

**Design e síntese de aminoácidos derivados
do 3-vinil-1*H*-indol *via* hidroformilação
catalítica para o desenvolvimento de
potenciais adoçantes. Modelação molecular
dos ligandos e catalisadores de ródio.**

Mirtha Alejandra de Oliveira Lourenço

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro de 2010



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Aos meus Pais,

**Design e síntese de aminoácidos derivados do 3-
vinil-1*H*-indol *via* hidroformilação catalítica para
o desenvolvimento de potenciais adoçantes.
Modelação molecular dos ligandos e
catalisadores de ródio.**

Mirtha Alejandra de Oliveira Lourenço

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

Orientador: Mário Túlio Rosado
Co-orientador: Maria Miguéns Pereira

Setembro de 2010

Universidade de Coimbra

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Mário Túlio Rosado pela disponibilidade, pelas explicações científicas, por toda ajuda e incentivo neste Projecto e pela revisão desta dissertação.

Agradeço à Professora Doutora Maria Miguéns Pereira pelo apoio científico, pela disponibilidade, pela confiança e conhecimento transmitidos e pela revisão desta dissertação.

Agradeço à Professora Doutora Ermelinda Eusébio pela simpatia, pelo estímulo e pelos conhecimentos científicos transmitidos.

Agradeço ao Doutor Artur Abreu pela instrução, pela disponibilidade, pela simpatia e confiança demonstrada.

Agradeço ao grupo de trabalho do Laboratório de Catálise & Química Orgânica Fina, pela simpatia, ajuda, incentivo e a boa disposição que os caracteriza. Para os meus colegas de trabalho um abraço e um muito obrigado.

Agradeço aos meus pais, Fátima e João, por todo amor transmitido, pela amizade e companheirismo, sempre presentes em todas as etapas da minha vida, pela dedicação, pela motivação e confiança que levaram a conseguir chegar ao fim de mais uma etapa académica. Para eles um grande beijo.

Agradeço à minha irmã Mary pela presença em todas as etapas da minha vida, pela amizade, pelo companheirismo, pela boa disposição, pela preocupação e incentivo. Para ela um abraço apertado.

Agradeço ao meu irmão Leandro pela presença em todas as etapas da minha vida, por toda ajuda e apoio transmitido, pela amizade e pelos conselhos que me ajudaram no decorrer da vida acadêmica. Para ele um grande abraço.

Agradeço a todos os meus amigos pela lealdade, boa disposição, pela motivação, pela ajuda, pela sinceridade e paciência, pelo companheirismo que sempre me dedicaram. Para eles um grande abraço.

Agradeço ao Nuno pelo companheirismo, pela dedicação, pelo incentivo e ajuda, pelos conselhos que sempre estiveram presentes no decorrer desta fase da minha vida.

Índice

Índice	i
Abreviaturas / Numenclatura	iv
Resumo	vii
Abstract	ix

Capítulo 1

Introdução	1
1.1. Adoçantes e os seus requisitos estruturais	1
1.2. Correlação estrutura-actividade dos adoçantes	3
1.2.1. Teorema AH--B	4
1.2.2. Modelo QSAR	5
1.2.3. Modelo desenvolvido por Tinti e Nofre (Multipoint attachment theory)	5
1.3. Modelação molecular	7
1.3.1. Métodos semiempíricos	9
1.3.2. Teoria Funcional da Densidade (DFT)	10
1.3.3. Modelo do contínuo polarizável (PCM)	13
1.4. Hidroformilação na síntese de aldeídos aromáticos	15
1.5. Strecker na síntese de aminoácidos	20
1.6 Bibliografia	22

Capítulo 2

Hidroformilação/Strecker do 3-vinil-1 <i>H</i> -indol para a síntese de aminoácidos quirais	27
2.1. Síntese do 3-vinil-1 <i>H</i> -indol	28
2.2. Síntese de ligandos bidentados de fósforo derivados do BINOL	30
2.3. Estudo de hidroformilação do 3-vinil-1 <i>H</i> -indol	37
2.4. Síntese do ácido (2-amino-3-1 <i>H</i> -indol-il)butírico	42
2.5. Conclusão	45
2.6. Bibliografia	47

Capítulo 3

Modelação molecular de ligandos e de aminoácidos derivados do indol	49
3.1. Optimização de ligandos de fósforo para a reacção de hidroformilação	49
3.2. Modelação molecular de aminoácidos com possíveis propriedades de adoçantes	66
3.2.1. Modelação molecular de ácido 2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)butanóico utilizando métodos semiempíricos	67
3.2.2. Modelação molecular ácido 2-amino-3-(6-nitro-1 <i>H</i> -indol-3-il)butanóico utilizando métodos semiempíricos	72
3.3. Modelação molecular 2-amino-3-(6-nitro-1 <i>H</i> -indol-3-il)butanóico por DFT	76
3.4. Conclusão	79
3.5. Bibliografia	81

Capítulo 4

Métodos e Aparelhagem	83
4.1. Métodos computacionais	83
4.2. Procedimento experimental	83
4.2.1. Síntese de ligandos de fósforo	85
4.2.1.1. Monoprotecção de <i>R</i> -BINOL	85
4.2.1.2. Procedimento geral para a síntese dos <i>bis</i> -hidroxiéteres protegidos	86
4.2.1.3. Procedimento geral para a desprotecção dos <i>bis</i> -hidroxiéteres via BBr_3	87
4.2.1.4. Procedimento geral para a síntese de <i>bis</i> -triflatoéteres	89
4.2.1.5. Procedimento geral para a síntese de <i>bis</i> -fosfinaésteres	90
4.2.1.6. Procedimento geral para a síntese de <i>bis</i> -fosfitoéteres	91
4.2.2. Síntese do 3-vinil-1 <i>H</i> -indol	93
4.2.3. Procedimento geral para a reacção de hidroformilação do 3-vinil-1 <i>H</i> -indol	94
4.2.4. Síntese do 2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)butironitrilo <i>via</i> reacção de Strecker	97
4.2.5. Síntese do ácido 2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)butanóico <i>via</i> hidrólise do aminonitrilo	97
4.3. Bibliografia	99

Abreviaturas / Numenclatura

Acac - acetyl acetate

DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DEAD - azodicarboxylate of diisopropyl

DMF - dimethylformamide

EM - mass spectrometry

Eq. - equivalent

PHPPPh₂ - hydride of diphenylphosphine

PPh₃ - triphenylphosphine

THF - tetrahydrofuran

TsO - tosylate

PM6 - Parametric Method 6

PM3 - Parametric Method 3

HF - Hartree Fock

DFT - Density Functional Theory

KS-SCF - Kohn-Sham self consistent field

AM1 - Austin Model 1

QSAR - Quantitative Structure - Activity Relationship

MP2 - Second-order Møller–Plesset

PCM - Polarizable Continuum Model

COSMO - COnductor-like Screening Model

ASC - Apparent Surface Charge

β_n - bite angle

Dppe - 1,2-*bis*(diphenylphosphino)ethane

BISBI - sulfonated 2,2'-*bis*(diphenylphosphinoethyl)-1,1'-biphenyl

Xantphos - 4,5-*bis*(diphenylphosphino)-9,9-dimethyl-xanthene

Dppm - 1,1-*bis*(diphenylphosphino)ethane

BINAP - 2,2'-*bis*(difenilfosfino)-1,1'-binaftil

Dppf - 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno

DPEphos - *bis*[2-(difenilfosfino)fenil] éter

BINAPHOS - (*R*)-2-difenilfosfino-1,1'-binaftaleno-2'-il (*S*)- 1,1' binaftaleno-2,2'-diil fosfito

Químio - Químiosselectividade

Regio - Regiosselectividade

BuLi - *n*-butil-lítio

LiHMDS - hemetildisilamina de lítio

m/z - relação massa/carga (espectrometria de massa)

M^+ - íão molecular (espectrometria de massa)

RMN - espectroscopia de ressonância magnética nuclear

^1H RMN - ressonância magnética nuclear de protão

^{13}C RMN - ressonância magnética nuclear de carbono

^{31}P RMN - ressonância magnética nuclear de fósforo

TMS - tetrametilsilano

δ - desvio químico em relação à referência

ppm - partes por milhão

J - constante de acoplamento

s - singuleto

sl - singuleto largo

d - duplete

dd - duploduplete

t - tripleto

q - quarteto

m - multiplete

Nesta dissertação foram seguidas as recomendações de nomenclatura da IUPAC de 1993¹ para numerar e nomear todos os compostos, incluindo as regras dos sistemas policíclicos de anéis fundidos. Nestes sistemas a estrutura parental é sempre atribuída ao anel que contém os heteroátomos.

Na numeração geral os números indicativos da posição e do grupo funcional principal surgem como sufixo da estrutura parental e a posição e nome dos substituintes como prefixos.

Na figura I apresenta-se como exemplo a numeração aplicada aos compostos do tipo *bis*-hidroxiéteres.

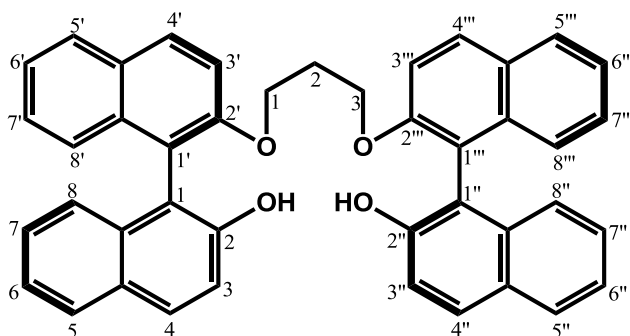


Figura I. (1R,1'R)-2',2'''-(propano-1,3-diilo-*bis*(oxi))di-1,1'-binaftaleno-2-ol

Na figura II apresenta-se como exemplo a numeração aplicada aos compostos do tipo aminoácidos derivados do indol.

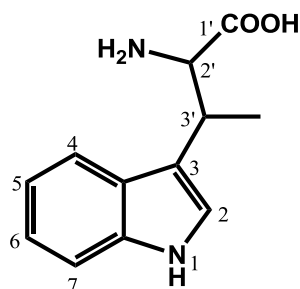


Figura II. Ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico

¹ a) Moss, G. P., *Pure & Appl. Chem.*, 70, 143, **1998**; b) Campos, L. S.; Mourato, M., *Numenclatura dos Compostos Orgânicos*, Escolar Editora, Lisboa, **1999**; c) Tomé, A., *Introdução à Numenclatura dos Compostos Orgânicos*, Escolar Editora, Lisboa, **2010**.

Resumo

Os aminoácidos sintéticos são uma classe de compostos com múltiplas aplicações, nomeadamente para o desenvolvimento de novos compostos com algum carácter doce. Baseado neste pressuposto, o trabalho desenvolvido e apresentado nesta dissertação tinha como objectivo fulcral promover o *design* molecular e a síntese de aminoácido(s) derivado(s) do indol.

Deste modo, o trabalho orientou-se, em primeiro lugar, na síntese do 3-vinil-1*H*-indol, que por *via* da reacção de hidroformilação seguida de reacção de Strecker permitiu sintetizar o ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico, **2.10**, com bons rendimentos.

Sabendo que os ligandos de fósforo desempenham um papel muito importante na actividade e selectividade de reacções de hidroformilação de vinil-aromáticos, neste trabalho recorremos a métodos semi-empíricos PM6, para efectuar o design molecular de duas famílias de ligandos, do tipo *bis*-fosfinaéter e *bis*-fosfitoéter. A partir destes estudos obtiveram-se algumas informações estruturais acerca da tendência dos ligandos para formar quelatos ou complexos de ródio monodentados o que permitiu retirar conclusões acerca da selectividade obtida experimentalmente nas reacções de hidroformilação. O trabalho prosseguiu com a síntese dos ligandos 1,3-*bis*((1*R*,1'*R*)-2'-(difenilfosfinil)-1,1'-binaftil-2-iloxi)propano, **(*R,R*)-L_{1b}**, 1,4-*bis*((1*R*,1'*R*)-2'-(difenilfosfinil)-1,1'-binaftil-2-iloxi)butano, **(*R,R*)-L_{1c}**, (prop-1,3-diil-*bis*(oxi))-(*bis*(1*R*,1'*R*)-1,1'-binaftil-2-iloxi)-*bis*benzo[d][1,3,2]-dioxafosfolo, **(*R,R*)-L_{2d}**, e 1*R*,1"*R*)-2',2'''-(2,2-dimetilpropano-1,3-diil-*bis*(oxi))-1,1'-binaftil-2-iloxi)-*bis*benzo[d][1,3,2]-diaxafosfolo **(*R,R*)-L_{2i}** com rendimentos globais de 33%, 41%, 43% e 15% respectivamente. Os complexos de ródio destes ligandos foram testados em reacções de hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol, tendo-se observado, em todos os casos uma elevada actividade, mas, tal como previsto nos cálculos computacionais, observou-se um efeito significativo da estrutura do ligando

na regioselectividade da reacção para o aldeído ramificado. Todos eles originaram sistemas catalíticos com regioselectividades para o aldeído ramificado superiores a 99% excepto o ligando **(R,R)-L_{2b}**, que formou um sistema com apenas 70% de regioselectividade. Após selecção do ligando que conduziu a melhor actividade e selectividade na reacção de hidroformilação (**(R,R)-L_{1b}**) efectuou-se a reacção de hidroformilação numa maior escala (400mg de **2.10**) que deram origem após isolamento a 82% de 2-(1*H*-indol-3-il)propanal. Este aldeído foi submetido à reacção de Strecker, obtendo-se o respectivo aminonitrilo com um rendimento de produto isolado de 95%. Este foi submetido à hidrólise e originou o ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico com um rendimento de 88%. Quer o aminoácido quer os intermediários foram isolados e caracterizados, mesmo podendo realizar-se as reacções de forma sequencial para obtenção do aminoácido **2.10** sem necessidade de isolamento dos intermediários.

Por último, para avaliar a potencial utilização como adoçante do aminoácido sintetizado, efectuaram-se cálculos de modelação molecular semiempíricos dos diastereoisómeros *S,R* e *S,S* para determinar a estabilidade conformacional da molécula do ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico e obter as distâncias entre os grupos funcionais e diedros dos conformeros energeticamente mais estáveis. Posteriormente, analisou-se o efeito da presença do grupo nitro na posição 6 dos diastereoisómeros 2'*S*,3'*R* e 2'*S*,3'*S* do referido aminoácido, recorrendo ao mesmo tipo de cálculos. Estes estudos permitiram concluir que o diastereoisómero *S,R* do derivado nitrado tem maior probabilidade de ser doce do que o composto **2.10**. Desta forma, e para avaliar com maior rigor as distâncias obtidas entre os grupos funcionais mais relevantes para o carácter adoçante, efectuou-se ainda no decorrer deste trabalho, a optimização estrutural do (2'*S*,3'*R*)-ácido 2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)butanóico recorrendo a cálculos de DFT.

Abstract

Synthetic amino acids are a class of compounds with multiple applications, particularly in the development of new substances that might be use as sweeteners. Based on this assumption, the work developed and presented in this thesis had the the promotion of molecular design and synthesis of amino acid(s) derivative(s) of indole as central objective.

Therefore, this work was guided firstly to the synthesis of 3-vinyl-1*H*-indole, which underwent a hydroformylation reaction followed by Strecker reaction, allowing to synthesize the 2-amino-3-(1*H*-indole-3-yl)butanoic acid, **2.10**, in good yield.

Knowing that the phosphorus ligands play an important role in the activity and selectivity of vinyl-aromatic hydroformylation reactions, we resort to semi-empirical PM6 methods to perform the molecular design of two families of ligands, the *bis*-phosphineethers and *bis*-phosphiteethers. From these studies we obtained some structural information about the ligand's trend to form chelate or monodentate rhodium complexes, which allowed to withdraw conclusions about the selectivity obtained experimentally in hydroformylation reactions. The work continued with the synthesis of ligands 1,3-*bis*((1*R*,1'*R*)-2'-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl-2-yloxy)propane, **(*R,R*)-L_{1b}**, 1,4-*bis* ((1*R*,1'*R*)-2'-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl-2-yloxy)butane, **(*R,R*)-L_{1c}**, (Prop-1,3-diyl-*bis*(oxy))-(*bis*(1*R*,1'*R*)-1,1'-binaphthyl-2-yloxy)-*bis*benzo[d][1,3,2]-dioxophosphole, **(*R,R*)-L_{2a}** and (1*R*,1''*R*)-2',2'''-(2,2-dimethylpropane-diyl-1,3-*bis*(oxy))-1,1'-binaphthyl-yloxy-2-)-*bis*benzo[d][1,3,2]-dioxophosphole, **(*R,R*)-L_{2b}**, with overall yields of 33%, 41%, 43% and 15%, respectively. The rhodium complexes of these ligands were tested in hydroformylation reactions of 3-vinyl-1*H*-indole, and a high activity has been observed in all cases. However, as tested in the computations, we observed a significant effect of the ligand structure in the regioselectivity to obtain the branched

aldehyde. All of the ligands originated regioselective catalytic systems for the aldehyde branched above 99%, except the ligand **(*R,R*)-L_{2i}**, which formed a system with only 70% regioselectivity. After the selection of ligand that provided the best activity and selectivity in hydroformylation reactions (**(*R,R*)-L_{1b}**), we proceeded to the hydroformylation reaction in a larger scale (400mg of **2.10**) giving rise to 82% of 2-(1*H*-indole-3-yl)propanal after isolation. This aldehyde was subjected to Strecker reaction, obtaining its subsequent aminonitrile with 95% of yield. This was subjected to acidic hydrolysis and produced 2-amino-3-(1*H*-indole-3-yl)butanoic acid in 88% yield. It is worth to mention that either the amino acid or the intermediates were isolated and characterized, even if the consecutive reactions could be carried out without isolation of the intermediates.

Finally, to evaluate the use of the amino acid synthesized as potential sweeteners, were carried out semi-empirical molecular modeling calculations of the diastereoisomers *S,R* and *S,S* to determine the conformational stability of 2-amino-3-(1*H*-indole-3-yl)butanoic acid and obtain the distances between the functional groups and the relevant dihedral values of the energetically more stable conformers. Then, we analyzed the effect of the presence of the nitro group in position 6 of diastereoisomers 2'*S*, 3'*R* and 2'*S*,3'*S* for this amino acid, using the same type of calculations. These studies showed that the diastereoisomer *S,R* of the nitro derivative is likely to be sweeter than compound **2.10**. Hence, and to more accurately assess the distances between the functional groups, the structural optimization of (2'*S*, 3'*R*)-2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indole-3-yl)butanoic acid using DFT calculations was also performed in this work.

- Capítulo 1 -

Introdução

No século passado observou-se um grande aumento da população mundial, juntamente com um acréscimo do consumo de alimentos. Para compensar esta necessidade, foi necessário estabelecer estratégias que levassem ao aumento da quantidade e da qualidade dos alimentos. Assim, a indústria alimentar teve um papel fulcral na criação de novos compostos capazes de conservar, aromatizar e/ou adoçar os alimentos, proporcionando um aumento da quantidade e da qualidade dos mesmos. Estes compostos são conhecidos como aditivos, ou seja, substâncias não nutritivas que melhoram a aparência, a textura e/ou o tempo de armazenamento, podendo ser de origem natural ou sintética.¹

O design e síntese de novas moléculas com propriedades adoçantes e com baixa toxicidade é um tema com muita relevância na indústria alimentar. O objectivo central do tema de trabalho apresentado nesta dissertação é o design e a síntese de aminoácido(s) derivados do indol com potencialidades de adoçante.

1.1. Adoçantes e seus requisitos estruturais

Os adoçantes não calóricos, podem apresentar uma doçura 200 000 vezes superior à da sacarose, podendo esta propriedade ser muito importante para pessoas que sofrem da doença diabetes ou com problemas de obesidade.² Grande parte dos adoçantes são do tipo aminoácidos,³ mas podem também ser moléculas de outros tipos, tais como polihidroxiladas,⁴ oximas,⁵ e mesmo

nitroanilinas.⁶ Em estudos de relação estrutura-actividade antes efectuados foi proposto que a doçura destes compostos pode ter origem no grupo amino e no grupo hidroxilo, quando presentes a distâncias apropriadas.⁴

Para evitar problemas de toxicidade e serem apelativos ao consumo, os adoçantes devem ser incolores, inodoros em solução, estáveis, hidro-solúveis, não-tóxicos, de baixo custo, que não deixem sabor residual e não sejam metabolizados ou, então, produzam metabólitos não tóxicos.¹ A sua aplicação na indústria vai para além do seu uso como aditivos alimentares, podendo ser utilizados como excipientes, que são substâncias que completam a massa ou volume especificado nos medicamentos, podendo apresentar propriedades estabilizantes. Contudo, são farmacologicamente inactivas.⁷

Um factor que merece especial atenção é a existência de isómeros geométricos que poderão apresentar sabor diferente. O estudo do polimorfismo das moléculas é também importante, pois este é a habilidade de uma substância existir em duas ou mais formas cristalinas, que diferem na conformação e/ou no rearranjo das moléculas no estado sólido de cristal, sendo este factor considerado umas das principais mudanças observadas nos medicamentos.^{8,9,10} O polimorfismo afecta propriedades físicas que podem ser importantes como o ponto de fusão, a solubilidade e a capacidade de dissolução.^{8,11,12,13}

Existem actualmente no mercado vários compostos com carácter doce, nomeadamente, sacarina, aspartame, acesulfame e ciclamato,^{1,14} cujas estruturas estão apresentadas na Figura 1.1.

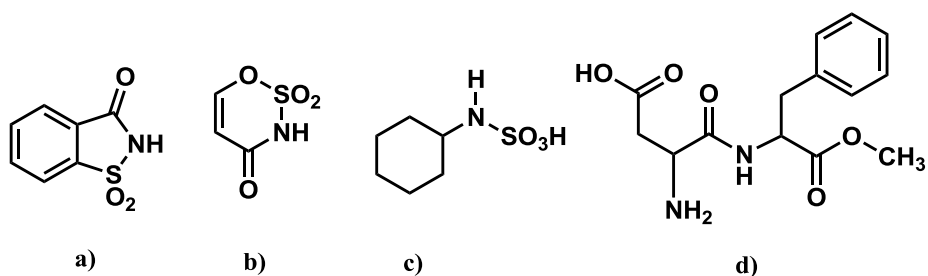


Figura 1.1 - Representação de alguns adoçantes comercializados (a) sacarina, b) acesulfame-K, c) ciclamato e d) aspartame).

Da observação estrutural dos adoçantes apresentados na Figura 1.1 pode constatar-se a sua grande variabilidade funcional e estrutural. Todos apresentam doçura, embora a sua intensidade varie. Pode, pois, constatar-se que, de entre outros tipos de compostos, os aminoácidos são potenciais adoçantes devido à presença de um grupo amina e de um grupo ácido que lhes permite estabelecer interações com o local receptor presente na língua do ser humano.¹⁵

1.2. Correlação Actividade – Estrutura dos Adoçantes

Ao longo dos anos existiu uma crescente necessidade de saber de que forma os adoçantes se ligavam ao receptor no organismo e que grupos devem existir na estrutura para um composto ser doce, ou seja, conhecer a relação entre as propriedades físico-químicas e o sabor doce apresentado. Assim, iniciaram-se numerosos estudos e, tal como referido anteriormente, num desses estudos Sternberg concluiu que em aminoácidos, oximas e nitroanilinas, o grupo hidroxilo e o grupo amina são responsáveis pela doçura.^{4,16}

Várias teorias surgiram incidindo na relação de estrutura-actividade de adoçantes, dos quais se destacaram o teorema AH-B,¹⁷ o teorema tripartido,¹⁸ o Modelo QSAR^{19,20,21} (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) e a teoria da ligação múltipla.^{4,22} Nesta dissertação existe um especial destaque para o

Teorema AH-B e a teoria da ligação múltipla que foi desenvolvida por Tinti e Nofre, da qual resultou a síntese de um adoçante com elevada potência de adoçante.

1.2.1. Teorema AH--B

A teoria AH-B que atingiu elevada repercussão foi desenvolvida por Shallenberger e Acree^{17,23} e posteriormente aprofundada por Kier.^{18,24} Considera que para uma molécula ter carácter doce deve conter na sua estrutura grupos funcionais com átomos electronegativos A e B distanciados entre si de 2,5 Å a 4 Å, Figura 1.2.

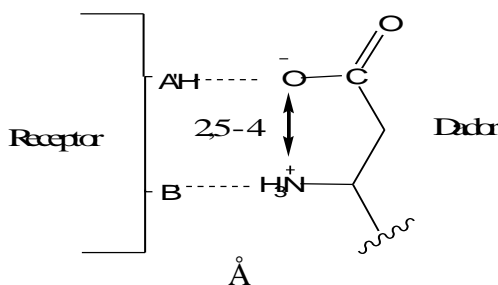


Figura 1.2 - Representação esquemática da interacção do sítio receptor (A'H--B') e o sítio do dador (AH--B).

Na Figura 1.2 o átomo A encontra-se ligado covalentemente ao átomo de hidrogénio, H. A manifestação do sabor doce depende do encaixe destes grupos funcionais (AH--B) no sítio receptor das papilas da língua (A'H--B'), formando-se, assim, duas pontes de hidrogénio.^{1,14,15,16,17} A ligação de hidrogénio é característica dos adoçantes e característica complementar na criação de sabor no sítio receptor, após a formação de um pequeno complexo, motivado pela interacção electrostática, que resulta na geração de um sinal que é transmitido ao sistema nervoso no cérebro.^{4,25} Kier propôs posteriormente a existência de uma terceira ligação (Modelo Tripartido), que está relacionada com a região

hidrofóbica do adoçante com o sítio receptor.^{1,4,17} Esta consideração explicaria a elevada doçura de alguns compostos, como as nitroanilinas, uma vez que o modelo apresentado por Shallenberger e Acree não se aplica a estes casos.¹ O modelo tripartido assume que o mesmo receptor distingue o sabor doce do sabor amargo, através da combinação de três unidades, AH--X e AH--X--B.

