos privilegiados”, capazes de estabilizar muitos metais diferentes em vários estados de oxidação diferentes, controlando a performance dos metais numa grande variedade de transformações catalíticas úteis.<sup>76,79</sup>

Quando dois equivalentes do salicilaldeído reagem com uma diamina, é criada uma base de Schiff particularmente interessante. Estes ligandos são geralmente designados de salen. Desde que Combes descobriu o primeiro ligando salen,<sup>24,80</sup> em 1889, a base de Schiff tetradentada *N,N'*-bis(salicilideno)etilenodiamina **1.13**, os seus derivados e os seus complexos metálicos têm sido reconhecidos como uma importante classe de catalisadores, especialmente no contexto de catálise assimétrica, nomeadamente em trimetilsilicianações,<sup>81,82</sup> reduções e hidrossililações de cetonas,<sup>70</sup> entre outros. O desenvolvimento destes complexos metálicos com salens quirais tem aumentado muito, assim como a variedade de reações assimétricas onde se têm mostrado úteis.<sup>80</sup> Os ligandos salen coordenam ao ião metálico, através de quatro átomos dadores, dois de azoto e dois de oxigénio.



A síntese convencional das bases de Schiff varia em função da amina e composto carbonílico utilizado. Usualmente é necessário um catalisador ácido para obter bons rendimentos. Podem ser usados  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$ , ácidos orgânicos como o ácido *p*-

toluenossulfónico ou *p*-toluenossulfonato piridínio e ácidos de Lewis como  $ZnCl_2$ ,  $TiCl_4$ ,  $SnCl_4$ ,  $BF_3 \cdot Et_2O$ ,  $MgSO_4$  e  $Mg(ClO_4)_2$ . Por vezes a reação pode envolver tempos de refluxo prolongados (24-48h) e a utilização de agentes secantes, por exemplo, sulfato de sódio e peneiros moleculares, para remover a água formada durante a reação. Alternativamente podem ser usados solventes desidratantes como ortosilicato de tetraetilo ou ortoformato de trimetilo. A reação pode ainda ser feita com um dispositivo Dean-Stark. A remoção da água pode ser necessária para que a reação seja completa.<sup>68</sup> A síntese convencional de iminas pode passar por processos e extrações demorados e/ou complicados.<sup>67,79,83-85</sup>

De entre as técnicas alternativas de produção de iminas, encontram-se o uso de ultrassons<sup>82</sup> e irradiação por micro-ondas.<sup>67</sup> Sabendo isto e seguindo alguns princípios da química verde,<sup>86</sup> neste trabalho, foram sintetizadas várias bases de Schiff com ajuda de irradiação por micro-ondas, diminuindo muito o tempo de reação e aumentando a pureza do produto e o rendimento.

As bases de Schiff sintetizadas foram usadas como ligandos quirais em reações de hidrossilação assimétrica de cetonas proquirais e em alquilações enantiosseletivas de aldeídos.

## 1.9 - Química assistida por micro-ondas

A aplicação de radiação de micro-ondas na síntese de compostos orgânicos tem despertado um interesse considerável, tanto na comunidade científica como na indústria. A primeira motivação para o uso de micro-ondas em síntese, foi o facto de poupar tempo e energia em reações que necessitam de constante consumo energético. Enquanto numa placa de aquecimento, o aquecimento se dá por camadas (é uma fonte de calor externa), no micro-ondas o aquecimento dá-se através da fricção das moléculas e portanto aquecem todas ao mesmo tempo (é uma fonte de calor interna). A radiação micro-ondas não é suficiente para quebrar ligações nem para ionizar moléculas, aquilo que faz é orientar as moléculas.<sup>87-89</sup>

A radiação eletromagnética tem duas componentes: elétrica e magnética (Figura 1.17). A componente elétrica do campo eletromagnético de micro-ondas induz o aquecimento de um dado sistema reacional através de dois mecanismos: polarização dipolar via dipolos presentes no sistema e condução iónica via partículas portadoras de carga elétrica. A componente elétrica tem fases positivas e negativas e então a irradiação com uma frequência de micro-ondas resulta no alinhamento dos dipolos ou iões segundo o vetor do campo elétrico aplicado. À medida que esse campo oscila, o campo elétrico local dos dipolos e dos iões tenta

rapidamente reorientar-se, o que causa perda de energia sob a forma de calor através de fricção molecular.

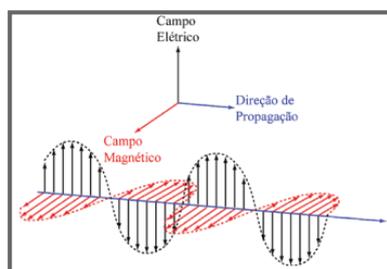


Figura 1.17 - Componente elétrica e magnética da radiação eletromagnética.

O micro-ondas permite um aquecimento seletivo uma vez que só aquece substâncias polares, um aumento do rendimento das reações porque normalmente há diminuição de produtos secundários, uma vez que há maior orientação e a reação depende da probabilidade das moléculas se encontrarem. Outra vantagem desta técnica é a diminuição do uso de solventes. As reações por irradiação com micro-ondas necessitam de menos quantidade de solvente ou podem mesmo, por vezes ser feitas sem solvente. Os compostos, sob ação de micro-ondas, conseguem reagir no estado sólido.

Por último, é de referir que o uso do micro-ondas doméstico, não é idêntico ao uso em laboratório. No micro-ondas doméstico há reflexões sucessivas e aleatórias da radiação que podem não permitir um aquecimento homogêneo. Além disto, usam-se potências elevadas (valor máximo: 1800 W). Num micro-ondas de laboratório, a onda é dirigida, passando sempre pela amostra e, por isso, não são necessárias potências tão elevadas.



# Capítulo 2

## Síntese de Ligandos Quirais

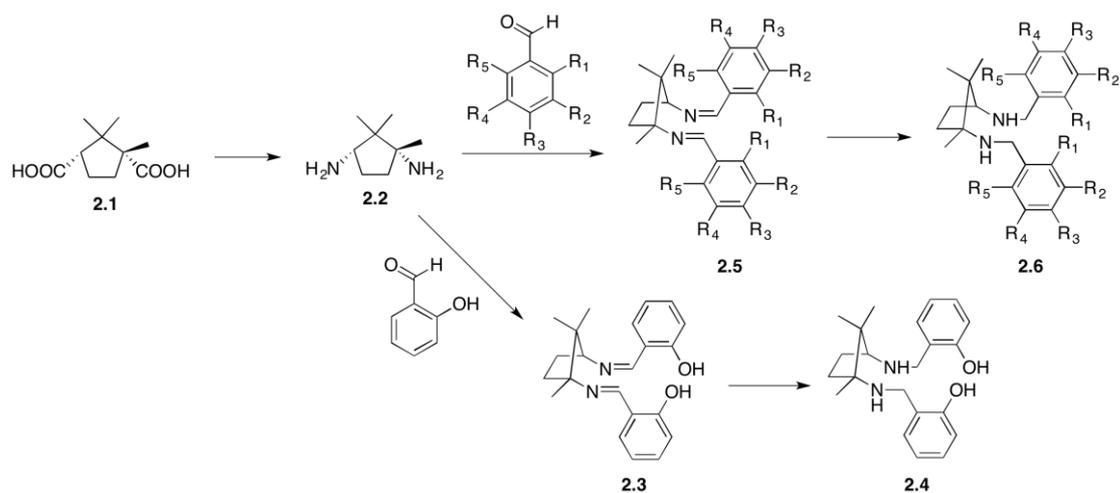
Um dos objetivos do trabalho descrito nesta dissertação era a síntese de ligandos quirais, que pudessem ser adequados para catalisar reações de hidrossilação assimétrica de cetonas ou alquilação assimétrica de aldeídos. Os ligandos sintetizados são derivados do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico e do (2*R*,3*R*)-ácido tartárico, sendo estes compostos a fonte de quiralidade. São compostos naturais quirais obtidos comercialmente. Partindo destas duas fontes de quiralidade foram criadas diversas estruturas, com diferentes grupos funcionais, incluindo grupos hidroxilo, amina e imina.

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

O (1*R*,3*S*)-ácido canfórico [ácido (1*R*,3*S*)-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-dicarboxílico] **2.1** pode ser obtido por oxidação da cânfora. Este composto tem propriedades farmacológicas, substituindo a cânfora em algumas aplicações, uma vez que é menos tóxico.

Já foram usados, no nosso grupo de investigação, vários derivados do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico como ligandos quirais em catálise assimétrica, incluindo sililcianações<sup>82</sup> e alquilações<sup>66</sup> enantiosseletivas de aldeídos. Visto isto, decidimos experimentar novos derivados do ácido canfórico em reações de hidrossilação e alquilação assimétricas.

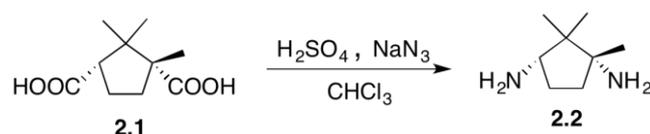
Pretendemos sintetizar novas diiminas e diaminas derivadas da diamina **2.2** (esquema 2.1), obtida a partir do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico **2.1**.



Esquema 2.1

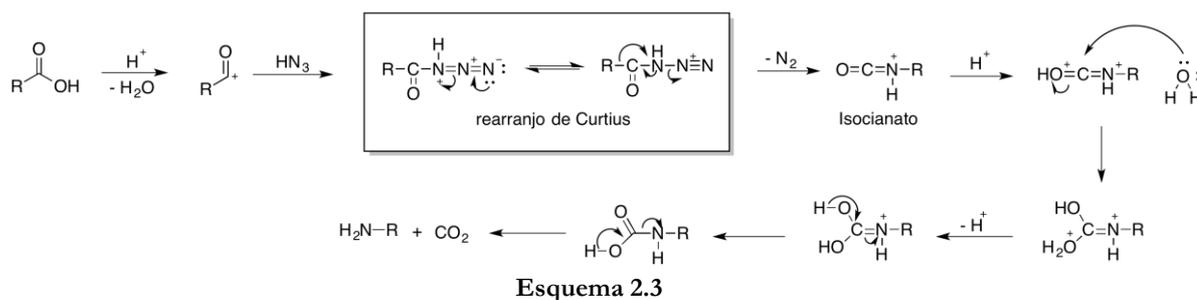
O estudo foi iniciado com a síntese de uma diamina, a diamina **2.2** (derivado do ácido canfórico), que serviu como base na síntese de várias bases de Schiff para uso como ligandos em hidrossililações e alquilações assimétricas.

A diamina **2.2**, (1*R*,3*S*)-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, foi obtida a partir da reação do ácido canfórico **2.1** com azida de sódio em meio ácido, usando clorofórmio como solvente, a uma temperatura de 65-75 °C (esquema 2.2). O procedimento utilizado foi um protocolo já publicado.<sup>82</sup> Esta reação é conhecida por reação de Schmidt e é caracterizada pela formação de grupos amina a partir de grupos carboxilo. Obteve-se um óleo viscoso e amarelo com um rendimento de 92%.



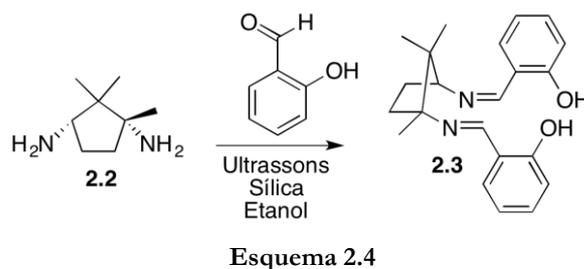
Esquema 2.2

O mecanismo proposto para esta reação é apresentado no esquema 2.3. Após a perda de uma molécula de água, o carbono do grupo carbonilo sofre ataque do ácido hidrazóico (formado *in situ*) e ocorre o rearranjo de Curtius. Este caracteriza-se pela eliminação de azoto molecular acompanhado da migração-1,2 do substituinte ligado ao carbono carbonílico, formando um intermediário isocianato. A adição de água à ligação C=N resulta inicialmente em ácidos carboxílicos que sofrem descarboxilação, libertando-se a amina e dióxido de carbono.<sup>90</sup> A reação ocorre com retenção de configuração.



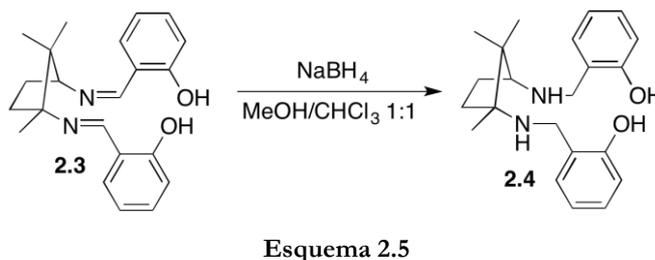
Obtida a diamina **2.2**, procedeu-se, em primeiro lugar, à síntese de um salen, **2.3**.

Já foi visto anteriormente no grupo de investigação que a síntese de salens ocorre de forma eficiente, num banho de ultrassons.<sup>82</sup> Sendo assim foi este o método utilizado na reação de **2.2**, com dois equivalentes do salicilaldeído em etanol e na presença de sílica para capturar a água formada (esquema 2.4).

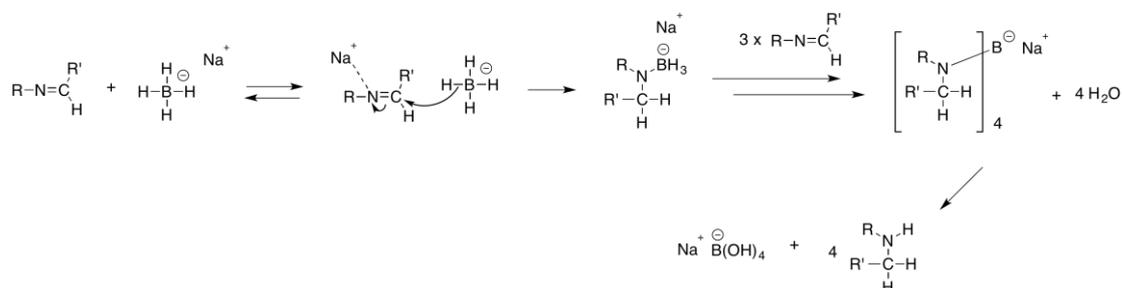


O tempo de reação foi 30 minutos. Foi confirmado por TLC (acetato de etilo/hexano 1:1) a obtenção do produto pretendido. Após isolamento, obteve-se um sólido amarelo com um rendimento de 99%. O produto **2.3**, (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[salicilideno]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, foi confirmado por RMN.

Para obter o ligando **2.4**, (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2-hidroxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, o salen correspondente a **2.3**, fez-se uma redução com boro-hidreto de sódio, numa mistura de MeOH/CHCl<sub>3</sub> 1:1 como solvente (esquema 2.5). A adição do NaBH<sub>4</sub> é feita em banho de gelo e a evolução da reação controlada por TLC. Após 30 minutos de reação e isolamento, obteve-se o produto, um sólido branco, com 99% de rendimento.

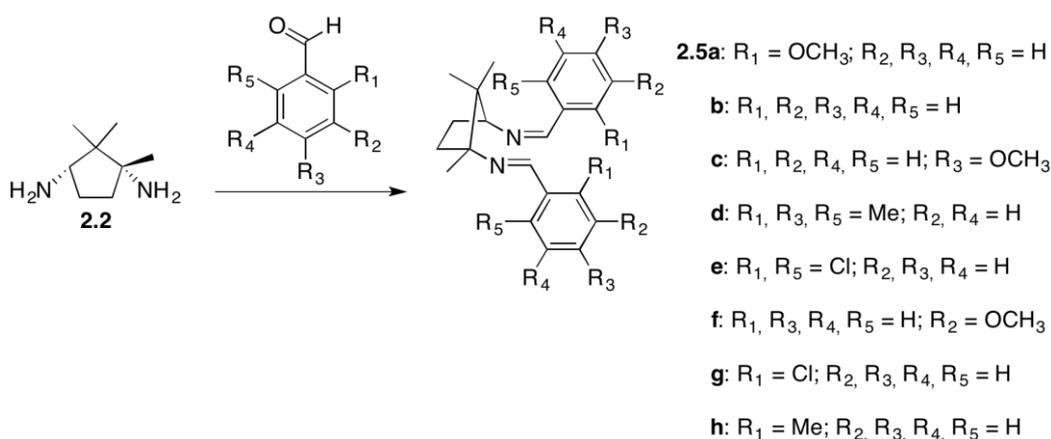


O mecanismo de redução de iminas com boro-hidreto de sódio está representado no esquema 2.6.



Esquema 2.6

A síntese de bases de Schiff **2.5** (esquema 2.7), que não são derivadas do salicilaldeído, mostrou-se muito mais complicada do que previsto. Em primeiro lugar, tentou sintetizar-se a base de Schiff **2.5a** pelo mesmo método utilizado para o salen **2.3**, por irradiação com ultrassons. Por TLC verificou-se que nestas condições não se formava o produto pretendido, nem após 2h de reação. Fez-se uma nova tentativa de síntese utilizando o método tradicional, refluxo de etanol. Após 24h, mais uma vez se concluiu por TLC, que não tinha ocorrido reação. Pensado que o problema pudesse estar relacionado com impedimento estereo no aldeído, resolvemos utilizar um menos impedido, benzaldeído, nas condições referidas e com catálise ácida. Também nestes casos não encontrámos evidência de formação do produto **2.5b**.



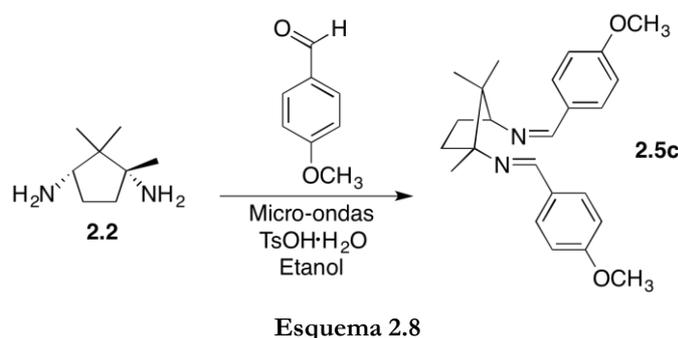
Esquema 2.7

Foi feita uma nova tentativa de síntese utilizando um aldeído diferente, *p*-anissaldeído. Utilizámos as condições anteriormente descritas, de refluxo de etanol, sem sucesso. Uma variante envolveu a adição de KOH metanólico (15%) como catalisador. Passado 2h um TLC (eluente: acetado de etilo/hexano 1:3) mostrou evidência de formação de produto. Um RMN

de  $^1\text{H}$  mostrou a presença do produto pretendido, mas impuro. A recristalização em etanol a quente deu origem a um sólido branco, com 13% de rendimento. Tendo sido este o melhor resultado obtido nas diversas tentativas realizadas, decidimos utilizar o *p*-anisaldeído para otimizar o método de síntese das bases de Schiff pretendidas.

