



• U

C Síntese de Ligandos Quirais para Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos e Strecker Assimétrica

Filipe Pimentel

Síntese de Ligandos Quirais para Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos e Reacção de Strecker Assimétrica

Filipe André Gomes dos Reis Pimentel

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro de 2011



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**SÍNTESE DE LIGANDOS QUIRAIS PARA
ALQUILAÇÃO ENANTIOSELECTIVA DE
ALDEÍDOS E REACÇÃO DE STRECKER
ASSIMÉTRICA**

Filipe André Gomes dos Reis Pimentel

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

Orientação:

Doutora Dina Maria Bairrada Murtinho

Setembro de 2011

Universidade de Coimbra

Índice

Índice	ii
Nomenclatura e Abreviaturas	v
Resumo	viii
Abstract	x
Agradecimentos	xi
Capítulo 1: Introdução	
1.1	Estereoquímica : Breve resenha histórica 1
1.2	- Síntese Assimétrica: Importância e Aplicações 3
1.2.1	- Compostos quirais – a sua importância 3
1.2.2	- Quiralidade e Síntese assimétrica 6
1.3	– Alquilação enantioselectiva de aldeídos 10
1.3.1	- Mecanismos da Alquilação Enantioselectiva de Aldeídos 11
1.3.2	- Ligandos Quirais em Alquilação Enantioselectiva de Aldeídos 14
1.4	- Síntese de Strecker 17
1.4.1	- Síntese de Strecker Assimétrica 18
Capítulo 2: Síntese de Ligandos Quirais	
2.1	– Síntese de ligandos derivados do Ácido(+)-Canfórico 24
2.2	- Síntese de ligandos derivados do 4-etil-2,6-diformilfenol 29
2.2.1	- Síntese do ligando derivado do 4-etil-2,6-diformilfenol com (<i>S</i>) - 2-amino-3-metilbutanoato de metilo 31
2.3	– Síntese da (<i>N</i> -benzilideno-1-fenimetilamina) 32
Capítulo 3: Catálise Enantioselectiva de Aldeídos	
3.1	– Alquilação enantioselectiva de Aldeídos 33
3.1.1	- Alquilação Enantioselectiva de Aldeídos com ZnEt ₂ 33
3.1.2	- Ligandos derivados do ácido (+) – canfórico 34
3.1.3	- Ligandos derivados do 4-etil-2,5-diformilfenol 37
3.2	– Reacção Enantioselectiva de Strecker 39
3.3	– Conclusão 42

Capítulo 4: Experimental

4.1 Aparelhagem	43
4.2 Purificação e Secagem de Solventes	45
4.3 – Sínteses referentes ao capítulo 2	47
4.3.1- Síntese de derivados do ácido (+) -canfórico	47
4.3.2- Síntese de derivados do 4-etil-2,5-diformilfenol	53
4.4 - Reacções de alquilação enantioselectiva de aldeídos com $ZnEt_2$	59
4.4.1 – Análise das misturas reaccionais por Cromatografia Gasosa:	59
4.5 -Reacções de catálise enantioselectiva de Strecker	60
4.5.1- Procedimento geral para catálise enantioselectiva de Strecker	60
4.5.2-Procedimento para as reacções de catálise enantioselectiva de Strecker	60
4.5.2.1 – Síntese da <i>N</i> -benzilideno-1-fenilmetanamina	60
4.5.2.2 - Análise dos produtos da catálise enantioselectiva de Strecker	61
Capítulo 5: Bibliografia	62

Nomenclatura e Abreviaturas

Nomenclatura

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

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

Abreviaturas

IV	espectroscopia de de infravermelho
p.f.	ponto de fusão
TLC	cromatografia de camada fina (do inglês “ Thin Layer Chromatography”)
Ac	acetilo
GC	cromatografia gasosa
ee	Excesso enantiomérico
LC-MS	cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (do inglês “liquid chromatography/mass spectroscopy”)
TFA	ácido trifluoroacético (do inglês “trifluoroacetic acid”)
TMSCN	cianeto de trimetilsililo

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

RMN ^1H	Ressonância magnética nuclear protónica
Aprox.	Aproximadamente
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
m	Multiplete
s	Singleto
sl	Singleto largo
t	Triplete
J	Constante de acoplamento

Resumo

O trabalho de estágio que deu origem a este relatório tinha como objectivo a síntese de ligandos quirais e a sua aplicação em reacções de catálise enantioselectiva.