1.2.2. QSAR

Modelos quimiométricos quantitativos de estrutura-actividade (QSAR)^{19,20,21} foram também aplicados a adoçantes, relacionando moléculas com doçura com o sabor gerado no sítio receptor e correlaciona o potencial adoçante das moléculas com vários parâmetros físico-químicos. Esta metodologia é também utilizada frequentemente no desenho de medicamentos.⁴

A partir de dados gerados em determinações do local da terceira ligação e a partir de estudos QSAR, sabe-se que comprimentos, larguras e volumes de cadeias laterais desempenham um papel importante no gosto doce na recepção química.

1.2.3. Teoria da ligação múltipla (*multipoint attachment theory*)

Dos estudos de modelação propostos por Tinti e Nofre,²⁶ que analisavam o envolvimento de um maior número de locais de reconhecimento, foi possível desenvolver um novo adoçante hiperpotente, o ácido sucronónico, tendo em conta o relacionamento estrutura-actividade. A hipótese de trabalho em que os autores se basearam considerava que todos os adoçantes podem ser reconhecidos por um único tipo de receptor de sabor doce e, portanto, que esse receptor deve conter todos os locais de reconhecimento para identificar todos os tipos de adoçantes. Estes dois autores criaram uma molécula híbrida cerca de 200000 vezes mais doce que a sacarose. Van der Heijden²⁷ conclui, a partir da

modelação molecular, que a posição de alguns grupos hidrofóbicos também é muito relevante para conseguir uma elevada potência de doçura.⁴ Tinti e Nofre²⁸ desenvolveram então um modelo receptor com 8 locais de reconhecimento: **AH**, **B**, **G**, **D**, **Y**, **XH**, **E₁** e **E₂**, como se pode observar na Figura 1.3.

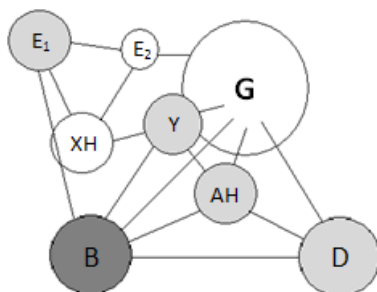


Figura 1.3 - Arranjo espacial dos 8 locais de reconhecimento dos adoçantes proposto por Tinti e Nofre.

onde o **AH** é um grupo dador da ligação de hidrogénio (como **NH** ou **OH**) e o **B** é um grupo aniónico (como grupos **CO₂**, **SO₃**, **CN₄⁻**). A letra **G** representa um grupo hidrofóbico como grupos alquilo, cicloalquilo ou arilo, e a letra **D** corresponde a um ligando aceitador de hidrogénio (como **CN**, **NO₂**, **Br** ou **Cl**), mas onde o efeito hidrofóbico e/ou estéreo estão ambos envolvidos. O **Y** é um ligando aceitador da ligação de hidrogénio (como **CO**, **SO**, **CN** ou halogéneos), **XH** é um grupo dador da ligação de hidrogénio (como **NH** ou **OH**) e **E₁** e **E₂** são dois locais que cooperam muitas vezes, que são ligandos aceitadores de ligações de hidrogénio (como **CO**, **SO**, **OH** em ligação de hidrogénio intramolecular ou halogéneos).⁴

Este modelo tem influenciado muito o design de novas moléculas que se pretende que tenham um carácter doce. Novos adoçantes são modelados de maneira a terem estruturas moleculares que coincidam o mais possível com o modelo de Tinti e Nofre.

De modo a poder estudar com rigor a relação entre as propriedades adoçantes e as geometrias moleculares que lhes dão origem, a modelação molecular apresenta-se como um método especialmente adequado. Com a sua ajuda, é também possível determinar qual será a forma estrutural/isómero de um dado composto para que este possa apresentar elevadas potencialidades para aplicação como adoçante. Este tema foi também objecto do trabalho descrito nesta dissertação.

1.3. Modelação molecular

O desenvolvimento progressivo de métodos computacionais tem levado à sua crescente utilização no estudo e design de compostos bio-activos e na interpretação de resultados experimentais. A modelação molecular surge no sentido de ajuda na interpretação de resultados provenientes de experiências no laboratório, mas também servem de previsão desses mesmos resultados. Para que estas interacções ou reacções ocorram é necessário existir complementaridade estrutural entre a molécula dadora e o receptor, pois é através desta complementaridade que podem-se estabelecer interacções do tipo dipolo-dipolo, ião-ião, ligações de hidrogénio e forças de dispersão que contribuem para a energia de interacção entre o dador e o receptor.

Vários grupos funcionais podem ser introduzidos em determinadas moléculas para lhes conferir doçura. A doçura de uma molécula varia, então, com o tipo, a quantidade e a localização dos grupos funcionais presentes e, também, com as distâncias que eles se encontram uns dos outros, para além da complementaridade com a macromolécula receptora, uma vez que existem diferenças energéticas entre o tipo de interacções,²⁹ mesmo em moléculas enantioméricas, cuja diferença é a orientação espacial, sendo este facto referido como reconhecimento quiral,³⁰ selectividade quiral³¹ ou interacção quiral³². A

modificação destes parâmetros faz variar, igualmente, a estabilidade da molécula. Para calcular as distâncias entre os átomos electronegativos presentes na molécula recorre-se à modelação molecular que, para além de outros resultados, nos permite efectuar este tipo de determinações e verificar como a estabilidade da molécula varia com a introdução de outros grupos funcionais.

O presente trabalho incide no estudo de aminoácidos derivados do indol, como possíveis adoçantes. Estes compostos partilham propriedades físico-químicas e de estrutura electrónica com os aminoácidos em geral. Uma das mais importantes é a tendência de formar zwitteriões em meios polares.³² Contando com grupos ácidos e alcalinos na mesma molécula, em meios de polaridade elevada (em solução aquosa ou fases cristalinas/sólidas), dá-se a transferência espontânea de protão do grupo ácido (COOH) para o grupo alcalino (NH₂), resultando num zwitterião caracterizado pelos grupos funcionais amónio (NH₃⁺) e carboxilato (COO⁻).³³

Em fase gasosa a estrutura neutra é bastante mais estável que o zwitterião. Desta forma, a simulação computacional de moléculas isoladas de aminoácidos conduz, como seria de esperar, à forma neutra. A modelação molecular de zwitteriões como os aminoácidos implica, deste modo, a simulação do solvente polar ou do entorno cristalino. Isto pode ser conseguido pela simulação explícita de clusters^{34,35} de moléculas ou da imposição de condições periódicas de fronteira. Outra alternativa de menor custo computacional é a introdução da molécula a simular numa cavidade aberta num meio dieléctrico contínuo, que simula o solvente ou o entorno cristalino de forma implícita.³⁵

Os métodos de química computacional recorrem a uma de duas aproximações: a clássica, que envolve os métodos de mecânica molecular e de dinâmica molecular, e a aproximação quântica.

Os métodos de cálculo computacional quânticos resolvem a equação de Schrödinger (Equação 1.1), que é uma equação diferencial, cuja resolução compreende o cálculo de um número elevado de integrais.

$$H\Psi = E\Psi \tag{1.1}$$

Nesta equação, o H é o hamiltoniano, Ψ é a função de onda e E é a energia. É de salientar que esta equação apenas tem soluções exactas para o átomo de hidrogénio, permitindo através da sua resolução calcular a energia entre outras propriedades moleculares. Neste sentido, para sistemas polieletrónicos, somente se conseguem obter soluções aproximadas. A natureza e a extensão das aproximações envolvidas distinguem os cálculos de Orbitais Moleculares em métodos *ab initio*^{36,37}, DFT³⁸ e semiempíricos^{36,39}. Na presença de várias opções, a sua escolha depende das propriedades que se pretendem analisar, da precisão solicitada e da capacidade computacional disponível para a realização dos cálculos.

Contando que estamos na presença de moléculas com um número considerável de átomos, o ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico, o seu derivado com o grupo nitro na posição 6 do grupo indol e ligandos bidentados de fósforo, a utilização de cálculos semiempíricos revela-se necessária, pois apresentam um custo computacional reduzido quando comparado a cálculos empíricos ou *ab initio*.

1.3.1. Métodos Semiempíricos

Se recorrermos a cálculos com métodos *ab initio*, o número de integrais aumenta aproximadamente com a quarta potência do número de funções de base, chegando a alguns milhões, até para moléculas pequenas. Contudo, nos métodos semiempíricos exclui-se o cálculo de um elevado número de integrais, como por exemplo os electrões de valência, que já estão parametrizados experimentalmente ou por cálculos *ab initio*, desta forma o cálculo dos integrais incide sobre os electrões de valência, minimizando-se, assim, o tempo gasto nos

cálculos e reduzindo-se a memória necessária, sendo a base de funções utilizada muito pequena comparativamente com métodos *ab initio* ou DFT.³⁸

Os métodos semiempíricos AM1^{40,41} (*Austin Model 1*) e PM3⁴¹ (*Parametric Method 3*) foram os mais utilizados, muito semelhantes nas aproximações que experimentam, mas diferentes nas suas parametrizações. Recentemente desenvolveu-se o método semiempírico PM6⁴² (*Parametric Method 6*), que apresenta algumas melhorias relativamente aos métodos anteriores, ostentando parâmetros para 70 elementos da tabela periódica, incluindo metais de transição. Contudo, o facto de os métodos semiempíricos excluïrem o cálculo de alguns integrais e utilizarem uma base de funções pré estabelecida e de menores dimensões quando comparada a de outros métodos e conter, ainda, parametrizações experimentais procedentes de estruturas de raio-X, pode criar a imposição de uma dada geometria em determinados átomos de uma dada molécula, o que leva a que possa existir uma geometria com energia mais favorável do que a geometria obtida no cálculo.

O uso deste método em detrimento de outros de maior rigor deve-se ao seu baixo custo computacional. Desta forma, pode-se utilizar um método semiempírico para simular um número de conformações possíveis de uma molécula, seguido de um cálculo computacional dos confórmeros das moléculas mais estáveis a um nível de teoria mais elevado.

1.3.2. Teoria Funcional da Densidade (DFT)

Efectuou-se uma análise populacional conformacional, sendo obtidas a energia e a geometria dos diastereoisómeros das moléculas. A forma que se determinou possuir maior população foi seleccionada para um cálculo a um nível de teoria computacionalmente mais dispendioso. Para este efeito utilizou-se o método DFT³⁸ (*Density Functional Theory*), de forma a obter as distâncias

entre os grupos funcionais e as energias com maior rigor, sendo utilizado para esse propósito o programa Gamess.⁴³

Os métodos de cálculo DFT, em vez de descreverem as orbitais moleculares através de funções de onda (como no caso dos métodos semiempíricos ou *ab initio*), recorrem a funcionais de densidade electrónica.⁴⁴

A complexidade matemática da função de onda (que é dependente das três coordenadas espaciais e do *spin* do electrão) leva a que haja a tentativa de a simplificar, através do uso de um observável físico para a determinação da forma do operador hamiltoniano. O uso de um observável simplifica a equação de Schrödinger, pois apenas depende das posições e das cargas dos núcleos e do número total de electrões. Desta forma, a função de densidade electrónica $\rho(\vec{r})$, é aquela que melhor se apresenta para este propósito, uma vez que as posições do núcleo correspondem a máximos e que, integrada por todo o espaço, determina o número total de electrões.⁴⁵

A separação das componentes da energia, cinética e potencial, permitem ser definidas como funções de densidade electrónica. No caso da energia potencial os electrões interactuam entre si e com um potencial externo.⁴⁴ No entanto, a energia cinética apresenta maiores dificuldades em ser definida. Para resolução dos problemas de aplicação do método DFT em sistemas moleculares de interesse químico, Hohenberg e Kohn provaram em 1964 o teorema da existência e o teorema varacional da DFT.⁴⁶

O teorema da existência estabelece que a energia do sistema pode ser determinada pela sua densidade electrónica, demonstrando que esta função determina o potencial externo e, portanto, o operador hamiltoniano. Este teorema é provado através da demonstração que dois hamiltonianos diferentes não podem corresponder à mesma função de densidade electrónica, estabelecendo, desta forma, que a energia é um funcional da densidade electrónica.⁴⁴ Contudo, apesar desta formulação, fica em aberto a questão de como conhecer a função electrónica. Neste sentido o segundo teorema, teorema

de Hohenberg, resolve essa questão. Este teorema também é conhecido por teorema variacional da DFT e estabelece que o funcional da densidade electrónica obedece a um princípio variacional. Desta forma, dispondo de várias funções de densidade electrónica é possível determinar o hamiltoniano que lhes corresponde (pelo teorema da existência), e utilizar este operador para calcular a energia pela equação de Schrödinger. As funções de densidade electrónica mais correctas são as que conduzem a menores valores de energia.

Para finalizar, e demonstrar que existe vantagem do uso do funcional da densidade electrónica em vez de funções de onda para descrever as Orbitais Moleculares, Kohn e Sham estabeleceram o método do campo autocoerente, uma vez que o cálculo por métodos DFT exigia o cálculo da energia pela equação de Schrödinger usando a função de onda para avaliar as melhores funções de densidade electrónicas candidatas a descrever o sistema. O método do campo autocoerente de Kohn-Sham⁴⁷ (KS-SCF, *Kohn-Sham self consistent field*) assume como ponto de partida um hamiltoniano que descreve um sistema hipotético onde não existe interacção electrónica, de forma a calcular o termo do hamiltoniano correspondente ao potencial de repulsão interelectrónica. Assim, se existir um sistema real com interacção electrónica com a mesma função de densidade electrónica que o sistema sem interacção, então este sistema também terá (teorema da existência) o mesmo potencial externo e o mesmo operador hamiltoniano.

O método DFT³⁸ é eficaz na previsão das energias quando utilizado o funcional híbrido B3LYP,⁴⁸ uma vez que permite a obtenção de funções quadradas restritas e não restritas, sendo por vezes superior a métodos pós HF⁴⁹, como MP2⁵⁰, a um custo mais reduzido. Este é um funcional híbrido, apresenta uma parcela de energia de troca DFT pura, funcional de troca de Becker, e outra HF, funcional de troca de Slater, além de possuir o funcional de correlação de Lee, Yang e Parr.⁴⁸ A utilização do método DFT implica a escolha de uma base de funções⁵¹, sendo, de um modo geral, a previsão das orbitais

moleculares melhor quanto maior a base de funções. Contudo, tal facto implica um custo computacional maior. Recorreu-se à base de funções 6-31G(d)⁵² para a realização dos cálculos em DFT. Neste tipo de metodologia a simulação do solvente é realizada pelo modelo PCM^{53,54} (*Polarizable Continuum Model*), que é um método comumente usado em química computacional para modelar os efeitos de solvatação. Se necessitássemos de considerar cada molécula de solvente como uma molécula independente, o custo computacional de modelação de uma reacção química mediado por um solvente seria exageradamente alto. O PCM permite a modelação do solvente como um contínuo polarizável, e não como moléculas individuais, o que torna viável o cálculo.

1.3.3. Modelo do Contínuo Polarizável (PCM)

O PCM^{53,54} inicialmente desenvolvido por Tomasi e seus colaboradores, pode ser utilizado tanto em cálculos semiempíricos como em cálculos *ab initio* e DFT. Tal modelo propõe tratar o soluto com métodos quânticos, enquanto o solvente é descrito como um contínuo dieléctrico. Nesta formulação, o soluto é imerso neste contínuo através de uma cavidade nele aberta, construída pela interligação de esferas centradas em átomos ou grupos de átomos seleccionados do soluto.

Na interacção soluto-solvente existe predominância das forças electrostáticas em detrimento das forças intermoleculares de dispersão e repulsão de troca existentes. O PCM é um método de reacção autoconistente que descreve o soluto em fase gasosa no nível mecânico-quântico pelo hamiltoniano H^0 , sendo os efeitos do solvente simulados por um operador de perturbação V/r . É classificado como um modelo de hamiltoniano efectivo. Neste modelo, a equação de Schrödinger pode escrever-se como:

$$(H^0 + V_r)\Psi = E\Psi \quad (1.2)$$

O dieléctrico, que será utilizado para descrever o solvente como um contínuo, tem uma permissividade constante e assume um dos dois valores:

$$\begin{aligned} \epsilon(\mathbf{r}) &= 1 & \mathbf{r} \in V_{\text{in}} \\ \epsilon(\mathbf{r}) &= \epsilon & \mathbf{r} \in V_{\text{out}} \end{aligned}$$

V_{in} e V_{out} são os volumes dentro e fora da cavidade, e V_{out} estende-se ao infinito em concordância com a definição do contínuo.

Desta forma, o modelo PCM representa a cavidade molecular por esferas sobrepostas, uma para cada átomo, cujo raio depende da natureza do átomo. Para a obtenção do potencial electrostático gerado pelo dieléctrico, é utilizado o método das Cargas Superficiais Aparentes (ASC)⁵⁵ distribuídas na superfície da cavidade. A densidade electrónica é determinada por cálculos de estrutura electrónica *ab initio*, para que a polarização do soluto seja incluída.

$$V_r = \int_S \frac{\sigma(s)}{|\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}|} dS \quad (1.3)$$

A distribuição da carga $\sigma(\mathbf{r})$ é induzida pela polarização do contínuo pela carga do soluto $\varrho(\mathbf{r})$. Esta distribuição gera o potencial de campo de reacção (SCRF), que será incluído na equação de Schrödinger pelo operador de perturbação V_r . Essa distribuição de carga é integrada em toda a superfície, e $|\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}|$ é a distância entre o local da carga e o centro de cada átomo.

$$V_t(\mathbf{r}) = V_\varrho(\mathbf{r}) + V_o(\mathbf{r}) \quad (1.4)$$

V_t é o potencial electrostático total, incluindo a distribuição potencial do solvente V_o e do soluto V_ϱ .

Neste modelo a energia do sistema, o valor próprio do operador hamiltoniano que contém o potencial de interacção soluto-solvente, corresponde à energia livre, e se denomina energia livre de solvatação (G_{sol}).⁵⁵ Esta grandeza decompõe-se em várias componentes:

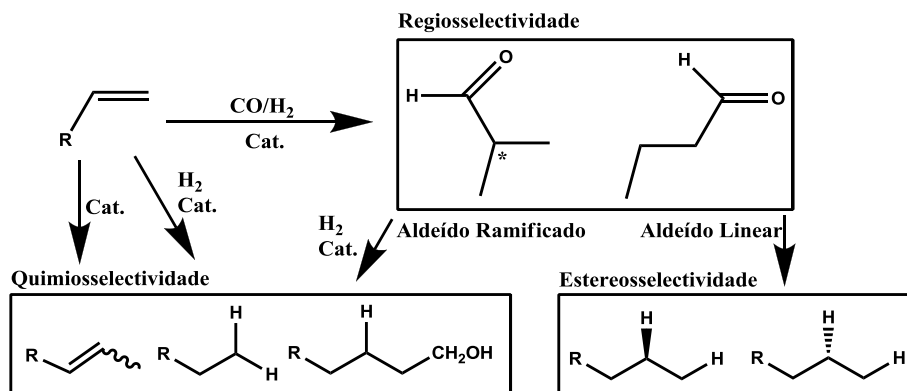
$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta G_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{VDW}} \quad (1.5)$$

onde G_{elec} , G_{cav} , G_{VDW} são, respectivamente, as parcelas electrostática, de cavitação e de Van der Waals da energia livre de solvatação.

1.4. Hidroformilação na síntese de aldeídos aromáticos

Para atingir o objectivo deste trabalho é importante desenvolver métodos de síntese de aldeídos com estruturas diversificadas para posterior preparação de aminoácidos artificiais. De entre os diferentes métodos de síntese de aldeídos destaca-se a hidroformilação catalítica, por ser aquele que apresenta uma total economia atómica. Esta reacção foi descoberta acidentalmente em 1938 por Roelen, da qual obteve aldeídos lineares.^{56,57}

A hidroformilação é uma reacção na qual se adiciona à olefina um molécula de monóxido de carbono e outra de hidrogénio molecular na presença de um catalisador, a uma dada pressão e temperatura,⁵⁸ **Esquema 1.1.**



Esquema 1.1

A hidroformilação pode dar origem a produtos secundários como o substrato hidrogenado, polímeros e hidrogenação do aldeído. Assim, surge o conceito de quimiosselectividade que é percentagem da quantidade total aldeídos relativamente à quantidade de todos os produtos de reacção, enquanto a regioselectividade é a percentagem de um aldeído sobre a soma de todos os aldeídos.

A aplicação da catálise assimétrica à hidroformilação de vinil-aromáticos foi desenvolvida mais tarde com o desenvolvimento de novos ligandos quirais, na maioria derivados de fósforo, para a resolução de problemas de selectividade deste tipo de reacção.⁵⁹ O substrato é um factor importante na regioselectividade da reacção, sendo favorável a obtenção de aldeídos ramificados para olfinas arílicas, devido à estabilização do intermediário ródio-alquilo ramificado, por parte do grupo aromático.⁶⁰ De entre os inúmeros ligandos destacam-se os trabalhos de Devon e os seus colaboradores,⁶¹ com a BISBI e de Breit e Seiche^{62,63} com a Xantphos, que na hidroformilação do estireno conseguiram obter regioselectividades superiores a 90 % para aldeídos lineares.

Atendendo ao nosso interesse em obter novos aminoácidos enantiomericamente puros foi também tema deste trabalho o desenvolvimento da síntese de novos difosfinas quirais e sua avaliação em processos selectivos de hidroformilação catalítica.

Como referido anteriormente, a hidroformilação assimétrica é importante para a síntese de aldeídos quirais que são bastante utilizados como precursores na produção de drogas farmacêuticas. De forma a modelar a selectividade desta reacção o complexo catalítico formado pelo metal de transição e o ligando tem especial relevância, sendo também um dos objectivos deste trabalho desenvolver métodos de síntese deste tipo de ligandos. Os ligandos são, então, importantes na modelação da selectividade desta reacção e ligandos de fósforo bidentados apresentam um elevado potencial para o aumento da regioselectividade na hidroformilação assimétrica. Este facto deve-se à importância do parâmetro *bite angle*, definido por Casey e seus colaboradores,⁶⁴ de ligandos de fósforo bidentados, que pode ser determinado por modelação computacional de forma a seleccionar os ligandos mais adequados para as propriedades desejadas. O *bite angle* é definido como o ângulo de quelatação preferencial determinado apenas pela “espinha dorsal” do ligando, ou seja é o ângulo de quelatação dos átomos de fósforo das difosfinas ao metal (P–M–P), como se pode observar na Figura 1.4.

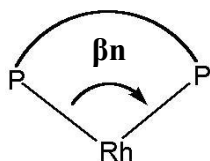


Figura 1.4 – Representação esquemática do *bite angle*, representado por βn .

Os átomos de fósforo das difosfinas podem estar coordenados ao metal de transição, aquando o complexo encontra-se na forma de pirâmide trigonal, na configuração *trans* ou *cis*, como se pode observar na Figura 1.5. A predisposição

dos ligandos para um destes tipos de coordenação deve-se às interações estéreas e electrónicas.^{65,66}

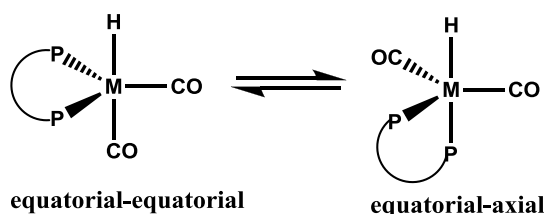


Figura 1.5 – Modos de coordenação de ligandos bidentados de fósforo em complexos metálicos na geometria bipiramidal trigonal.

Na literatura podem encontrar-se várias referências a ligandos com um *bite angle* de cerca de 90° como é o caso do ligando difeniolfosfino etano, dppe, cuja estrutura está apresentada na Figura 1.6, **a**. Estes formam preferencialmente espécies catalíticas axial-equatorial, tornando a actividade do metal menos dificultada, porque o impedimento estéreo à volta do metal é menor, o que permite a coordenação do metal ao carbono primário ou secundário da olefina com a formação concomitante do aldeído linear ou ramificado, existindo, assim, uma baixa regioselectividade.

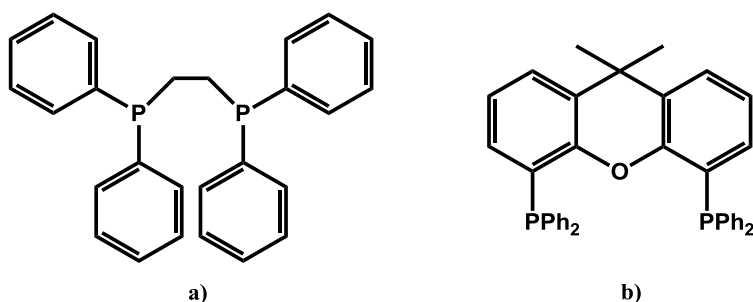


Figura 1.6 – Exemplos de ligandos de fósforo bidentados **a)** dppe, **b)** xantphos.

Por outro lado, ligandos bidentados com um *bite angle* cerca dos 120° , como é exemplo o Xantphos (estrutura representada na Figura 1.6, **b**), formam

preferencialmente complexos *bis*-equatoriais, permitindo a formação preferencial do complexo alquilo- σ terminal favorecendo a formação do aldeído linear, como elevada regioselectividade,^{67,68} tal como a BISBI, como se pode verificar na **Tabela 1.1**. Tal facto acontece porque ligandos bidentados que formam espécies equatorial-equatorial exibem elevado impedimento estéreo à volta do metal.

Tabela 1.1 – Difosfinas comuns e os seus *bite angle*, β_n .

Difosfinas	dppm	dppe	BINAP	BISBI	dppf	DPEphos	Xantphos
β_n	73°	86°	93°	122°	99°	104°	108°

Para além da melhoria da regioselectividade na reacção de hidroformilação, através da introdução no ródio de ligando de fósforo bidentado, estes também são responsáveis pelo progresso em desenvolvimento para a catálise assimétrica, sendo a grande descoberta nesta área, o ligando BINAPHOS⁶⁹ que apresenta 98 % de regioselectividade para o aldeído ramificado e 94 % de excesso enantiomérico, na hidroformilação do estireno usando o catalisador de ródio, cuja representação estrutural encontra-se representada na Figura 1.7.