Outra tentativa de síntese da diimina **2.5c** foi feita utilizando tolueno como solvente, na presença de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , durante 24h. Um TLC feito em  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  90:10 mostrou evidência de produto, mas também de aldeído e diamina e o RMN de  $^1\text{H}$  desta reação levou a conclusão idêntica. Repetiu-se esta última reação mas durante 48h, não havendo melhorias significativas. Repetimos ainda esta reação usando ortoformato de trimetilo, em vez de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , com atmosfera inerte, sem bons resultados.

Depois de muitas tentativas com pouco sucesso, desde baixos rendimentos até produtos pouco puros, foi ensaiada outra técnica para obter as bases de Schiff **2.5**, uso de micro-ondas. A técnica de irradiação por micro-ondas para a obtenção de iminas já tinha sido descrita anteriormente.<sup>67</sup> Este método permitiu obtenção do produto pretendido puro de forma fácil, rápida, mais econômica e amiga do ambiente. A base de Schiff **2.5c** foi então preparada com a diamina **2.2** e dois equivalentes do *p*-anisaldeído na presença de ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado, em etanol, assistida por micro-ondas (esquema 2.8). No fim do tempo de reação, com o arrefecimento da solução, precipitou um sólido branco, o produto. É de salientar que para além do uso de micro-ondas em síntese ser uma escolha amiga do ambiente, o solvente utilizado, etanol, é também considerado um solvente verde pela química verde.<sup>91</sup>



De forma a otimizar o processo foram efetuadas experiências, em que se variou o tempo e a potência para averiguar em que condições se podia obter o melhor rendimento, na formação da diimina **2.5c**. Estas experiências foram realizadas num programa de controlo de potência em que a temperatura varia entre  $85\text{-}150^\circ$  (a temperatura máxima, de segurança, é  $150^\circ$ ) e a pressão entre 1-8 bar. Foi visto que, ao aumentar a potência de 100W, para 200W e

para 250W, o rendimento aumentava mas sem diferenças consideráveis (tabela 2.1). Nesta reação, o tempo parece não influenciar, significativamente, o rendimento do produto (tabela 2.2).

Tabela 2.1 - Variações de potência na reação de obtenção da base de Schiff **2.5c**.

Potência (W)	Tempo (min)	Rendimento (%)
100	25	42
200	25	45
250	25	48

Tabela 2.2 - Variações de tempo de reação na obtenção da base de Schiff **2.5c**.

Tempo (min)	Potência (W)	Rendimento (%)
5	250	43
15	250	52
25	250	48

Com o objetivo de tentar melhorar o rendimento, foi feita uma experiência nas mesmas condições, mas na presença da  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  para eliminar a água libertada na reação, caso esta estivesse a reverter, uma vez que se trata de um equilíbrio. No entanto, esta alteração não afetou o rendimento.

Uma vez determinadas as melhores condições para a formação da diimina **2.5c**, passamos a aplicar estas para a síntese de várias bases de Schiff **2.5a-h**: 2 equivalentes de aldeído em relação à diamina **2.2**, 10 mol% de ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado, etanol como solvente e sob irradiação micro-ondas (250 W, 15 minutos, 85-150 °C e 1-8 bar).

Obteve-se assim um conjunto de bases de Schiff **2.5a-h** (esquema 2.7), com os rendimentos apresentados na tabela 2.3.

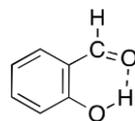
Tabela 2.3 - Rendimentos das reações de síntese das diferentes bases de Schiff **2.5**.

Bases de Schiff	Rendimento (%)
<b>2.5a</b>	49
<b>2.5b</b>	52
<b>2.5c</b>	52
<b>2.5d</b>	36
<b>2.5e</b>	52
<b>2.5f</b>	53
<b>2.5g</b>	49
<b>2.5h</b>	19

Os rendimentos obtidos na síntese das iminas **2.5** são razoáveis, variando entre 19% e 53%. No entanto, o procedimento desenvolvido durante este estudo para sua obtenção tem vantagens em relação às sínteses convencionais descritas na literatura. A síntese com micro-ondas é rápida e após os 15 minutos de reação, na maioria dos casos, quando a solução arrefece, cristaliza um sólido, o produto, não sendo necessário extrações demoradas.

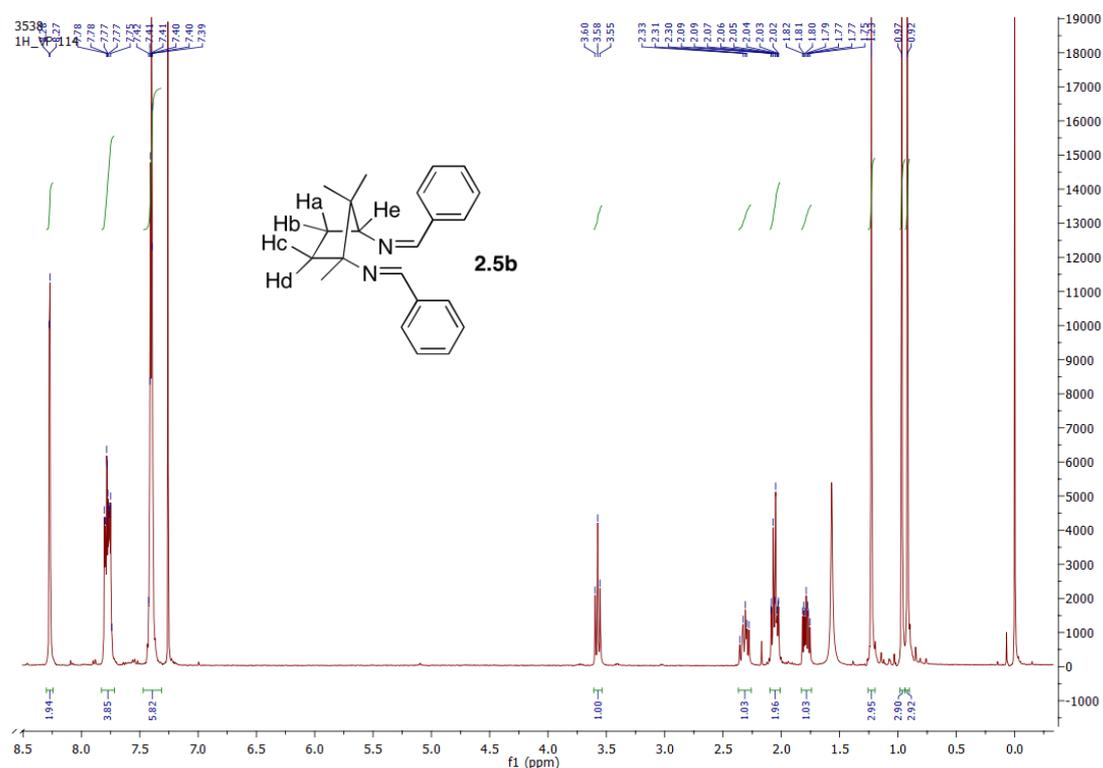
Será de referir que todos os TLCs efetuados (eluente: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 90:10) às bases de Schiff **2.5** mostraram existência dos reagentes (diamina e aldeído em quantidades pequenas) para além do produto pretendido, mesmo depois de este estar purificado e de se ter confirmado por RMN de <sup>1</sup>H que o produto estava puro. Isto acontece porque este método cromatográfico sobre a sílica provoca um certo grau de hidrólise destas bases de Schiff.<sup>79</sup> Este não é portanto um bom método para controlar a evolução destas reações.

As diiminas do tipo salen, como o ligando **2.3**, são preparadas através do método de ultrassons com sucesso, sem a necessidade de meio ácido para catalisar a reação. No entanto, como descrito acima, a preparação das diiminas **2.5** não foi conseguida utilizando este mesmo método. Uma possível explicação para a maior reatividade dos derivados do salicilaldeído é a formação de um quelato de seis membros (esquema 2.9). Forma-se uma ligação intramolecular (ponte de hidrogénio) entre o átomo de oxigénio do carbonilo e o hidrogénio do grupo hidroxilo presente na posição *orto* do anel aromático. Consequentemente, o carbono do carbonilo torna-se mais eletrofílico, ficando mais ativado para o ataque nucleofílico da amina.



Esquema 2.9

A título de exemplo, é apresentado um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da base de Schiff **2.5b**, derivada do benzaldeído (figura 2.1). As restantes bases de Schiff apresentam espectros de  $^1\text{H}$  bastante semelhantes, variando apenas na zona onde aparecem os desvios químicos correspondentes aos prótons ligados ao anel aromático.

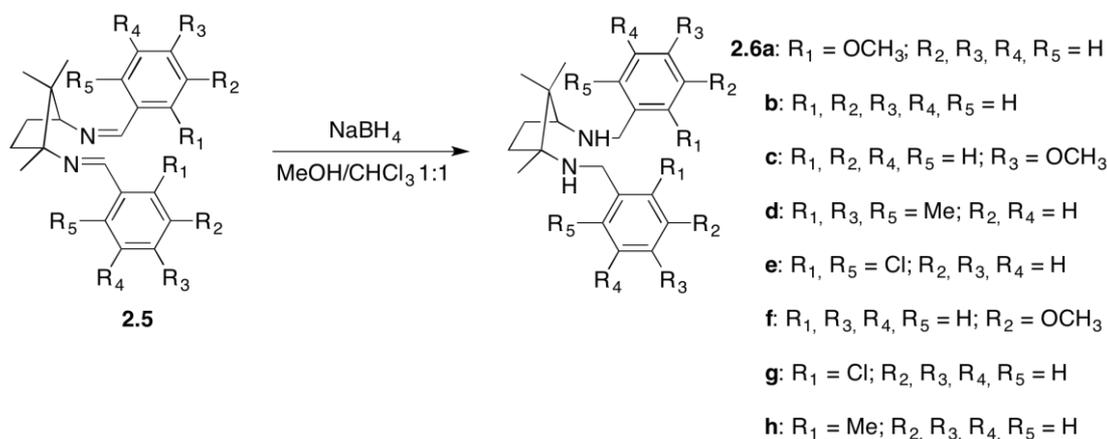
Figura 2.1 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da base de Schiff **2.5b**.

Neste espectro, podemos observar que na zona dos desvios químicos para campo mais alto apresentam-se três singletos correspondentes aos grupos metilo presentes na molécula, a 0.92 ppm, a 0.97 ppm e a 1.23 ppm. Seguidamente podemos ver no espectro três multipletos correspondentes aos quatro hidrogénios Ha, Hb, Hc e Hd, de 1.75-1.82 ppm, de 2.02-2.09 ppm e de 2.28-2.36 ppm. A 3.58 ppm observa-se um triplete com  $J = 8,6$  Hz correspondente a He. Este triplete na verdade é um duplo dubleto (dd) sobreposto, dado Ha e Hb terem ambientes químicos diferentes. Por este motivo o sinal correspondente a He é designado de aproximadamente triplete (aprox. t). Podemos ainda observar os sinais correspondentes aos

10 prótons aromáticos, dois multipletos um de 7.39-7.42 ppm e outro de 7.74-7.80 ppm. Estes sinais são também bastante complexos, uma vez que os dois grupos aromáticos não têm desvios químicos idênticos, dado a molécula não ser simétrica. Por fim, desviado para campo mais baixo, a 8.27 ppm e 8.28 ppm observam-se dois singuletos ligeiramente sobrepostos que correspondem aos prótons diretamente ligados ao carbono da dupla ligação C=N. Este valor de desvio químico alto deve-se a estes hidrogénios estarem situados numa zona de forte desescudagem, consequência do efeito anisotrópico criado pelos eletrões das orbitais  $\pi$  da dupla ligação.<sup>92</sup>

Uma vez sintetizadas as diiminas, ou bases de Schiff **2.5**, estas foram reduzidas às diaminas correspondentes. Deste modo para além de várias diiminas estruturalmente diferentes, teríamos também as correspondentes aminas para testar como ligandos em hidrossililações e aquilações enantiosseletivas, o que nos permitiria comparar a eficiência relativa dos dois tipos de ligandos.

Para obtenção das diaminas **2.6**, procedeu-se à redução das diiminas **2.5** com borohidreto de sódio numa mistura de metanol/clorofórmio 1:1 (esquema 2.10). A adição do NaBH<sub>4</sub> foi feita em banho de gelo e a reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante uma noite (à exceção de **2.6a**, que foi preparada em banho de gelo durante 3h).



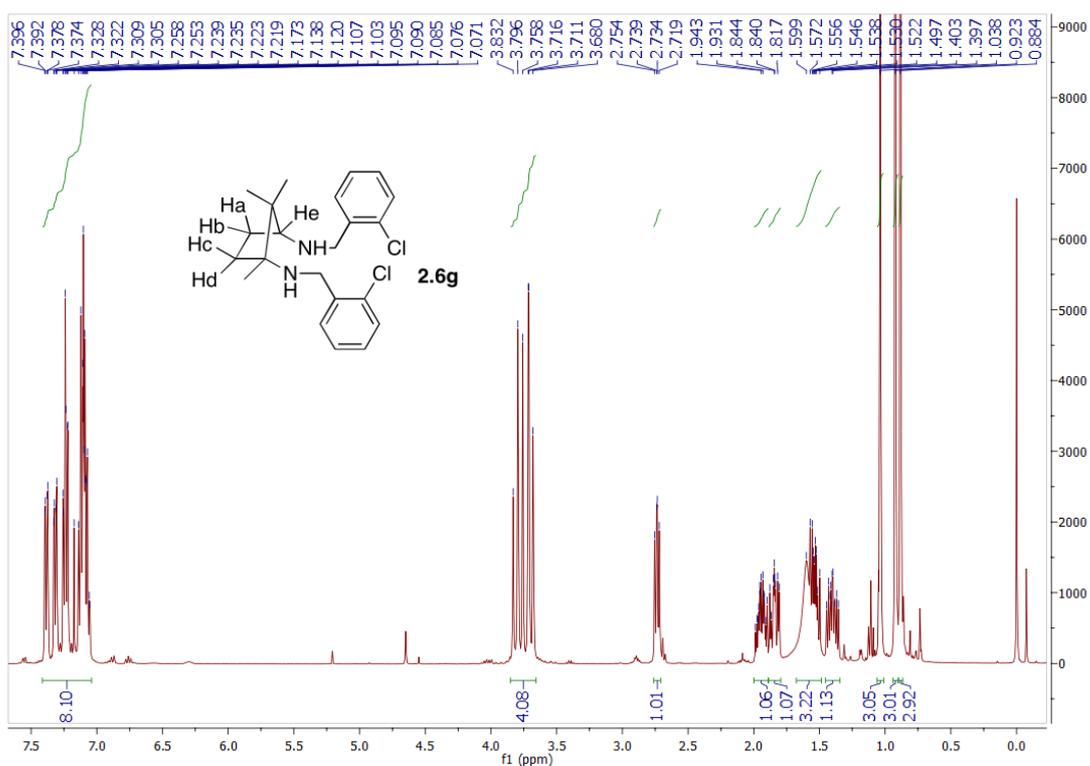
Esquema 2.10

Os rendimentos obtidos na síntese das diaminas **2.6a-h** apresentam-se na tabela 2.4.

Tabela 2.4 - Rendimentos das reações de síntese das diferentes diaminas **2.6**.

Diaminas <b>2.6</b>	Rendimento (%)
<b>2.6a</b>	65
<b>2.6b</b>	96
<b>2.6c</b>	99
<b>2.6d</b>	47
<b>2.6e</b>	65
<b>2.6f</b>	88
<b>2.6g</b>	80
<b>2.6h</b>	97

A título de exemplo, apresenta-se um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de uma das diaminas obtidas, a diamina **2.6g** (figura 2.2). Os espectros das diaminas **2.6a-h** variam apenas na zona dos aromáticos e na zona onde aparecem os substituintes ligados aos grupos aromáticos.

Figura 2.2 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da diamina **2.6g**.

No espectro da diamina **2.6g**, podemos observar, para campo mais alto, a 0.88 ppm, 0.92 ppm e 1.04 ppm, três singletos correspondentes aos três grupos metilo presentes na molécula. De 1.36-1.45 ppm, de 1.49-1.59 ppm, de 1.81-1.88 ppm e de 1.89-1.99 ppm, apresentam-se quatro multipletos complexos correspondentes aos quatro hidrogénios Ha, Hb, Hc e Hd. O multipletto com desvio químico de 1.49 ppm a 1.59 ppm, corresponde a um destes hidrogénios, mas também aos hidrogénios diretamente ligados ao azoto. Uma evidência que a diimina foi, efetivamente, reduzida a diamina. Seguidamente, a 2.74 ppm observa-se o duplo dubleto (dd) correspondente ao hidrogénio He, por este acoplar com Ha e Hb.

Uma outra evidência que a redução de diimina a diamina foi efetuada com sucesso, é o multipletto com desvio químico de 3.68 a 3.83 ppm correspondente aos quatro hidrogénios dos CH<sub>2</sub> diretamente ligados ao azoto.

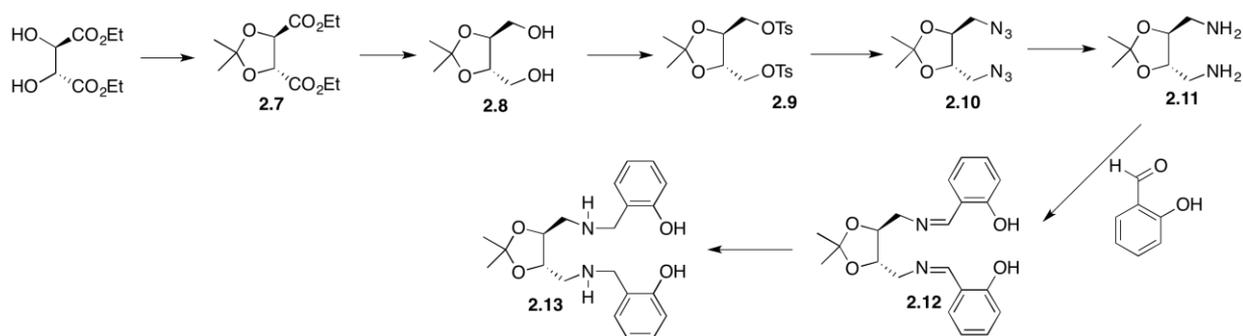
Para campo mais baixo, de 7.05 a 7.39 ppm, observa-se um multipletto que corresponde aos oito hidrogénios aromáticos presentes na diamina **2.6g**.

A última evidência da obtenção da diamina **2.6g** é o desaparecimento dos dois singletos correspondentes aos hidrogénios ligados aos carbonos da dupla ligação C=N, observados nas iminas.

## 2.2 - Síntese de ligandos derivados do (2*R*,3*R*)-ácido tartárico

O ácido (2*R*,3*R*)-tartárico, geralmente designado por ácido L-tartárico, é uma fonte de quiralidade de baixo custo e por esse motivo tem sido bastante utilizado como matéria prima para a preparação de ligandos quirais. Já foram sintetizados ligandos, derivados do ácido L-tartárico, pelo grupo de investigação de Química Orgânica da Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade de Coimbra, onde foi efetuado este mesmo trabalho.<sup>93</sup> Partindo do (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-isopropilideno-tatarato de etilo **2.7**, já foram sintetizados vários ligandos, incluindo fosfinas e aminas, que permitiram a obtenção de bons *ees* em reações de catálise enantiosseletiva.