A primeira parte do trabalho consistiu no desenvolvimento das sequências sintéticas necessárias à obtenção de novos ligandos quirais. Era objectivo deste trabalho a síntese de novos ligandos do tipo amino-amida, derivados do ácido (+)-canfórico. A sequência sintética estabelecida implicou a síntese de vários compostos intermediários, como o (1*R*,3*S*)-3-amino-1-etilamino-1,2,2-trimetilciclopentano e o (1*R*,3*S*)-3-amino-1-dimetilamino-1,2,2-trimetilciclopentano, cujos procedimentos se encontram descritos na literatura. Pretendia-se fazer reagir estes dois compostos com o cloreto do ácido cetopínico de modo a obter as amino-amidas pretendidas.

Numa segunda parte do trabalho sintetizaram-se ligando tridentados derivados do 4-etil-2,6-diformilfenol por reacção com a (*S*) e (*R*)-1-feniletilamina. Para isso partiu-se do 4-etilfenol e preparou-se o diformilfenol por reacção de Duff. Por reacção do dialdeído com (*S*) e (*R*)-1-feniletilamina obtiveram-se as diiminas correspondente. Estas foram reduzidas às diaminas respectiva, obtendo-se assim outros ligandso tridentados.

Os ligandos sintetizados foram testados em reacções de alquilação enantioselectiva de aldeídos com dietilzinco. Obtiveram-se boas conversões do reagente e excessos enantioméricos moderados. O ligando que conduziu ao melhor excesso enantiomérico foi a amino-amida derivada do ácido canfórico, com um ee de 57%.

Os ligandos derivados do 4-etilfenol foram também ensaiados como catalisadores em reacções enantioselectivas de Strecker. A catálise foi efectuada usando um ácido de Lewis, $Ti(O^iPr)_4$ e a imina (*N*-benzilideno-1-fenilmetilamina) com substrato.

Os ligandos sintetizados mostraram-se eficientes na trimetilsililcianação de iminas, apresentado conversões praticamente completas do reagente. No entanto as enantioselectividades obtidas foram baixas.

Abstract

The work that gave rise to this dissertation was aimed at the synthesis of chiral ligands and their application in enantioselective catalytic reactions.

The first part of the work was the development of synthetic sequences necessary to obtain new chiral ligands. The objective of this work was the synthesis of new amino amide ligands derived from (+)-camphoric acid. The established synthetic sequence involved the synthesis of several intermediate compounds, such as (1*R*,3*S*)-3-amino-1-ethylamine-1,2,2-trimethylcyclopentane and (1*R*,3*S*)-3-amino-1-dimethylamino-1,2,2-trimethylcyclopentane, whose procedures are described by us in the literature. The desired amino amide would be obtained by reaction of these two compounds react with ketopinic acid chloride.

The second part of this work involved the synthesis of tridentate ligands derived from 4-ethyl-2,6-diformilphenol by reaction with (*S*) and (*R*)-1-phenylethylamine. For that purpose 4-ethyl-2,6-diformilphenol was prepared from 4-ethylphenol by the Duff reaction. The corresponding diimine were obtained by reaction of the dialdehyde with (*S*) and (*R*)-1-phenylethylamine. These compounds were reduced to the corresponding diamines, thus obtaining other tridentate ligands.

The synthesized ligands were tested in the enantioselective alkylation of aldehydes with diethylzinc. Good conversions and moderate enantiomeric excesses were obtained for the substrate. Best results were obtained for the amino amide derived from camphoric acid, 57% ee.

Ligands derived from 4-ethylphenol were also tested as catalysts in the enantioselective Strecker reaction. Reactions were carried out using a Lewis acid, Ti (O-*i*Pr)₄ and *N*-benzylidene-1-phenylmethanamine as substrate.

The synthesized ligands were found to be efficient in the trimethylsilylcyanation of imines. Although enantioselectivities were low, complete conversion of the reagent was obtained in all cases.

Agradecimentos

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

De um modo especial e sentido quero agradecer à Doutora Dina Murtinho pela sua orientação. Pela disponibilidade, amizade, por tudo o que me ensinou e me deu a conhecer da Química, pela paciência e ajuda. E por me explicar as tarefas propostas sempre com a maior disponibilidade. Muito Obrigado.

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

Ao Doutor Arménio Serra agradeço pela boa disposição, pela amizade, ajuda nos espectros de IV e dúvidas que me esclareceu ao longo deste trabalho. À Doutora Isabel, à Susana, à Bruna, à Fernanda pela amizade, por me ajudarem diariamente e por me explicarem todos os pormenores do trabalho experimental de Orgânica. Um muito obrigado.

A todo o Grupo de Química Orgânica um muito obrigado pela simpatia, ajuda, auxílio de todos os dias. De um modo muito particular, ao Albertino, ao Nelson, Sónia, Amélia, Ana Lúcia e D. Lurdes. À minha colega, Mariana, muito obrigado pela companhia e amizade. Ao Nuno, Pedro, Nuno Oliveira, Dulce pela nossa Amizade, Obrigado.