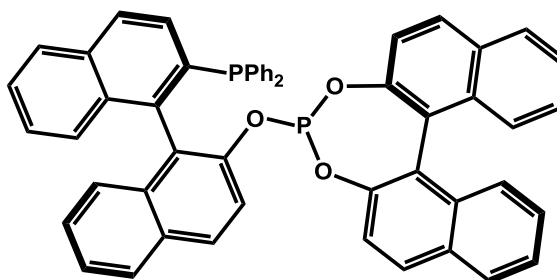


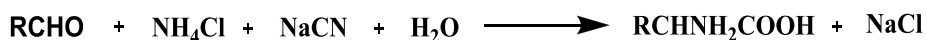
Figura 1.7 - Estrutura do ligando BINAPHOS.

Outros ligandos quirais que apresentam uma excelente conversão da olefina e regioselectividade são as difosfinas (R,R)-2,3-*bis*(diphenylphosphine)butane (*chiraphos*), e (S,S)-2,4-*bis*(diphenylphosphine)pentane (bdpp), com um *bite angle* próximo de 90°, pois ambas apresentam uma conversão superior a 99 % e regioselectividade para o aldeído ramificado superior a 96 %.⁷⁰

Desta forma, mediante a modelação molecular apropriada da estrutura da difosfina é possível otimizar a estabilidade do catalisador no meio reaccional, aumentar a velocidade e, na maioria dos casos, controlar a selectividade do processo. Um caso particular, e talvez dos mais relevantes, centra-se na utilização de difosfinas ou difosfitos quirais que permitem a obtenção de produtos opticamente enriquecidos a partir de substratos pró-quirais.

1.5. Strecker na síntese de aminoácidos.

Como referimos anteriormente, existem descritos na literatura^{1,14} alguns aminoácidos com as interacções apropriadas com o receptor dos organismos vivos, que lhes conferem elevadas potencialidades como adoçantes. Na literatura encontram-se, também, vários métodos de síntese de α -aminoácidos, nomeadamente a partir de haletos de acilo⁷¹, a partir de ácidos azido⁷² e, talvez, um dos métodos mais utilizados baseia-se na reacção de Strecker⁷³ aplicada a aldeídos, cuja reacção encontra-se representada no **Esquema 1.2**.



Esquema 1.2

Baseado neste conhecimento da literatura, é pois objectivo do estudo apresentado nesta dissertação otimizar e sintetizar novos ligandos de fósforo para formar catalisadores de ródio de reacções de hidroformilação activos e selectivos para preparar aldeídos derivados do vinil-indol que, *via* reacção de Strecker, permitam sintetizar o(s) aminoácido(s) para desenvolvimento de potencias adoçantes.

1.6. Bibliografia

- ¹ Fatibello-Filho, Orlando; Viera, Iolanda; Gouveia, Sandro; Calafatti, Silvana, *Química Nova*, 248, **1996**.
- ² Paiva, Ellen Simone, *Food Ingredients Brazil*, 5, 19, **2008**.
- ³ Shallenberger, R. S.; Acree, T. E.; Lee, C. Y., *Nature*, Vol. 221, 555, **1969**.
- ⁴ Van der Heijden, Arnold, *Pure & Appl. Chem.*, 667, **1997**.
- ⁵ Shallenberger, R. S., *Taste Chemistry; Blackie Academic & Professional*, London, **1993**.
- ⁶ Shallenberger, R. S.; Acree, T. E., Molecular theory of sweet taste, *Nature*, Vol. 216, 480, **1967**.
- ⁷ <http://www.apifarma.pt/default.aspx?parentid=27>
- ⁸ Offerdahl, Thomas; Salsbury, Jonathon; Dong, Zedong; Grant, David J.W.; Schroeder, S. A.; Prakash, I.; Gorman, E. M.; Barich, D. H.; Munson, E. J., *J. Pharm. Sci.*, 2591, **2005**.
- ⁹ Wells, James I., *Pharmaceutical Preformulation: the Physicochemical Properties of Drug Substances*, Ellis Horwood Limited, **1988**.
- ¹⁰ Padden, Brian E.; Padden, Brian E., Zell, Mark T.; Dong, Zedong; Schroeder, Stephen A.; Grant, David J. W., Munson, Eric J., *Anal. Chem.*, 3325, 1999.
- ¹¹ Leung, Suzanne; Padden, Brian E.; Munson, Eric J., Grant, David J. W., *J. Pharm. Sci.*, 501, **1998**.
- ¹² Brown, M. E., *Introduction to Thermal Analysis – Techniques and Applications*, Chapman and Hall, New York, **1988**.
- ¹³ Dong, Zedong; Padden, Brian E.; Salsbury, Jonathon S.; Schroeder, Steve A.; Prakash, Indra; Grant, David J. W., *Pharmaceut. Res.*, 330-336, **2002**.
- ¹⁴ Nofre, Claude; Tinti, Jean M., *Food Chem.*, 245, **2000**.
- ¹⁵ Li, Xiaodong; Staszewski, Lena; Xu, Hong; Durick, Kyle; Zoller, Mark; Adler, Elliot, *PNAS*, 99, 4692, **2002**.
- ¹⁶ Stenberg, W., *Arch. Anat. Physiol.*, 451, **1898**.

-
- ¹⁷ Shallenberger, R. S.; Acree, T. E., *Nature*, 216, 480, **1967**.
- ¹⁸ Kier, L. B., *J. Pharm. Sci.*, 61, 1394, **1972**.
- ¹⁹ Van der Heijden, A., *In Flavou Science. Sensible Principles and Techniques*, American Chemical Society, Washington, DC, p. 67, **1993**.
- ²⁰ Van der Heijden, A.; “Historical overview on structure-activity relationships among sweeteners”, *Pure & Appl. Chem.*, (69), 667-674, **1997**.
- ²¹ Barker, J.S.; Hattotuwagama, C.K.; Drew, M.G.B.; “Computational studies of sweet-tasting molecules”, *Pure & Appl. Chem.*, (74), 1207–1217, **2002**.
- ²² Hayes, J. E., *Chem. Percept.*, 48, **2008**.
- ²³ Shallenberger, R. S.; Acree, T.E.; Lee, C.Y., *Nature*, 221, 555, **1967**.
- ²⁴ Kier, L. B., *J. Pharm. Sci.*, 63, 1722, **1974**.
- ²⁵ Van der Heijden, Arnold, *J. Amer. Chem. Sci*, 67, **1993**.
- ²⁶ Tinti, J. M. and Nofre, C., *In Sweeteners. Discovery, Molecular design, and Chemoreception*. ACS Symposium Series 450, Washington, DC, p.206, **1991**.
- ²⁷ Van der Heijden, *In Sweet-taste Chemoreception*, Elsevier Applied Science, London, p. 103, **1993**.
- ²⁸ Tinti, J. M. and Nofre. C., *Sweet-taste Reception*. Elsevier Applied Science, London, p.205, **1993**.
- ²⁹ Castronuovo, Giuseppina; Elia, V.; Postiglione, C.; Velleca, F., *Thermochim. Acta*, 339, 11, **1999**.
- ³⁰ Andini, S.; Castronuovo, G.; Elia, V.; Velleca, F., *J. Solution Chem.*, 24, 485, **1995**.
- ³¹ Blackburn, G.M.; Lilley, T. H.; Milburn, P. J., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 299, **1985**.
- ³² Jensen, J. H; Gordon, M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 8159, **1995**.
- ³³ Wyttenbach, Thomas; Witt, M.; Bowers, M.T., *J. Amer. Chem. Sci.*, 3458, **2000**.
- ³⁴ Borges, Edilson; Takahata, Yuji, *Quim. Nova*, 1061, **2002**.
- ³⁵ Cappelli, Chiara; Silva, C.O.; Tomasi, J., *J. Mol. Struct.*, 191, **2001**.

-
- ³⁶ Stack, Keren *et al.*, *Appita J., Rev.*, 203, **2007**.
- ³⁷ Guest, Martyn; Guest M.F.; Bush, I.J.; van Dam, H.J.J.; Sherwood, P.; Thomas, J.M.H.; van Lenthe, J.H., *Mol. Phys.*, 719, **2005**.
- ³⁸ Gross, E.K.U., Dreizler Plenum, R. M., *Density Functional Theory, the modern treatment of electron correlations*, Plenum, New York, 367, **1993**.
- ³⁹ Marsh, F.J.; Gordon, M.S., *J. Mol. Struct.*, 31, 345, **1976**.
- ⁴⁰ Dewar, Michael; Zuebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P., *J. Amer. Chem. Sci.*, 3902, **1985**.
- ⁴¹ Stewart, James, *J. Mol. Model.*, 155, **2004**.
- ⁴² Stewart, James, *J. Mol. Model.*, 1173, **2007**.
- ⁴³ <http://www.msg.chem.iastate.edu/gamess/index.html>
- ⁴⁴ Cramer, C. J., *Essentials of computational chemistry: theories and models*, Longman, Harlow, **1996**.
- ⁴⁵ Dirac, P. A. M., *PCPS-P Camb. Philol. S.*, 376, **1930**.
- ⁴⁶ Hohenberg, P.; Khon, W., *Phys. Rev. B*, 864, **1964**.
- ⁴⁷ Khon, W.; Sham, L. J., *Phys. Rev. A*, 1113, **1965**.
- ⁴⁸ Becke, A. D., *J. Chem. Phys.* 98, 1372, **1993**.
- ⁴⁹ Podolyan, Y.; Gorb, L.; Leszczynski, J., *J. Phys. Chem. A*, 104, 7346, **2000**.
- ⁵⁰ Møller, C.; Plesset, M. S., *Phys. Rev.*, 46, 618, **1934**.
- ⁵¹ Francl, M.M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A., *J. Chem. Phys.*, 77, 3654, **1982**.
- ⁵² Davidson, E.R., *Chem. Phys. Lett.*, 260, 514, **1996**
- ⁵³ Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappelli, C.; Corni, S., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 4, 5697, **2002**.
- ⁵⁴ Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.*, 107, 3210, **1997**.
- ⁵⁵ Tomasi, J.; Mennucci B.; Cammi, R., *Chem. Rev.*, 105, 2999, **2005**.
- ⁵⁶ Lenarda, M.; Storaro, L.; Ganzerla, R., *J. Mol. Catal.*, 111, 203, **1996**.

-
- ⁵⁷ Serrano, D. P.; van Grieken, R.; Melero, J.A.; Garcia, A., *App. Catal. A-Gen.*, 269, 137, **2004**.
- ⁵⁸ Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C., *Tetrahedron: Asymmetr.*, 15, 2113, **2004**.
- ⁵⁹ Figueiredo, José Luís; Pereira, M. M.; Faria, Joaquim, *Catalysis from Theory to Application*, Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra, secção B, Cap. 1 , 261-281, **2008**.
- ⁶⁰ Peixoto, Andreia F., Pereira, M. Mariette; Pais, Alberto A.C.C., *J. Mol. Catal. A*, 267, 234, **2007**.
- ⁶¹ T. J. Devon; Phillips, G. W.; Puckette, T. A., Stavinoha, J. L.; Vanderbilt, J. J., *US Pat.*, 4,694,109, **1987**
- ⁶² Breit, B.; Seiche, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 6608, **2003**.
- ⁶³ Breit, B.; Seiche, W., *J. Angew. Chem., Int. Ed.*, 44, 1640, **2005**.
- ⁶⁴ Casey, C.P., Whiteker, G. T.; Melville, M. G.; Petrovich, L. M.; Gavney, J. A, Jr.; Powell, D. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 5535, **1992**.
- ⁶⁵ Casey, C. P.; Whiteker, G. T., *Isr. J. Chem.*, 30, 299, **1990**.
- ⁶⁶ Freixa, Z.; van Leeuwen, Piet W. N. M., *Chem. Soc. Rev.*, 38, 1099, **2009**.
- ⁶⁷ Kamer, P.C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H., *Acc. Chem. Res.*, 34, 895, **2001**.
- ⁶⁸ Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M., *Dalton Trans.*, 1890, **2003**.
- ⁶⁹ Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 7033, **1993**.
- ⁷⁰ Diéguez, M.; Pereira, M. Mariette; Masdeu-Bultó, A.M.; C. Claver, Bayón, J.C., *J. Mol. Catal. A*, 143, 111, **1999**.
- ⁷¹ Smith, M.; March, J., *March's – Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, wiley Interscience, 788, **2007**.
- ⁷² Smith, M.; March, J., *March's – Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, wiley Interscience, 789, **2007**.
- ⁷³ Strecker, D., *Ann. Chem. Pharm.*, 72, 27, **1850**.

- Capítulo 2 -

Hidroformilação/Strecker do vinil-indol para a síntese de α -aminoácidos quirais

Um dos objectivos do estudo que conduziu a esta dissertação consistiu na síntese de aminoácidos derivados do indol para a preparação de potenciais adoçantes. O estudo iniciou-se com a síntese do 3-vinil-1*H*-indol seguida de optimização da reacção de hidroformilação.

Está estabelecido que esta reacção só é uma verdadeira ferramenta sintética se conduzir à optimização da régio e da enantioselectividade. Assim, atendendo aos estudos em curso no grupo de Catálise,^{1,2} procedeu-se à síntese de uma série de ligandos do tipo difosfina ou difosfito para avaliar a sua actividade e selectividade na formação de catalisadores de ródio para a hidroformilação pretendida. Na tentativa de interpretar os resultados, fez-se o estudo do design do ligando via modelação computacional através de métodos semiempíricos PM6.

O α -aminoácido derivado do 3-vinil-1*H*-indol foi finalmente obtido por reacção de Strecker seguido de hidrólise. Figura 2.1.

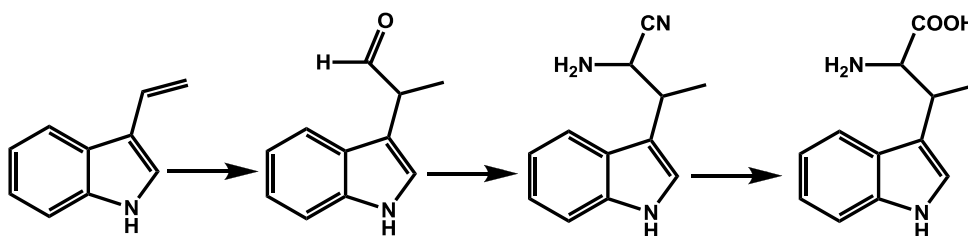
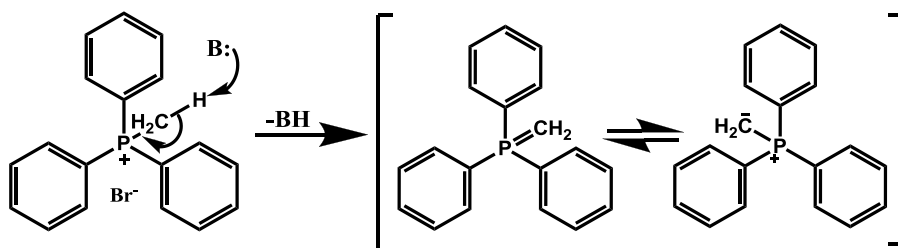


Figura 2.1 - Aproximação ao problema da síntese de aminoácidos derivados do indol.

2.1. Síntese do 3-vinil-1*H*-indol

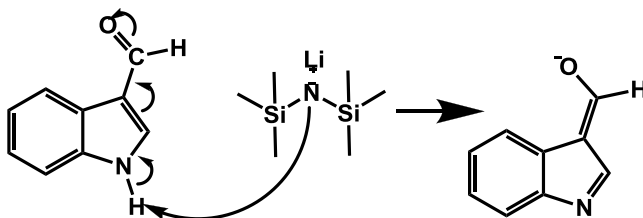
Atendendo a que o 3-vinil-1*H*-indol não está disponível comercialmente, procedemos à sua síntese através da clássica reacção de Wittig, que permite preparar com facilidade olefinas a partir de aldeídos.³

O início da reacção ocorre com a formação do ileto de fósforo, gerado *in situ*, a partir de brometo de metiltrifenilfosfina e do *n*-butil-lítio (BuLi) que funciona como base. A reacção permanece à temperatura de 50 °C durante 1 hora. **Esquema 2.1.**



Esquema 2.1

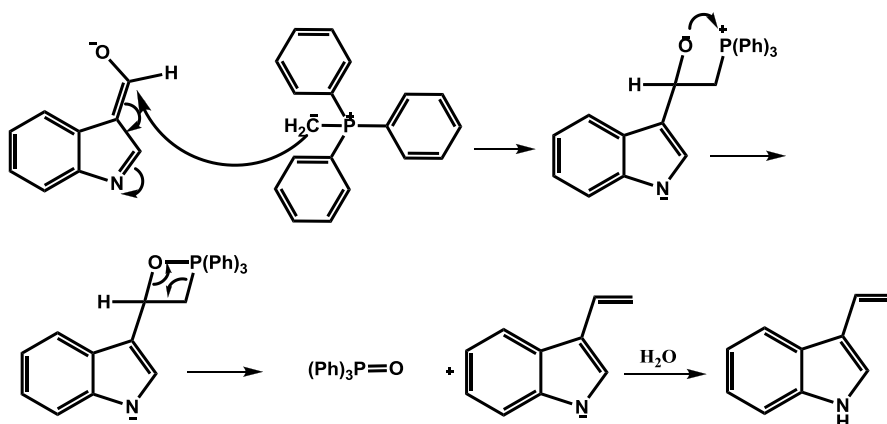
Em separado, adiciona-se ao 3-formil-indol a base hexametildisilamina de lítio (LiHMDS) para induzir a formação do carbanião, **Esquema 2.2.**



Esquema 2.2

Em seguida, esta mistura é adicionada, lentamente, ao ileto formado anteriormente, à temperatura de -30 °C, para induzir a formação do 3-vinil-1*H*-indol pretendido. Após purificação por cromatografia de adsorção, em coluna de sílica (*n*-hexano/diclorometano) obteve-se o produto na forma de um sólido branco com um rendimento de 79 % que foi caracterizado por ¹H RMN e por

^{13}C RMN, cujos dados se apresentam no capítulo 4 da secção experimental. O mecanismo, genericamente aceite³ para esta reacção apresenta-se no **Esquema 2.3**.



Esquema 2.3

Assim, após ataque do carbono do ileto ao enol forma-se como intermediário um heterociclo, tipo oxafosfetano, que rapidamente se decompõe no respectivo óxido de trifenilfosfina e no 3-vinil-1*H*-indol.

Como foi referido anteriormente, para se obter o aminoácido, da família do triptofano, é importante transformar esta olefina no correspondente aldeído ramificado e, devido às facilidades existentes no nosso grupo de trabalho, utiliza-se como estratégia sintética a reacção de hidroformilação.

Tal como foi referido no capítulo 1, um dos principais problemas inerentes à aplicação desta reacção para fins sintéticos reside na baixa selectividade para a formação de um único aldeído (ramificado) e também na obtenção de elevados excessos enantioméricos. Para otimizar estes dois aspectos é importante desenvolver também novos métodos de síntese de difosfinas ou difosfitos quirais, cujos resultados se apresentam na secção 2.2.

2.2. Síntese de ligandos bidentados de fósforo derivados do BINOL

Com base noutros projectos¹ em desenvolvimento no Grupo de Catálise & Química Fina da FCTUC, foram seleccionados e sintetizados neste trabalho alguns ligandos do tipo *bis*-fosfinaéter e *bis*-fosfitoéter cujas estruturas genéricas se apresentam na Figura 2.2.

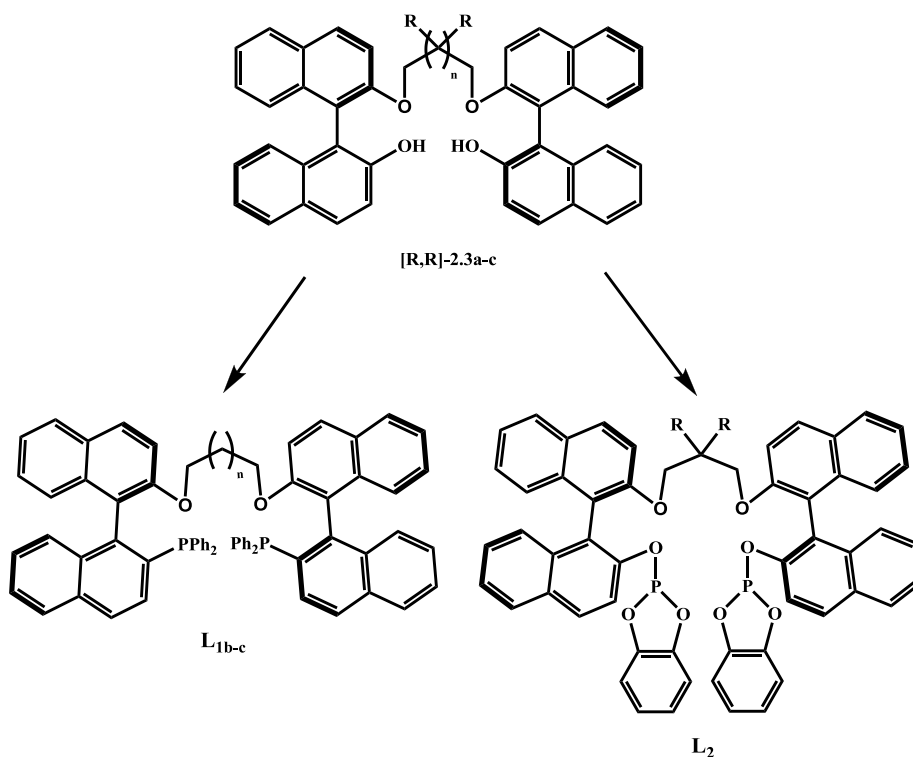
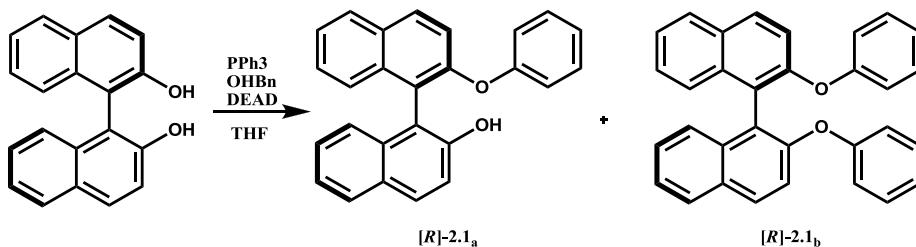


Figura 2.2 - Ligandos *bis*-fosfinaéter e *bis*-fosfitoéter seleccionados para a sua síntese.

Assim, para obter os respectivos *bis*-hidroxiéteres, precursores tanto das difosfinas como dos difosfitos, procedemos à monoprotecção do (R)-BINOL por optimização da reacção de Mitsunobu.^{1,4,5}



Esquema 2.4

Em primeiro lugar efectuámos a reacção de (R)-Binol com álcool benzílico, na presença de trifenilfosfina e dietil azodicarboxilato (DEAD) (**Esquema 2.4**) e após cromatografia obteve-se o (R)-BINOL monoprottegido **[R]-2.1_a** com um rendimento de 83% e como produto secundário o derivado (R)-BINOL diprottegido **[R]-2.1_b**, com um rendimento sempre inferior a 5 %. Deve salientar-se que para obter reprodutibilidade no rendimento da reacção é necessário um rigoroso controlo experimental, nomeadamente, os solventes devem ser recentemente secos e destilados e a reacção deve ser realizada em atmosfera inerte e em condições anidras.

No sentido de prosseguir a síntese dos ligandos bidentados pretendidos, é necessário promover o acoplamento de duas unidades do BINOL monoprottegido **[R]-2.1_a** com as *pontes* alquílicas desejadas. Para que esta reacção ocorra a *ponte* deve conter nos carbonos terminais um bom grupo de saída, como por exemplo o O-tosilo (TsO). As *pontes* ditosiladas utilizadas experimentalmente neste trabalho foram gentilmente cedidas por Artur Abreu¹. A reacção de acoplamento do (R)-BINOL monoprottegido com as *pontes* pretendidas ocorreu num sistema de THF/H₂O (2.5 %), utilizando-se como base o NaOH, à temperatura de refluxo durante 48 h. Após isolamento por cromatografia obtiveram-se os *bis*-hidroxiéteres, protegidos com o grupo benzilo, pretendidos e cujos rendimentos se apresentam na Figura 2.3.

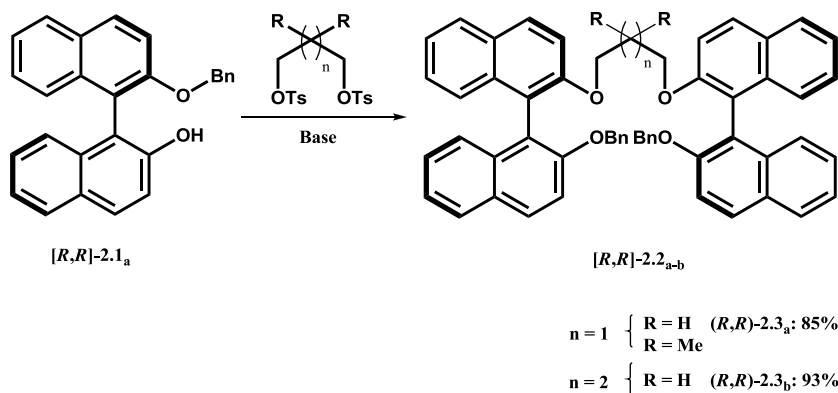


Figura 2.3 - Reacção de acoplamento do (*R*)-BINOL com a *pontes* ditosiladas com diferentes estruturas e respectivos rendimentos de produtos isolados.

A purificação destes compostos é relativamente simples, uma vez que não conduzem à formação de produtos secundários, sendo apenas necessário proceder à separação do produto de algum composto de partida, (*R*)-BINOL que não tenha reagido. A separação cromatográfica em coluna com fase estacionária de sílica e com eluente diclorometano/*n*-hexano (1:1) é relativamente simples uma vez que os dois compostos têm tempos de retenção substancialmente diferentes. Como se pode ver pela análise dos resultados apresentados na Figura 2.3, os rendimentos de produto isolado são praticamente independentes da estrutura da *ponte*.