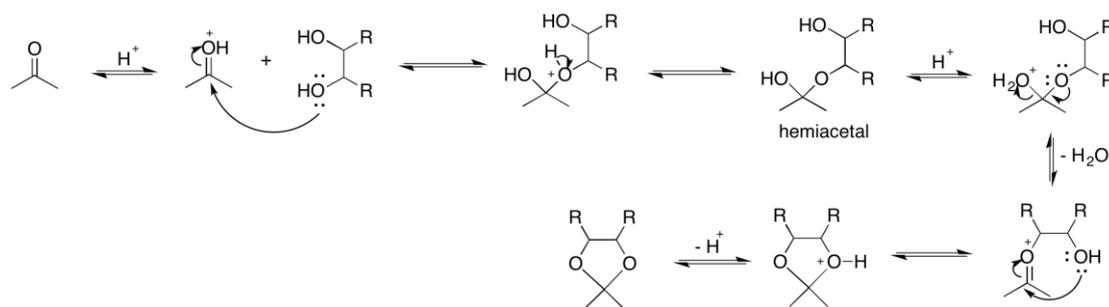
Partindo desta base quiral **2.7**, foi possível obter a diamina **2.11**, (*S,S*)-2,3-*O*-isopropilideno-1,4-diaminobutano, através da sequência sintética apresentada no esquema 2.11. Obtida a diamina **2.11**, foi possível sintetizar o salen **2.12**, que posteriormente foi reduzido ao salan **2.13**.



Esquema 2.11

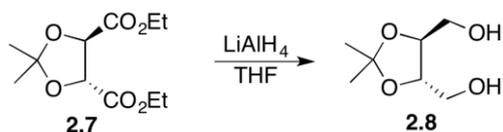
O primeiro passo desta síntese, partindo do L-(+)-tartarato de dietilo para obter **2.7**, já tinha sido efetuado pelo grupo de química orgânica onde foi efetuado este trabalho, pelo que não foi necessária a sua realização. Partimos deste último, para a síntese dos restantes compostos apresentados na sequência sintética do esquema 2.11.

O mecanismo de obtenção do acetal **2.7** apresenta-se no esquema 2.12.



Esquema 2.12

Após obtenção de **2.7**, este foi reduzido com hidreto de alumínio e lítio, usando como solvente THF (esquema 2.13). A adição do hidreto de alumínio e lítio foi feita em banho de gelo, nunca deixando ultrapassar os 25 °C e a reação ocorreu à temperatura ambiente, em atmosfera inerte.<sup>5,93</sup> Foi possível assim, obter o (*S,S*)-2,3-*O*-isopropilideno-1,4-dihidroxitbutano **2.8**, com um rendimento de 59%.

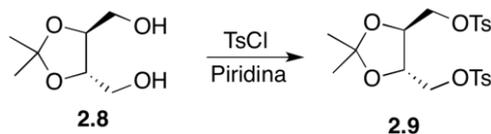


Esquema 2.13

No passo seguinte, da sequência sintética, foi feita a tosilação, do diol **2.8**, com cloreto de tosilo, em piridina, obtendo-se o (*S,S*)-2,3-*O*-isopropilideno-1,4-ditosiloxibutano **2.9**, com

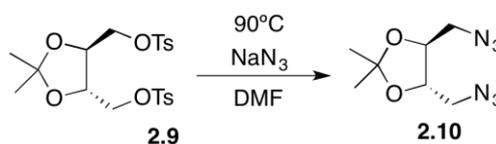
um rendimento de 47% (esquema 2.14).<sup>93</sup> Esta transformação tem como objetivo transformar o OH num bom grupo abandonante.

Foi confirmado por RMN de <sup>1</sup>H que estávamos perante o produto pretendido. Uma vez que esta reação é de extrema sensibilidade, o cloreto de tosilo deve ser adicionado lentamente, em banho de gelo e a temperatura deve ser controlada, de modo a estar sempre no intervalo de 0 °C a 5 °C. O cloreto de tosilo deve ser previamente recristalizado.



Esquema 2.14

De forma a obter a diazida **2.10**, dissolveu-se o composto ditosilado em DMF, adicionou-se azida de sódio e aqueceu-se a 90 °C, durante aproximadamente 18h, em atmosfera inerte (esquema 2.15). O óleo obtido foi sujeito a uma coluna de sílica e foi depois confirmado por RMN de <sup>1</sup>H a obtenção de um produto puro, com um rendimento de 83%, que foi utilizado diretamente no passo seguinte.



Esquema 2.15

Na figura 2.3 podemos observar o RMN de <sup>1</sup>H da diazida **2.10**, (*S,S*)-2,3-*O*-isopropilideno-1,4-diazidobutano. Para campo mais alto, a 1.46 ppm, observa-se um singuleto correspondente aos dois grupos metilo idênticos, devido à simetria da molécula. Os sinais restantes são três multipletos, dois dos quais, de 3,31-3,36 ppm e de 3.53-3.57 ppm, correspondem aos hidrogénios Ha e Hb e o outro multiplete, de 4.02-4.08 ppm, corresponde aos hidrogénios Hx.

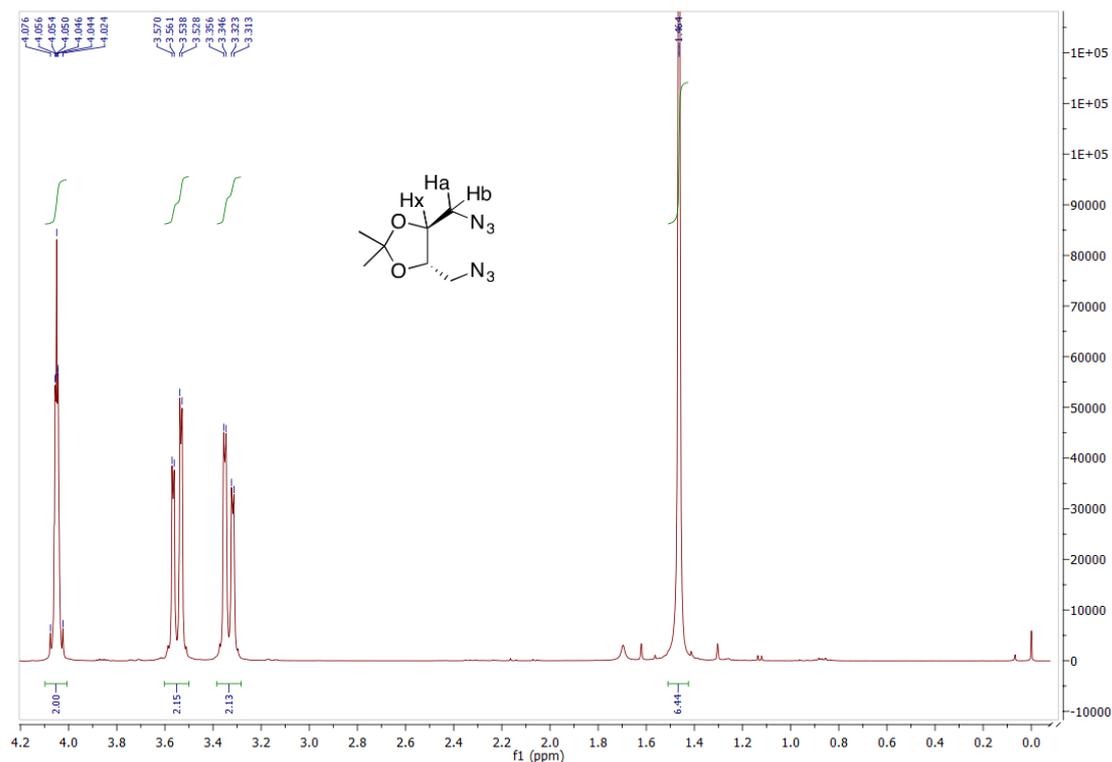
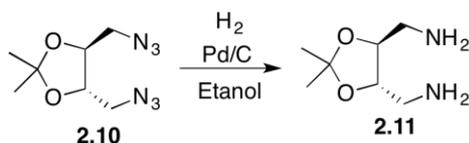


Figura 2.3 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da diazida **2.10**.

A obtenção da diamina **2.11** foi conseguida através de uma reação de hidrogenólise com Pd/C a 5%, utilizando etanol como solvente (esquema 2.16). O rendimento obtido foi quantitativo e foi confirmado por TLC e por RMN de <sup>1</sup>H que o produto era puro, sem presença de azida.



Esquema 2.16

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H da diamina **2.11** apresenta-se na figura 2.4. Como no espectro da azida **2.10** apresentado na figura 2.3, observa-se um singuleto a 1.41 ppm, correspondente aos dois grupos metilo idênticos. A 1.51 ppm observa-se um singuleto largo que corresponde aos quatro hidrogénios diretamente ligados ao azoto. Este sinal é alargado devido à troca rápida de hidrogénios. Para campo mais baixo apresentam-se dois multipletos, de 2,81-2,93 ppm o sinal correspondente aos quatro hidrogénios Ha e Hb e de 3,76-3,81 ppm o sinal dos dois hidrogénios idênticos (devido à simetria da molécula) Hx. Confirma-se a obtenção da diamina devido às diferenças de perfil e dos desvios químicos dos sinais correspondentes a Ha, Hb e

Hx, relativamente ao espectro da diazida e devido à presença do singuleto largo associado aos hidrogénios diretamente ligados ao azoto.

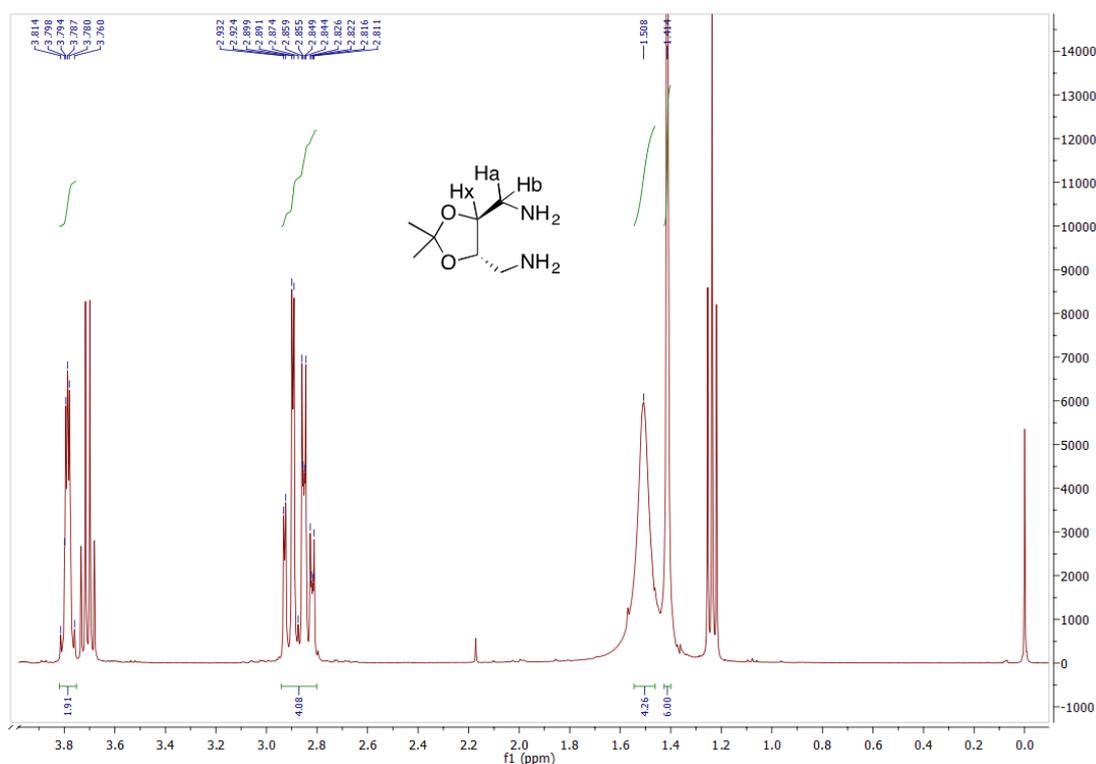
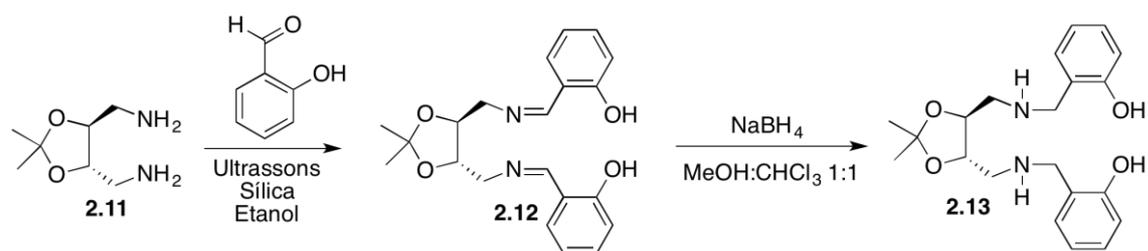


Figura 2.4 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da diamina **2.11**.

Obtida a diamina **2.11**, passamos à síntese do salen **2.12** e do salan **2.13** (esquema 2.17). O método utilizado para a obtenção de **2.12** foi idêntico ao da síntese do salen **2.3**, derivado do (*1R,3S*)-ácido canfórico, sintetizado neste trabalho (secção 2.1). A reação foi feita em banho de ultrassons, com dois equivalentes do salicilaldeído em etanol e na presença de sílica para capturar a água formada durante a reação. Foi obtido um sólido amarelo, típico dos derivados do salicilaldeído (salens), com um rendimento de 55%. Uma amostra do sólido, enviada para RMN confirmou a obtenção do produto pretendido, já anteriormente, preparado no grupo de orgânica.

O salan **2.13**, foi obtido, também pelo mesmo método utilizado para a síntese do salan **2.4**, derivado do (*1R,3S*)-ácido canfórico. Foi feita uma redução de **2.12** com boro-hidreto de sódio numa mistura de MeOH/ $\text{CHCl}_3$  1:1 (esquema 2.17). A evolução da reação foi controlada por TLC, obtendo-se um óleo transparente com 94% de rendimento. Uma amostra deste óleo, enviada para RMN, demonstrou um produto puro.



Esquema 2.17

# Capítulo 3

## Estudos de Catálise Enantiosseletiva

O capítulo 2 desta dissertação descreve a síntese de um conjunto de diiminas e diaminas derivadas dos produtos naturais quirais (1*R*,3*S*)-ácido canfórico e (2*R*,3*R*)-ácido tartárico, com o objetivo de serem ensaiados como ligandos em reações de hidrossililação enantiosseletiva de cetonas proquirais e reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Ao longo deste capítulo serão apresentados os resultados obtidos nestas reações. Serão discutidas as condições utilizadas nessas reações, tais como a temperatura, o tempo da reação, o solvente, a percentagem e a estrutura do ligando, que permitiram obter estes resultados.

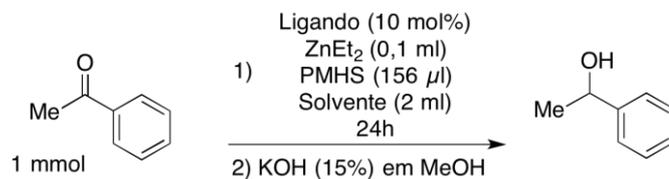
### 3.1 - Hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona

A hidrossililação enantiosseletiva de cetonas proquirais permite obter álcoois secundários quirais, por reação de cetonas com silanos na presença de um ligando/complexo quiral. Através destas reações, são produzidos éteres de sililo que após um passo adicional de hidrólise dão lugar ao álcool.

O silano maioritariamente utilizado neste trabalho foi o PMHS (polimetilhidrosiloxano). Este silano é economicamente acessível e existem vários exemplos na literatura que demonstram bons resultados com a sua utilização, em reações de hidrossililação.

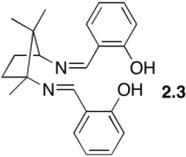
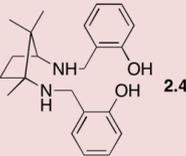
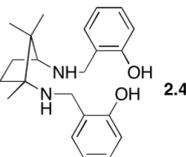
Os primeiros ensaios de hidrossililação foram efetuados utilizando o substrato padrão acetofenona, tolueno como solvente e realizaram-se na presença de dietilzinco e da diamina **2.2**, do salen **2.3** e do salan correspondente **2.4**, ligandos derivados do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico (tabela 3.1). As condições utilizadas foram as apresentadas no esquema 3.1. Observou-se conversão completa com **2.2** e **2.3**, no entanto obteve-se um produto racémico. Na presença do salan **2.4**, a conversão foi boa e o produto apresentava um *ee* de 22%. Na tentativa de

melhorar este último resultado, foi feito um ensaio, nas mesmas condições, mas baixando a temperatura para 0 °C. Esta alteração não foi benéfica pois, como se observa na tabela 3.1, a conversão baixou para 39% e o *ee*, diminuiu para 16%.



Esquema 3.1

Tabela 3.1 - Reações de hidrossilação enantiosseletiva da acetofenona, na presença dos ligandos quirais **2.2-2.4**.<sup>a</sup>

Ligando	Solvente	Conversão (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>	Temperatura
 <b>2.2</b>	Tolueno	>99	<5	t.a.
 <b>2.3</b>	Tolueno	>99	<5	t.a.
 <b>2.4</b>	Tolueno	88	22 ( <i>J</i> )	t.a.
 <b>2.4</b>	Tolueno	39	16 ( <i>J</i> )	0 °C

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas com 1 mmol de acetofenona, 10 mol% de ligando, 0,1 ml de ZnEt<sub>2</sub>, 156 µl de PMHS e 2 ml de tolueno. O tempo de reação foi 24h e no final adicionou-se KOH metanólico (15%) para obter o álcool. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

Seguidamente, foi feito um estudo de solventes, utilizando o ligando **2.4** com que foi obtido o melhor resultado (tabela 3.2). As condições utilizadas foram as apresentadas no esquema 3.1 e todas as reações foram efetuadas à temperatura ambiente.

Dos solventes testados nesta reação, o que deu origem ao melhor resultado foi o ciclohexano, permitindo obter uma conversão de 88% e um *ee* de 26%. Embora o *ee* obtido utilizando como solvente THF, tenha sido maior, 29%, a conversão com este solvente foi

muito mais baixa, apenas 39%. Os piores resultados, tanto de conversão como de *ee*, foram encontrados quando se usou metanol como solvente.

O melhor resultado obtido utilizando ciclo-hexano, como solvente, provavelmente, será devido este ser um solvente não coordenante. Por outro lado, o pior resultado encontrado, com metanol, será por este ser um solvente polar e coordenante. Os solventes mais polares têm tendência a coordenar com o dietilzinco, destabilizando os estados de transição.

Tabela 3.2 - Efeito do solvente em reações de hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona, na presença do ligando **2.4**.<sup>a</sup>

Solvente	Conversão (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
Tolueno	88	22 ( <i>S</i> )
THF	39	29 ( <i>S</i> )
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	33	19 ( <i>S</i> )
Hexano	77	20 ( <i>S</i> )
Ciclo-hexano	88	26 ( <i>S</i> )
CHCl <sub>3</sub>	58	17 ( <i>S</i> )
Metanol	12	6
Éter etílico	74	26 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas à t.a. com 1 mmol de acetofenona, 10 mol% de ligando, 0,1 ml de ZnEt<sub>2</sub>, 156 µl de PMHS e 2 ml de solvente.