Em seguida, promoveu-se a desprotecção dos *bis*-hidroxiéteres através de um tratamento com ácido de Lewis forte, BBr_3 , a -78°C (Figura 2.4).⁶

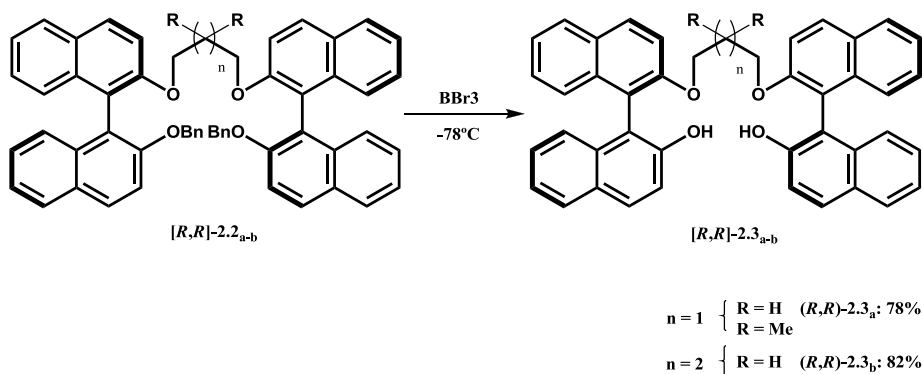


Figura 2.4 – Reacção de desprotecção dos *bis*-hidroxiéteres com BBr_3 e respectivos rendimentos de produtos isolados.

A remoção dos grupos benzilos ocorre com a adição lenta de 2.2 eq. de BBr_3 , existindo a necessidade de controlo da temperatura, uma vez que o BBr_3 é bastante reactivo e acima da temperatura estabelecida ocorre clivagem nos grupos éter da *ponte*. Por outro lado, deve salientar-se que o solvente diclorometano deve encontrar-se bem seco para que não ocorra a reacção da água com BBr_3 .

Como foi referido anteriormente, os ligandos a sintetizar são do tipo *bis*-fosfinaéter ou do tipo *bis*-fosfitoéter. Neste sentido, após a síntese dos *bis*-hidroxiéteres, a síntese destas duas famílias de ligandos seguem duas aproximações sintéticas diferentes: as *bis*-fosfinaéteres necessitam ainda de mais dois passos para a sua síntese, enquanto os *bis*-fosfitoéteres são sintetizados directamente a partir dos *bis*-hidroxiéteres.

A síntese das *bis*-fosfinaéteres foi iniciada com a preparação dos respectivos derivados ditriflato dos *bis*-hidroxiéteres. Desta forma, pela adição de anidro triflico ao *bis*-hidroxiéter, na presença de piridina seca como base e em diclorometano seco, à temperatura ambiente,¹ obtém-se o produto pretendido com rendimento de 85 % e 87 %, respectivamente para os compostos **(R,R)-2.4_a** e **(R,R)-2.4_b**, após a sua purificação (Figura 2.5). É de referenciar os cuidados a ter na síntese deste composto como a ausência de água tanto durante

a reacção como na purificação do composto, para que não haja o ataque do átomo de oxigénio da molécula de água ao enxofre do grupo triflato, originando novamente os *bis*-hidroxiéteres.

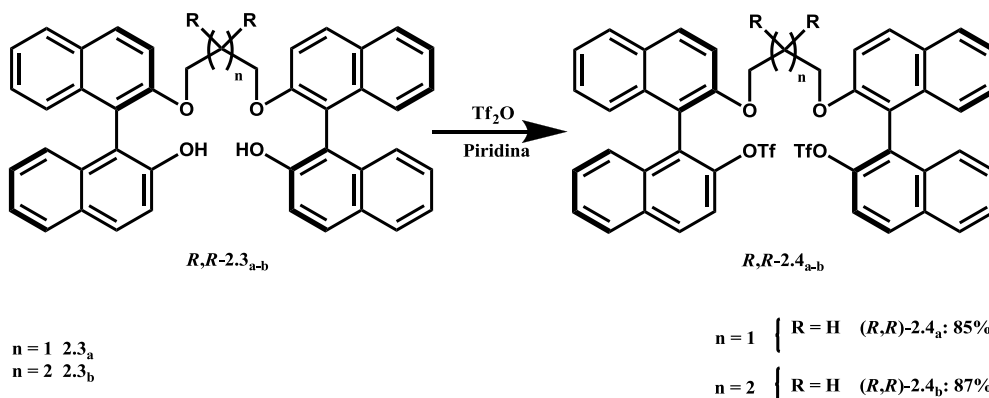


Figura 2.5 - Síntese do ditrifelato do *bis*-hidroxiéter e respectivos rendimentos de produtos isolados.

Na síntese das *bis*-fosfinaéteres correspondentes utilizou-se como agente de fosforilação o hidreto de difenilfosfina e como catalisador o $\text{NiCl}_2(\text{ddpe})$ em quantidade estequiométrica¹ e os rendimentos obtidos foram de 70 e 75 % para os ligandos L_{1b} e L_{1c} respectivamente. Figura 2.6.

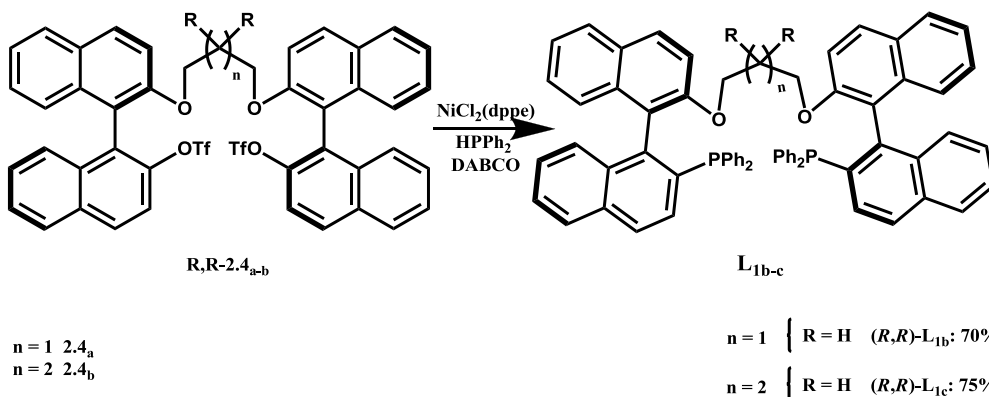


Figura 2.6 - Síntese de *bis*-fosfinaéteres pretendidas e respectivos rendimentos de produtos isolados.

Esta reacção deve ser mantida em atmosfera inerte, pois a presença de oxigénio promove a oxidação do hidreto de difenilfosfina e da *bis*-fosfinaéter pretendida, e o solvente utilizado, DMF, deve encontrar-se seco e desgaseificado. A reacção foi controlada por ^{31}P RMN e o espectro da difosfina isolada (***R,R***)-**L_{1b}** encontra-se na Figura 2.7 e mostra um único pico a $\delta = -13.6$ ppm, típico de difosfinas^{1,7} e é indicativo do elevado grau de pureza da fosfina sintetizada.

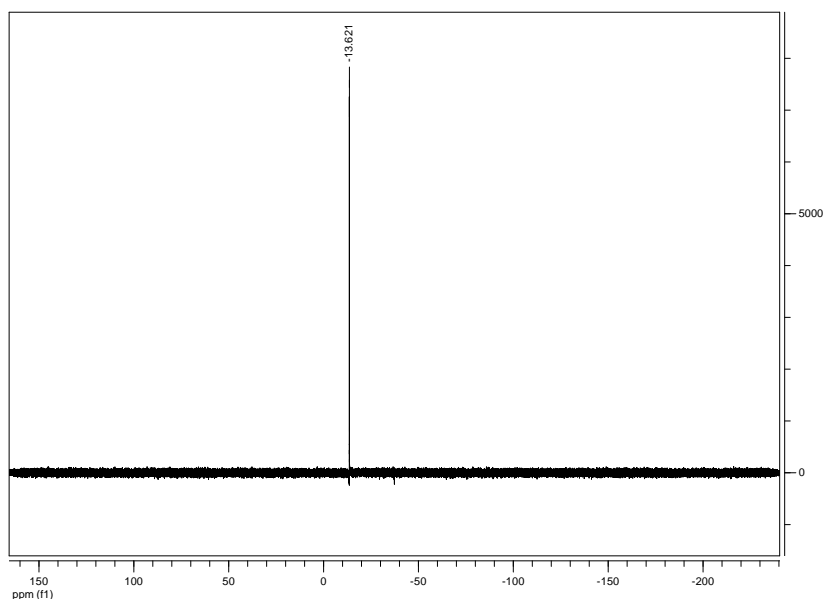


Figura 2.7 - Espectro de ^{31}P RMN do composto **L_{1b}**.

A síntese de *bis*-fosfiteóteres é realizada com a adição de 2-clorobenzo[d][1,3,2]dioxafosfolo directamente aos *bis*-hidroxiéteres, na presença de trietilamina seca e à temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Figura 2.8).¹ Após purificação por cromatografia em coluna de sílica (seca a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas) usando diclorometano seco, os rendimentos obtidos de produtos isolados apresentam-se na Figura 2.7.

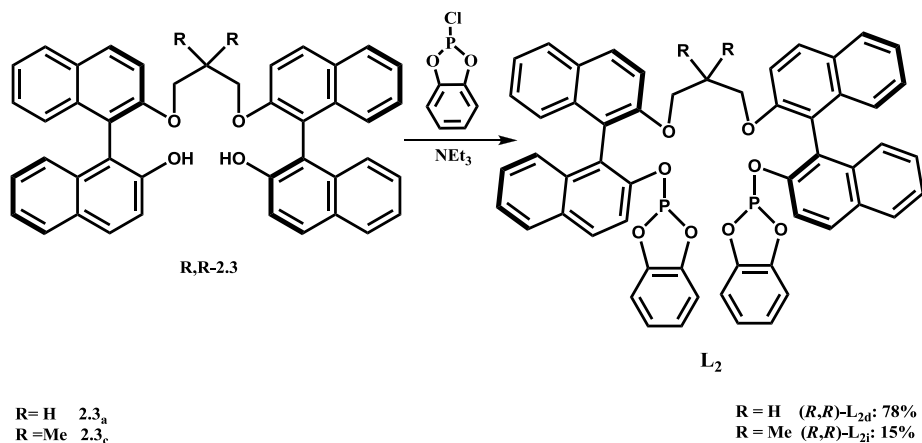


Figura 2.8 - Síntese dos *bis*-fosfitoéteres e respectivos rendimentos de produtos isolados.

Como se pode observar existe uma grande diferença nos rendimentos obtidos mas que não atribuímos à diferença de reactividade da ponte, mas sim a possíveis problemas de cariz experimental resultantes, por exemplo, da presença de água no meio reaccional. A reacção de síntese foi controlada por ^{31}P RMN e o espectro do produto isolado ***R,R*-L_{2c}**, seleccionado, encontra-se na Figura 2.9, e um único pico a $\delta=132.1$ ppm, típico de difosfitos¹⁷ e é indicativo do elevado grau de pureza da fosfina sintetizada. As caracterizações encontram-se pormenorizadamente na secção experimental descrita no Capítulo 4.

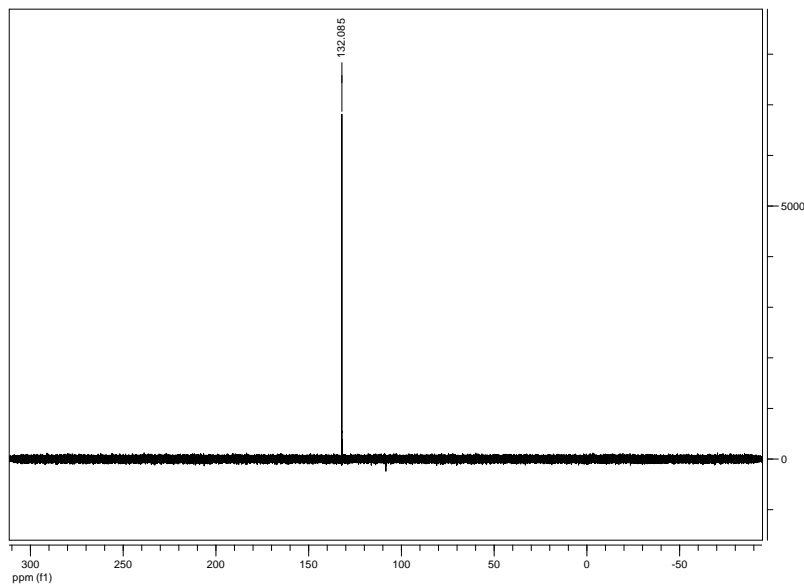


Figura 2.9 - Espectro de ^{31}P RMN do ligando $R,R\text{-L}_{2i}$.

É de salientar que os rendimentos e métodos de síntese dos ligandos de fósforo L_{1b} , L_{1c} e L_{1d} sintetizados foram anteriormente desenvolvidos por Artur Abreu e estão de acordo com os apresentados na tese de doutoramento.¹ O ligando L_{2i} , do tipo *bis*-fosfiteéter foi descrito pela primeira vez nos estudos que conduziarma à escrita desta dissertação.

2.3. Estudo de hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol

Tal como referido anteriormente, a hidroformilação do vinil-1*H*-indol foi a estratégia seleccionada por nós, para efectuar a síntese do aldeídos, que serão posteriormente utilizados na síntese do(s) aminoácido(s) com as estruturas apropriadas para o desenvolvimento de novos adoçantes. As condições de pressão e de temperatura de reacção escolhidas foram as já optimizadas por outros elementos do grupo, para o estireno,^{1,8} de forma a conduzir à formação

preferencial do aldeído ramificado, uma vez que este é o regioisómero que pode conduzir à formação do aldeído enantiomericamente puro pretendido.

Assim, os estudos foram orientados no sentido de avaliar a régio e enantioselectividade da hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol, utilizando como catalisadores complexos de ródio dos ligandos de fósforo, descritos na secção 2.2, e os resultados encontram-se descritos na **Tabela 2.1**.

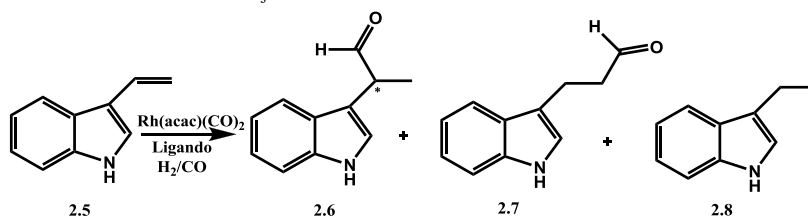
Assim, numa experiência tipo, com a utilização de difosfinas como ligandos, colocou-se o ligando e o 3-vinil-1*H*-indol num reactor e após a realização de três ciclos de vácuo e gás (H₂/CO na proporção 1:1) o sistema ficou sob vácuo e injectou-se o precursor de ródio, Rh(acac)(CO)₂. A reacção ficou sob agitação a 30 bar e a 60 °C durante 24 h. Os reagentes e os solventes devem encontrar-se desgaseificados e bem secos. Posteriormente a mistura de reacção foi avaliada por ¹H RMN. Em seguida, os diferentes produtos obtidos foram isolados por cromatografia de adsorção em coluna com sílica-gel. Através de ¹H RMN e ¹³C RMN conseguiu-se identificar o correspondente aldeído ramificado, o aldeído linear e o produto hidrogenado, numerados por **2.6**, **2.7** e **2.8** respectivamente. A caracterização destes compostos novos encontra-se descrita na secção experimental no Capítulo 4.

No caso dos ligandos serem do tipo difosfitos, a reacção foi efectuada pelo procedimento anteriormente descrito, excepto que foram colocados no reactor juntamente com o precursor de ródio, Rh(acac)(CO)₂, onde o solvente é o tolueno (que deve estar destilado e seco recentemente), a uma temperatura de 80 °C e pressão de 30 bar durante 1 hora. Decorrido este tempo o sistema é arrefecido e colocado em vácuo. Em seguida injecta-se no reactor o 3-vinil-1*H*-indol dissolvido em tolueno seco. A reacção é realizada a 60 °C à pressão de 30 bar, sob agitação, durante 24 h. Após evaporação do solvente a análise global dos produtos foi efectuada por ¹H RMN.

Os sistemas catalíticos cujos ligandos foram sintetizados foram comparados com o sistema catalítico cujo ligando foi a 1,2-*bis*(difenilfosfina)etano (**dppe**), obtido comercialmente.

Os resultados obtidos na reacção de hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol encontram-se apresentados na Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Avaliação catalítica dos ligandos bidentados de fósforo na hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol.



Ligando	Estruturas	Tempo (h)	Conversão ^a (%)	Químio ^b (%)	Regio ^c (%)
L _{1b}		24	100	82	100
dppe		24	100	83	93
L _{2i}		24	100	99	70

^a 8.1×10^{-3} mmol de $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$, 1.2 eq. de ligando e 88eq. de 3-vinil-1*H*-indol em 7 mL de tolueno. P=30bar. P(CO)=P(H₂). ^b Químiosselectividade para aldeídos. ^c Regiosselectividade para o aldeído ramificado, **2.6**.

A reacção de hidroformilação com os complexos de ródio do ligando **L_{1b}**, apresenta conversão total do substrato, após 24 horas, formando-se dois produtos: os aldeídos (82 %) e o produto de hidrogenação do substrato, **2.8**, (18 %). Deve-se ainda salientar-se que, nestas condições de pressão e temperatura, a regioselectividade para **2.6** foi de 100 %. Como pode-se verificar pela observação da Figura 2.10, apenas existe um pico do tipo duplete, a 9,68 ppm, correspondente ao aldeído ramificado, **2.6**, o que demonstra a elevada regioselectividade que este composto demonstra.

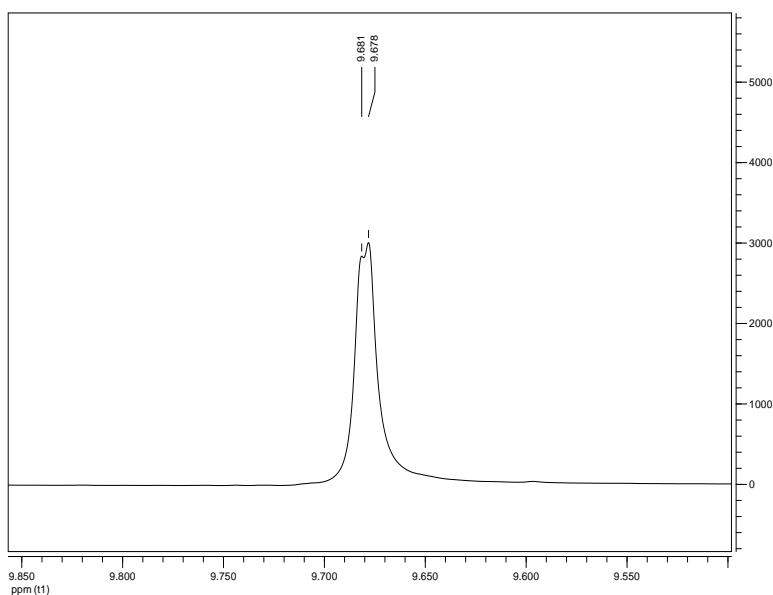


Figura 2.10 - Espectro de ¹H RMN do crude proveniente da hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol com o ligando **L_{1b}**.

Nas mesmas condições de reacção a regioselectividade com o ligando comercial **dppe** foi de 93 %, o que revela a importância de utilização de ligandos *bis*-BINOL nesta reacção. A utilização da **dppe** nas condições acima descritas leva à formação de três produtos de reacção distintos: **2.6**, **2.7** e **2.8**. Devido ao tempo de retenção dos compostos **2.6** e **2.7** serem muito próximos não foi possível isolar o composto **2.7**. Desta forma este composto foi identificado por

espectroscopia de ^1H RMN da mistura dos aldeídos. Pela análise do ^1H RMN (Figura 2.11) utilizando o ligando **dppe** na reacção de hidroformilação, podemos verificar a existências de dois picos correspondentes aos prótons característicos de aldeídos (Figura 2.10). Observamos a um desvio químico de 9.73 ppm um pico do tipo tripleto, com $J = 1.20$ Hz, que corresponde ao próton ligado ao carbono do carbonilo, CHO do composto **2.7**, aldeído linear, tal como seria de esperar. O pico correspondente ao próton CHO no composto **2.6** é do tipo duplete, com $J = 1.20$ Hz, e encontrando-se a um desvio químico de 9.61 ppm.

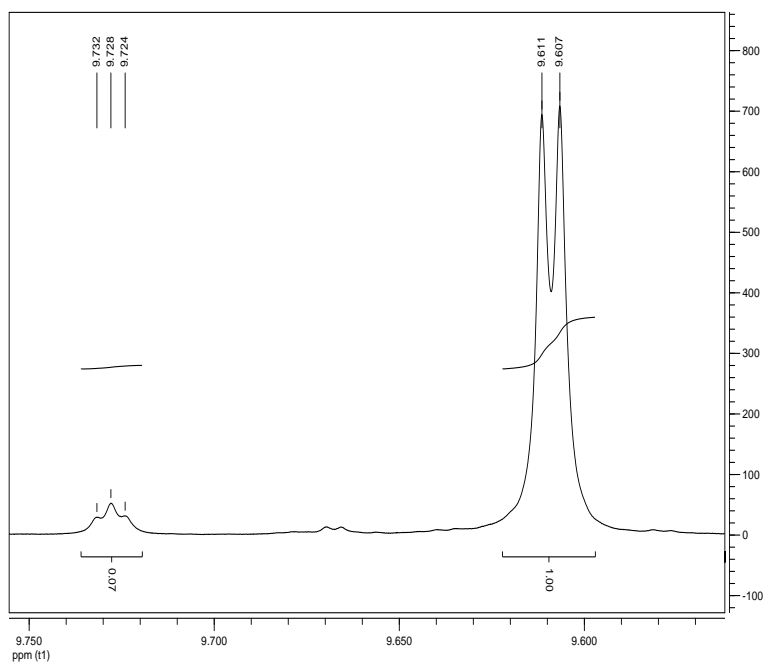


Figura 2.11 - Espectro de ^1H RMN do crude proveniente da hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol com o ligando **dppe**.

No caso do ligando **L_{2i}** a conversão é, também, total tal como a quimiosselectividade. Contudo, a regioselectividade obtida com este último ligando para o aldeído ramificado foi de apenas 70 %. Desta forma, dos três ligandos estudados na reacção de hidroformilação do composto **2.5**, o ligando

que conduziu a melhor regioselectividade foi **L_{1b}**. Para além de obtermos maior quantidade de composto pretendido, este facto permite-nos evitar problemas na separação dos produtos **2.6** e **2.7**, pois apresentam praticamente o mesmo factor de retenção, como foi dito anteriormente.

As diferenças na regioselectividade e na enantioselectividade destes compostos pode ser justificada recorrendo à modelação molecular dos ligandos, que se encontra no Capítulo 3, secção 3.1.

A enantioselectividade da reacção de hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol não foi determinada, porque o crude sofreu degradação no injector do cromatógrafo de gás e no período temporal dos estudos que conduziram à escrita desta dissertação de Mestrado não foi possível proceder à sua determinação por HPLC munido de coluna quiral.

2.4. Síntese do ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico.

Como referido no capítulo 1, a Síntese de Strecker⁹ é um excelente método para obter α -aminonitrilos, que são versáteis intermediários para a síntese de aminoácido via hidrólise do nitrilo. A reacção é promovida pela adição de cloreto de amónia e cianeto de sódio aos aldeído. O primeiro passo é provavelmente a condensação da amónia com o aldeído para formar a imina. O cianeto de sódio é adicionado como nucleófilo ao carbono da imina formando o α -aminonitrilo, gerando um novo centro quiral, com um rendimento de 95 % após purificação. É de salientar que este tipo de reacção conduz à formação de um novo centro quiral, na qual o produto seria racémico. Desta forma, o excesso diastereoisomérico advém da reacção de hidroformilação aquando da formação do primeiro centro quiral da molécula. No entanto, não foi possível medir o excesso diastereoisomérico.

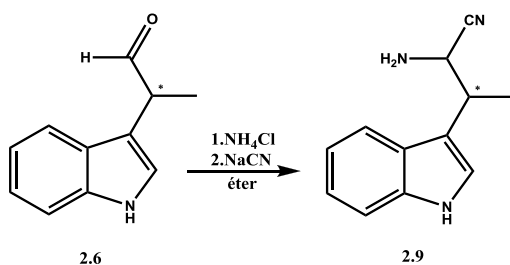


Figura 2.12 - Formação do 3-(1*H*-indol-3-il)-butironitrilo.

A reacção de Strecker para a obtenção do aminonitrilo pode ser igualmente realizada sem a purificação dos aldeídos provenientes da reacção de hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol.

Para a formação do respectivo aminoácido este produto é hidrolisado pela adição de ácido clorídrico.

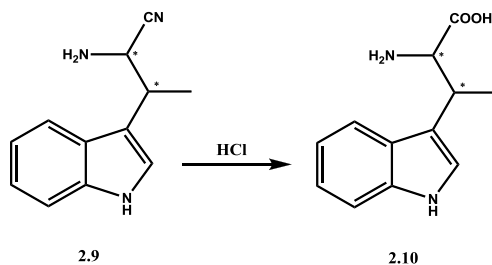


Figura 2.13 - Formação do ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico a partir do 3-(1*H*-indol-3-il)-butironitrilo via hidrólise.

O rendimento da reacção foi de 88%. Contudo, devemos salientar os elevados problemas encontrados para a purificação do ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico por coluna de gel de sílica. A baixa solubilidade do aminoácido em solventes orgânicos e maior solubilidade em água/metanol dificultou consideravelmente a escolha do eluente apropriado para realizar a cromatografia. Assim, após várias tentativas verificamos que o solvente ideal será diclorometano/butanol/metanol/NH₄OH (30:5:4:1).

Antes de poder avaliar a doçura deste composto é necessário realizar testes de estabilidade térmica e de toxicidade que estava fora do nosso objectivo, por limitações temporais. No entanto, recorreu-se à modelação computacional dos diastereoisómeros *S,S* e *S,R* do aminoácido sintetizado para determinar as distâncias entre os grupos funcionais existentes na molécula e comparar essas distâncias com as do modelo AH--B^{10,11} e também com as determinadas por Tinti e Nofre¹¹ para o ácido sucronónico. Esta parte do trabalho encontra-se descrita no Capítulo 3, secção 3.2.

2.5. Conclusão

Está descrito na literatura a existência de vários aminoácidos com carácter doce, nomeadamente o ácido sucronónico reportado por Tinti e Nofre.¹¹ Pretendeu-se com este projecto sintetizar o aminoácido **2.10** recorrendo à hidroformilação seguida da reacção de Strecker como método sintético, para desenvolvimento de potenciais novos adoçantes derivados do indol.

A parte experimental deste projecto iniciou-se com a síntese da olefina, **2.5**, obtendo-se um rendimento de 79 % após a purificação do composto, para sua posterior utilização na reacção de hidroformilação, seguida de reacção de Strecker que foi a estratégia sintética seleccionada para proporcionar a síntese do aminoácido.

O plano de trabalho que deu origem a esta dissertação incluiu também a síntese de ligandos de fósforo do tipo *bis*-fosfinaéter e *bis*-fosfitoéter, derivados do BINOL, para a sua aplicação na reacção de hidroformilação de **2.5**. É de destacar que existem poucos exemplos de síntese de *bis*-fosfinaéter e *bis*-fosfitoéter unidos pelas posições 2',2'. Sintetizaram-se os ligandos *bis*-fosfinaéter e *bis*-fosfitoéter segundo o método descrito por Artur Abreu¹, obtendo-se igualmente bons rendimentos. É de destacar que os ligandos sintetizados do tipo *bis*-fosfinaéter foram obtidos através da transformação dos *bis*-hidroxiéteres no correspondente derivado ditriflato, seguido de reacção com HPPPh₂, na presença de quantidades estequiométricas de NiCl₂dppe, revelando-se ser um método eficaz e reprodutível. Os ligandos *bis*-fosfitoéter **L_{2d}** e **L_{2i}**, foram sintetizados a partir da reacção dos respectivos *bis*-hidroxiéteres com o composto comercial 2-clorobenzeno[d][1,2,3]dioxafosfole, na presença de trietilamina. Este revelou ser um método eficiente para a síntese de difosfitos e permitiu-nos alargar a biblioteca de ligandos do tipo *bis*-fosfitoéter, com rendimentos de 78 % e 15 % para **L_{2d}** e **L_{2i}** respectivamente. O baixo

rendimento do novo fosfito, **L_{2i}**, deveu-se possivelmente à ocorrência de alguma hidrólise durante a reacção ou durante o processo de purificação.

Pode concluir-se ainda que para promover a síntese destas duas famílias de ligandos de um modo eficiente e reprodutível é necessário um elevado controlo das condições de reacção, nomeadamente ausência de água e oxigénio para além de um controlo rigoroso da temperatura na reacção no passo da desprotecção do grupo benzilo.

Os ligandos sintetizados neste projecto foram aplicados na reacção de hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol para a obtenção do respectivo aldeído ramificado, **2.6**, permitindo, todos eles, elevada conversão e quimiosselectividade. O complexo de ródio do ligando **L_{1b}** revelou ser o melhor sistema catalítico, para aplicação à finalidade sintética pretendida, uma vez que na reacção de hidroformilação de **2.5** foi o que apresentou maior regioselectividade para o aldeído ramificado.

A reacção de Strecker ocorreu dentro da normalidade obtendo-se o respectivo aminonitrilo, composto **2.9**, com rendimentos aproximadamente de 95 %. A hidrólise do composto **2.9** conduziu à síntese do aminoácido pretendido, **2.10**, com um rendimento de 88 %. Assim, o rendimento global da síntese deste aminoácido foi de 54 %. A síntese do aminoácido por este método revelou ser eficaz e reprodutível e pode ser expandida para a síntese de outros aminoácidos derivados do indol para poder a vir a criar novas moléculas, potenciais adoçantes.

2.6. Bibliografia

- ¹ Artur Carlos Reis de Abreu, *Síntese de hidroxiéteres quirais e de alguns derivados de fósforo - Novos Catalisadores para a alquilação assimétrica de aldeídos e carbonilação de olefinas*, Universidade de Coimbra, **2010**.
- ² Peixoto, A. F., Abreu, A.R., Lourenço, M., Moreno, M.J.S. N., Bayón, J.C., Pais, A.A.C., Pereira, M.M., *Synthesis of ditopic BINOL-based diphosphite ligands .Optimization of regioselectivity of hydroformylation reaction by 2³ factorial design using pressure, temperature and lithium salts as factors*, paper in preparation.
- ³ Gioia, Claudio; Hauville, Agnés; Bernardi, Luca; Fini, Francesco; Ricci, Alfredo, *Angew. Chem. Int.*, 9236, **2008**.
- ⁴ Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T., *Bull Chem. Soc. Jpn.*, 40, 935, **1967**.
- ⁵ Carrilho, R. M. B.; Abreu, A. R.; Peticz, G.; Bayón, J. C.; Moreno, M. J. S. M.; Kollár, L.; Pereira, M. M., *Chem. Letters*, 8, 844, **2009**.
- ⁶ Greene, T. W.; Wunts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1991**.
- ⁷ Gorenstein, D. G., *Phosphorus -31 NMR, principles and applications*, Academic Press, Inc. (Harcourt Brace Jovanovich Publishers), **1984**.
- ⁸ Peixoto, Andreia F., Pereira, M. Mariette; Pais, Alberto A.C.C., *J. of Mol. Catal. A*, 267, 234, **2007**.
- ⁹ Strecker, D., *Ann. Chem. Pharm.*, 72, 27, **1850**.
- ¹⁰ Shallenberger, R. S.; Acree, T. E., *Nature*, 216, 480, **1967**.
- ¹¹ Hayes, Jonh E., *Chem. Percept.*, 48, **2008**.

- Capítulo 3 -

Modelação molecular de ligandos e derivados do indol

3.1. Optimização de ligandos de fósforo para a reacção de hidroformilação

Este Projecto de Mestrado teve como objectivo a síntese e o *design* molecular de aminoácidos derivados do indol com potencialidades de adoçante. Como referido no capítulo anterior, a síntese de aminoácidos pode ser obtida através da reacção de hidroformilação sequenciada pela reacção de Strecker seguida de hidrólise (Figura 3.1).

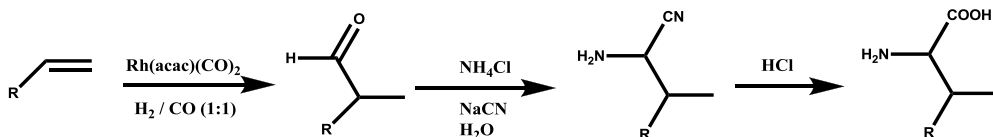


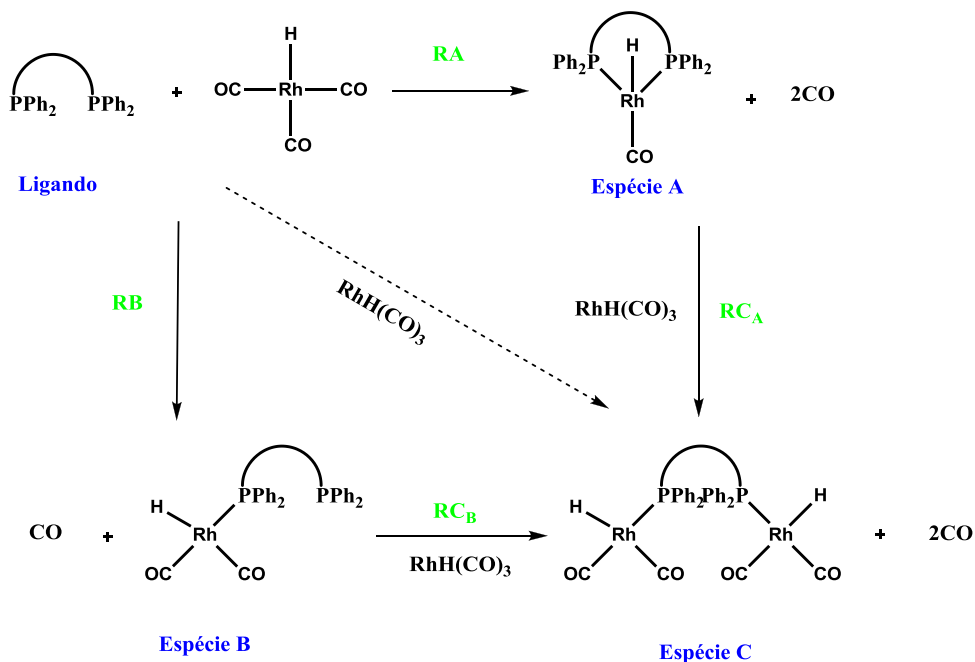
Figura 3.1 - Síntese de aminoácidos via hidroformilação de olefinas sequenciada por reacção de Strecker seguida de hidrólise.

Para a obtenção de uma boa selectividade da reacção é necessário compreender o primeiro passo da reacção de complexação e utilizar um ligando que demonstre todas as características desejáveis para este trabalho. Desta forma, o *design* de ligandos quirais bidentados de fósforo revelou-se muito importante, tal como a previsão de como interagem com o metal, que pode ser interpretada recorrendo a métodos computacionais.

Existe na literatura diversos exemplos de ligandos bidentados, capazes de induzir elevados excessos enantioméricos quando quelatados ao centro

metálico.¹ Por outro lado, a utilização de ligandos monodentados quirais demonstraram até ao momento uma fraca capacidade de indução de assimetria nesta reacção. Assim, um dos objectivos desta dissertação prendeu-se com a síntese de ligandos bidentados de fósforo, em que as duas unidades fosforadas se encontram ligadas por uma cadeia alquílica (Capítulo 2, Figura 2.2).

Tendo em conta que estes ligandos são muito flexíveis, estes podem coordenar de diferentes modos. Assim, pretende-se avaliar, com recurso a cálculos computacionais, qual a coordenação preferencial ao átomo de ródio, deste tipo de ligandos, no primeiro passo da reacção de hidroformilação. Com estes cálculos pretende-se comparar a estabilidade energética relativa de complexos ródio/ligando na forma de quelato (**Esquema 3.1**, Espécie A) com a das espécies monodentadas mononucleares (**Esquema 3.1**, Espécie B) e as espécies bidentadas binucleares (**Esquema 3.1**, Espécie C). Para realizar este tipo de estudos, e em alguns casos interpretar resultados experimentais, é importante comparar a preferência energética dos ligandos em formar determinadas espécies catalíticas. Neste estudo é necessário recorrer a reacções isodésmicas,² nas quais o número e o carácter das ligações nos reagentes e nos produtos são conservados, de modo a minimizar os erros no cálculo da energia de reacção, sendo desprezados os efeitos cinéticos.



Esquema 3.1

A optimização da geometria dos ligandos e dos respectivos complexos catalíticos representados no **Esquema 3.1** foi realizada com o objectivo de calcular a energia relativa de reacção de formação de cada uma das espécies ródio/ligando. Pela adição de um equivalente de precursor catalítico de ródio pode ocorrer a reacção A ou a reacção B, ocorrendo a libertação de duas (reacção RA) ou de uma (reacção RB) molécula de monóxido de carbono, respectivamente. Pela adição de uma nova molécula de metal precursor pode formar-se uma terceira espécie catalítica, dependendo da energia relativa de reacção RC (RC_A ou RC_B) ser ou não mais favorável que a energia relativa de reacção de formação da espécie catalítica anterior à adição (espécie A ou B respectivamente).

Recorreu-se, assim, num primeiro passo, à modelação molecular para otimizar a geometria e calcular o mínimo de energia dos ligandos de fósforo bidentados representados na Figura 3.4 e na Figura 3.6. Este conjunto de

cálculos é essencial para ligandos de grande flexibilidade conformacional, em que é determinante o conhecimento das formas conformacionais de maior estabilidade, que serão usadas nos passos seguintes da metodologia adoptada. Este estudo foi realizado recorrendo a métodos semiempíricos, onde o programa utilizado foi o Mopac.^{3,4} A escolha do hamiltoniano incidiu sobre o PM6, devido a este estar parametrizado para mais de 70 elementos,⁵ incluindo o metal ródio. Os cálculos foram efectuados para moléculas isoladas. Verificamos que a parametrização do hamiltoniano PM6 para o ródio apresenta deficiências, uma vez que tende a favorecer apenas geometrias quadrangulares planas, nunca sendo estabilizado outro tipo de geometrias. Contudo, o primeiro passo da reacção de hidroformilação envolve a geometria quadrangular plana e este passo é determinante. Assim, é também importante prever se a espécie catalítica tem tendência a ser quelato, espécie A (**Esquema 3.1**), ou formar qualquer uma das outras espécies ditas *abertas*, espécie B e espécie C (**Esquema 3.1**), para este tipo de geometria. Este conhecimento é relevante, porque a partir do momento em que o ligando se coordena ao metal e tem preferência pelas espécies ditas *abertas*, dificilmente forma o quelato, na mudança de geometria quadrangular plana para bipiramidal trigonal pela adição de monóxido de carbono, justificando o uso do hamiltoniano PM6 para este tipo de cálculos.

É de salientar que os ligandos que manifestem a tendência de formar espécies ditas *abertas* apresentarão excessos enantioméricos baixos não sendo por isso desejados para a sua posterior síntese. Contudo, se o ligando coordenar ao ródio formando um quelato na geometria planar quadrado, esta espécie catalítica pode manter-se quando se dá a alteração de geometria para bipiramidal trigonal. Os ligandos que conduzam à formação energeticamente favorável da espécie A, **Esquema 3.1**, são os pretendidos para efectuar a sua posterior síntese e verificar experimentalmente os resultados obtidos por via computacional.

Na Figura 3.2 encontra-se representada uma pequena família de *bis*-fosfinaéteres, que diferem entre si no comprimento da *ponte* metilénica. Os ligandos L_{1b} e L_{1c} desta família já tinham sido sintetizados (Capítulo 2), servindo os cálculos efectuados como interpretação dos resultados da selectividade obtida na reacção de hidroformilação do 3-vinil-1*H*-indol, **2.5**. Como esta olefina degrada-se no injector do cromatógrafo de gás, e com o objectivo de avaliar, também, a enantioselectividade que estes ligandos nos podem proporcionar, realizou-se a reacção de hidroformilação do estireno, obtendo-se excessos enantioméricos inferiores a 10 %, o que pode ser resultante do facto da espécie catalítica energeticamente favorável ser do tipo *aberta*.

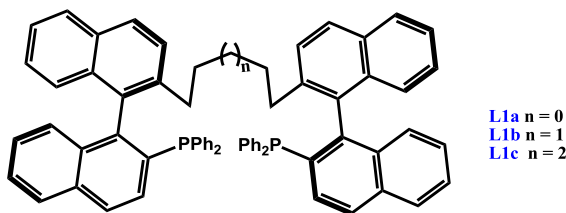


Figura 3.2 – Representação das *bis*-fosfinaéteres derivadas do (*R*)-BINOL L_{1a-b} e da difosfina amplamente estudada.

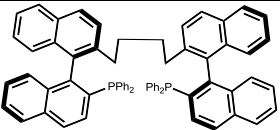
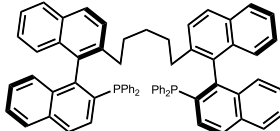
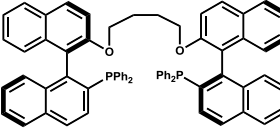
Após a realização dos cálculos computacionais determinou-se o conformero mais estável dos ligandos livres, da espécie A, da espécie B e da espécie C e calcularam-se as energias relativas de cada reacção: RA, RB e RC, dependendo esta última do mínimo de energia obtido na reacção anterior: RA ou RB (**Esquema 3.1**). Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 – Energias relativas das reacções de complexação RA e RB com as diferentes difosfinas.

Ligandos	Estruturas	Reacção de Complexação	E^{rel} Reacção (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta E=RA-RB$ (kJ.mol ⁻¹)
L_{1a}		RA	-159,0	19,1
		RB	-178,1	
L_{1b}		RA	-6,6	131,6
		RB	-138,2	
L_{1c}		RA	-95,9	46,9
		RB	-142,8	

Pela análise da Tabela 3.1 podemos verificar que a reacção RB é energeticamente favorecida em detrimento da reacção de formação da espécie A (quelato) para todos os ligandos testados. Este resultado está de acordo com os dados experimentalmente obtidos, dado que os excessos enantioméricos obtidos na hidroformilação do estireno foram baixos (inferior a 10 %) quando se utiliza os ligandos L_{1b} e L_{1c} sintetizados. Estes resultados também estão de acordo com a elevada regioselectividade que o ligando L_{1b} proporciona na hidroformilação do composto **2.5**, pois o ligando pode funcionar como um fosfina monodentada volumosa, que de acordo com a literatura⁶ favorece a formação de aldeído ramificado.

Tabela 3.2 - Energias relativas da reacção RC com as diferentes difosfinas.

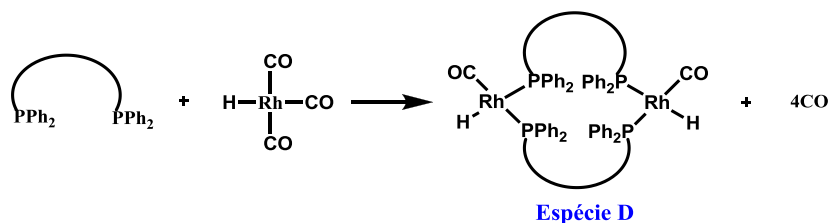
Ligandos	Estruturas	Reacção de Complexação	E ^{rel} de Reacção (kJ.mol ⁻¹)	População (%) ^a
L _{1a}		RC _B	-144.00	100
L _{1b}		RC _B	-158.29	100
L _{1c}		RC _B	-125.88	100

$$^a p_i = e^{-E_i/RT} / \sum_i e^{-E_i/RT}$$

A partir da espécie B e pela adição de RhH(CO)₃ forma-se a espécie C, espécie energeticamente favorável, para todos os ligandos do tipo *bis*-fosfinaéter estudados, apresentados na Tabela 3.2. A população para esta espécie, em todos os ligandos estudados é de 100 %. Contudo, o estudo realizado não teve em conta a cinética da reacção nem a formação de espécie intermediárias possíveis, existindo barreiras de energia para a formação de cada uma das espécies. As barreiras de energia não foram determinadas neste estudo, ficando desconhecida a altura de cada uma delas. Assim, para a formação da espécie C é necessário ultrapassar a barreira de energia existente para a reacção RB. A formação desta espécie poderia ser visualizada por ³¹P RMN, através de estudos de complexação na proporção de ligando/metal de 1:1. Desta forma, a formação da espécie C seria visualizada através da presença de ligando livre em solução. Nestas proporções se ocorrer a dicoordenação do ligando ao metal, irá existir ligando de fósforo livre em solução e o pico correspondente é, então, visualizado por ³¹P RMN. Assim, apesar da espécie C ser energeticamente favorável, pode existir

uma barreira de energia que não é ultrapassada e ocorreria apenas a formação da espécie B, não existindo neste caso ligando livre em solução.

Outra possibilidade é a de existir uma quarta espécie catalítica que se encontra representada no **Esquema 3.2**.



Esquema 3.2

Esta nova espécie catalítica, espécie D, apresenta duas moléculas de ligando, nas quais cada uma possui os átomos de fósforo coordenados a dois complexos de ródio diferentes. Esta espécie também pode ser considerada uma espécie *aberta* e, ao contrário da espécie C, na proporção de 1:1 de ligando/metal, e após a reacção de complexação não se visualizaria ligando livre por ^{31}P RMN, uma vez que o ligando estaria totalmente coordenado ao metal. Desta forma, estamos na presença de quatro espécies catalíticas possíveis, que podem co-existir em solução numa determinada proporção. Contudo, não foi possível estudar esta espécie catalítica por modelação molecular no decorrer deste Mestrado.

Há que ter em conta que os cálculos efectuados apenas nos fornecem a energia de reacção de formação de cada uma das espécies catalíticas, e não é efectuada a cinética de reacção, podendo existir barreiras de energia para a formação de determinadas espécies, como foi dito anteriormente, mesmo que estas apresentem energia favorável para a sua formação, levando, para este caso em concreto à formação da espécie A ou B, ou ambas, em detrimento das espécies C ou D.

É de salientar que a previsão efectuada indica que, independentemente do ligando aqui analisado, a espécie quelato, espécie A, apresenta um *bite angle* de

cerca de 180° encontrando-se, assim, os átomos de fósforo do ligando em posição *trans* como pode ser verificado na Figura 3.3.

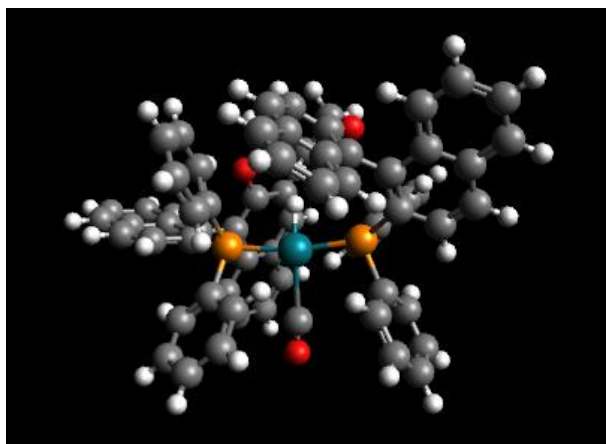


Figura 3.3 - Espécie quelato (Espécie A) do ligando do tipo *bis*-fosfinaéter, L_{1b} .

O *bite angle* de cerca de 180° indica que este tipo de ligandos apresenta tendência para formar aldeído linear, no caso de olefinas alquílicas. É de salientar que os ligando sintetizado L_{1b} , apresentam experimentalmente total regioselectividade para o aldeído ramificado. No entanto, este facto poderia ser explicado pela estrutura do substrato hidroformilado, que é uma olefina onde o grupo R é o grupo indol (Figura 3.1), como também pelas condições de temperatura e pressão seleccionadas. Contudo, para o caso dos ligandos aqui estudados, a elevada regioselectividade pode ser explicada pela preferência do ligando formar uma espécie *aberta* volumosa, criando uma barreira estérea para a formação do aldeído linear. Após termos verificado que a família de *bis*-fosfinaéteres não apresenta tendência para formar a espécie quelato, uma nova família de ligandos quirais bidentados foi considerada. Desta forma, os mesmos tipos de cálculos que se efectuou anteriormente foram efectuados para a nova família de *bis*-fosfitoéteres, onde se variou a ponte e os grupos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 que estão representados na Figura 3.4.

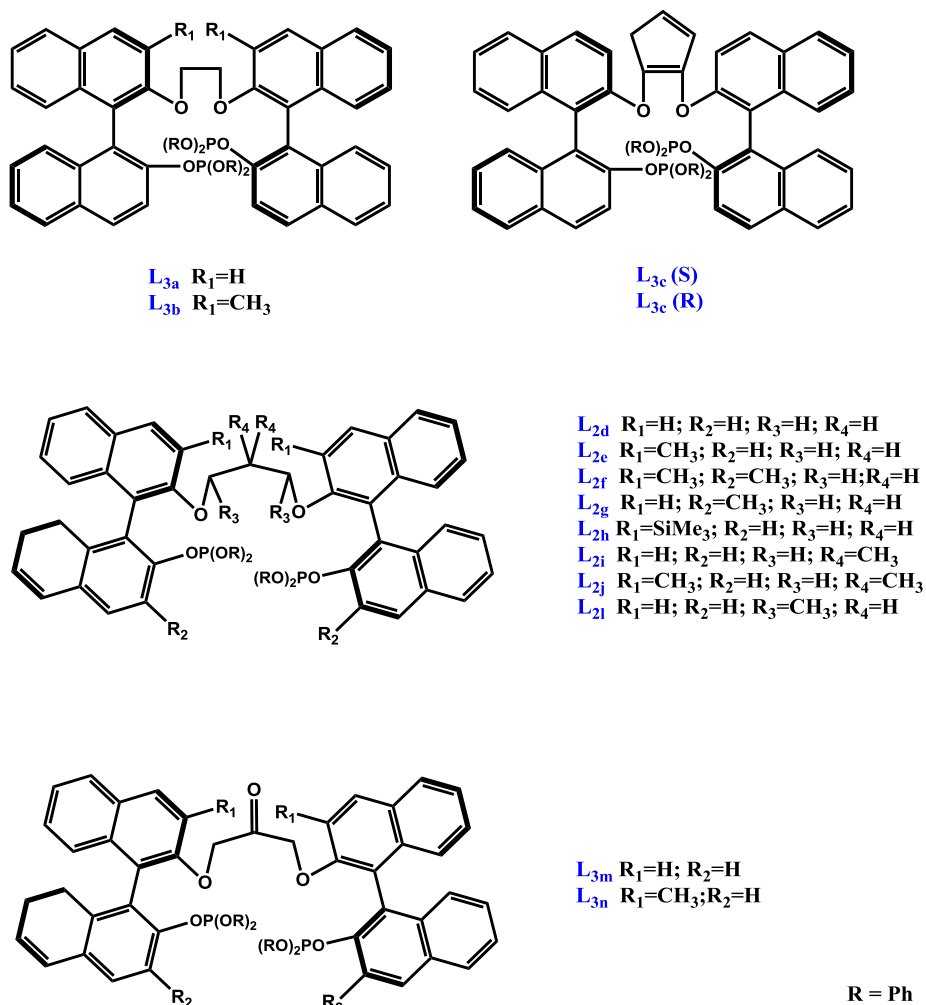
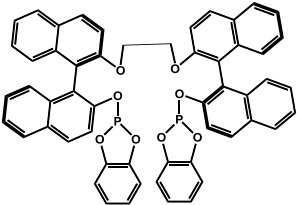
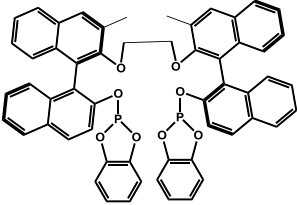
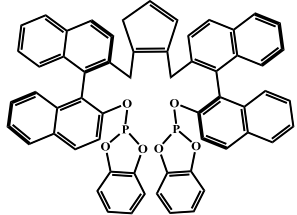
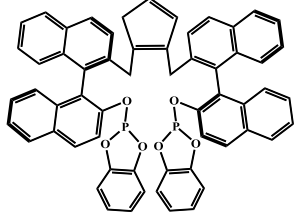
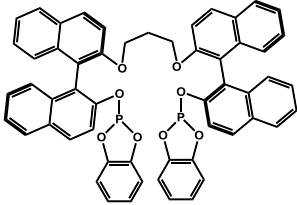
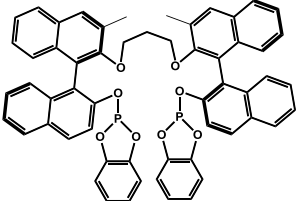
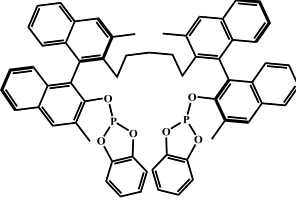
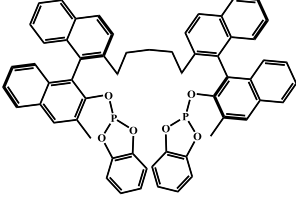
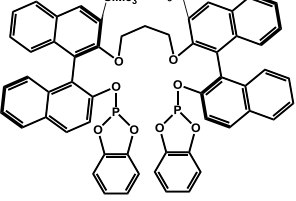
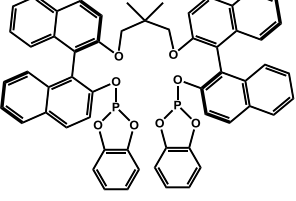
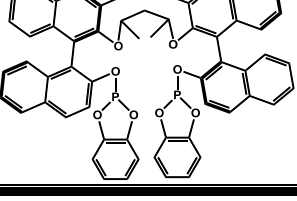


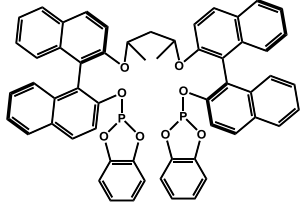
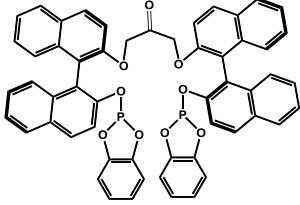
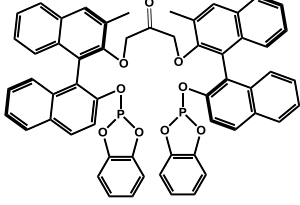
Figura 3.4 – Representação esquemática da espécie livre dos ligandos quirais bidentados da família dos *bis*-fosfitoéteres.