O tempo de reação foi 24h e no final adicionou-se KOH metanólico (15%) para obter o álcool. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

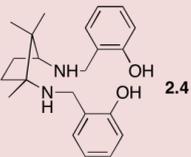
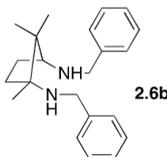
Utilizámos o ciclo-hexano para as restantes experiências de hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona.

Na tabela 3.3 apresentam-se os resultados de uma experiência de comparação. O ligando **2.6b** é estruturalmente análogo ao ligando **2.4**, excetuando que este último contém um grupo hidroxilo na posição *orto* dos dois anéis aromáticos. Com esta experiência queríamos observar a influência do grupo hidroxilo presente no anel aromático, na reação de hidrossililação da acetofenona, nestas condições. Verificou-se uma conversão idêntica para ambos os ligandos. No entanto, o *ee* obtido com **2.4** foi bastante melhor. Sendo assim, o grupo hidroxilo influencia positivamente a seletividade da reação. O salan pode coordenar com o átomo de zinco por quatro átomos, dois de azoto e dois de oxigénio, o que pode causar um

aumento da limitação da liberdade conformacional do complexo catalítico, permitindo a obtenção preferencial de um dos enantiômeros do 1-feniletanol, neste caso o enantiômero (*S*).

As condições utilizadas foram as apresentadas no esquema 3.1 e ambas as reações foram efetuadas à temperatura ambiente.

Tabela 3.3 - Comparação entre a utilização de um ligando com um grupo hidroxilo no anel aromático e um ligando sem grupo hidroxilo no anel aromático.<sup>a</sup>

Ligando	Solvente	Conversão (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
 2.4	Ciclo-hexano	88	26 ( <i>S</i> )
 2.6b	Ciclo-hexano	87	<5

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas à t.a. com 1 mmol de acetofenona, 10 mol% de ligando, 0,1 ml de ZnEt<sub>2</sub>, 156 µl de PMHS e 2 ml de ciclo-hexano. O tempo de reação foi 24h e no final adicionou-se KOH metanólico (15%) para obter o álcool. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

Apesar da utilização de metanol como solvente não ter dado bons resultados, como co-solvente pode aumentar a velocidade deste tipo de reações. Estudos realizados em 2004, por Bette et al.,<sup>94</sup> mostraram que a reação de hidrossililação assimétrica de cetonas é mais rápida em condições próticas do que em condições apróticas, utilizando complexos de zinco e diaminas, e metanol como co-solvente. A reação de hidrossililação da acetofenona, ao fim de uma hora estava completa, utilizando como solvente MeOH/tolueno 80:20 (v/v), enquanto em tolueno, apenas mostrou uma conversão de 10%, com o mesmo tempo de reação. Estes resultados mostraram que é de esperar que os mecanismos e/ou espécies ativas sejam diferentes para os dois sistemas, o [Zn-diamina]-MeOH e o [Zn-diamina]-tolueno.

Em 2012, Liu et al.<sup>32</sup> realizaram um estudo de hidrossililações assimétricas de cetonas catalisadas por complexos de zinco com bases de Schiff, em que o silano utilizado foi HSi(OEt)<sub>3</sub> e o solvente foi THF/*t*-butanol. Este estudo mostrou que o aumento da percentagem de *t*-butanol influenciava de forma positiva o ee do produto da reação. Os melhores resultados foram obtidos quando a proporção de THF/*t*-butanol (v/v) utilizada foi de 3:0,4.

Consequentemente resolvemos experimentar a utilização de um álcool como co-solvente, adicionando uma percentagem de álcool às nossas reações. Foram feitas duas experiências, uma com etanol e outra com *t*-butanol, ambas com o ligando **2.4** (tabela 3.4). Quando se usou ciclo-hexano/etanol 4:1 a conversão baixou, quando comparada com a reação em ciclo-hexano, enquanto o *ee* se manteve praticamente igual. Ao utilizar ciclo-hexano/*t*-butanol 4:1 a conversão baixou mas o *ee* aumentou significativamente, para 40%.

Tabela 3.4 - Influencia da adição de 0,5 ml de etanol/*t*-butanol, nas reações de hidrossilação enantiosseletiva da acetofenona, na presença de **2.4**.<sup>a</sup>

Solvente	Conversão (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
Ciclo-hexano	88	26 ( <i>S</i> )
Ciclo-hexano/Etanol 4:1	36	25 ( <i>S</i> )
Ciclo-hexano/ <i>t</i> -Butanol 4:1	54	40 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas à t.a. com 1 mmol de acetofenona, 10 mol% de ligando, 0,1 ml de ZnEt<sub>2</sub>, 156 µl de PMHS, 2 ml de ciclo-hexano e, nas duas últimas entradas, 0,5 ml de álcool. O tempo de reação foi 24h e no final adicionou-se KOH metanólico (15%) para obter o álcool. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

Fizemos ainda um estudo, para averiguar qual a melhor percentagem de *t*-butanol a adicionar a estas reações (tabela 3.5). Foram utilizadas percentagens de 10%, 20% e 30% de *t*-butanol. O melhor resultado foi observado quando se utilizou 20% de *t*-butanol.

Tabela 3.5 - Influência da percentagem de *t*-butanol, nas reações de hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona, na presença de **2.4**.<sup>a</sup>

Solvente	% <i>t</i> -Butanol	Conversão (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
Ciclo-hexano/ <i>t</i> -Butanol 9:1	10	59	35 ( <i>S</i> )
Ciclo-hexano/ <i>t</i> -Butanol 4:1	20	54	40 ( <i>S</i> )
Ciclo-hexano/ <i>t</i> -Butanol 7:3	30	48	33 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas à t.a. com 1 mmol de acetofenona, 10 mol% de ligando, 0,1 ml de ZnEt<sub>2</sub>, 156 µl de PMHS, 2 ml de ciclo-hexano e 0,2 (1<sup>a</sup> entrada)/0,5 (2<sup>a</sup> entrada)/0,9 (3<sup>a</sup> entrada) ml de *t*-butanol. O tempo de reação foi 24h e no final adicionou-se KOH metanólico (15%) para obter o álcool. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

Foram ainda realizados ensaios utilizando THF como solvente, uma vez que este permitiu a obtenção do melhor *ee* (29%), aquando do estudo de solventes, de forma a avaliar a influência da presença de um álcool como co-solvente (tabela 3.6). No entanto os resultados não melhoraram. Em THF/*t*-butanol 4:1 a conversão foi muito baixa e o *ee* manteve-se idêntico ao da reação sem álcool. Em THF/metanol 4:1 tanto a conversão como o *ee* do produto foram muito baixos.

Tabela 3.6 - Influência de 0,5 ml de *t*-butanol/metanol, nas reações de hidrossililação enantiosseletiva da acetofenona, na presença de **2.4**, utilizando THF como solvente.<sup>a</sup>

Solvente	Conversão (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
THF/ <i>t</i> -Butanol 4:1	22	29 ( <i>S</i> )
THF/MeOH 4:1	12	14 ( <i>S</i> )

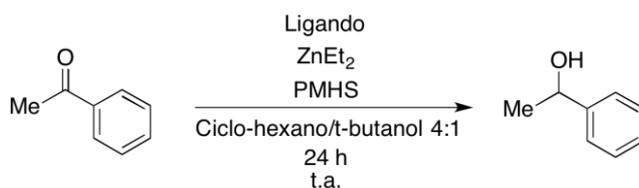
<sup>a</sup>As reações foram efetuadas à t.a. com 1 mmol de acetofenona, 10 mol% de ligando, 0,1 ml de ZnEt<sub>2</sub>, 156 µl de PMHS, 2 ml de THF e 0,5 ml de álcool. O tempo de reação foi 24h e no final adicionou-se KOH metanólico (15%) para obter o álcool. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

Utilizando as nossas condições otimizadas (esquema 3.2), fizemos ensaios com vários ligandos, uns já testados noutras condições e outros ainda não testados (tabela 3.7). Destes ligandos, alguns são diiminas e as suas diaminas correspondentes, que utilizamos para comparar a eficiência dos dois tipos.

De todos estes ligandos, o melhor continuou a ser o salan **2.4**, com uma conversão de 54% e um *ee* de 40%. No caso da diamina **2.2**, com a qual tínhamos obtido conversão completa em tolueno, mas um produto racémico, em ciclo-hexano/*t*-butanol a conversão manteve-se >99% e o *ee* aumentou para 30%. Com todos os outros ligandos os resultados foram piores em conversão e/ou *ee*.

Após observação da eficiência baixa ou nula dos vários ligandos do tipo diimina e diamina correspondentes, decidimos experimentar alguns ligandos do tipo *N,N'* com cadeias diferentes. Testamos os ligandos **3.4**, **3.5** e **1.12**, que possuíamos no nosso grupo de investigação e ainda a tiazolidina **3.6**. Contudo, nenhum destes ligandos se mostrou eficiente na hidrossililação.

Por fim, efetuámos três reações de hidrossililação na presença dos ligandos **2.11**, **2.12** e **2.13**, derivados do ácido L-tartárico, sintetizados no decorrer deste trabalho. Apenas a diamina **2.11** permitiu a obtenção de uma conversão aceitável, 59%, no entanto o *ee* obtido para o produto foi muito baixo, <5%.



Esquema 3.2

Tabela 3.7 - Reações de hidrossilação enantiosseletiva da acetofenona na presença de diferentes ligandos quirais.<sup>a</sup>

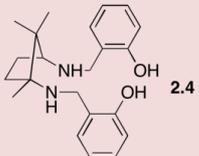
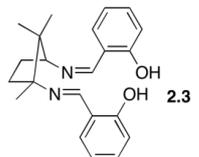
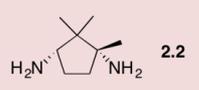
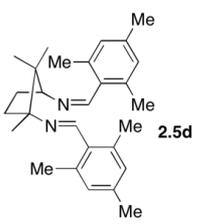
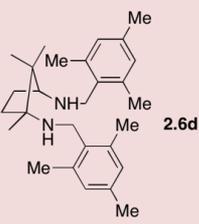
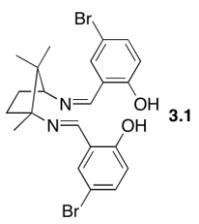
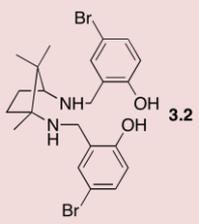
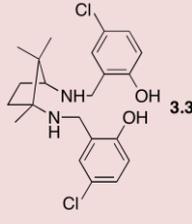
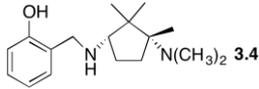
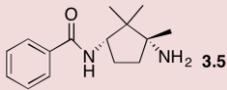
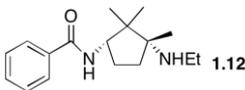
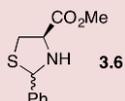
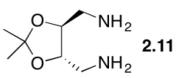
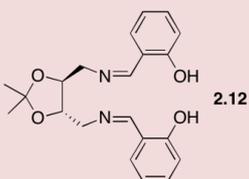
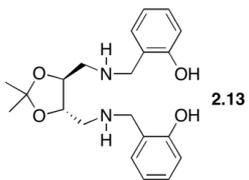
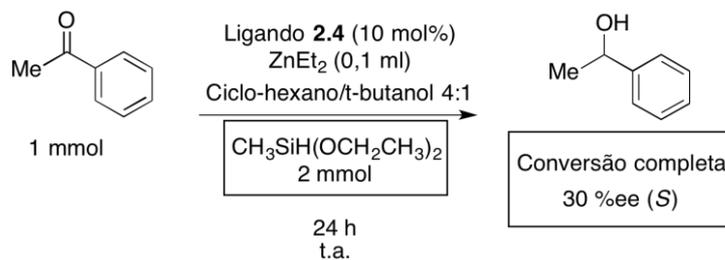
Ligando	Conversão (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
 2.4	54	40 ( <i>S</i> )
 2.3	11	-
 2.2	>99	30 ( <i>S</i> )
 2.5d	7	-
 2.6d	<5	-
 3.1	<5	-
 3.2	<5	-

Tabela 3.7. (Continuação).

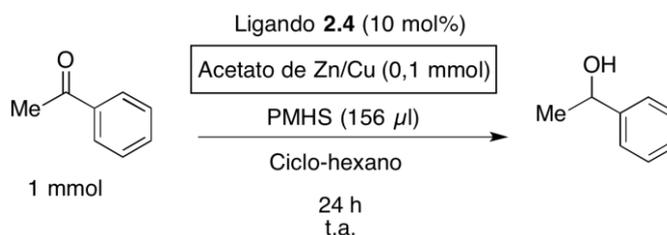
Ligando	Conversão (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
	<5	-
	<5	-
	<5	-
	<5	-
	<5	-
	59	<5
	5	-
	5	-

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas à t.a. com 1 mmol de acetofenona, 10 mol% de ligando, 0,1 ml de ZnEt<sub>2</sub>, 156 µl de PMHS, 2 ml de ciclohexano e 0,5 ml de *t*-butanol. O tempo de reação foi 24h e no final adicionou-se KOH metanólico (15%) para obter o álcool. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

Fizemos uma experiência com o silano CH<sub>3</sub>SiH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, nas mesmas condições utilizadas até agora, com **2.4**, o melhor ligando encontrado neste estudo de hidrossililação da acetofenona (esquema 3.3). Com este silano foi possível obter o 1-feniletanol com uma conversão completa e um *ee* de 30%. Este resultado também não é satisfatório pois apesar da conversão ser muito melhor do que com o PMHS (54%), o *ee* do produto é ligeiramente inferior (40%).

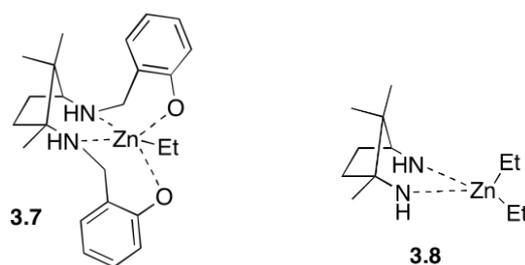


Para além de todos os ensaios de reações de hidrossilação com dietilzinco, foram feitos dois ensaios substituindo este por  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Os acetatos de zinco e de cobre já foram utilizados em reações de hidrossilação enantiosseletiva, com sucesso.<sup>95-97</sup> No entanto, na presença do salan **2.4** e com condições de reação idênticas às anteriormente utilizadas (esquema 3.4), após 24 horas, não houve conversão de acetofenona em produto.



Em conclusão, podemos referir que, de todos os ensaios de hidrossilação da acetofenona realizados, os melhores resultados foram obtidos na presença dos ligandos **2.2** e **2.4**, com PMHS como agente redutor. Com a diamina **2.2**, obteve-se uma conversão praticamente completa (>99%) e o produto com *ee* de 30%, enquanto com o salan **2.4**, se obteve uma conversão de 54% e o produto com *ee* de 40%. Com este mesmo ligando mas com o silano  $\text{CH}_3\text{SiH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ , resultou uma conversão completa mas um *ee* de 30% para o produto.

Os melhores resultados observados com o salan **2.4** poderão ser explicados pelo facto deste ligando coordenar com o zinco através de quatro átomos dadores de eletrões, originando um complexo rígido, **3.7**. Com a diamina **2.2**, por outro lado, forma-se um complexo com apenas coordenação aos dois átomos de azoto, **3.8**. É provável que um complexo do tipo **3.7** seja mais rígido, originando limitação da liberdade conformacional, o que permitirá um processo catalítico ligeiramente mais eficiente.



### 3.2 – Alquilação enantiosseletiva de aldeídos

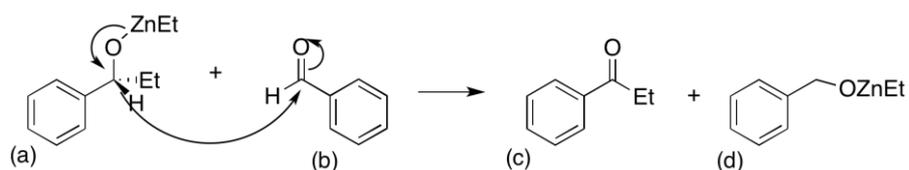
A alquilação enantiosseletiva de aldeídos com reagentes organometálicos de zinco, na presença de ligandos quirais, é outro tipo de transformação que permite a obtenção de álcoois secundários quirais. Os ligandos, para além de ativarem o organozinco, induzem quiralidade no produto. Estas características fazem do complexo  $ZnR_2$ /ligando quiral um candidato perfeito para um sistema catalítico enantiosseletivo. O método promove também a elongação da cadeia carbonada ao mesmo tempo que se forma o centro quiral.

Com os ligandos que sintetizámos (capítulo 2) fizemos estudos de alquilação enantiosseletiva de aldeídos utilizando um procedimento experimental otimizado no nosso grupo de investigação de Química Orgânica.<sup>66</sup> Utilizámos dietilzinco, benzaldeído como substrato modelo, ciclo-hexano como solvente (esquema 3.5) e realizámos as reações à temperatura ambiente, embora em alguns casos tenhamos experimentado a 0 °C e a -10 °C com o intuito de melhorar o *ee*.



Esquema 3.5

Nas reações de alquilação pode formar-se um produto secundário, o álcool benzílico. A reação entre o etil-1-fenilprop-1-oxizinc (a) (produto de etilação) e o benzaldeído (b) dá origem à propiofenona (c) e ao etilbenziloxizinc (d), como representa o esquema 3.6.<sup>5,98</sup> Esta reação secundária é favorecida se a reação principal for lenta, ou seja, se for pouco eficiente.



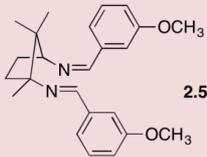
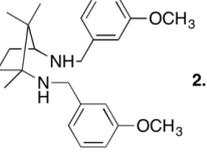
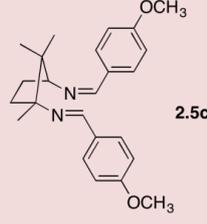
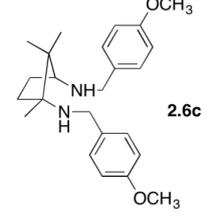
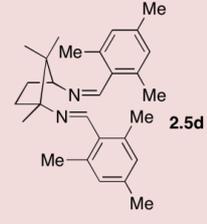
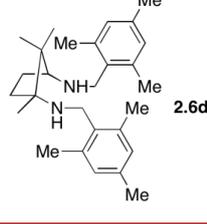
Esquema 3.6

Começamos os estudos de alquilação por testar a diimina **2.5f** e a diamina correspondente, **2.6f** (tabela 3.8). Na presença da diamina obteve-se uma conversão completa, uma percentagem de produto quiral de 99% e um *ee* de 42%. Por outro lado, na presença da diimina a conversão foi mais baixa e o *ee* foi de apenas 6%. A percentagem de produto quiral foi também mais baixa, 68%. Este resultado pareceu indicar que as diaminas seriam ligandos mais eficientes do que as diiminas. Com o objetivo de confirmar esta hipótese, testamos mais dois pares diimina/diamina: **2.5c/2.6c** e **2.5d/2.6d**. A diamina **2.6c** permitiu a obtenção de uma conversão completa e um *ee* de 42%, com a diamina **2.6d** foi possível uma conversão de 98% e um *ee* de 56%. Em relação às diiminas correspondentes, as conversões foram um pouco mais baixas e os produtos quase racêmicos. A percentagem de produto quiral é também mais elevada na presença das diaminas, 97% com **2.6c** e 88% com **2.6d**.