Os resultados obtidos para as energias de reacção de formação de cada espécie catalítica encontram-se representados na Tabela 3.3.

Tabela 3.3 - Energias relativas das diferentes reacções de complexação com os diferentes *bis*-fosfitoéteres.

Ligandos	Estruturas	Reacção de Complexação	E^{rel} da Reacção (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta E=RA-RB$ (kJ.mol ⁻¹)
L_{2a}		RA	-434.7	-8.9
		RB	-425.8	
L_{2b}		RA	-121.9	-13.4
		RB	-108.5	
L_{2c} (S)		RA	-105.0	-14.3
		RB	-90.7	
L_{2c} (R)		RA	-102.8	-11.1
		RB	-91.7	
L_{2d}		RA	-114.1	0.7
		RB	-114.8	

Ligandos	Estruturas	Reacção de Complexação	E da Reacção (kJ/mol)	$\Delta E = RA - RB$ (kJ/mol)
L_{2e}		RA	-119.5	-5.3
		RB	-104.2	
L_{2f}		RA	-109.7	-9.2
		RB	-100.5	
L_{2g}		RA	-102.7	9.3
		RB	-112.0	
L_{2h}		RA	-99.8	-24.6
		RB	-75.2	
L_{2i}		RA	-105.1	-3.6
		RB	-101.5	
$L_{2j}(S)$		RA	-134.1	-17.8
		RB	-116.3	

Ligandos	Estruturas	Reacção de Complexação	E da Reacção (kJ/mol)	$\Delta E = RA - RB$ (kJ/mol)
$L_{2l}(S)$		RA	-102.9	10.5
		RB	-113.4	
L_{2m}		RA	-112.0	-7.2
		RB	-104.8	
L_{2n}		RA	-105.8	-10.3
		RB	-95.5	

Pela observação da Tabela 3.3 podemos verificar que, para a adição de apenas um equivalente de ligando relativamente à quantidade de metal utilizada, favorecem a formação de quelato, espécie A e os ligandos L_{2a} e L_{2b} , cuja ponte é de dois carbonos, os ligandos L_{2c} (R,R,S), L_{2c} (R,R,R), onde a ponte é o ciclopenteno que apresenta quiralidade R ou S. Os ligandos L_{2f} , L_{2h} , L_{2i} , L_{2j} , L_{2l} , onde a ponte é composta por três carbono e faz-se variar os diferentes grupos (R_1 , R_2 , R_3 , R_4), e os ligandos L_{2m} e L_{2n} , também têm maior tendência para formar o quelato. Neste sentido, estes ligandos podem se considerados como potenciais candidatos a formar a espécie quelato na reacção de complexação.

A reacção RC ou a reacção que dá origem à formação da espécie D devem ser consideradas e estudadas. No entanto, estas reacções apenas ocorrem se a barreira de energia for ultrapassável. Se a barreira de energia for muito alta e

impedir a formação da espécie C ou D, apenas co-existiriam em solução a espécie A e a espécie B. Desta forma, calculou-se a população para a espécie A e B tendo apenas em conta o confórmero energeticamente mais favorável de cada uma das espécies. Nestas condições as populações seriam as apresentadas na Tabela 3.4.

Tabela 3.4 - Populações calculadas para as espécies A e B.

Ligandos	Espécie	População (%) ^a
L _{2a}	A	97,32
	B	2,68
L _{2b}	A	99,55
	B	0,45
L _{2c} (S)	A	99,69
	B	0,31
L _{2c} (R)	A	98,88
	B	1,12
L _{2d}	A	42,99
	B	57,01
L _{2e}	A	89,46
	B	10,54
L _{2f}	A	97,61
	B	2,39

Ligandos	Espécie	População (%) ^a
L_{2g}	A	2,29
	B	97,71
L_{2h}	A	100,00
	B	0,00
L_{2i}	A	81,04
	B	18,96
$L_{2j}(S)$	A	99,92
	B	0,08
$L_{2l}(S)$	A	1,43
	B	98,57
L_{2m}	A	94,81
	B	5,19
L_{2n}	A	98,46
	B	1,54

$$^a p_i = e^{-E_i/RT} / \sum_i e^{-E_i/RT}$$

Tendo em conta esta possibilidade, os ligandos L_{2a} , L_{2b} , $L_{2c}(S)$, $L_{2c}(R)$, L_{2f} , L_{2h} , $L_{2j}(S)$, L_{2m} e L_{2n} teriam maior interesse em ser sintetizados, devido à população para formar a espécie quelato (espécie A) ser de cerca de 100 % (Tabela 3.4).

Tal como acontece nas fosfinas estudadas anteriormente, todos os ligandos do tipo fosfito acima apresentados, na forma quelato, aparentam ter um *bite angle* próximo de 180° como se pode avaliar pela Figura 3.5.

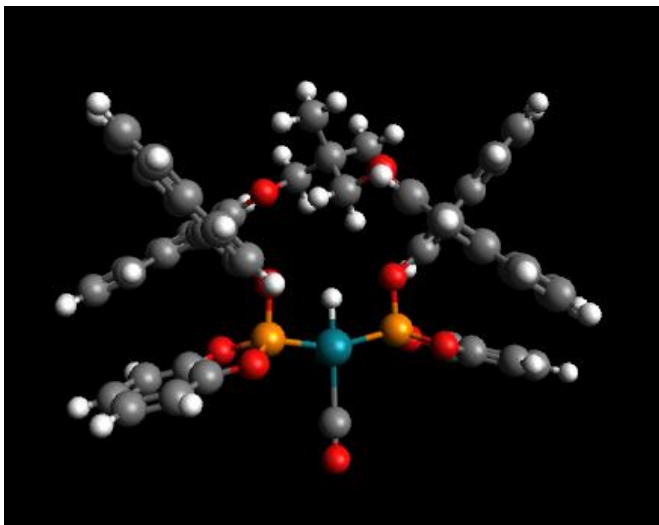


Figura 3.5 - Espécie quelato (Espécie A) do ligando do tipo *bis*-fosfitoéter, L_{2i} .

É de salientar que a tendência para formar o quelato só acontece na adição de apenas um equivalente de ródio, não tendo sido ainda estudada a tendência de formar a espécie D. Se efectuarmos a adição de outro equivalente de ródio, os ligandos acima descritos tem todos a tendência de formar a espécie C, uma vez que esta espécie é energeticamente favorável, apresentando população de 100 %, tal como se pode verificar na Tabela 3.5.

Tabela 3.5 - Energias relativas da reacção RC com as diferentes difosfitos.

Ligandos	Espécie	E ^{rel} Reacção (kJ.mol ⁻¹)	População (%) ^a
L _{2a}	RC _A	-107.42	100
L _{2b}	RC _A	-109.44	100
L _{2c} (S)	RC _A	-111.65	100
L _{2c} (R)	RC _A	-106.97	100
L _{2d}	RC _B	-118.35	100
L _{2e}	RC _A	-114.4	100
L _{2f}	RC _A	-116.8	100
L _{2g}	RC _B	-122.7	100
L _{2h}	RC _A	-86.98	100
L _{2i}	RC _A	-82.64	100
L _{2j}	RC _A	-112.6	100
L _{2l}	RC _B	-110.2	100
L _{2m}	RC _A	-119.5	100
L _{2n}	RC _A	-100.6	100

$$^a p_i = e^{-E_i/RT} / \sum_i e^{-E_i/RT}$$

A reacção de formação da espécie C apresenta energias relativas de reacção de complexação mais baixas, tal como acontece nas *bis*-difosfinaéteres. Desta forma, a espécie que estará em solução é a espécie *aberta* o que estaria de acordo com os resultados experimentais, pois espécies ditas *abertas* dão origem a baixa enantioselectividade.

Salientamos ainda que a regioselectividade experimental obtida utilizando o complexo de ródio do ligando L_{2i} na reacção de hidroformilação de **2.5** para a obtenção de **2.6** foi de apenas 70 %. Esta regioselectividade foi relativamente baixa quando comparada com a regioselectividade obtida, na mesma reacção, utilizando os complexos com o ligando L_{1b} . Com base nos resultados obtidos computacionalmente poderemos interpretar este facto pela presença de alguma espécie activa, em solução, na forma de quelato, que devido ao elevado *bite angle* ($\approx 180^\circ$) e tal como descrito por exemplo para a difosfina xantphos^{7,8} favorece a formação de aldeído linear. Se a espécies C e/ou a espécie D não se encontrarem em solução, pelo facto de as barreiras de energia não terem sido ultrapassadas, isso é indicativo de que a espécie quelato A, apresenta maior estabilidade do que a espécie B para alguns ligandos do tipo *bis-fosfitoéter*.

Para melhor interpretar estes resultados e comprovar a formação preferencial de algumas das espécies catalíticas activas propostas neste trabalho, sugerimos como trabalho futuro a realização de estudos de complexação dos ligandos sintetizados, recorrendo à técnica de espectroscopia ^{31}P RMN.

3.2. Modelação molecular de aminoácidos com possíveis propriedades de adoçantes.

A modelação molecular permite-nos identificar as conformações de uma molécula como também parâmetros geométricos como o cálculo de distâncias entre grupos funcionais relevantes numa molécula.

Tinti e Nofre criaram um β -aminoácido com elevado potencial de adoçante, o ácido sucronónico, que apresenta uma doçura 200000 vezes superior à da sacarose.⁹

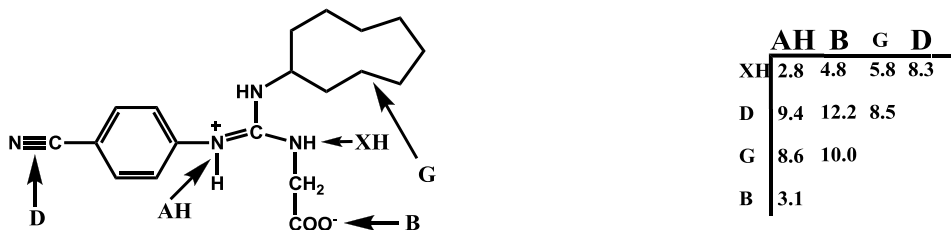


Figura 3.6 - Distâncias entre os grupos funcionais do ácido sucronico. Adaptado da referência [6].

A Figura 3.6 mostra-nos o adoçante criado por Tinti e Nofre. Uma vez que verificaram a sua grande doçura relativa, considerando um adoçante modelo e recorrendo à modelação molecular calcularam as distâncias ideais entre os grupos relevantes da molécula.^{9,10,11} Pela observação das distâncias entre os grupos funcionais do ácido sucronico, calculadas por Tinti e Nofre, podemos verificar que a distância entre os grupos AH e B encontra-se dentro do intervalo de distâncias, 2.5-4 Å, estabelecido pelo modelo AH-B. Os grupos funcionais representados como AH, B, D, G e XH do ácido sucronico, às distâncias representadas na Figura 3.6, serão os que promovem maior interação com os receptores do gosto. Desta forma, utiliza-se esta molécula como modelo de comparação relativamente às moléculas a otimizar neste projecto.

3.2.1. Modelação molecular do ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico utilizando cálculos semiempíricos.

No projecto que deu origem a esta dissertação pretende-se modelar o ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico (referenciado no Capítulo 2 por **2.10**), introduzindo-se grupos funcionais que possam proporcionar doçura, e compreender como estas variações afectam as propriedades químicas, físicas e biológicas do aminoácido em estudo. Assim sendo, após a identificação dos

locais bioactivos de reconhecimento molecular (grupos funcionais relevantes) do aminoácido e dos seus derivados pretende-se calcular as distâncias entre os átomos electronegativos existentes para as várias conformações moleculares. Este estudo tem como objectivo verificar se este aminoácido sintetizado (Capítulo 2) tem possibilidades de ser doce. Recorreu-se, assim, a cálculos semiempíricos para otimizar a estrutura da espécie **2.10**. A partir dos cálculos obtidos pôde-se recolher a informação sobre as energias e as distâncias entre grupos funcionais de todos os confórmeros encontrados.

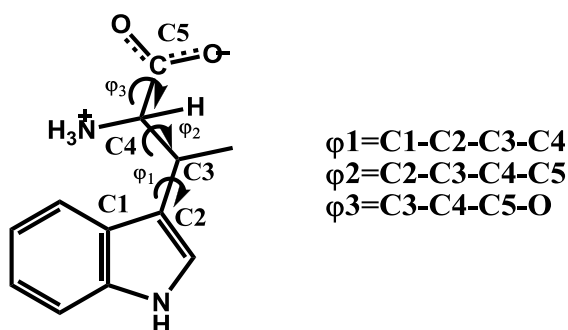


Figura 3.7 - Aminoácido ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico com representação dos diedros relevantes da molécula.

O ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico apresenta dois centros quirais, no carbono C_3 e no carbono C_4 , dando origem os enantiómeros *S,S* e *R,R* e os enantiómeros *S,R* e *R,S*. Este estudo incide apenas nos diastereoisómeros *S,S* e *R,S*, uma vez que a molécula têm um idêntico espaço conformacional para os enantiómeros *R,R* e *S,R* respectivamente, sendo a única diferença a forma como estes se aproxima ao sítio receptor. O ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico apresenta elevada flexibilidade, uma vez que as ligações $\text{C}_2\text{-C}_3$, $\text{C}_3\text{-C}_4$ e $\text{C}_4\text{-C}_5$ podem rodar, estando os diedros respectivos assinalados pela rotação das setas e representados por φ_1 , φ_2 , φ_3 como se pode verificar na Figura 3.7. Desta forma, existem 108 possíveis combinações para cada enantiómero, para uma variação de 60° dos diedros. Devido a esta diversidade

de conformações é necessário utilizar um método teórico que não seja computacionalmente dispendioso, mas que possibilite o cálculo de estruturas moleculares e energias com algum rigor. Desta forma, o estudo desta molécula foi realizado pelo programa MOPAC2007,^{3,4} que efectua cálculos semi-empíricos e utilizou-se o hamiltoniano PM6.⁵

Neste trabalho interessa estudar o aminoácido em solução aquosa, pois para além de ser o meio de aplicabilidade como adoçante, a água é um meio polar, permitindo que a forma zwitteriónica não se transforme na forma neutra, estável para a molécula isolada na forma gasosa. Para tal, é necessário definir o solvente através da constante dieléctrica (78,4) e do raio de solvatação (1,3 nm), usando um meio dieléctrico contínuo através do modelo COSMO.¹²

Por último efectuou-se a análise populacional conformacional, sendo obtidas a energia e a geometria dos enantiómeros da molécula. Apenas os confórmeros com população superior a 1 % foram considerados como se pode verificar na Figura 3.8.

Pela observação dos gráficos podemos aferir que o confórmero com maior população (23,39 %) para o 3-metil-triptofano na forma *S,S* apresenta como diedros 83, -76, -51, sendo esta a conformação que apresenta menor entalpia de formação (-384.43 kJ.mol⁻¹). No caso do diastereoisómero *R,S* a configuração 74, -172, 62 é a que apresenta maior população (45,79 %) e por sua vez menor entalpia de formação (-385.19 kJ.mol⁻¹).

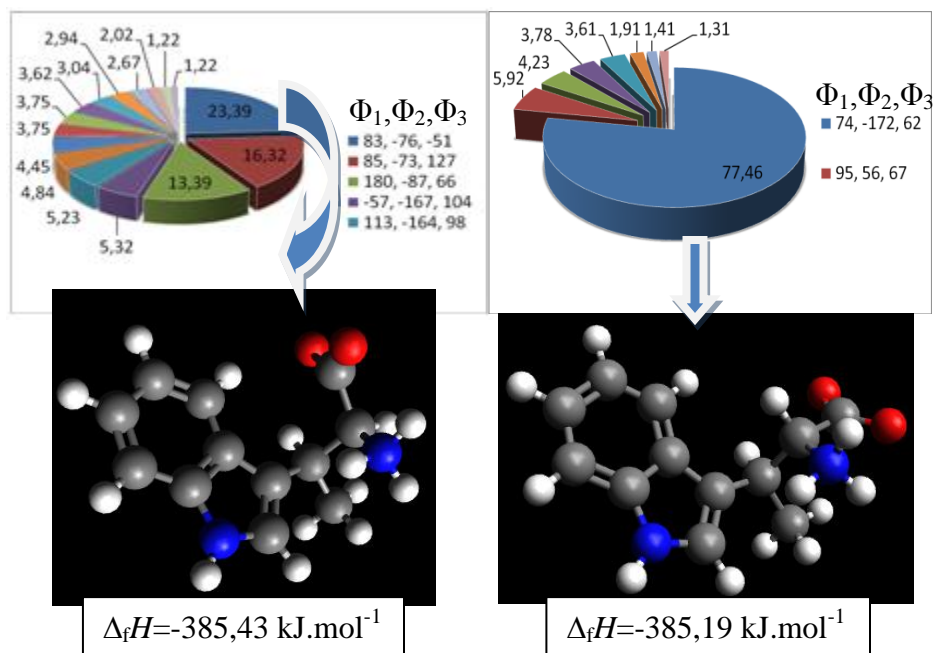


Figura 3.8 - Análise populacional do ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico na forma *S,S* e na forma *S,R* respectivamente e entalpia de formação do conformero mais estável.

Por esta breve análise podemos verificar que o diastereoisómero mais estável é o *S,R*, dado que apresenta menor energia de formação. No entanto, interessa-nos um composto que, para além de ser estável seja doce e, para que tal seja possível, tem de interactuar de forma correcta com o receptor do organismo. Existe alguma incerteza sobre a estrutura do receptor que nos dá a informação sobre a doçura de um dado alimento,¹¹ mas existem indicações de que o receptor no organismo humano que identifica se uma dada substância é ou não doce estabelece ligações de hidrogénio com aminoácidos ou dipeptídeos que apresentem a configuração *S*. Este facto pode ser observado pela interacção do receptor com adoçantes bastantes conhecidos e empregados industrialmente, como por exemplo o aspartame e o neotame em que apenas as formas *S,S*

apresentam doçura. O composto em estudo possui dois centros quirais. Temos a informação de que o centro quiral correspondente ao aminoácido (parte que interacciona directamente com o receptor) deve estar na forma *S*, no entanto não temos informação sobre a quiralidade que um segundo centro quiral deve ter. Deste modo consideramos os dois diastereoisómeros: *S,S* e *S,R*, apesar de serem equivalentes aos diastereoisómeros *R,R* e *R,S* respectivamente, excepto na forma como interaccuam com o receptor como foi dito anteriormente.

Interessa também avaliar as distâncias entre os grupos funcionais, de forma a perceber se estas estão de acordo com o intervalo de distâncias que se devem encontrar para que a molécula interaccue com o receptor.

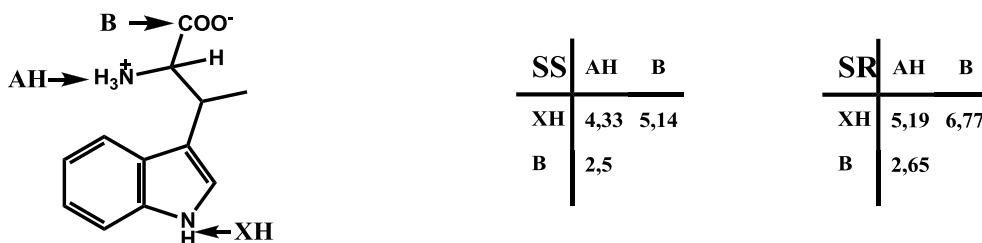


Figura 3.9 - Identificação dos grupos funcionais e das distâncias (em Å) que apresentam entre si para o ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico na forma *SS* e *SR*.

As distâncias entre o grupo **AH** e o grupo **B**, que são os grupos que interaccuam directamente com o receptor, encontram-se dentro do intervalo das distâncias impostos pelo modelo **AH--B**, que diz-nos que estes dois grupos funcionais devem distar entre si entre 2,5 e 4 Å, para que interaccuem de forma eficaz com o receptor. No entanto, pretende-se avaliar estes resultados pelo modelo de receptor criado por Tinti e Nofre, de que forma os grupos funcionais interaccuam entre si e se existe a possibilidade de se ligarem ao receptor. Desta forma, além do grupo **AH** e **B** temos outro grupo, o **XH**, que é representado na molécula pela amina do indol, sendo dador de uma ligação de hidrogénio. A

ancoragem da molécula ao receptor dá-se pelo grupo **AH** e **B**, dado que a distância se encontra dentro da pretendida (intervalo de 2.5 a 4 Å) em ambas as formas da molécula. O grupo **XH** pode interagir com o grupo receptor, mas não disputa a posição do grupo **AH** como ponto de ancoragem, dado que o grupo **XH** se encontra a uma distância de **B** de 5,14 Å para a forma *S,S* e de 6,77 Å para a forma *S,R* da molécula **2.10**. Estas distâncias são, superiores às determinadas por Tinti e Nofre para os mesmos tipos de grupos do ácido sucronónico (4.8 Å). De entre as duas formas estudadas para o 3-metilriptofano, a forma *S,S* aparenta ser a forma que melhor se adequa à sua empregabilidade como adoçante, pois as distâncias entre todos os grupos relevantes, **AH**, **B** e **XH** encontram-se mais próximas das distâncias entre esses mesmos grupos do ácido sucronónico. No entanto, não se deve excluir a forma *S,R* do 3-metilriptofano, uma vez que não existe nenhum modelo que se refira ao intervalo de distâncias entre **XH** e **B** e entre **XH** e **AH**, para além da comparação directa da molécula em estudo com o ácido sucronónico, um adoçante com elevado poder de doçura.

3.2.1. Modelação molecular do ácido 2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)butanóico utilizando cálculos semiempíricos.

O grupo nitrobenzeno por si só apresenta doçura^{9,11}, podendo ser a presença deste, na molécula proposta, benéfica para aumentar a doçura do aminoácido proposto, criando-se um novo ponto de interacção com o receptor no organismo. Como tal, achou-se interessante introduzir o grupo nitro na posição 6 do indol, e realizar-se o mesmo esquema de trabalho para a nova molécula, com o objectivo de observar-se que alterações acarretam esta modificação na molécula. A nova molécula em estudo é o ácido 2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)butanóico e encontra-se representada na forma zwitteriónica na Figura 3.10.

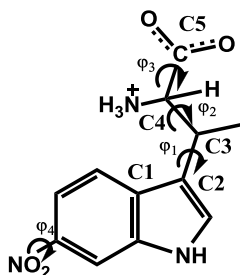


Figura 3.10 - Aminoácido proposto para estudo como adoçante com a introdução do grupo nitro na posição 6 do indol.

Esta molécula apresenta 4 diedros conformacionalmente relevantes, assinalados pelas setas. Assumindo intervalos de 60 em 60° para cada diedro, foram estudados 304 combinações utilizando cálculos semiempíricos PM6. Após a otimização das geometrias e das energias num meio contínuo de água, calcula-se as populações e, excluindo-se todas as combinações abaixo de 1 % de população. Espera-se que esta aproximação não apresente um erro significativo. Desta forma, na Figura 3.11 estão representados os s com uma população superior a 1 %.