Com as diaminas acabadas de referir, o enantiómero maioritário do álcool secundário quiral formado possui configuração absoluta (*S*). Isto é indicação de que no mecanismo da reação, a transferência do grupo etílico do dietilzinco para o benzaldeído se dá pela face *Si* do aldeído.

Todos os resultados apresentados na tabela 3.8 permitem concluir que, relativamente à utilização destes tipos de ligandos em reações de alquilação com  $\text{ZnEt}_2$ , as diaminas quirais são mais eficientes do que as diiminas quirais correspondentes.

Tabela 3.8 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, na presença de diferentes ligandos quirais.<sup>a</sup>

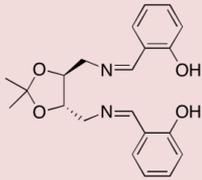
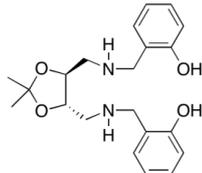
Ligando	Conversão (%) <sup>b</sup>	Produto Quiral (%) <sup>b,c</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
 <b>2.5f</b>	88	68	6
 <b>2.6f</b>	>99	99	42 ( <i>S</i> )
 <b>2.5c</b>	85	84	<5
 <b>2.6c</b>	>99	97	42 ( <i>S</i> )
 <b>2.5d</b>	84	56	5
 <b>2.6d</b>	98	88	56 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas à t.a., durante 24 horas, com 1 mmol de benzaldeído, 0,15 mmol de ligando, 2 ml de dietilzinc e 4 ml de ciclohexano. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral. <sup>c</sup>Relativa ao benzaldeído convertido.

Experimentámos o salen **2.12** e o salan correspondente **2.13** (tabela 3.9), derivados do ácido L-tartárico. No entanto, apesar de se observar conversões boas na presença destes ligandos, os *ee* foram baixos. Na presença do salen foi obtido um *ee* de 28% e com o salan o *ee* foi menor que 5%. As percentagens de produto quiral foram moderadas.

Estes dois ligandos são do tipo 1,4, o que quer dizer que formam quelatos flexíveis de 7 membros com o átomo de zinco, no estado de transição, o que significa que este último pode ser pouco rígido, não havendo limitação conformacional suficiente para a obtenção preferencial de um dos enantiómeros. Outro aspeto que contribui para os baixos *ees* é os dois centros quirais do ligando se encontrarem afastados do local de coordenação ao aldeído. Uma outra possível explicação para estes ligandos não serem eficientes nestas reações poderá ser terem demasiados átomos dadores capazes de coordenar com o zinco.

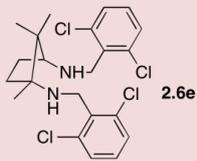
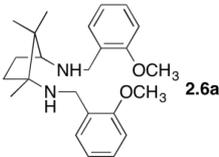
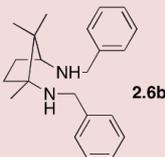
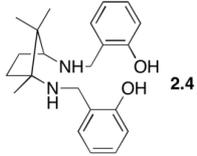
Tabela 3.9 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, na presença de diferentes ligandos quirais.<sup>a</sup>

Ligando	Conversão <sup>b</sup>	Produto Quiral (%) <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
 2.12	85	75	28 ( <i>S</i> )
 2.13	83	66	<5

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas à t.a., durante 24 horas, com 1 mmol de benzaldeído, 0,15 mmol de ligando, 2 ml de dietilzínco e 4 ml de ciclohexano. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral. <sup>c</sup>Relativa ao benzaldeído convertido.

Uma vez que, dentro dos ligandos derivados do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico, as diaminas se mostram mais eficientes do que as suas diiminas correspondentes, continuámos os estudos ensaiando apenas as várias outras diaminas que sintetizámos e que se descrevem no capítulo 2. Os resultados destes estudos encontram-se na tabela 3.10. Em todas as reações observam-se conversões praticamente completas e percentagens de produto quiral elevadas. O melhor resultado foi obtido na presença de **2.6a**, com este ligando *ee* do produto foi de 72%.

Tabela 3.10 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, na presença de diferentes diaminas quirais.<sup>a</sup>

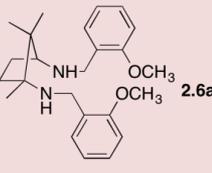
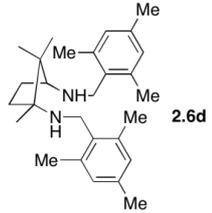
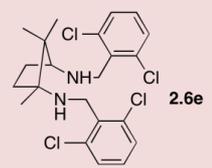
Ligando	Conversão (%) <sup>b</sup>	Produto Quiral (%) <sup>b,c</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
 <b>2.6e</b>	98	93	46 ( <i>S</i> )
 <b>2.6a</b>	>99	>99	72 ( <i>S</i> )
 <b>2.6b</b>	>99	97	42 ( <i>S</i> )
 <b>2.4</b>	>99	98	37 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas à t.a., durante 24 horas, com 1 mmol de benzaldeído, 0,15 mmol de ligando, 2 ml de dietilzinco e 4 ml de ciclohexano. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral. <sup>c</sup>Relativa ao benzaldeído convertido.

Observou-se pelos resultados obtidos, que as diaminas que permitiram obter produtos com maior seletividade foram as diaminas **2.6a**, **2.6d** e **2.6e**. Uma diminuição da temperatura pode aumentar a seletividade da reação, no entanto também pode causar um decréscimo da conversão. Considerando as conversões elevadas observadas com **2.6a**, **2.6d** e **2.6e**, com o intuito de tentar melhorar os valores de *ee*, as reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído foram repetidas na presença destes três ligandos, mas a uma temperatura mais baixa, 0 °C, (tabela 3.11). Com o ligando **2.6a**, não houve alteração nem na conversão nem no *ee* do produto. Na presença do ligando **2.6d**, a conversão baixou de 98% para 78%, mas o *ee* do produto aumentou de 56% para 68%. Com o ligando **2.6e**, houve um decréscimo muito pequeno da conversão, enquanto o *ee* aumentou de 46% para 57%. A percentagem de produto quiral continuou >99% com **2.6a** e aumentou nos outros dois casos, comparando com as reações à temperatura ambiente.

As diaminas **2.6a**, **2.6d** e **2.6e** são todas substituídas na posição *orto* do anel aromático. É possível que a maior seletividade destes ligandos esteja relacionada com uma questão de impedimento estérico junto aos locais de coordenação.

Tabela 3.11 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, a 0 °C, na presença de **2.6a**, **2.6d** e **2.6e**.<sup>a</sup>

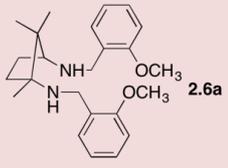
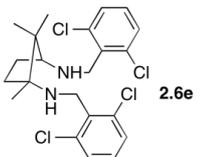
Ligando	Conversão (%) <sup>b</sup>	Produto Quiral (%) <sup>b,c</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
 <b>2.6a</b>	>99	>99	72 ( <i>S</i> )
 <b>2.6d</b>	78	92	68 ( <i>S</i> )
 <b>2.6e</b>	95	>99	57 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas a 0 °C, durante 24 horas, com 1 mmol de benzaldeído, 0,15 mmol de ligando, 2 ml de dietilzinco e 4 ml de ciclo-hexano. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral. <sup>c</sup>Relativa ao benzaldeído convertido.

Os ligandos **2.6a** e **2.6e** foram ainda testados a uma temperatura mais baixa, -10 °C (tabela 3.12). No entanto, nestas condições não houve alteração significativa do *ee* nem da percentagem de produto quiral. A conversão com **2.6e** sofreu um decréscimo acentuado, de 95% para 70%.

A diamina **2.6d** não foi estudada a -10 °C, visto a 0 °C a conversão já ter baixado significativamente.

Tabela 3.12 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, a -10 °C, na presença de **2.6a** e **2.6e**.<sup>a</sup>

Ligando	Conversão (%) <sup>b</sup>	Produto Quiral (%) <sup>b,c</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
 <b>2.6a</b>	>99	>99	71 ( <i>S</i> )
 <b>2.6e</b>	70	96	56 ( <i>S</i> )

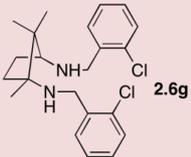
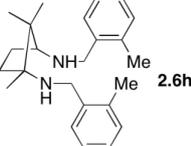
<sup>a</sup>As reações foram efetuadas a -10 °C, durante 24 horas, com 1 mmol de benzaldeído, 0,15 mmol de ligando, 2 ml de dietilzinco e 4 ml de ciclo-hexano. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral. <sup>c</sup>Relativa ao benzaldeído convertido.

Tendo o melhor *ee*, 72%, sido obtido na presença da diamina **2.6a** e não tendo este melhorado com a diminuição de temperatura, continuámos os nossos estudos de alquilação enantiosseletiva à temperatura ambiente.

Considerando que o ligando **2.6a** apresenta os dois anéis aromáticos substituídos na posição *orto*, e pensando que isto poderia ser uma característica favorável à obtenção de uma seletividade elevada, decidimos sintetizar mais duas diaminas, **2.6g** e **2.6h**, com grupos –Cl e –CH<sub>3</sub> em posição *orto* do anel aromático, para observar qual o efeito de mudar o tipo de substituinte. As alquilações na presença destas duas novas diaminas foram completas e a percentagem de 1-fenilpropan-1-ol foi de 98%, todavia, os *eess* dos produtos foram moderados, com **2.6g**, 42% e com **2.6h**, 47% (tabela 3.13).

Os três ligandos **2.6a**, **2.6g** e **2.6h** possuem, na posição *orto* dos anéis aromáticos, grupos –OCH<sub>3</sub>, –Cl e –CH<sub>3</sub>, respetivamente. Estes grupos possuem características eletrónicas diferentes, uma vez que o –OCH<sub>3</sub> é um dador de eletrões forte, o –Cl é um atrator de eletrões fraco e o –CH<sub>3</sub> é um dador de eletrões fraco. Por outro lado, estes substituintes possuem também características estéreas diferentes. É possível que uma ou estas duas características sejam responsáveis pela seletividade observada nos produtos de alquilação.

Tabela 3.13 - Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, na presença de **2.6g** e **2.6h**.<sup>a</sup>

Ligando	Conversão (%) <sup>b</sup>	Produto Quiral (%) <sup>b,c</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
 <b>2.6g</b>	>99	98	42 ( <i>S</i> )
 <b>2.6h</b>	>99	98	47 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas à t.a., durante 24 horas, com 1 mmol de benzaldeído, 0,15 mmol de ligando, 2 ml de dietilzinco e 4 ml de ciclohexano. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral. <sup>c</sup>Relativa ao benzaldeído convertido.

O melhor resultado obtido na alquilação do substrato modelo, benzaldeído, com dietilzinco, foi na presença do ligando **2.6a**, possuindo grupos metoxi na posição *orto* dos anéis aromáticos. Este ligando permitiu a conversão completa do benzaldeído em 1-fenilpropan-1-ol e um *ee* de 72%. Sendo assim, utilizámos este ligando e as condições de reação utilizadas anteriormente, na alquilação, com dietilzinco, de outros aldeídos aromáticos (esquema 3.7). Os resultados destas reações apresentam-se na tabela 3.14. Em todas as reações observou-se uma

conversão praticamente completa dos substratos. Os *ees* dos produtos foram muito bons, variando entre 74% e 86%. A seletividade mais elevada foi obtida na alquilação do *m*-anisaldeído **3.9**, 86% de *ee* para o enantiômero (*S*). Observa-se que a configuração absoluta de todos os produtos obtidos foi sempre (*S*).

Da análise destes resultados, comparando os três metoxibenzaldeídos utilizados como substratos, vê-se que o grupo dador presente em posição *orto* ou *meta*, do anel aromático, permite a obtenção de *ees* mais elevados, do que com esse mesmo grupo em posição *para*. O substrato com o grupo metoxi na posição *meta* é o que apresenta o melhor resultado, o que parece indicar que existirá uma posição ideal do substituinte no espaço, nem muito longe, nem muito perto dos pontos de coordenação.

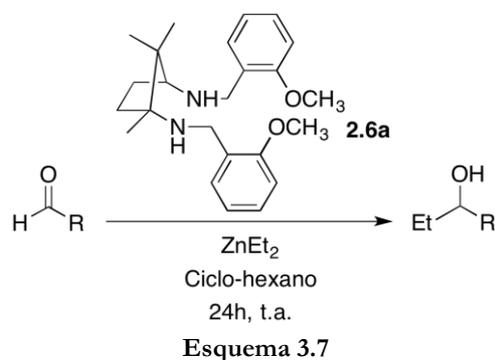
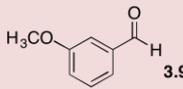
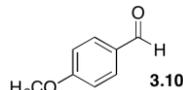
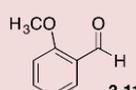
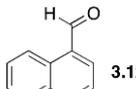


Tabela 3.14 - Reações de alquilação enantiosseletiva de diferentes aldeídos aromáticos, na presença do ligando quiral **2.6a**.<sup>a</sup>

Substrato	Conversão (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
 <b>3.9</b>	>99	86 ( <i>S</i> )
 <b>3.10</b>	>99	74 ( <i>S</i> )
 <b>3.11</b>	>99	81 ( <i>S</i> )
 <b>3.12</b>	97	83 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>As reações foram efetuadas à t.a., durante 24 horas, com 1 mmol de substrato, 0,15 mmol de **2.6a**, 2 ml de dietilzinc e 4 ml de ciclohexano. <sup>b</sup>Determinado por GC utilizando uma coluna quiral.

# Capítulo 4

## Conclusões

No trabalho que deu lugar a esta dissertação, foram sintetizados vários ligandos do tipo diimina e diamina, derivados do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico e do (2*R*,3*R*)-ácido tartárico, com o objetivo de serem utilizados como catalisadores em reações de hidrossililação e alquilação enantiosseletivas. Ambos os tipos de reações permitem a obtenção de álcoois secundários quirais.

A síntese das bases de Schiff, derivadas do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico e aldeídos aromáticos, apresentou algumas dificuldades. Depois de muitas tentativas com pouco sucesso, desde baixos rendimentos até produtos pouco puros, foi ensaiada irradiação por micro-ondas com sucesso. As diiminas foram preparadas com 2 equivalentes de aldeído, 10 mol% de ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado, utilizando uma pequena quantidade de etanol como solvente e sob irradiação micro-ondas, durante 15 minutos. Obteve-se assim um conjunto de bases de Schiff com rendimentos a variar entre 19% e 53%. Este procedimento tem a vantagem de não necessitar de extrações demoradas, visto após os 15 minutos de reação, o produto cristalizar por arrefecimento.

As diiminas do tipo salen, ao contrário das outras diiminas preparadas, foram facilmente obtidas por irradiação num banho de ultrassons.

A síntese das diaminas correspondentes às diiminas foi possível por redução destas com boro-hidreto de sódio, numa mistura de metanol/clorofórmio 1:1, à temperatura ambiente. Os rendimentos obtidos para as diaminas variaram entre 47% e 99%.

Os estudos de hidrossililação enantiosseletiva, utilizando acetofenona como substrato modelo, com dietilzinco e polimetil-hidrosiloxano (PMHS), mostraram que os ligandos sintetizados não são eficientes, nestas reações. O melhor *ee* obtido foi 40%, na presença de (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2-hidroxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, utilizando

ciclo-hexano/*t*-butanol 4:1 como solvente, tendo-se verificado que a presença do álcool influencia de forma positiva o *ee*. Nestas condições a conversão foi de 54%. Com a diamina (1*R*,3*S*)-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, nas mesmas condições, obteve-se uma conversão praticamente completa (>99%) e um *ee* de 30%. Com todos os outros ligandos, observaram-se seletividades mais baixas.

O *ee* foi superior na presença do *salan*, comparando com a reação na presença de (1*R*,3*S*)-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, possivelmente, por o primeiro coordenar com o zinco através de quatro átomos doadores de elétrons. Sendo assim, o complexo zinco/ligando será mais rígido, permitindo limitação da liberdade conformacional, ou seja, um processo catalítico mais eficiente.

O *salan* (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2-hidroxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano foi ainda testado utilizando um silano diferente, CH<sub>3</sub>SiH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, nas condições otimizadas. Nesta experiência foi possível obter o 1-feniletanol com conversão completa e um *ee* de 30%. Apesar de a conversão ser muito melhor do que com o PMHS (54%), o *ee* do produto é ligeiramente inferior.

Ainda com o mesmo *salan*, foram feitos dois ensaios, substituindo o dietilzinco por acetato de zinco di-hidratado e acetato de cobre mono-hidratado. Nestes casos não se observou formação de qualquer produto.

Efetou-se uma experiência de comparação, em que se utilizou o ligando (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-fenilmetil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, estruturalmente análogo ao (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2-hidroxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, sem grupos hidroxilo nas posições *orto* dos dois anéis aromáticos. Verificou-se que o grupo hidroxilo influencia de forma positiva a seletividade da reação, uma vez que, na presença de (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-fenilmetil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, se obteve um *ee* bastante mais baixo.

Os ligandos sintetizados foram, também, ensaiados em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco. Os resultados observados nestas reações foram significativamente melhores do que os obtidos nas reações de hidrossililação. Estudos de alquilação do substrato modelo benzaldeído, permitiram concluir que as diaminas, derivadas do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico, são ligandos mais eficientes, para este tipo de reação, do que as correspondentes diiminas. Na presença das diaminas obtiveram-se percentagens de conversão, produto quiral e *ee* mais elevadas. Com todas as diaminas, derivadas do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico, observaram-se conversões praticamente completas e o melhor *ee*, 72%, foi obtido na presença de (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2-metoxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-

trimetilciclopentano. Este resultado foi obtido à temperatura ambiente, utilizando ciclohexano como solvente e obteve-se, preferencialmente, o enantiómero (*S*) do 1-fenilpropan-1-ol.

Foram realizados alguns ensaios nas mesmas condições mas baixando a temperatura para 0 °C e -10 °C na tentativa de melhorar os *ees* obtidos com as melhores diaminas. Não houve melhorias com estas alterações.

Uma experiência de comparação entre três diaminas, derivadas do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico, com grupos -OCH<sub>3</sub>, -Cl e -CH<sub>3</sub>, nas posições *orto* dos anéis aromáticos, mostrou que o ligando com o substituinte -OCH<sub>3</sub>, era o mais seletivo. Possivelmente, o volume estéreo e/ou as características eletrônicas são responsáveis pela maior seletividade observada com este ligando.