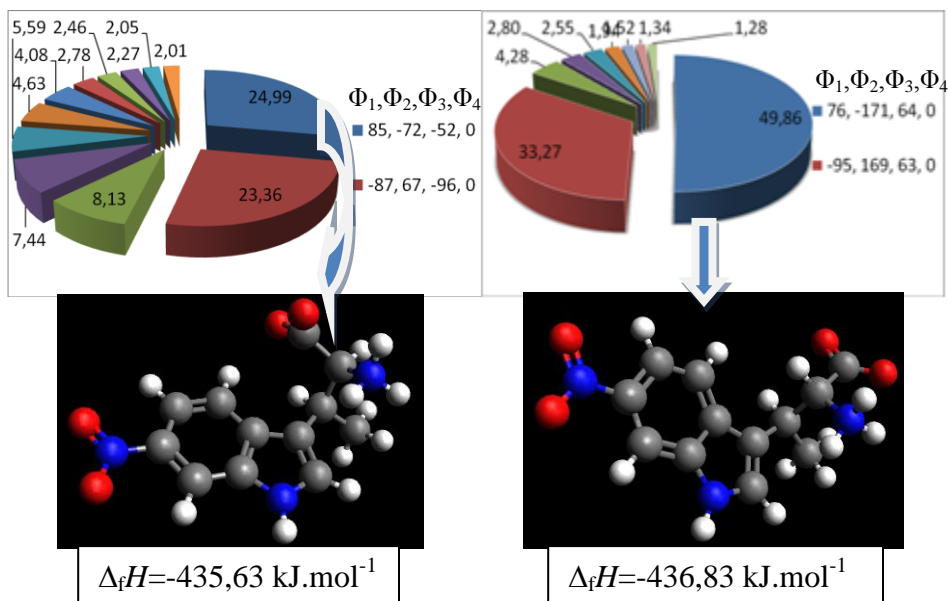


Figura 3.11 – Análise populacional do ácido 2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)butanóico na forma *S,S* e na forma *S,R* respectivamente, e a entalpia de formação do mais estável.

Pela análise da Figura 3.11 podemos aferir que a configuração *S,S* com maior população conformacional (24,99 %) apresenta os diedros a 85, -72 , -52° , sendo esta a conformação de menor entalpia de formação ($-435.63 \text{ kJ.mol}^{-1}$) para a forma *S,S* do ácido 2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)butanóico. Tal como no composto inicialmente em estudo a forma *S,R* é mais estável do que a forma *S,S*, sendo o com menor entalpia de formação ($-436.83 \text{ kJ.mol}^{-1}$) o que apresenta maior população conformacional (49,85 %), encontrando-se os diedros relevantes a 76, -171 e 64° . Como foi dito anteriormente, para que um composto apresente o carácter doce tem de interactuar de forma eficaz com o receptor. Assim, interessa-nos a forma *S,S* e *S,R* do composto sendo esta última equivalente ao seu enantiómero *R,S*, excepto na forma como interactua com o receptor. Assim, assumimos os valores obtidos para a forma *R,S* na forma *S,R*.

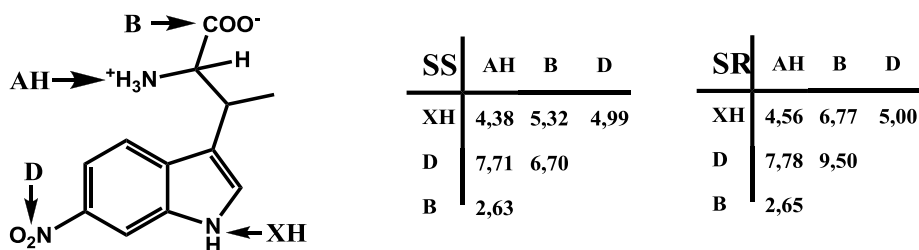


Figura 3.12 - Identificação dos grupos funcionais e das distâncias (em Å) que apresentam entre si para o ácido 2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)butanóico na forma *S,S* e *S,R*.

As distâncias entre o grupo **AH** e o grupo **B** encontram-se dentro do intervalo de distâncias sugerido pelo modelo **AH--B** (Figura 3.12), para ambas as conformações mais estáveis dos dois diastereoisómeros, tal como no composto inicialmente em estudo. Com a introdução de um grupo nitro, existe uma maior probabilidade de o composto apresentar carácter doce, uma vez que existem mais pontos de ancoragem entre a molécula e o receptor, ou seja o número de interações com o receptor é superior à da molécula 3-metiltryptofano. As distâncias entre os grupos relevantes da molécula, **AH**, **B**, **XH** e **D** encontram-se um pouco distanciados das distâncias entre o mesmo tipo de grupos no ácido sucronónico, existindo uma maior aproximação das distâncias para a forma *S,R* do ácido 2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)butanóico. Apesar de este apresentar maior estabilidade, esta pode não ser significativa e encontrar-se dentro do erro do cálculo. Apesar da maior proximidade que esta molécula, na forma *S,R*, apresenta a nível das distâncias com o ácido sucronónico relativamente à forma *S,S*, não se deve excluir esta última, pois poderá interagir com o receptor no organismo humano, não podendo estabelecer-se uma relação directa entre estrutura e a actividade, devido à grande diversidade de adoçantes existentes, o que explica que o receptor tem múltiplos locais de ancoragem tal como Tinti e Nofre propuseram.

3.3. Modelação molecular do ácido 2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)butanóico por DFT

A possibilidade de a introdução do grupo nitro no indol do aminoácido em estudo induzir doçura no composto é tentadora, pela adição de mais um local de interacção com o receptor. Este grupo funcional é representado pela letra D, sendo um ligando aceitador de hidrogénio. Desta forma, após a análise dos confórmeros do ácido 2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)butanóico para ambas as formas, *S,S* e *S,R*, obtidos por métodos semiempíricos PM6, decidiu-se otimizar, utilizando cálculos a um nível de teoria mais elevado, o confórmero com maior população da forma *S,R*, pois este revelou ser energeticamente mais favorável que os restantes e apresentou distâncias mais próximas das distâncias entre o mesmo tipo de grupos funcionais do ácido sucronónico. Assim, recorreu-se aos cálculos do tipo DFT¹³, utilizando-se o funcional híbrido B3LYP¹⁴ e a base de funções 6-31G(d).¹⁵ Para otimizar o aminoácido na forma zwitteriónica recorreu-se ao uso do modelo de solvatação PCM.^{16,17}

Os diedros relevantes do confórmero a otimizar são a 76, -171 e 64°. Após a optimização nas condições acima descritas os diedros sofreram pequenas alterações passando a ser a 67.5, -169.3, 72.7°. Como podemos verificar pela observação dos diedros, utilizando um métodos mais rigoroso obtivemos a alteração de 8,5° para o diedro φ_1 , 0,7° para o diedro φ_2 e 8.7° para o diedro φ_3 . Estas alterações são significativas em termos de maior rigor. Contudo, pode-se dizer que os valores dos diedros correspondem ao mesmo confórmero. Com esta optimização pretende-se, também, avaliar, com maior rigor, as distâncias entre os diferentes grupos funcionais da molécula em estudo. Desta forma, as distâncias obtidas encontram-se expostas na Figura 3.13.

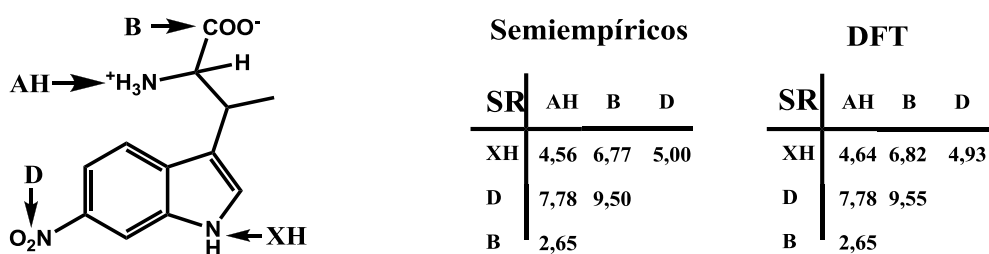


Figura 3.13 - Identificação dos grupos funcionais e das distâncias (em Å) que apresentam entre si para o ácido 2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)butanóico na forma *S,R*, utilizando os métodos semiempíricos e DFT respectivamente.

Pela análise da Figura 3.11, pode-se observar que as distâncias entre os grupos AH e B se mantiveram quase idênticas, não existindo nenhuma diferença qualitativamente significativa entre os parâmetros geométricos dos cálculos semiempíricos e dos cálculos DFT. Entre os restantes grupos funcionais existiram pequenas alterações nas distâncias. As maiores alterações deram-se entre o grupo XH e AH, XH e B e XH e D, onde as variações foram de 0,08 Å, 0,05 Å e 0,07 Å respectivamente. Nos dois primeiros caso a alteração deu-se para valores superiores enquanto no terceiro caso a variação foi para valores inferiores do que os reportados nos métodos semiempíricos. Estes dados, agora com maior rigor, levam a que as distâncias entre estes grupos funcionais estejam mais distanciados dos valores obtidos por Tinti e Nofre para o mesmo tipo de grupo funcionais do ácido sucronónico. A distância entre os grupos funcionais D e AH, não sofreu qualquer tipo de variação, enquanto entre os grupos D e B sofreu uma variação de 0,05 Å, para valores superiores, encontrando-se esta distância mais próxima da distância obtida entre o mesmo tipo de grupos do ácido sucronónico.

Este tipo de cálculo deve ser estendido a todos os confórmeros obtidos com população superior a 1% para todas as moléculas estudadas, nas suas diferentes formas diastereoisoméricas, para verificar se ocorre a alteração de conformação e de estabilidade energética. Posteriormente, analisar-se-ia, novamente, a população dos diferentes confórmeros. O confórmero que apresentasse maior população seria submetido ao estudo das distâncias entre os diferentes grupos funcionais relevantes. Este facto estudo possibilitaria um maior rigor na determinação de qual a molécula que apresenta maiores potencialidades adoçantes.

3.4. Conclusão

Os cálculos computacionais permitiram-nos verificar que os ligandos sintetizados L_{1b} e L_{1c} , tal com L_{2d} não tem tendência formar quelato. Também, previmos que, ao contrário do que acontece nos ligandos da família *bis*-fosfinaéteres, alguns dos ligandos do tipo *bis*-fosfitoéter apresentam essa tendência, para a proporção de 1:1 de metal/ligando. A espécie C apresenta 100% de população em todos os ligandos estudados. No entanto, a existência desta espécie só é possível se as barreiras de energia forem ultrapassadas. Propõe-se como desenvolvimento futuro o estudo de modelação molecular para a espécie D, no sentido de verificar se esta espécie é energeticamente favorável relativamente às outras espécies. Posteriormente para confirmar os resultados computacionais obtidos propõe-se que alguns dos ligandos L_{2a} , L_{2b} , L_{2c} (*R,S*), L_{2c} (*R,R*), L_{2f} , L_{2h} , L_{2i} , L_{2j} , L_{2l} , L_{2m} e L_{2n} sejam sintetizados, e que sejam submetidos a estudos de complexação, tal como sejam aplicados na reacção de hidroformilação do estireno, com o intuito de medir os excessos enantioméricos, para que, além da compreensão de resultados experimentais, se possa validar este tipo de cálculos computacionais como previsão do melhor ligando.

A análise das distâncias entre os grupos relevantes da molécula ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butanóico revela que a forma *S,S*, deverá ter maior potencial adoçante, quando comparada com o ácido sucronónico, um adoçante com elevado poder de doçura, o que poderá levar este a interactuar com o receptor de forma mais eficaz que o *S,R*.

O ácido 2-amino-3-(6-nitro-1*H*-indol-3-il)butanóico apresenta maior número de pontos de interacção com o receptor, o que aumenta o possível carácter doce na molécula. O confórmero *S,S* desta molécula apesar de ser menos estável que o *S,R*, apresenta distâncias entre os grupos funcionais relevantes mais próximas das distâncias do ácido sucronónico do que o

respectivo *S,R*. Os cálculos semiempíricos utilizando o hamiltoniano PM6, incluindo um meio dieléctrico contínuo revelaram-se importantes para este estudo, fornecendo resultados aceitáveis para este projecto, uma vez que o estudo se centra em aminoácidos na forma zwitteriónica, o que tornaria o estudo inviável para moléculas isoladas.

Os cálculos em DFT revelaram-se mais rigorosos que os cálculos semiempíricos, onde pequenas alterações nas distâncias entre os diferentes grupos funcionais da molécula podem ser significativas em termos de percentagem de erro do cálculo. Poderá ser interessante para desenvolvimento futuro deste estudo o aumento de rigor do cálculo, recorrendo a método DFT ou outros mais sofisticados, dos confórmeros com população superior a 1% das moléculas estudadas por métodos semiempíricos.

3.5. Bibliografia

- ¹ Breit, Bernhard, *Top. Curr. Chem.*, 139, **2007**.
- ² Vessecchi, R.; Galembeck, S. E.; Lopes, N. P.; Nascimento, P. G. B. D.; Crotti, A. E. M., *Quim. Nova*, 840, **2008**.
- ³ <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2039871>
- ⁴ <http://openmopac.net/background.html>
- ⁵ Stewart, James, *J. Mol. Model.*, 1173, **2007**.
- ⁶ van der Veen, Lars A.; Kamer, Paul C. J.; van Leeuwen, Piet W. N. M., *Organometallics*, Vol. 18, 4765, **1999**.
- ⁷ Kamer, P.C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H., *Acc. Chem. Res.*, 34, 895, **2001**. Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M., *Dalton Trans.*, 1890, **2003**.
- ⁸ Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M., *Dalton Trans.*, 1890, **2003**.
- ⁹ Van der Heijden, Arnold, *Pure & Appl. Chem.*, 667, **1997**.
- ¹⁰ Goodman, M.; Del Valle, J. R.; Amino, Y.; Benedetti, E., *Pure Appl. Chem.*, 1109, **2002**.
- ¹¹ Hayes, J. E., *Chem. Percept.*, 48, **2008**.
- ¹² Eckert, F.; Klamt, A., *AIChE J.*, 369, **2002**.
- ¹³ Gross, E.K.U., Dreizler Plenum, R. M., *Density Functional Theory, the modern treatment of electron correlations*, Plenum, New York, 367, **1993**.
- ¹⁴ Becke, A. D., *J. Chem. Phys.*, 1372, **1993**.
- ¹⁵ Davidson, E.R., *Chem. Phys. Lett.*, 514, **1996**
- ¹⁶ Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappelli, C.; Corni, S., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 5697, **2002**.
- ¹⁷ Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.*, 3210, **1997**.

- Capítulo 4-

Métodos e Aparelhagem

4.1. Métodos computacionais

Neste trabalho experimental efectuou-se o cálculo das energias, das geometrias e das distâncias entre os grupos funcionais, das moléculas em estudo na forma zwitteriónica. Para tal recorreu-se ao programa MOPAC2007,^{1,2} que tem por base um método semiempírico, utilizando-se para este estudo o hamiltoniano PM6³, e o modelo COSMO⁴ para simular um dieléctrico contínuo sendo necessário saber a permissividade e o raio de solvatação do solvente, que para o caso da água são respectivamente $\epsilon=78.4$ e 1.3 nm. Após a realização de um grande número de cálculos, e ter-se verificado qual a molécula de maior interesse para este trabalho, elevou-se o nível de sofisticação do método para o confórmero com maior população. Deste modo efectuou-se cálculos em DFT,⁵ usando um funcional híbrido, B3LYP,⁶ e uma base de funções 6-31G(d).⁷ O solvente foi simulado pelo modelo PCM.^{8,9} Estes cálculos foram realizados através da utilização do programa Gamess.¹⁰

A construção e a visualização das moléculas foram efectuadas através dos programas Avogadro^{11,12} (versão 0.9.2) e Molden¹³ (versão 4.6).

4.2. Procedimento experimental

O trabalho experimental efectuado compreendeu alguns procedimentos gerais que serão descritos em seguida:

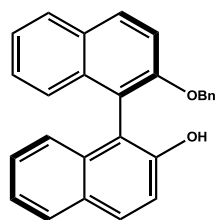
- 1) Os solventes utilizados foram secos e purificados segundo o método referido na literatura.¹⁴
- 2) Os reagentes são comerciais e utilizados sem purificação.
- 3) As análises cromatográficas em camada fina foram efectuadas em placas de sílica gel 60 (*Merck GF 254*) com espessura de 0,20 mm com indicador de fluorescência UV₂₅₄ e UV₃₆₆. A detecção do composto foi efectuada por irradiação de luz ultra-violeta a 254 nm e / ou 366 nm.
- 4) As separações cromatográficas em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (*Merck*) cuja granulometria está compreendida entre 0,063 nm e 0,500 nm e o eluente utilizado está descrito na síntese.
- 5) O ponto de fusão do composto sintetizado foi medido num microscópio de capilar *Electrothermal-Melting Point Apparatus*.
- 6) Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos através de um espectrómetro *Bruker Avance III* do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra e do Departamento de Química da Universidade de Aveiro. Os desvios apresentados são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz). Como padrão interno utilizou-se tetrametilsilano (TMS) para o ¹H RMN e ácido fosfórico (H₃PO₄) para o ³¹P RMN.
- 7) Os espectros de massa de alta resolução foram efectuados no "Servei d'Anàlisi Química" na Universidade Autònoma de Barcelona num aparelho *Bruker microTOFQ*. Os espectros de massa ESI foram realizados na Unidade de Espectroscopia de Massa da Universidade de Santiago de Compostela.

4.2.1. Síntese de ligandos de fósforo

4.2.1.1 Monoprotecção do *R*-BINOL:^{15,16}

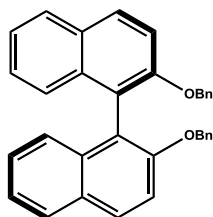
Num balão de fundo redondo com (*R*)-BINOL (10 g, 35 mmol) e 350 mL de THF seco, a 0 °C e sob atmosfera de N₂, adiciona-se trifenilfosfina (9,2 g, 35 mmol) e o álcool pretendido (40 mmol). Em seguida adicionou-se lentamente uma solução de dietilazodicarboxilato (DEAD) (15,4 mL, 40 % em tolueno, 35 mol). A reacção foi deixada em agitação sob atmosfera de N₂ durante 48 h. Após evaporação do solvente, a mistura reaccional foi dissolvida em diclorometano, sendo lavada sequencialmente com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (BRINE). As fases orgânicas reunidas foram secas com sulfato de sódio anidro e os voláteis retirados a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica, em sílica gel, utilizando como eluente diclorometano:*n*-hexano (1:1). As fracções desejadas foram reunidas e os voláteis evaporados a pressão reduzida. As caracterizações dos derivados mono (2.1) e diprottegidos (2.2) apresentam-se em seguida:

(*R*)-2'-benziloxi-1,1'-binaftalen-2-ol, [*R*-2.1]:



83% (10,94g); ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (1H, d, *J*=9.1Hz, ArH), 7.92 (1H, d, *J*=8.8 Hz, ArH), 7.88 (2H, br d, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.46 (1H, d, *J*=9.1 Hz, ArH), 7.42-7.14 (10H, m, ArH), 7.11-7.00 (2H, m, ArH), 5.10 (2H, s, OCH₂), 4.93 (1H, s, troca c/ D₂O, OH) ppm; (ESI): *m/z* = 399.1348 calcd. para C₂₇H₂₀O₂ Na⁺ 399.1356. Os dados físicos e espectroscópicos estão de acordo com o previamente reportado na literatura.¹⁷

(R)-2,2'-dienziloxi-1,1'-binaftalen-2-ol [R-2.2]:

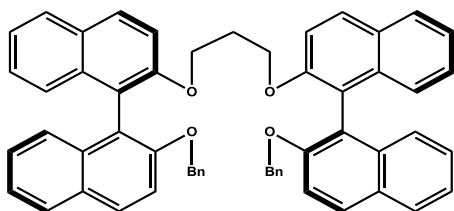


4%; ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (1H, d, *J*=9.1Hz, ArH), 7.92 (1H, d, *J*=8.8 Hz, ArH), 7.88 (2H, br d, *J*=8.0 Hz, ArH), 7.46 (1H, d, *J*=9.1 Hz, ArH), 7.42-7.14 (14H, m, ArH), 7.11-7.00 (4H, m, ArH), 5.10 (4H, m, OCH₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 156.0, 135.5, 129.9, 128.5, 128.0, 127.5, 124.1, 114.8, 72.0 ppm. Os dados físicos e espectroscópicos estão de acordo com o previamente reportado na literatura.¹⁷

4.2.1.2. Procedimento geral para a síntese de *bis*-hidroxiéteres protegidos:

A uma suspensão de hidreto de sódio (160 mg, 60 %, 4 mmol) em DMF anidro (10 mL) adicionou-se, a 0 °C e durante 30 minutos, uma solução de (**R**)-BINOL monoprottegido (2.7 mmol), **2.1**, em DMF anidro (5 mL). Mantendo a mesma temperatura de trabalho, adicionou-se de seguida uma solução do ditosilalcano pretendido (1.3 mmol) em DMF anidro, durante 1 hora. Após conclusão da adição, a mistura reaccional foi deixada sob atmosfera inerte durante 6 horas a 80 °C. A reacção foi monitorizada por TLC. Após arrefecimento, foi adicionada água gota a gota encontrando-se cuidadosamente a reacção a 0 °C. O produto da reacção foi extraído com diclorometano. A fase orgânica foi lavada sequencialmente com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Após secagem com sulfato de sódio anidro, os voláteis foram retirados a pressão reduzida. Os produtos da reacção foram separados utilizando uma coluna cromatográfica de sílica gel, e diclorometano:*n*-hexano (2:1) como eluente. As fracções semelhantes foram reunidas, após eliminação dos voláteis a pressão reduzida, foi possível obter os éteres pretendidos. Após recristalização em acetato de etilo/isopropanol foi possível obter os produtos pretendidos em bons rendimentos estando o rendimento e a sua caracterização, abaixo indicado para cada caso.

(1'R,1''R)-2',2'''-((propan-1,3-diil)bis(oxi))-2,2''-dibenziloxi-di-1,1'-

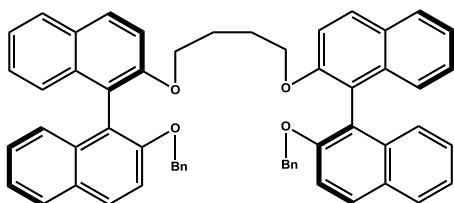


binaftaleno) [R,R-2.2a]:

85%; ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.92-7.85 (m, 8H, ArH), 7.35- 6.85 (m, 26H, ArH), 4.95 (s, 4H, PhCH₂), 3.60 (m, 4H, OCH₂), 1.53 (m, 2H, CH₂) ppm; ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 154.2, 154.1, 137.7, 134.2, 129.6, 129.3, 128.3, 128.0, 127.5, 127.0, 126.4, 126.3, 125.7, 125.6, 125.5, 123.9, 123.6, 122.9, 119.9, 116.3, 65.5, 29.40 ppm; p.f. 80-82 °C; MS (ESI): m/z = 815.3109 (M+Na), calcd. $\text{C}_{57}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Na}^+$ 815.3132.¹⁶

(1'R,1''R)-2',2'''-((butan-1,4-diil)bis(oxi))-2,2''-dibenziloxi)di-1,1'-

binaftaleno [R,R-2.2b]:



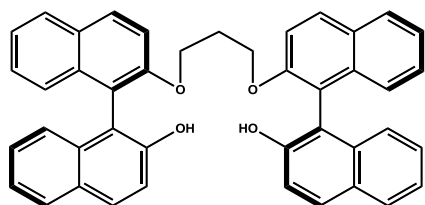
93%; ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.80-7.73 (m, 8H, ArH), 7.27-6.99 (m, 20H, ArH), 6.97-6.75 (m, 6H, ArH), 4.82 (s, 4H, PhCH₂), 3.54-3.48 (m, 2H, OCH₂), 3.42-3.35 (m, 2H, OCH₂), 1.41 (m, 4H, CH₂) ppm; ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 154.3, 154.0, 137.6, 134.1, 134.1, 129.4, 129.2, 129.1, 128.0, 127.8, 127.2, 126.7, 126.1, 125.8, 125.5, 125.5, 123.6, 123.5, 120.9, 120.1, 116.0, 115.5, 71.1, 68.3, 25.1 ppm; p.f. 74-75°C; MS (ESI): m/z= 829.3285 (M+Na), calcd. $\text{C}_{58}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Na}^+$ 829.3288.¹⁶

4.2.1.3. Procedimento geral para a desprotecção dos bis-hidroxiéteres via BBr_3 :¹⁸

A uma solução do bis-hidroxiéter diprottegido desejado **2.2** (20 mL, 1.88 mmol), em diclorometano anidro a -78 °C, adicionou-se, de uma só vez, uma solução de BBr_3 (1 M em CH_2Cl_2 , 3.1 mL). A reacção foi mantida em atmosfera inerte a baixa temperatura durante 2 horas. Adicionou-se a mistura reaccional

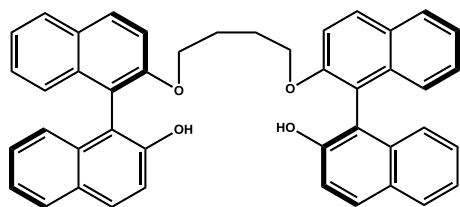
éter e água. Extraiu-se a mistura com diclorometano, lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa de HCl (2N). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporaram-se os voláteis a pressão reduzida. Purificou-se o crude da reacção por coluna cromatografica em sílica gel, utilizando diclorometano como eluente. Reuniram-se as fracções desejadas, e após remoção do solvente, recristalizou-se o produto sólido obtido em tolueno/*n*-hexano, obtendo-se:

(1*R*,1''*R*)-2',2'''-(propan-1,3-diil-*bis*(oxi))di-1,1'-binaftalen-2-ol [*R,R*-2.3a]:



78% (0.92g), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.22-7.71(m, 8H, ArH), 7.60-6.95 (m, 16H, ArH), 5.37 (sl, 2H, OH), 3.71 (m, 4H, OCH₂), 1.65 (m, 2H, CH₂) ppm; ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ = 160.0, 155.3, 151.3, 130.8, 129.6, 129.2, 128.2, 127.2, 126.4, 149.9, 124.0, 115.8, 115.4, 114.9, 65.0, 29.1 ppm.^{19,20}

(1*R*,1''*R*)-2',2'''-(butan-1,4-diil-*bis*(oxi))di-1,1'-binaftalen-2-ol [*R,R*-2.3b]:



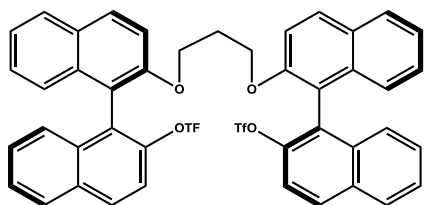
82% (0.99g); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.08-7.70 (m, 8H, ArH), 7.350-6.87 (m, 16H, ArH), 5.01 (sl, 2H, OH), 3.84-3.30 (m, 4H, OCH₂), 1.20-0.88 (m, 4H, CH₂) ppm; ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ = 159.7, 155.4, 151.3, 117.5, 116.5, 115.6, 115.5, 68.7, 25.1 ppm.