O ligando salen e o salan correspondente, derivados do (2*R*,3*R*)-ácido tartárico, permitiram a obtenção do 1-fenilpropan-1-ol com conversões boas e percentagens de produto quiral moderadas, no entanto os *ees* foram baixos. A baixa seletividade pode dever-se a estes dois ligandos serem do tipo 1,4, por isso formam quelatos flexíveis de 7 membros com o átomo de zinco, no estado de transição, havendo pouca limitação da liberdade conformacional. Adicionalmente os dois centros quirais do ligando encontram-se mais afastados do local de coordenação ao aldeído, podendo não induzir, tão eficientemente, quiralidade no produto.

Utilizando o ligando (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2-metoxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, com o qual foi obtido o melhor resultado na alquilação do benzaldeído com dietilzinco, foram realizadas reações de alquilação de outros substratos, todos eles aldeídos aromáticos, de forma a avaliar a eficiência deste ligando quiral. Com estes substratos conseguiram-se conversões completas, tendo-se obtido preferencialmente o enantiómero (*S*), com excessos enantioméricos muito bons, a variar entre 74% e 86%. A seletividade mais elevada foi obtida na alquilação do *m*-anisaldeído. Comparando os resultados das alquilações dos três metoxibenzaldeídos, *o*, *m* e *p*, verifica-se que existe uma posição ideal do substituinte no espaço, nem muito longe, nem muito perto dos pontos de coordenação.

Futuramente, numa continuação deste estudo, poderiam ser efetuadas reações de alquilação enantiosseletiva, com dietilzinco, na presença da diamina (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2-metoxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano, com outros substratos, incluindo aldeídos alifáticos e outros aldeídos aromáticos com grupos atratores e dadores de elétrons. Desta forma, seria possível determinar mais claramente a abrangência deste sistema catalítico.



# Capítulo 5

## Experimental

### 5.1 – Técnicas de identificação e caracterização

#### Cromatografia

Foram utilizadas placas de sílica gel 60 F264, com suporte alumínio fornecidas pela Merck para cromatografia de camada fina no seguimento e controlo da evolução de reações.

Para a cromatografia em coluna utilizou-se gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecido pela Merck ou Fluka.

As conversões, as percentagens de produto quiral e os excessos enantioméricos, apresentados no capítulo 3, foram determinados usando uma coluna capilar quiral de  $\gamma$ -ciclodextrina (FS-Lipodex, 25 m, 0,25 i.d.) de Machery-Nagel, num instrumento Agilent 7820A, utilizando como gás arrastador hidrogénio. Os produtos de alquilação foram identificados com base em estudos anteriores.<sup>66</sup>

#### Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados numa aparelhagem Falc, nº de série R132467.

#### Rotação Específica

Os valores da rotação específica,  $[\alpha]$ , dos compostos opticamente ativos foram determinados num polarímetro digital automático Optical Activity AA-5.

#### Ressonância Magnética Nuclear

Os espetros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram elaborados com um espetrómetro Bruker Avance III (400 MHz para o  $^1\text{H}$  e 100 MHz para o  $^{13}\text{C}$ ), usando como

padrão interno o TMS. Ao longo do texto os desvios químicos são indicados em ppm e os valores das constantes de acoplamento em Hz.

### **Ultrassons**

As reações em banho de ultrassons foram feitas num banho de limpeza Bandelin Sonorex RK100H com uma frequência de 35 Hz e um poder nominal de 80/160 W.

### **Micro-ondas**

O micro-ondas utilizado foi um CEM Discover S-Class.

### **Infravermelho**

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrofotômetro Agilent Technologies Cary 630 FTIR equipado com refletância total atenuada (ATR).

## **5.2 – Purificação e secagem de solventes e reagentes**

**Acetato de Etilo** – Foi refluxado na presença de  $K_2CO_3$  durante 2h30 e de seguida destilado.

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

**Etanol e Metanol** – Foram secos pelo método de Lund Bjerrum, sendo refluxados e posteriormente destilados a partir do correspondente alcóxido de magnésio.

**THF, Éter Etílico, Hexano e Tolueno** – Foram secos por refluxo, na presença de sódio e benzofenona que funciona como indicador (cor azul significa ausência de água no solvente), sendo posteriormente destilados.

**Benzaldeído** – Foi destilado.

**Cloreto de Tosilo** – Para a recristalização do cloreto de tosilo, este dissolveu-se em clorofórmio. Seguidamente, adicionou-se cinco vezes mais de hexano, evaporou-se para um terço e esperou-se a formação de cristais. Uma vez obtidos os cristais, estes filtraram-se e secaram-se na bomba de vácuo.

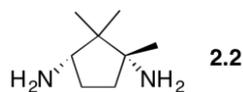
**Trietilamina e Piridina** – Foram armazenados com pérolas de KOH.

Todos os outros reagentes foram adquiridos comercialmente e usados diretamente, sem qualquer purificação adicional.

## 5.3 – Metodologia experimental

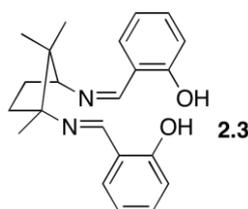
### 5.3.1 – Síntese de ligandos derivados do (1*R*,3*S*)-ácido canfórico

#### (1*R*,3*S*)-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano



Foi seguido um protocolo já publicado.<sup>82</sup> Adicionou-se 51,00 mmol de (1*R*,3*S*)-ácido canfórico **2.1** (10,15 g), 30 ml de ácido sulfúrico concentrado e 100 ml de clorofórmio num balão de fundo redondo de duas tubuladuras e colocou-se a uma temperatura de 65-75 °C. Juntou-se 143,00 mmol de azida de sódio (NaN<sub>3</sub>), lentamente, em intervalos. A mistura reacional foi agitada à mesma temperatura até a evolução do gás cessar, usualmente durante a noite. Subsequentemente foi adicionada uma mistura de água e gelo e NaOH sólido (lentamente) até a solução ter pH=14 (foi-se adicionando gelo sempre que a reação, exotérmica, aquecia). A extração foi feita com 4x15-20 ml de clorofórmio e os extratos orgânicos foram lavados com duas porções de água e secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> foi filtrado e foi evaporado o solvente, por fim adicionaram-se duas porções de 25 ml de tolueno (para formar uma mistura azeotrópica com a água) e evaporou-se. Usou-se sopro de azoto para retirar restos de tolueno e deixou-se a secar na bomba de vácuo dando um óleo viscoso e amarelo. Foi obtido um rendimento de 92%.

#### (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[salicilideno]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano



Foi seguido um protocolo já publicado.<sup>82</sup> Num Erlenmeyer, dissolveu-se a diamina **2.2** (1,50 mmol) em 5 ml de etanol seco e destilado e em seguida foram adicionados salicilaldeído (3,00 mmol, 0,314 ml) e sílica (0,90 g). A mistura foi colocada num banho de ultrassons até a reação estar completa (30 min) e foi controlada por TLC (eluente: acetato de etilo/hexano 1:1). Foi adicionado diclorometano para solubilizar o salen, filtrou-se a sílica e evaporou-se o solvente. O produto foi isolado por cristalização em etanol e adicionou-se éter etílico na filtragem para levar o resto do etanol. Por fim foi seco na bomba de vácuo e obteve-se um sólido amarelo com um rendimento de 99%.

P.f.: 156-157 °C

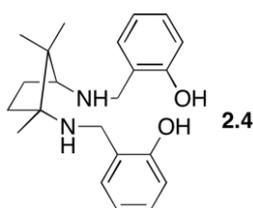
$[\alpha]_D^{25} = +35,0$  (c2, CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,96 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,81-1,88 (m, 1H); 1,98-2,07 (m, 1H); 2,14-2,24 (m, 1H); 2,29-2,36 (m, 1H); 3,60 (aprox. t, 1H, J=8,6); 6,89 (t, 2H, J=7,4); 6,96 (d, 2H, J=8); 7,26-7,33 (m, 4H); 8,35 (s, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 18,89; 20,70; 24,50; 28,14; 33,90; 48,33; 70,73; 76,31; 117,01; 117,12; 118,40; 118,56; 118,74; 119,01; 131,22; 131,36; 132,14; 132,26; 161,22; 161,34; 161,44; 163,82.

IV (cm<sup>-1</sup>): 1629, 1496, 1413, 1282, 1167, 1120, 1030, 988, 757.<sup>82</sup>

#### (1*R*,3*S*)-*N,N*-bis[1-(2-hidroxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano



Num balão de fundo redondo, foram adicionados 2,00 mmol do salen **2.3** e uma mistura de 10/20 ml de MeOH:CHCl<sub>3</sub> 1:1 e deixou-se a agitar durante 10 min à temperatura ambiente. De seguida, foram adicionados 40,00 mmol (20 equivalentes) de NaBH<sub>4</sub> lentamente, aos poucos, em agitação num banho de gelo. A evolução da reação foi controlada por TLC (eluente: acetato de etilo/hexano 1:3). A solução passou de amarelo para branco e passado 30 min estava completa. A solução foi colocada em banho de gelo e agitação e adicionou-se solução saturada de cloreto de amónia aos poucos até parar de borbulhar. A extração foi feita com 20 ml de H<sub>2</sub>O e 3x15-20 ml de diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados, evaporou-se o solvente e obteve-se um sólido leve. Adicionou-se éter etílico

e voltou-se a evaporar (repetiu-se este ultimo passo três vezes). Por fim foi seco na bomba de vácuo e obteve-se um sólido branco. O rendimento desta reação foi 99%.

P.f.: 83-84 °C

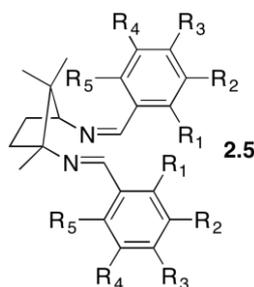
$[\alpha]_D^{20} = +13,6$  (c1,1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (s, 3H); 0,95 (s, 3H); 1,11 (s, 3H); 1,35-1,45 (m, 1H); 1,64-1,71 (m, 1H); 1,81-1,89 (m, 1H); 2,08-2,18 (m, 1H); 2,92 (aprox. t, 1H, J=8,6); 3,79-4,04 (m, 4H); 6,68-6,78 (m, 4H); 6,91-6,93 (m, 2H); 7,07-7,13 (m, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C: 16,86; 21,51; 21,68; 27,32; 34,27; 46,63; 46,71; 51,67; 64,00; 64,87; 116,50; 116,56; 119,09; 122,69; 123,30; 128,09; 128,25; 128,82; 128,91; 158,26.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3267, 2968, 2899, 2859, 1609, 1589, 1473, 1466, 1458, 1438, 1424, 1420, 1413, 1374, 1258, 1219, 1179, 1099, 1034, 971, 924, 869, 744, 719.

#### Procedimento geral para a síntese das bases de Schiff:



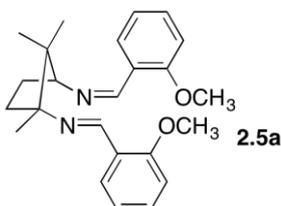
Adicionou-se 6,00 mmol da diamina **2.2** (0,85 g), 0,60 mmol (10 mol%) de ácido p-toluenossulfônico mono-hidratado (0,11 g), 12,00 mmol (2 equivalentes) do aldeído pretendido e 3 ml de etanol num tubo de reação. Este foi colocado no micro-ondas (MW), num programa de controlo de potência, em que a potência oscilava entre os valores de pico de 250W com a duração de alguns segundos, regressando aos 0W, também, durante alguns segundos e, a oscilação ocorreu durante 15 min.

Condições do MW: potência: 250W; tempo: 15 min; temperatura: 85-150 °C (a temperatura máxima, de segurança, foi 150 °C); pressão: 1-8 bar.

No final dos 15 minutos de reação, com o arrefecimento da solução reacional, geralmente, precipita um sólido (por vezes é necessário colocar a solução no congelador, para que se dê a precipitação). Seguidamente, é feita uma cristalização em etanol, a quente (foi necessário fazer uma segunda cristalização, na maioria dos casos, para obtenção do produto

puro). Filtraram-se os cristais e secaram-se num exsiccador. Foi ainda guardado o filtrado (água mãe) e passado algum tempo foi feita uma segunda recolha de cristais. Os sólidos obtidos da síntese destas bases de Schiff são brancos ou amarelados.

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[2-metoxifenilideno]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**



Rendimento: 49%

P.f.: 123-126 °C

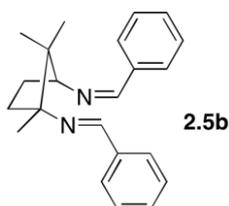
$[\alpha]_D^{20} = -1,7$  (c6; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,92 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,75-1,82 (m, 1H); 2,02-2,08 (m, 2H); 2,28-2,36 (m, 1H); 3,59 (aprox. t, 1H, *J*=8,4); 3,88 (s, 6H); 6,89-7,00 (m, 4H); 7,33-7,38 (m, 2H); 7,99-8,06 (m, 2H); 8,67 (s, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 18,73; 20,99; 24,79; 28,03; 34,33; 49,13; 55,50; 71,30; 77,94; 110,90; 120,79; 125,23; 126,01; 127,05; 127,69; 131,15; 131,41; 151,97; 155,12; 158,59.

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

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[fenilideno]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**



Rendimento: 52%

P.f.: 102-105 °C

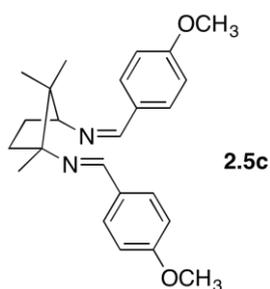
$[\alpha]_D^{20} = +36,2$  (c1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,92 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,75-1,82 (m, 1H); 2,02-2,09 (m, 2H); 2,28-2,36 (m, 1H); 3,58 (aprox. t, 1H,  $J=8,4$ ); 7,75-7,80 (m, 4H); 7,39-7,42 (m, 6H); 8,27 (s, 1H); 8,28 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 15,26; 18,68; 20,99; 24,63; 27,94; 34,13; 49,13; 70,98; 77,67; 127,85; 128,16; 128,49; 128,51; 130,07; 130,27; 136,69; 137,53; 156,02; 159,12.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2969, 2943, 2868, 2839, 1639, 1624, 1578, 1492, 1449, 1438, 1369, 1358, 1308, 1216, 1173, 1119, 1075, 1059, 959, 753, 690, 672.

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[4-metoxifenilideno]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**



Rendimento: 52%

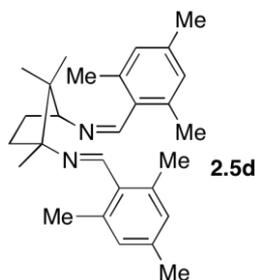
P.f.: 139-142 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45,0$  (c1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,89 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,72-1,79 (m, 1H); 1,99-2,06 (m, 2H); 2,25-2,33 (m, 1H); 3,52 (aprox. t, 1H,  $J=8,6$ ); 3,84 (s, 6H); 6,91 (d, 2H,  $J=4,4$ ); 6,93 (d, 2H,  $J=4$ ); 7,70 (d, 2H,  $J=8,8$ ); 7,73 (d, 2H,  $J=8,8$ ); 8,20 (s, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 18,65; 20,95; 24,66; 27,98; 34,18; 49,04; 55,37; 70,66; 113,86; 113,89; 129,26; 129,64; 155,15; 158,35; 161,19; 161,33.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 2935, 2870, 2841, 1638, 1603, 1508, 1457, 1443, 1306, 1252, 1166, 1109, 1063, 1032, 837, 823.

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[2,4,6-trimetilfenilideno]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**

Rendimento: 36%

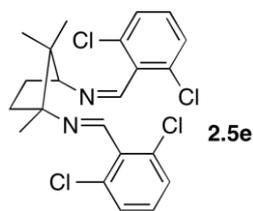
P.f.: 124-127 °C

$[\alpha]_D^{20} = +25,0$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,99 (s, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,79-1,85 (m, 1H); 2,01-2,07 (m, 2H); 2,23-2,32 (m, 7H); 2,40 (s, 6H); 2,41 (s, 6H); 3,55 (aprox. t, 1H, *J*=8,6); 6,86 (s, 4H); 8,57 (s, 2H)

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 19,17; 20,78; 20,87; 21,09; 24,33; 25,89; 28,13; 29,31; 34,09; 48,16; 72,32; 77,33; 79,35; 129,28; 129,47; 130,53; 136,97; 137,24; 138,14; 138,42; 157,63; 159,56.

IV (cm<sup>-1</sup>): 2960, 2955, 2917, 2868, 1629, 1609, 1565, 1559, 1457, 1449, 1438, 1429, 1396, 1374, 1364, 1359, 1114, 1067, 1032, 852, 804.

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[2,6-diclorofenilideno]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**

Rendimento: 52%

P.f.: 117-120 °C

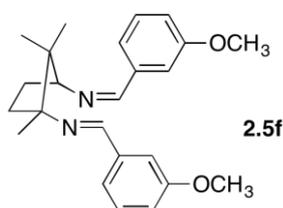
$[\alpha]_D^{20} = +4,0$  (c5; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,09 (s, 6H); 1,32 (s, 3H); 1,82-1,88 (m, 1H); 2,10-2,17 (m, 2H); 2,38-2,45 (m, 1H); 3,70 (aprox. t, 1H,  $J=8$ ); 7,18-7,23 (m, 2H); 7,32-7,35 (m, 4H); 8,39 (s, 1H); 8,42 (s, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 18,85; 20,61; 25,01; 27,50; 33,97; 48,86; 58,44; 73,03; 79,07; 128,54; 129,83; 130,06; 134,42; 134,54; 153,92; 155,55.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2969, 2869, 1633, 1578, 1559, 1426, 1420, 1401, 1377, 1367, 1266, 1213, 1189, 1116, 1086, 1058, 943, 784, 772, 736, 715.

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[3-metoxifenilideno]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**



Rendimento: 53%

P.f.: 120-123 °C

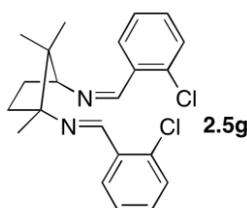
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45,0$  (c1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,91 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,73-1,81 (m, 1H); 2,00-2,08 (m, 2H); 2,23-2,36 (m, 1H); 3,57 (aprox. t, 1H,  $J=8,4$ ); 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 7,26-7,47 (m, 8H); 8,23 (s, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 18,69; 21,05; 24,63; 27,94; 34,16; 50,56; 55,32; 70,98; 77,61; 111,89; 112,18; 116,34; 116,65; 120,98; 121,24; 129,48; 138,18; 139,06; 155,82; 158,92; 159,86.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2998, 2966, 2934, 2871, 2833, 1638, 1596, 1585, 1491, 1458, 1449, 1318, 1291, 1264, 1193, 1169, 1151, 1067, 1033, 959, 857, 795, 787, 690.

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[2-clorofenilideno]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**



Rendimento: 49%

P.f.: 91-93 °C

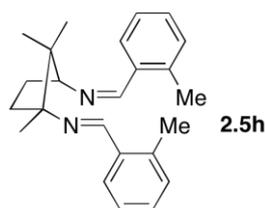
$[\alpha]_D^{20} = -7,2$  (c2,1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,92 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,81-1,87 (m, 1H); 2,06-2,17 (m, 2H); 2,29-2,37 (m, 1H); 3,66 (aprox. t, 1H, J=8,4); 7,26-7,38 (m, 6H); 8,06-8,13 (m, 2H); 8,68 (s, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 18,78; 21,12; 24,62; 28,02; 34,39; 49,27; 71,69; 77,75; 126,94; 128,16; 128,68; 129,64; 129,69; 130,97; 131,17; 133,64; 134,34; 134,87; 135,06; 153,29; 156,04.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3067, 2964, 2869, 1629, 1466, 1438, 1377, 1366, 1271, 1050, 1028, 963, 756, 709.

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[2-metilfenilideno]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**



Rendimento: 19%

P.f.: 83-85 °C

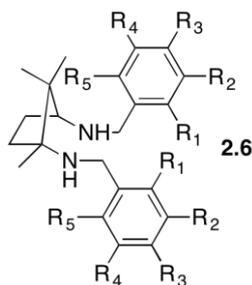
$[\alpha]_D^{20} = +29,7$  (c1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,94 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,76-1,83 (m, 1H); 2,04-2,10 (m, 2H); 2,27-2,35 (m, 1H); 2,52-2,54 (m, 6H); 3,57 (aprox. t, 1H, J=8,6); 7,17-7,30 (m, 6H); 7,85-7,89 (m, 2H); 8,55 (s, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 18,92; 19,63; 19,71; 21,00; 24,99; 28,14; 34,19; 48,97; 71,52; 78,28; 126,11; 127,70; 128,09; 129,58; 129,81; 130,77; 130,79; 134,69; 135,43; 137,29; 137,41; 155,25; 158,06.

IV (cm<sup>-1</sup>): 2664, 2929, 2868, 1633, 1601, 1483, 1457, 1457, 1449, 1438, 1369, 1358, 1285, 1062, 1044, 959, 763, 734, 716.

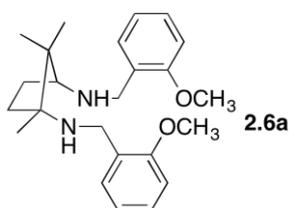
### Procedimento geral para a síntese das diaminas:



Num balão de fundo redondo, foram adicionados 2,00 mmol de diimina **2.5** e uma mistura de 20 ml de MeOH:CHCl<sub>3</sub> 1:1 e deixou-se a agitar durante 10 min à temperatura ambiente. De seguida, foram adicionados 40,00 mmol (20 equivalentes) de NaBH<sub>4</sub> lentamente, aos poucos, em agitação num banho de gelo. A solução reacional foi deixada a reagir durante a noite, seguidamente foi colocada em banho de gelo e agitação e adicionou-se solução saturada de cloreto de amónia aos poucos até parar de borbulhar. A extração foi feita com 20 ml de H<sub>2</sub>O e 3x15-20 ml de diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, seguidamente foi feita uma filtração e por fim, evaporou-se o solvente. Para garantir a secagem do solvente, as diaminas foram sujeitas a sopro de azoto.

Em alguns casos foi necessário a utilização de uma coluna cromatográfica de sílica (cromatografia líquida) para obtenção do produto puro. As diaminas obtidas apresentam-se, quase todas, na forma de óleos viscosos.

#### (1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2-metoxifenil)etil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano



A obtenção desta diamina foi possível a 0 °C, durante 3h. Após coluna cromatográfica de sílica, utilizando como eluente éter/NEt<sub>3</sub> 80:2, foi conseguido o produto puro, um sólido branco com 65% de rendimento.

P.f.: 68-71 °C

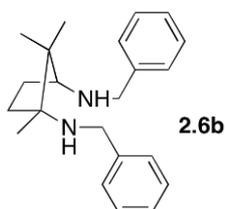
$[\alpha]_D^{20} = +39,4$  (c1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,96 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,11 (s, 3H); 1,35-1,45 (m, 1H); 1,55-1,62 (m, 1H); 1,80-1,88 (m, 3H); 1,91-2,00 (m, 1H); 2,77-2,82 (m, 1H); 3,67-3,72 (m, 2H); 3,78-3,83 (m, 8H); 6,81-6,92 (m, 4H); 7,17-7,34 (m, 4H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 16,77; 20,87; 23,82; 28,20; 34,78; 42,31; 47,20; 48,08; 55,19; 64,51; 66,23; 110,07; 120,41; 120,55; 127,63; 127,81; 129,30; 129,38; 157,39; 157,56.

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

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-fenilmetil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**



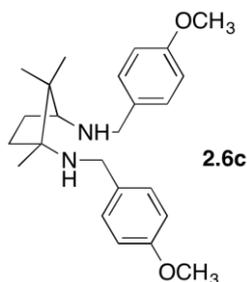
Não foi necessário o passo de purificação com coluna cromatográfica. O produto foi obtido puro, após a extração, na forma de óleo e com um rendimento de 96%.

$[\alpha]_D^{20} = +47,8$  (c1,2; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,95 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,11 (s, 3H); 1,41-1,51 (m, 1H); 1,59-1,67 (m, 1H); 1,87-1,95 (m, 1H); 1,99-2,09 (m, 1H); 2,84 (dd, 1H, *J*=8,2; 5,8); 3,64-3,87 (m, 4H); 7,19-7,35 (m, 10H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 16,99; 20,49; 24,43; 28,29; 34,05; 47,20; 47,56; 52,49; 64,85; 66,61; 126,65; 126,73; 128,00; 128,09; 128,29; 128,32.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3285, 3061, 3026, 2959, 2868, 2824, 2362, 2322, 1494, 1466, 1452, 1438, 1387, 1369, 1166, 1118, 1092, 1073, 1028, 730, 695.

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(4-metoxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**

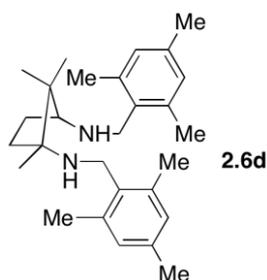
Não foi necessário uma coluna cromatográfica de sílica, uma vez que o produto estava puro após a extração. Foi obtido um óleo com rendimento de 99%.

$[\alpha]_D^{20} = +40,0$  (c1,1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,95 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,49-1,56 (m, 1H); 1,62-1,69 (m, 1H); 1,96-2,08 (m, 2H); 2,85 (dd, 1H, *J*= 7,4; 5,4); 3,57-3,68 (m, 2H); 3,75-3,81 (m, 8H); 6,81 (d, 2H, *J*=4); 6,83 (d, 2H, *J*=4,4); 7,15 (d, 2H, *J*=8,4); 7,26 (d, 2H, *J*=8,4).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 17,14; 18,45; 24,43; 33,79; 46,44; 47,68; 51,59; 55,27; 58,42; 66,49; 113,76; 113,86; 129,24; 129,41; 158,62.

IV (cm<sup>-1</sup>): 2954, 2834, 1610, 1584, 1509, 1491, 1458, 1438, 1420, 1369, 1299, 1242, 1172, 1105, 1032, 1012, 817, 734, 701.

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2,4,6-trimetilfenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**

O produto foi sujeito a uma coluna cromatográfica, em que o eluente utilizado foi CHCl<sub>3</sub>/MeOH 90:10, obtendo-se um óleo com 47% de rendimento.

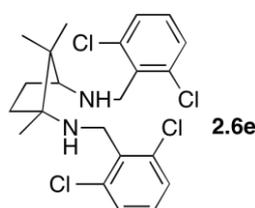
$[\alpha]_D^{20} = +34,1$  (c1; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,82 (s, 3H); 0,93 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,39-1,49 (m, 1H); 1,64-1,72 (m, 1H); 1,88-1,98 (m, 1H); 2,08-2,19 (m, 1H); 2,24 (s, 6H); 2,31 (s, 6H); 2,34 (s, 6H); 2,85 (dd, 1H,  $J=8,2; 7$ ); 3,51-3,61 (m, 2H); 3,69-3,78 (m, 2H); 6,81 (s, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 16,71; 19,45; 20,56; 20,89; 23,78; 28,79; 34,09; 40,86; 47,28; 47,40; 64,29; 67,98; 128,83; 128,87; 134,43; 134,67; 136,07; 136,21; 137,04; 137,07.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2949, 2915, 2863, 1613, 1482, 1473, 1466, 1457, 1442, 1438, 1420, 1386, 11369, 1162, 1109, 1085, 1071, 1047, 1032, 1013, 849, 747, 715, 690.

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(2,6-diclorofenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**



A diamina **2.6e** foi obtida pura após coluna cromatográfica em  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  90:10, um sólido branco com 65% de rendimento.

P.f.: 86-89 °C

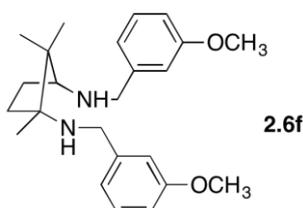
$[\alpha]_D^{20} = +30,0$  (c1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,91 (s,3H); 0,96 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,34-1,43 (m, 1H); 1,51-1,69 (m, 3H); 1,81-1,88 (m, 1H); 1,93-2,02 (m, 1H); 2,83 (aprox. t, 1H,  $J=7,8$ ); 3,93-4,10 (m, 4H); 7,07-7,13 (m, 2H); 7,25-7,28 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 16,48; 20,67; 23,65; 28,75; 34,88; 42,82; 47,35; 48,21; 64,51; 66,89; 128,32; 128,36; 128,49; 128,57; 135,95.

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

**(1*R*,3*S*)-*N,N'*-bis[1-(3-metoxifenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**



Na obtenção desta diamina foi necessário um passo de purificação do produto com coluna cromatográfica. O eluente utilizado foi éter etílico/ $\text{NEt}_3$  80:2 e obteve-se um óleo com um rendimento de 88%.

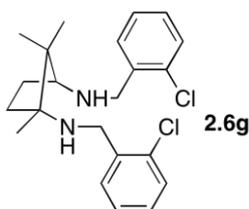
$[\alpha]_D^{20} = +43,5$  (c1,2;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,95 (s, 3H); 0,98 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 1,43-1,65 (m, 4H); 1,83-1,90 (m, 1H); 1,99-2,08 (m, 1H); 2,82 (dd, 1H,  $J=8,2$ ; 6,2); 3,54-3,86 (m, 10H); 6,74-6,78 (m, 6H); 7,18-7,22 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 16,98; 20,71; 24,34; 28,47; 34,21; 47,19; 47,48; 52,45; 55,13; 55,15; 64,58; 66,40; 112,02; 112,22; 113,35; 113,56; 120,28; 129,22; 129,24; 142,93; 143,83; 159,66.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2870, 2834, 1596, 1585, 1487, 1465, 1457, 1453, 1437, 1434, 1420, 1369, 1261, 1152, 1118, 1087, 1042, 909, 775, 731, 691.

**(1*R*,3*S*)-*N,N*'-bis[1-(2-clorofenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**



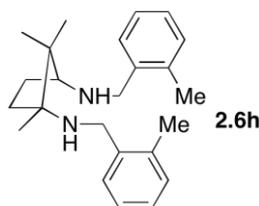
Para a obtenção desta diamina foi necessário purificação do produto com coluna cromatográfica utilizando éter etílico. Obteve-se um óleo com 80% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = +37,0$  (c1,1;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,88 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,04 (s, 3H); 1,36-1,45 (m, 1H); 1,49-1,59 (m, 3H); 1,81-1,88 (m, 1H); 1,89-1,99 (m, 1H); 2,74 (dd, 1H,  $J=8$ ; 6); 3,68-3,83 (m, 4H); 7,05-7,39 (m, 8H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 16,89; 20,51; 24,33; 28,38; 34,03; 44,63; 47,64; 50,07; 64,75; 66,69; 126,70; 126,79; 127,79; 127,94; 129,23; 129,31; 129,83; 129,92; 133,54; 133,62; 138,55; 139,45.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3278, 3063, 2959, 2868, 2376, 2324, 1466, 1441, 1438, 1420, 1371, 1164, 1126, 1092, 1048, 1036, 746, 697, 679.

**(1*R*,3*S*)-*N,N*'-bis[1-(2-metilfenil)metil]-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano**

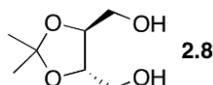
Obteve-se o produto, um óleo, com 97% de rendimento, sem a necessidade de recorrer a cromatografia em coluna de sílica.

$[\alpha]_D^{20} = +44,9$  (c1,2; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0,96 (s, 6H); 1,15 (s, 3H); 1,33-1,52 (m, 3H); 1,61-1,69 (m, 1H); 1,91-1,97 (m, 1H); 2,04-2,13 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,87 (dd, 1H, *J*=8; 6); 3,60-3,80 (m, 4H); 7,09-7,30 (m, 8H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 16,92; 19,03; 20,50; 24,32; 28,48; 30,94; 33,88; 44,91; 47,64; 50,71; 67,24; 125,78; 125,87; 126,74; 128,25; 128,48; 130,12; 136,48; 136,53.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3292, 3064, 3017, 2957, 2868, 2821, 1491, 1458, 1453, 1449, 1438, 1386, 1369, 1104, 1086, 1048, 1034, 739, 703, 696.

**5.3.2 – Síntese de ligandos derivados do (2*R*,3*R*)-ácido tartárico****(2*S*,3*S*)-2,3-*O*-isopropilideno-1,4-di-hidroxibutano**

Foi seguido um protocolo já publicado.<sup>5</sup> Preparou-se uma solução de 130,00 mmol (33,20 g) de 2,3-*O*-isopropilideno-tartarato de etilo **2.7** em 250 ml de THF. Colocou-se a solução num banho de gelo e adicionou-se lentamente 280,00 mmol (10,80 g) de hidreto de alumínio e lítio e controlou-se a temperatura, sem ter deixado ultrapassar os 25 °C. Deixou-se a solução atingir a temperatura ambiente, lentamente, sob agitação em atmosfera inerte, durante a noite. Foi adicionado acetato de etilo, com uma seringa, lentamente, para destruir os hidretos em excesso. Em seguida foram adicionados aproximadamente: 11 ml de H<sub>2</sub>O, 11 ml de NaOH 15% e novamente 33 ml de H<sub>2</sub>O. Estas adições foram feitas lentamente, com uma

seringa. Deixou-se agitar durante 1/2h e filtrou-se num funil de buchner, com papel de filtro e celite. Seguidamente, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e evaporou-se.

O sólido que ficou no funil de buchner foi colocado de novo num balão onde se adicionou THF e se colocou em agitação durante a noite (para recuperação de algum produto que pudesse ter ficado no funil).

Obteve-se um líquido amarelo, utilizado no passo seguinte sem purificação adicional, com rendimento de 59%.

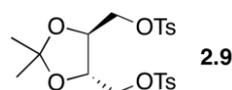
$[\alpha]_D^{22} = +3,9$  (c5, CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (s, 6H); 3,7-3,74 (m, 6H); 4,95 (s, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 26,8; 62,1; 78,4; 109,2.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3047, 2990, 2936, 2884, 1651, 1570, 1454, 1412, 1377, 1252, 1219.<sup>5</sup>

(2*S*,3*S*)-2,3-*O*-isopropilideno-1,4-ditosiloxibutano



Foi seguido um protocolo já publicado.<sup>93</sup> Num erlenmeyer, dissolveu-se 31,30 mmol (5,08 g) do diol **2.8** em 60 ml de piridina seca e arrefeceu-se a 0 °C num banho de gelo. A esta temperatura, adicionou-se lentamente, 81,70 mmol (15,57 g) de cloreto de tosilo recristalizado, mantendo a temperatura até à sua dissolução. A adição do cloreto de tosilo deve ser feita fechando sempre o balão no fim de cada adição e a temperatura deve ser controlada, para estar sempre no intervalo de 0 °C a 5 °C. Após a dissolução do cloreto de tosilo, a mistura foi colocada no frigorífico, durante a noite. Seguidamente, verteu-se aproximadamente 100 ml de H<sub>2</sub>O, para a mistura reacional em agitação e voltou a colocar-se no frigorífico durante 1/2h. Precipitou um óleo, fez-se uma decantação e uma cristalização, em etanol a quente, obtendo-se um sólido que foi filtrado e lavado com *n*-pentano. Por fim, o sólido branco e cristalino foi obtido com um rendimento de 47%.

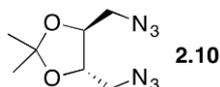
$[\alpha]_D^{22} = -12,0$  (c8, CHCl<sub>3</sub>)

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,30 (s, 6H); 2,46 (s, 6H); 4,09 (m, 6H); 7,37 (d, 4H, *J*=8,0); 7,78 (d, 4H, *J*=8,0).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 21,6; 26,7; 66,4; 75,0; 110,8; 127, 9; 129, 9; 132,4; 145,2.

IV (cm<sup>-1</sup>): 2980, 2930, 1597, 1380, 1360, 1190, 1175, 1098.<sup>93</sup>

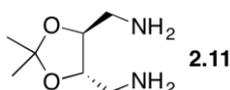
*(2S,3S)*-2,3-*O*-isopropilideno-1,4-diazidobutano



Dissolveu-se 19,00 mmol (8,79 g) do composto ditosilado **2.9**, em 80 ml de DMF. Adicionou-se 75,00 mmol (4,88 g) de azida de sódio e aqueceu-se a 90 °C, durante aproximadamente 18h em atmosfera inerte. Decorrido o tempo, arrefeceu-se e evaporou-se o DMF. Foi adicionado éter etílico ao sólido e lavou-se três vezes com água. As fases orgânicas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e foi evaporado o solvente. O óleo obtido foi sujeito a cromatografia por coluna de sílica, usando hexano/éter isopropílico/clorofórmio (4:1:1) como eluente. Obteve-se um óleo com um rendimento de 83%. A obtenção da azida foi confirmada por RMN de <sup>1</sup>H e foi usada diretamente no passo seguinte.

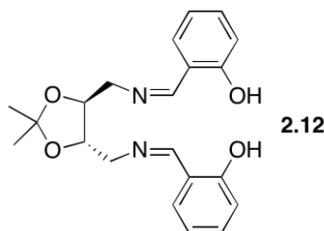
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (s, 6H); 3,31-3,36 (m, 2H); 3,53-3,57 (m, 2H); 4,02-4,08 (m, 2H).

*(2S,3S)*-2,3-*O*-isopropilideno-1,4-diaminobutano



Num reator de hidrogenação dissolveu-se 14,00 mmol (3,06 g) da diazida **2.10**, em 65 ml de etanol seco e adicionou-se 895 mg de Pd/C a 5%. Colocou-se o reator num hidrogenador de tipo Parr, à temperatura ambiente e sob uma pressão de hidrogénio de 1 atm durante uma noite. Filtrou-se a mistura sob celite e evaporou-se o etanol. Para observar se a reação tinha sido completa, foi feito um TLC em hexano/éter isopropílico/clorofórmio (4:1:1), que mostrou uma mancha na linha de base, verificando-se, assim, a presença de amina e não de azida. Foi obtido um óleo transparente com um rendimento de 99%.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,41 (s, 6H); 1,51 (sl, 4H); 2,81-2,93 (m, 4H); 3,76-3,81 (m, 2H).