Os dados espectroscópicos de acordo com os previamente descritos na literatura.^{19,20}

4.2.1.4. Procedimento geral para a síntese de *bis*-triflatoéter:

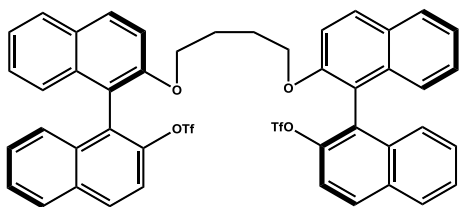
A um Schlenk seco (12 h, 100 °C), equipado com agitador magnético, contendo o 2,2'-*bis*-BINOLato desejado (3 mmol), adicionou-se sequencialmente, sob atmosfera inerte (N₂) e a uma temperatura de 5-10 °C, diclorometano seco (6 mL), piridina seca (0.72 mL, 9 mmol) e por fim anidrido trifílico (10 g, 7 mmol). Após concluída a adição de todos os componentes, a mistura reaccional permaneceu à temperatura ambiente, durante 4 horas. Adicionou-se hexano (6 mL) sendo a mistura reaccional filtrada/cromatografada por uma pequena coluna de sílica gel (5 g). A sílica foi lavada com uma mistura de hexano/diclorometano (1:1). O filtrado resultante foi recolhido e concentrado a pressão reduzida, obtendo-se os derivados ditriflato como sólidos brancos e com bons rendimentos. A caracterização encontra-se abaixo descrita.

bis(Triflato) de (1'*R*,1''*R*)-2',2'''-((propan-1,3-diil)*bis*(oxi))-di-1,1'-binaftalen-2,2''-diilo [*R,R*-2.4a]:



85%; ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 8.15-7.89 (m, 8H, ArH), 7.66-7.46 (m, 6H, ArH), 4.45-7.21 (m, 8 H, ArH), 7.03 (d, *J*=13.1 Hz, 2H, ArH), 3.71 (m, 4H, OCH₂), 0.90 (m, 2H, OCH₂CH₂) ppm; ¹³C RMN (101MHz, CDCl₃): δ = 145.9, 131.3, 128.4, 127.7, 127.3, 127.2, 125.3, 121.8, 119.9, 67.2, 25.9 ppm; ¹⁹F RMN (188 MHz, CDCl₃): δ = - 75.3 ppm; pf 72-74°C; (ESI): *m/z* = 913.1334 calcd. para C₄₆H₃₂F₆O₈S₂ Na⁺ 913.1335.¹⁶

bis(Triflato) de (1'*R*,1''*R*)-2',2'''-((butan-1,3-diil)*bis*(oxi))-di-1,1'-binaftalen-2,2''-diilo [*R,R*-2.4b]:



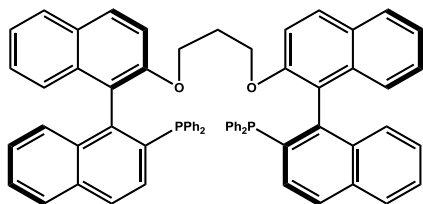
87%; ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ = 8.19-7.21 (m, 8H, ArH), 7.69-7.51 (m, 6H, ArH), 4.47-7.23 (m, 8 H, ArH), 7.04 (d, $J=13.2$ Hz, 2H, ArH), 3.74 (m, 4H, OCH_2), 0.92 (m, 4H, OCH_2CH_2) ppm;

^{13}C RMN (101MHz, CDCl_3): δ = 146.5, 132.2, 129.3, 128,2, 127.9, 127.5, 125.4, 122.2, 120.2, 67.3, 26.2 ppm; ^{19}F RMN (188 MHz, CDCl_3): δ = - 75.4 ppm. pf. 73-75°C.¹⁶

4.2.1.5. Procedimento geral para a síntese de *bis*-fosfinaéter:

A um Schlenk seco (12 h, 100 °C), equipado com agitador magnético, contendo o NiCl_2dppe (1.1 g, 2 mmol), sob atmosfera inerte (N_2), adicionou-se DMF seco (2 mL), seguido de difenilfosfina (2 mmol), à temperatura ambiente. A mistura vermelho escuro é aquecida a 100°C durante 30 minutos. Uma solução do 2,2'-*bis*-BINOL-ditriflato desejado (1 mmol) e DABCO (0.45g, 4 mmol) em DMF seco e degaseificado (2 mL), é transferida *via canula*, de uma só vez para o interior da mistura reaccional. A reacção é mantida a 100°C até se verificar o consumo total do ditriflato, adicionando-se difenilfosfina (1 mmol) após 1 hora e 5 horas de reacção. A mistura reaccional é arrefecida a 0°C, adiciona-se uma solução de 1,2-etilenodiamina em água (degaseificada). Extraíse a mistura aquosa com diclorometano (degaseificado). Após remoção do solvente, purificou-se a difenilfosfina pretendida através de cromatografia.

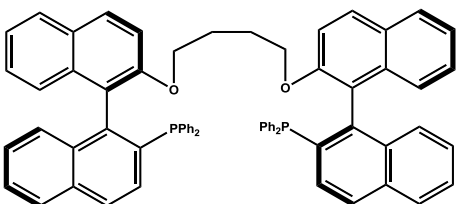
1,3-bis((1*R*,1'*R*)-2'-(difenilfosfinil)-1,1'-binaftil-2-iloxi)propano [*R,R*-L_{1b}]:



70%; ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 8.0-7.9 (m, 10H, ArH), 7.5-6.99 (m, 34H, ArH), 3.06-3.5 (m, H, CH₂), 0.92 (m, 2H, OCH₂CH₂) ppm; ¹³C RMN (101MHz, CDCl₃): δ = 153.6, 134.6, 134.2, 133.9, 133.6, 129.2, 129.0, 128.5, 127.4, 128.1, 127.8, 127.5, 126.3, 126.2, 125.8, 125.7, 125.5, 123.5, 123.3, 114.9, 65.06, 28.9 ppm; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = -13.6 ppm; p.f. 133-136; (ESI): *m/z* = 971.3185 calcd. para C₆₇H₅₀O₂P₂ Na⁺ 971.3180.¹⁶

CDCl₃): δ = 153.6, 134.6, 134.2, 133.9, 133.6, 129.2, 129.0, 128.5, 127.4, 128.1, 127.8, 127.5, 126.3, 126.2, 125.8, 125.7, 125.5, 123.5, 123.3, 114.9, 65.06, 28.9 ppm; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = -13.6 ppm; p.f. 133-136; (ESI): *m/z* = 971.3185 calcd. para C₆₇H₅₀O₂P₂ Na⁺ 971.3180.¹⁶

1,4-bis((1*R*,1'*R*)-2'-(difenilfosfinil)-1,1'-binaftil-2-iloxi)butano [*R,R*-L_{1c}]:



75%; ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 8.0-7.9 (m, 10H, ArH), 7.5-6.98 (m, 34H, ArH), 3.06-3.51 (m, 4H, OCH₂), 0.99 (m, 4H, OCH₂CH₂) ppm; ¹³C RMN (101MHz, CDCl₃): δ = 153.6, 134.6, 134.2, 133.9, 133.7, 129.2, 129.1, 128.5, 127.4, 128.1, 127.8, 127.6, 126.3, 126.1, 125.8, 125.7, 125.6, 123.5, 123.3, 114.8, 65.1, 29.2 ppm; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = -14.9; p.f. 102-104°C; (ESI): *m/z* = 985.3335 calcd. para C₆₈H₅₂O₂P₂ Na⁺ 985.3335.¹⁶

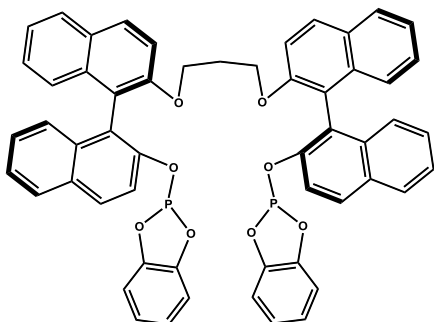
(101MHz, CDCl₃): δ = 153.6, 134.6, 134.2, 133.9, 133.7, 129.2, 129.1, 128.5, 127.4, 128.1, 127.8, 127.6, 126.3, 126.1, 125.8, 125.7, 125.6, 123.5, 123.3, 114.8, 65.1, 29.2 ppm; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = -14.9; p.f. 102-104°C; (ESI): *m/z* = 985.3335 calcd. para C₆₈H₅₂O₂P₂ Na⁺ 985.3335.¹⁶

4.2.1.6. Síntese de ligandos do tipo *bis*-fosfitoéter:

Num *Schlenk* contendo (8.2 x 10⁻⁴ mol) de *bis*-hidroxiéter pretendido, previamente seco azeotropicamente com tolueno, em trietilamina seca (15 mL), adicionou-se sob atmosfera de N₂, a -78 °C 2-clorobenzo[*d*][1,3,2]dioxo-fosfolo (2.4x10⁻³ mol) lentamente, observando-se de imediato a formação de um precipitado branco. A reacção foi deixada em agitação a temperatura ambiente até observar-se por ³¹P RMN o consumo total do material de partida. Após cromatografia em sílica gel (seca), utilizando como eluente diclorometano seco,

em atmosfera inerte, foi possível isolar o difosfito pretendido. As caracterizações são apresentadas de seguida.

(Prop-1,3-diil-*bis*(oxi))-(*bis*(1*R*,1'*R*)-1,1'-binaftil-2-iloxi)-*bis*benzo[d]

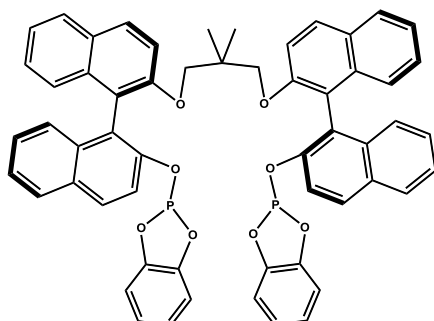


[1,3,2]-dioxafosfolo [(*R,R*)-L_{2d}]:

78%; ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 7.68-8.06 (m, 8H), 7.12-7.40 (m, 8H), 6.89-7.12 (m, 6H), 6.69-6.89 (m, 10H), 3.41-3.85 (m, 4H), 1.45-1.72 (m, 2H) ppm; ¹³C RMN (101MHz, CDCl₃): δ=154.5, 144.5, 143.6, 134.0, 133.8, 129.3, 128.2, 127.9, 127.2, 126.5, 126.2, 125.3, 125.0, 124.9, 124.1, 123.5, 122.5, 121.3, 115.5, 114.2, 112.5, 65.0, 28.9. ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = 131.23 ppm; p.f. 59-62°C; MS(ESI⁺): *m/z* = 911.1909 (M⁺Na) calc. para C₅₅H₃₈O₈P₂Na⁺ 911.1934.¹⁶

Os dados estão de acordo com os previamente descritos na literatura, Tese de Artur Abreu¹⁶ e artigo em preparação.²¹

(1*R*,1'*R*)-2',2''-(2,2-dimetilpropano-1,3-diil-*bis*(oxi))-1,1'-binaftil-2-iloxi)-*bis*-benzo[d][1,3,2]-diaxafosfolo [*R,R*-L_{2i}]:



15%; ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.44 (m, 10H, ArH), 7.25 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, *J*=8.49 Hz, 2H, ArH), 6.87-6.99 (m, 10H, ArH), 6.25-6.31 (m, 8H, ArH), 3.82 (m, 4H, OCH₂), 0.38 (d, *J*=6 Hz, 6H, CH₃) ppm; ¹³C RMN (101MHz, CDCl₃): δ = 152.88, 146.04, 145.99, 143.79, 143.72, 133.68, 133.28, 130.26, 129.06, 128.26, 128.00, 127.07, 125.49, 124.40, 122.32, 121.27, 120.59, 120.53, 117.03, 113.67, 111.31, 69.46,

43.4, 28.96 ppm; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta = 132.1$; p.f. 79 - 82 °C; MS(ESI $^+$): $m/z = 939.2232$ (M^+Na) calc. para $\text{C}_{55}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{P}_2\text{Na}^+$ 939.2247.

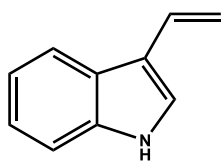
4.2.2. Síntese do 3-vinil-1*H*-indol [2.5]:

Esta síntese foi efectuada segundo o processo descrito na referência [40]. Num balão de fundo redondo de 50 mL coloca-se 2,74 g de brometo de metiltrifenilfosfina (7,67 mmol), 20 mL de THF seco e um *magnete*. A uma temperatura de -50°C, adiciona-se lentamente 4,3 mL de *n*-butillítio (1,6M em hexano, 6,88 mmol). O resultado desta reacção é um precipitado amarelo. Posteriormente eleva-se a temperatura a 0°C durante 1 hora.

Em seguida arrefece-se até -30°C e adiciona-se uma mistura de 0,99g de indol 3-carboxaldeído (6,84 mmol) com 6,9 mL de hexametildisilamina de lítio, LiHMDS, (1,0 M em THF, 6,9 mmol) em 8 mL de THF.

A solução resultante é levada à temperatura ambiente, e a reacção ocorre durante 2 horas e 30 minutos. Decorrido este tempo verte-se a solução para um funil de decantação e após a adição de água o produto é extraído com acetato de etilo (2x). A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro e posteriormente é filtrada e evaporada. O resíduo bruto é purificado por cromatografia de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de éter de petróleo e éter etílico na proporção 7:3. Obtêm-se um resíduo de 631 mg de um sólido branco, correspondente ao 3-vinil-1*H*-indol.

Caracterização: Após a realização do procedimento acima descrito obteve-se um rendimento de 79 %. P.f. = 82-84 °C;



^1H RMN (CDCl_3 , 400.13 MHz) δ 8.01 (sl, 1H, NH), 7.89 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.37 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.23 – 7.16 (m, 3H, ArH), 6.87 (dd, $J = 17.8, 11.3$, 1H, CHCH_2), 5.71 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, CH_2), 5.18 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH_2); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ 136.75, 129.41, 125.65, 123.41, 122.53, 120.36, 120.13, 115.89, 111.39, 110.79.

Estes dados espectroscópicos estão de acordo com os previamente descritos na literatura.²²

4.2.3. Procedimento geral para a reacção hidroformilação do 3-vinil-1H-indol:

Num reactor coloca-se 132 eq. de 3-vinil-1H-indol, 1.2 eq. de ligando do tipo fosfina pretendido e uma barra magnética. Após a ligação do sistema de gases do reactor faz-se 3 ciclos de evacuação do ar alternado com a entrada de misturas de gases (CO_2 / H_2 na proporção de 1:1). No fim o reactor fica em pressão reduzida. Em seguida adiciona-se de precursor metálico $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (8×10^{-3} mol) dissolvido em tolueno seco e degaseificado. Posteriormente dá-se a entrada de gases ficando reactor sob uma pressão de 30 bar, liga-se a temperatura a 60 °C e dá-se o início da reacção.

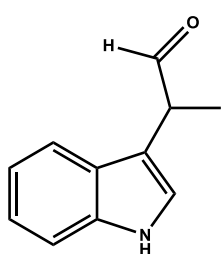
Na utilização de fosfitos como ligandos o procedimento é ligeiramente diferente. Assim, num reactor coloca-se 8×10^{-3} mol de $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ e 1.2 eq. de ligando pretendido. Após a ligação do sistema de gases do reactor faz-se 3 ciclos de evacuação do ar alternado com a entrada de misturas de gases (CO_2 / H_2 na proporção de 1:1). No fim o reactor fica com 30 bar à temperatura de 80 °C durante 1hora. Terminado este tempo, o reactor fica sob pressão reduzida, após ter-se atingido a temperatura ambiente. Injecta-se 132 eq. de substrato, **2.5**,

dissolvido em 4 mL de tolueno seco e desgaseificado. Posteriormente procede-se à entrada de gases até se atingir no reactor pressão de 30bar e a temperatura de 60°C. Nestas condições inicia-se a agitação magnética.

A purificação do produto de reacção foi realizada numa coluna com sílica-gel cujo eluente foi diclorometano.

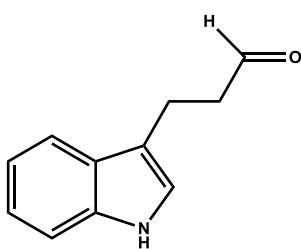
Caracterização: após a realização do procedimento acima descrito obteve-se uma conversão, quimio e regioselectividade variável dependendo do ligando que foi utilizado, obtendo-se em alguns casos o produto hidrogenado e os aldeído ramificado e linear que foram identificados e caracterizados por ^1H RMN, ^{13}C RMN e espectroscopia de massa cujos resultados foram apresentados na **Tabela 2.2**. A caracterização é apresentada em seguida:

2-(1*H*-indol-3-il)propanal [2.6]:



^1H RMN (CDCl_3 , 400.13 MHz) δ 9.68 (d, $J = 1.20$, 1H, CHO), 8.19 (sl, 1H, NH), 7.59 (d, 8.00, 1H, ArH), 7.23 (m, 1H, ArH), 7.14 (t, $J = 14.80$, ArH), 7.09 (d, $J = 1.60$, 1H, ArH), 3.91 (q, $J = 6.50$ Hz, 1H, CHCH_3), 1.21 (d, $J = 7.20$, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ 201.32, 136.43, 126.56, 122.43, 122.34, 119.79, 118.65, 111.96, 111.49, 44.31, 13.76;

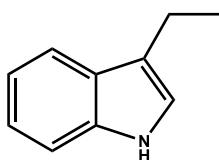
3-(1*H*-indol-3-il)propanal [2.7]:



^1H RMN (CDCl_3 , 400.13 MHz) δ 9.73 (t, $J = 1.20$, 1H, CHO), 8.19 (sl, 1H, NH), 7.59 (d, 8.00, 1H, ArH), 7.23 (m, 1H, ArH), 7.14 (t, $J = 14.80$, ArH), 7.09 (d, $J = 1.60$, 1H, ArH), 3.13 (t, $J = 7.40$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 2.87 (q, $J = 7.30$, 2H, CH_2CHO).

3-etil-1*H*-indol [2.8]:

Este composto não foi isolado mas caracterizado a partir da mistura de reacção:

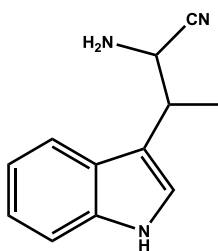


^1H RMN (CDCl_3 , 400.13 MHz) δ 7.89 (sl, 1H, NH), 7.61 (d, $J = 8.00$, 1H, ArH), 7.35 (d, $J = 8.00$, 1H, ArH), 7.18 (t, $J = 15.20$, 1H, ArH), 7.11 (m, 1H, ArH), 6.98 (s, 1H ArH), 2.79 (q, $J = 22.40$, 7.60, 2H, CH_2CH_3), 1.34 (t, $J = 7.60$, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ 136.42, 127.44, 121.89, 120.39, 119.06, 118.95, 111.00, 22.70, 14.44.

4.2.4. Síntese do 2-amino-3-(1-*H*-indol-3-il)-butironitrilo *via* reacção de Strecker [2.9]:

A 2-(1-*H*-indol-3-il)-propanaldeído (6.46×10^{-4} mol) dissolvido em 1mL de éter, num balão de fundo redondo, adiciona-se 2eq. de cloreto de amónia dissolvido em água (0.9 mL). Posteriormente, adicionou-se lentamente cianeto de sódio (1.2 eq.) dissolvido em água (0.6 mL). Após a adição de cianeto de sódio, a reacção ocorre à temperatura ambiente e sob agitação durante 1h30 min. Após evaporação do solvente, a mistura reaccional foi dissolvida em éter e lavada sequencialmente com água. As fases orgânicas reunidas foram secas com sulfato de sódio anidro e os voláteis retirados a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica, em sílica gel, utilizando como eluente diclorometano/acetato de etilo (4:1). As fracções desejadas foram reunidas e os voláteis evaporados a pressão reduzida.

Após cromatografia em sílica gel (seca), utilizando como eluente diclorometano, foi possível isolar o aminonitrilo com um rendimento de 95%.

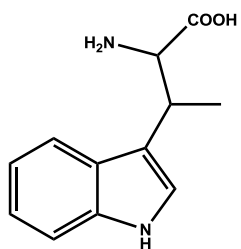


^1H RMN (CDCl_3 , 400.13 MHz) ^1H RMN (CDCl_3 , 400.13 MHz) δ 8,14 (m, 1H, NH), 7.56 (m, 1H, ArH), 7.28 (m, 1H, ArH), 7.17 (t, $J = 15.20$, ArH), 7,10 (m, 1H, ArH), 7,01 (d, $J = 2.00$, 1H, ArH) 4.53 (d, $J = 3.60$, 1H, CHNH_2CN), 3.44 (m, 1H, CHCH_3), 1.58 (dd, $J = 6.80$, 7.20, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100.61 MHz) δ 136.5, 126.26, 122.62, 122.41, 119.74, 119.25, 118.62, 113.90, 111.63, 66.42, 35.81, 15.38.

4.2.5. Síntese do ácido 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)butírico *via* hidrólise do aminonitrilo [2.10]:

Ao 3-(1-*H*-indol-3-il)-butironitrilo (6.4×10^{-4} mol) anteriormente preparado adiciona-se de ácido clorídrico (10 mL) e a reacção permaneceu sob agitação durante 3h30 a 40 °C.

A mistura de reacção foi colocada num funil de decantação onde foi adicionado diclorometano. Posteriormente a mistura foi lavada com uma solução aquosa satura com bicarbonato de sódio, até se atingir pH de aproximadamente 6. Em seguida extraiu-se a fase orgânica. A orgânica reunida foi seca com sulfato de sódio anidro e os voláteis concentrados a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica, em sílica gel, utilizando como eluente diclorometano: diclorometano/butanol/metanol/ NH_4OH (30:5:4:1). As fracções desejadas foram reunidas e os voláteis concentrados a pressão reduzida, sendo possível isolar o ácido 2-amino-3-(1-*H*-indol-3-il)butanóico, **2.10**, com um rendimento de 88%.



^1H RMN (CD_3OD , 400.13 MHz) δ 7.21-7.79 (sl, 5H, ArH), 3.51 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CHNH₂COOH), 3.12 (q, $J = 22.00, 7.30$, 1H, CHCH₃), 1.19 (dd, $J = 10.40, 4.00$, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (CD_3OD , 100.61 MHz) δ 161.47, 128.92, 123.62, 122.05, 121.82, 120.63, 119.19, 117.32, 111.92, 78.18, 36.66, 19.2; p.f. 58-62 °C; MS(ESI⁺): $m/z = 219.1134$ (M⁺H) para C₁₂H₁₄N₂O₂H⁺ 219,1128.

Estes dados espectroscópicos estão de acordo com os previamente descritos na literatura.²³

4.3. Bibliografia

- ¹ <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2039871>
- ² <http://openmopac.net/background.html>
- ³ Stewart, James, *J. Mol. Model.*, 1173, **2007**.
- ⁴ Eckert, Frank; Klamt, Andreas, *AIChE J.*, 369, **2002**.
- ⁵ Gross, E.K.U., Dreizler Plenum, R. M., *Density Functional Theory, the modern treatment of electron correlations*, Plenum, New York, 367, **1993**.
- ⁶ Becke, A. D., *J. Chem. Phys.* 98, 1372, **1993**.
- ⁷ Davidson, E.R, *Chem. Phys. Lett.*, 260, 514, **1996**.
- ⁸ Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappelli, C.; Corni, S., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 4, 5697, **2002**.
- ⁹ Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.*, 107, 3210, **1997**.
- ¹⁰ Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappelli, C.; Corni, S., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 5697, **2002**.
- ¹¹ <http://avogadro.en.softonic.com/>
- ¹² <http://www.qtsoftware.com/qt-in-use/story/app/avogadro>
- ¹³ <http://www.cmbi.ru.nl/molden/>
- ¹⁴ Burrows, Hugh D., Pereira, Mariette M., *Química, Síntese e Estrutura*, Escolar Editora, **2006**.
- ¹⁵ Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 935.
- ¹⁶ Artur Carlos Reis de Abreu, *Síntese de hidroxiéteres quirais e de alguns derivados de fósforo - Novos Catalisadores para a alquilação assimétrica de aldeídos e carbonilação de olefinas*, Universidade de Coimbra, **2010**.
- ¹⁷ Takahashi, M.; Ogasawara, K., *Tetrahedron : Asymmetr.*, 3125, **1997**.
- ¹⁸ Greene, T. W.; Wunts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1991**.
- ¹⁹ S Jha, C. N.; Joshi, N., *Synthetic Commun.*, 1005, **2003**.

²⁰ Abreu, Artur R.; Lourenço, Mirtha; Peral, Daniel; Rosado, Mário T.S.; Eusébio, Maria E.S.; Palacios, Óscar; Bayón, J. Carles; Pereira, Mariette M., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 91, **2010**.

²¹ Peixoto, A. F., Abreu, A.R., Lourenço, M., Moreno, M.J.S. N., Bayón, J.C., Pais, A.A.C., Pereira, M.M., *Synthesis of ditopic BINOL-based diphosphite ligands .Optimization of regioselectivity of hydroformylation reaction by 2³ factorial design using pressure, temperature and lithium salts as factors*, paper in submission.

²² Gioia, Claudio; Hauville, Agnés; Bernardi, Luca; Fini, Francesco; Ricci, Alfredo, *Angew. Chem. Int.*, 9236, **2008**.

²³ Nemes, C.; Jeannin, L.; Sapi, J.; Laronze, M.; Seghir, F.; Augé, F.; Laronze, J. Y., *Tetrahedron*, 5479, **2000**.