*(2S,3S)*-*N,N'*-bis[salicilideno]-2,3-*O*-isopropilideno-1,4-diaminobutano

Foi seguido um protocolo já publicado.<sup>82</sup> Num Erlenmeyer, dissolveu-se a diamina **2.11** (3,00 mmol) em 15 ml de etanol seco e destilado e em seguida foram adicionados salicilaldeído (6,00 mmol, 0,628 ml) e sílica (2,36 g). A mistura foi colocada num banho de ultrassons até a reação estar completa (30 min-1 hora). Seguidamente, foi adicionado diclorometano para solubilizar o salen, filtrou-se a sílica e evaporou-se o solvente. O produto foi isolado por cristalização em etanol. Por fim foi seco na bomba de vácuo, obtendo-se um sólido amarelo com um rendimento de 55%.

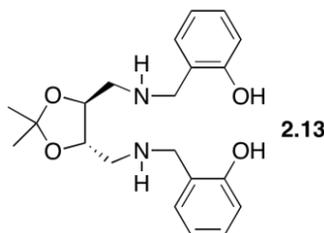
P.f.: 108-111 °C

$[\alpha]_D^{20} = -37,3$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,38 (s, 6H); 3,81-3,93 (m, 4H); 4,19-4,26 (m, 2H); 6,86-6,90 (m, 2H); 6,96 (d, 2H, *J*=8,2); 7,23-7,26 (m, 2H); 7,35-7,29 (m, 2H); 8,39 (s, 2H); 13,08 (s, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 27,15; 60,93; 77,88; 109,42; 117,03; 118,64; 118,74; 131,59; 132,57; 160,98; 167,46.

IV (cm<sup>-1</sup>): 2985, 2936, 2881, 2835, 1629, 1578, 1497, 1458, 1430, 1425, 1420, 1373, 1277, 1259, 1212, 1153, 1093, 1050, 1027, 1012, 843, 779, 762, 737.

*(2S,3S)*-*N,N'*-bis[1-(2-hidroxifenil)metil]-2,3-*O*-isopropilideno-1,4-diaminobutano

Num balão de fundo redondo, foram adicionados 1,20 mmol (0,40 g) do salen **2.12** e uma mistura de 20 ml de MeOH:CHCl<sub>3</sub> 1:1 e deixou-se a agitar durante 10 min à temperatura

ambiente. De seguida, foram adicionados 24,00 mmol (20 equivalentes) de NaBH<sub>4</sub> lentamente, aos poucos, em agitação num banho de gelo. A evolução da reação foi controlada por TLC (eluente: acetato de etilo/hexano 1:3). A solução foi colocada em banho de gelo e agitação e adicionou-se solução saturada de cloreto de amónia aos poucos até parar de borbulhar. A extração foi feita com 20 ml de H<sub>2</sub>O e 3x15-20 ml de diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo viscoso, transparente, com 94% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = -25,1$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1,39 (s, 6H); 2,71-2,86 (m, 4H); 3,94-3,97 (m, 2H); 4,01 (s, 4H); 6,75-6,82 (m, 4H); 6,98-6,99 (m, 2H); 7,14-7,18 (m, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 27,23; 49,96; 52,58; 77,22; 109,50; 116,42; 119,20; 121,99; 128,54; 128,92; 157,92.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3306, 3048, 2985, 2849, 2729, 2632, 1588, 1491, 1474, 1457, 1438, 1380, 1369, 1251, 1165, 1082, 1034, 841, 751, 735, 721.

### 5.3.3 – Procedimento experimental das reações de hidrossililação da acetofenona

Este procedimento foi adaptado da literatura.<sup>30,33,34</sup> Foi pesado 0,10 mmol (10 mol%) de ligando para um tubo de Schlenk seco numa estufa a 120 °C durante pelo menos 2 horas, e equipado com agitação magnética. Fez-se vácuo e colocou-se em atmosfera inerte. Seguidamente colocou-se o tubo de Schlenk em banho de gelo, adicionou-se 2 ml de solvente seco e 0,10 mmol (0,100 ml) de ZnEt<sub>2</sub> (em solução 1M de hexano). Retirou-se do banho de gelo e deixou-se agitar 10 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se 1,00 mmol (116,0 µl) de acetofenona e 156,0 µl de PMHS. Passado 24 horas adicionou-se solução de KOH metanólico (15%) até a solução parar de borbulhar, deixou-se agitar algum tempo e por fim, extraiu-se com 10 ml de H<sub>2</sub>O e 3x15 ml de diclorometano. Adicionou-se Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aos extratos orgânicos, filtrou-se e evaporou-se o solvente.

Quando foi adicionado um álcool como co-solvente, este adicionou-se após a adição do silano.

Nas reações efetuadas com o silano CH<sub>3</sub>SiH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, foram adicionadas 2,00 mmol (320,0 µl) deste no lugar do PMHS.

Nas reações com acetato de zinco di-hidratado [Zn(OAc)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O] e acetato de cobre mono-hidratado [Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O] o procedimento foi idêntico mas os acetatos foram pesados

para o tubo de Schlenk logo após a adição do ligando, devido a serem sólidos e por isso não haver possibilidade de adicionar depois de feito o vácuo. Foram adicionadas 0,10 mmol tanto de acetato de zinco di-hidratado como de acetato de cobre mono-hidratado.

Para fazer a análise por GC injetou-se primeiro 0,3 µl de um padrão (mistura de acetofenona e 1-feniletanol). Os produtos das catálises foram dissolvidos em 2 ml de diclorometano e desses 2 ml, 0,3 µl foram injetados no GC.

Os enantiômeros do 1-feniletanol podem ser separados através de uma isotérmica a 90 °C. Os tempos de retenção da acetofenona, do (*R*)-1-feniletanol e do (*S*)-1-feniletanol são aproximadamente 9,6 min, 13,5 min e 14 min, respectivamente.

#### 5.3.4 – Procedimento experimental das reações de alquilação com $ZnEt_2$

Foi seguido um protocolo já publicado.<sup>66</sup> Pesou-se 0,15 mmol de ligando para um tubo de Schlenk seco numa estufa a 120 °C durante pelo menos 2 horas, e equipado com agitação magnética. Fez-se vácuo e colocou-se em atmosfera inerte. Seguidamente colocou-se o tubo de Schlenk em banho de gelo, adicionou-se 4 ml de ciclo-hexano, 1,00 mmol de aldeído e 2 ml de  $ZnEt_2$  (em solução 1M de hexano). Deixou-se agitar 10 min em banho de gelo e seguidamente a reação foi deixada à temperatura ambiente durante 24h. Passado esse tempo adicionou-se 1 ml de  $NH_4Cl$  saturado e 1 ml de HCl 2M. Extraiu-se com éter etílico três vezes e lavou-se a fase orgânica uma vez com  $H_2O$  e outra com solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com  $Na_2SO_4$ , filtrou-se e evaporou-se o solvente.

Os produtos das catálises foram dissolvidos em 2 ml de diclorometano e desses 2 ml, 0,3 µl foram injetados no GC.

Os enantiômeros do 1-fenilpropan-1-ol podem ser separados a 90 °C. Os tempos de retenção do benzaldeído, do (*R*)-1-fenilpropan-1-ol e do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol são aproximadamente 5,4 min, 19,8 min e 20,4 min, respectivamente. O álcool benzílico (produto secundário) tem o tempo de retenção, aproximadamente aos 14,6 min.

Os enantiômeros do substrato *m*-anisaldeído foram separados através de uma isotérmica a 120 °C. A esta temperatura, este aldeído tem um tempo de retenção de aproximadamente 5,7 min e os enantiômeros (*R*)-1-(3-metoxifenil)propan-1-ol e (*S*)-1-(3-metoxifenil)propan-1-ol 18,7 min e 19,1 min, respectivamente.

Foi possível separar os enantiômeros, do produto de alquilação do *p*-anisaldeído a uma temperatura de 110 °C. O tempo de retenção do reagente, a esta temperatura, é aproximadamente 10,5 min e dos produtos é 32,7 min para o (*R*)-1-(4-metoxifenil)propan-1-ol e 33,6 min para o (*S*)-1-(4-metoxifenil)propan-1-ol.

Os produtos da alquilação do substrato *o*-anisaldeído foram separados através de uma isotérmica a 130 °C. O aldeído, o (R)-1-(2-metoxifenil)propan-1-ol e o (S)-1-(2-metoxifenil)propan-1-ol, têm o tempo de retenção a aproximadamente 4,3 min, 8,0 min e 8,2 min, respectivamente.

Os enantiómeros do 1-naftaldeído foram separados a uma temperatura de 140 °C e os tempos de retenção foram, aproximadamente 12,0 min, 34,6 min e 35,5 min para o aldeído, o (R)-1-(1-naftil)propan-1-ol e o (S)-1-(1-naftil)propan-1-ol, respectivamente.

# Capítulo 6

## Referências

- (1) Gonsalves, A. M. d'A. R.; Serra, M. E. da S.; Eusébio, M. E. da S. *Estereoquímica*; Imprensa da Universidade de Coimbra, 2011.
- (2) Allinger, N. L.; Cava, M. P.; Jongh, D. C. De; Johnson, C. R.; Lebel, N. A.; Stevens, C. L. *Química Orgânica*, 2nd ed.; Worth Publishers, Inc, 1976.
- (3) Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Elsevier, 2012.
- (4) Clayden, J.; Greeves, N.; Warrer, S., Asymmetric Synthesis, in *Organic Chemistry*; Oxford University Press, 2012; pp 1102–1133.
- (5) Murtinho, D. M. B. Desenvolvimento de novos catalisadores quirais para alquilação e redução, Tese de Doutorado, Universidade de Coimbra, 2006.
- (6) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.
- (7) Serra, M. E., Enantioselective Alkylation of Aldehydes with Organozinc Reagents, in *Catalysis from Theory to Application: An Integrated Course*; Figueiredo, J. L., Pereira, M., Faria, J., Eds.; Imprensa da Universidade de Coimbra, 2008; pp 399–416.
- (8) Kagan, H. B., Historical Perspective, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis V.1*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag, 1999; pp 9–32.
- (9) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5851–5859.
- (10) Mosher, H. S.; Combe, E. La. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3994–3999.
- (11) Mosher, H. S.; Combe, E. La. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4991–4994.

- (12) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. J. *Chem. Soc.* **1966**, 1711–1732.
- (13) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *Chem. Commun.* **1971**, 481.
- (14) Kagan, H. B.; Dang, T. J. *Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433.
- (15) Temba, E. S. C.; de Oliveira, I. M. F.; Donnici, C. L. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 112–122.
- (16) Marciniak, B.; Maciejewski, H.; Pietraszuk, C.; Pawluc, P. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*; Marciniak, B., Ed.; Springer Science+Business Media B.V, 2009.
- (17) Marciniak, B.; Gulinski, J.; Urbaniak, W.; Kornetka, Z. W. *Comprehensive Handbook on Hydrosilylation*, 1st ed.; Marciniak, B., Ed.; Pergamon Press, 1992.
- (18) Ojima, I., The hydrosilylation reaction, in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; John Wiley & Sons, 1989; pp 1480–1526.
- (19) Haag, D.; Runsink, J.; Scharf, H. D. *Organometallics* **1998**, *17*, 398–409.
- (20) Hayashi, T.; Hayashi, C.; Uozumi, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2503–2506.
- (21) Lee, S. G.; Lim, C. W.; Song, C. E.; Kim, O. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 4027–4031.
- (22) Sudo, A.; Yoshida, H.; Saigo, K. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3205–3208.
- (23) Nishiyama, H., Reduction: Hydrosilylation, in *Comprehensive Chirality V.5*; Carreira, E. M., Yamamoto, H., Eds.; Elsevier Ltd., 2012; pp 318–333.
- (24) Fonseca, M. T. H. Synthesis, structure and catalytic activity of chiral nitrogen-containing ligands, Dissertation, Universität Regensburg, 2002.
- (25) Brunner, H.; Becker, R.; Riepl, G. *Organometallics* **1984**, *3*, 1354–1359.
- (26) Brunner, H.; Obermann, U. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 499–507.
- (27) Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846–848.
- (28) Balavoine, G.; Clinet, J. C.; Lellouche, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5141–5144.
- (29) Caprio, V.; Williams, J. M. J., Reduction of Ketones and Imines, in *Catalysis in Asymmetric Synthesis*; John Wiley & Sons, 2009; pp 47–80.
- (30) Mimoun, H.; De Saint Laumer, J. Y.; Giannini, L.; Scopelliti, R.; Floriani, C. J. *Am. Chem. Soc.*

- 1999, *121*, 6158–6166.
- (31) Mimoun, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2582–2589.
- (32) Liu, S.; Peng, J.; Yang, H.; Bai, Y.; Li, J.; Lai, G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1371–1375.
- (33) Bette, V.; Mortreux, A.; Savoia, D.; Carpentier, J. F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2837–2842.
- (34) Mastranzo, V. M.; Quintero, L.; De Parrodi, C. A.; Juaristi, E.; Walsh, P. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1781–1789.
- (35) Ushio, H.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2903–2906.
- (36) Inagaki, T.; Yamada, Y.; Le, T. P.; Furuta, A.; Ito, J. I.; Nishiyama, H. *Synlett* **2009**, 253–256.
- (37) Soai, K.; Shibata, T., Alkylation of Carbonyl Groups, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis V.2*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag, 1999; pp 911–922.
- (38) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455–1460.
- (39) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856.
- (40) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823–2824.
- (41) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072.
- (42) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; De Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 3291–3295.
- (43) Da, C.; Han, Z.; Ni, M.; Yang, F.; Liu, D.; Zhou, Y.; Wang, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 659–665.
- (44) Tseng, S. L.; Yang, T. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3375–3380.
- (45) Asami, M.; Miyairi, N.; Sasahara, Y.; Ichikawa, K. I.; Hosoda, N.; Ito, S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6796–6802.
- (46) Faigl, F.; Erdélyi, Z.; Deák, S.; Nyerges, M.; Mátravölgyi, B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6891–6894.
- (47) Deák, S.; Mátravölgyi, B.; Feczku, G.; Erdélyi, Z.; Nyerges, M.; Faigl, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 593–599.

- (48) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327–6335.
- (49) Vazquez, J.; Pericas, M. A.; Maseras, F.; Lledos, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7303–7309.
- (50) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128–133.
- (51) Rasmussen, T.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2464–2465.
- (52) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773–8776.
- (53) Asami, M.; Watanabe, H.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4165–4173.
- (54) Hermsen, P. J.; Cremers, J. G. O.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4243–4245.
- (55) Richmond, M. L.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7505–7508.
- (56) Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336–10348.
- (57) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739–749.
- (58) Zhang, F.-Y.; Yip, C.-W.; Cao, R.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 585–589.
- (59) Paquette, L. A.; Zhou, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7929–7934.
- (60) You, J.; Shao, M.-Y.; Gau, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2971–2975.
- (61) Burguete, M. I.; Escorihuela, J.; Luis, S. V.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9717–9724.
- (62) Cheng, Y. Q.; Bian, Z.; Kang, C. Q.; Guo, H. Q.; Gao, L. X. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1572–1575.
- (63) Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Soccolini, F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8993–9000.
- (64) Martins, J. E. D.; Wills, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1250–1255.
- (65) Saravanan, P.; Bisai, A.; Baktharaman, S.; Chandrasekhar, M.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4693–4706.
- (66) Murtinho, D.; Serra, M. E. S.; Gonsalves, A. M. d'A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 62–68.
- (67) Das, S.; Das, V. K.; Saikia, L.; Thakur, A. J. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *5*, 457–474.
- (68) Qin, W.; Long, S.; Panunzio, M.; Biondi, S. *Molecules* **2013**, *18*, 12264–12289.

- (69) Zayed, E. M.; Zayed, M. A. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, *143*, 81–90.
- (70) Abu-Dief, A. M.; Mohamed, I. M. A. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* **2015**, *4*, 119–133.
- (71) Anis, I.; Aslam, M.; Noreen, Z.; Afza, N.; Hussain, A.; Hanif, A.; Safder, M. *Int. J. Curr. Pharm. Res.* **2013**, *5*, 30–39.
- (72) Gupta, K. C.; Sutar, A. K. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 1420–1450.
- (73) Shaker, A. M.; Nassr, L. A. E.; Adam, M. S. S.; Mohamed, I. M. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 2460–2464.
- (74) Khalaji, A. D.; Nikookar, M.; Das, D. J. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2014**, *115*, 409–417.
- (75) Drozdak, R.; Allaert, B.; Ledoux, N.; Dragutan, I.; Dragutan, V.; Verpoort, F. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1721–1743.
- (76) Khalaji, A. D.; Das, D. J. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2013**, *114*, 671–675.
- (77) Paul, M. K.; Singh, Y. D.; Singh, N. B.; Sarkar, U. *J. Mol. Struct.* **2015**, *1081*, 316–328.
- (78) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science*. **2003**, *299*, 1691–1693.
- (79) Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 410–421.
- (80) Canali, L.; Sherrington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 85–93.
- (81) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A. *Arkivoc* **2010**, 64–69.
- (82) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Gonsalves, A. M. D. R.; Abreu, P.; Pais, A. A. C. C. *Chirality* **2010**, *22*, 425–431.
- (83) Layer, R. W. *Chem. Rev.* **1962**, *63*, 489–510.
- (84) Tümerdem, R.; Topal, G.; Turgut, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 865–868.
- (85) Karupaiyan, K.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8555–8560.
- (86) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312.
- (87) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225–9283.
- (88) Cao, P.; Ianelli, M.; Leadbeater, N. E.; McGowan, C. B.; Moseley, J. D.; Powell, G. L.; Schmink,

- J. R.; Stockland, R. A.; Suib, S. L.; Vanier, G. S. *Microwave heating as a tool for sustainable chemistry*; Leadbeater, N. E., Ed.; CRC Press, 2010.
- (89) Adam, D. *Nature* **2003**, *421*, 571.
- (90) Melo, T. M. V. D. P. *Mecanismos de Reações Orgânicas*; Lidel - edições técnicas, 2005.
- (91) Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. *Green Chem.* **2007**, *9*, 927–934.
- (92) Gonsalves, A. M. D. R.; Melo, T. M. V. D. P. *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear*; Imprensa da Universidade de Coimbra, 2007.
- (93) Serra, M. E. da S. Estudos de catálise enantioselectiva - Novos catalisadores homogêneos para hidrogenação, hidroformilação e hidroboração, Tese de Doutoramento, Universidade de Coimbra, 1997.
- (94) Bette, V.; Mortreux, A.; Savoia, D.; Carpentier, J. F. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 289–302.
- (95) Łowicki, D.; Bezlada, A.; Mlynarski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 591–595.
- (96) Lee, D.; Yun, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5415–5417.
- (97) Zhou, J.-N.; Fang, Q.; Hu, Y.-H.; Yang, L.-Y.; Wu, F.-F.; Xie, L.-J.; Wu, J.; Li, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1009–1017.
- (98) Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Phillips, A. M. F. *European J. Org. Chem.* **2004**, 1820–1829.