Por último, e porque os últimos são sempre os primeiros, à minha família, porque sem eles nada disto seria possível. À minha irmã Raquel por tudo o que vivo com ela, ao meu Pai e a minha Mãe porque sem o vosso apoio e dedicação não chegava onde cheguei, devo-vos tudo o que sou e por tudo o que é difícil de explicar mas se sente, um gigante e carinhoso Obrigado.

E claro a ti Ana, pelo apoio, pela força, pela paciência e compreensão, carinho, ternura, paixão e Amor, um Beijo especial.

A todos aqueles que não mencionei mas que sempre estiveram presentes na minha vida, o meu muito obrigado.

1-Introdução

“A quiralidade é uma designação associada à Química mas simultaneamente é um fenómeno que se manifesta principalmente em tudo o que é vivo. A questão base para a qual os cientistas ainda não encontraram uma resposta concreta é a origem de tal fenómeno, ou seja, se a quiralidade é típica dos compostos químicos associados à Vida, então ela deveria ter acontecido antes da própria Vida, de modo a condicioná-la e a construí-la tal como hoje a conhecemos. No entanto, pelo menos à luz dos conhecimentos científicos actuais, a quiralidade nunca surge de modo espontâneo. Após uma explicação básica do fenómeno em termos gerais e sob o ponto de vista da Química, levantam-se duas questões pertinentes:

1.1 - Estereoquímica : Breve resenha histórica

Na evolução dos seres vivos, nomeadamente na construção de estruturas biológicas complexas, foram sendo seleccionadas, de forma predominante, moléculas com uma estrutura espacial característica, denominadas moléculas quirais ou assimétricas^[2]. Temos como exemplo todos os aminoácidos que constituem as proteínas naturais, que possuem configuração absoluta L, e o facto de que em determinados pares de enantiómeros só um deles apresentar actividade biológica, enquanto o outro é inactivo, apresenta escassa actividade, ou por outro lado apresentando mesmo uma actividade completamente diferente. A assimetria molecular representa um desafio importante para um químico orgânico que se dedique a estudar e a investigar a síntese de compostos enantiomericamente puros. Assim muitas das tentativas de síntese de moléculas quirais terminam normalmente com excessos enantioméricos próximos de 0%, com obtenção de racematos. Um princípio geral da síntese assimétrica diz que “partindo de reagentes opticamente inactivos chega-se exclusivamente a produtos opticamente activos”. Portanto, teremos que introduzir sempre um elemento de assimetria no meio da reacção, para se obter então produtos opticamente activos.

O conceito de assimetria e os fundamentos de estereoquímica moderna tiveram início no séc. XIX com o trabalho pioneiro de Louis Pasteur, cientista francês que deu contribuições significativas em vários campos do conhecimento humano, tais como biologia, microbiologia e química.

Uma das observações feitas por Pasteur estava relacionada com a forma e as propriedades ópticas de duas substâncias isoladas do tártaro que se depositava nos barris, no processo de envelhecimento do vinho. Uma dessas substâncias, conhecida como ácido tartárico, tinha a capacidade, quando dissolvida em água, de rodar o plano da luz polarizada para o lado direito. Ficou conhecido como (+)-ácido tartárico^[3]. A outra substância, conhecida como ácido para-tartárico ou racémica, era estruturalmente idêntica ao ácido tartárico, mas não desviava o plano da luz polarizada. Pasteur notou que essa substância cristalizava quando reagia com amónia, formando cristais que eram estruturalmente diferentes uns dos outros. Com uma lupa e uma pinça, Pasteur separou os cristais um a um, em dois grupos. Num dos grupos os cristais eram semelhantes aos cristais do ácido (+)-tartárico e desviavam o plano da luz polarizada para a direita, quando em solução. Os cristais do outro grupo desviavam o plano da luz polarizada de igual valor, mas para a esquerda.

Outro facto importante é que as duas substâncias tinham exactamente as mesmas propriedades físicas (ponto de fusão, ponto de ebulição etc). A única diferença entre elas era o seu comportamento em relação a um feixe de luz polarizada. Pasteur designou por *racemato* a mistura inicial das duas substâncias em partes iguais, que não desviava o plano da luz polarizada. Estas observações estiveram na base da moderna estereoquímica, que é a parte da química orgânica que se dedica a estudar as moléculas em três dimensões. Tentando estabelecer uma relação entre o desvio do plano da luz polarizada e o arranjo espacial das moléculas de carbono, Pasteur sugeriu que os substituintes em redor do átomo de carbono deveriam ter provavelmente um arranjo tetraédrico. Entretanto, essa sugestão não ganhou muito relevo junto da comunidade científica da época, acabando por cair no esquecimento.

Numa tentativa de solucionar esta questão, dois químicos, Van't Hoff (1874) e Le Bel (1874), em trabalhos independentes, deram continuidade às ideias de outro químico, Kekulé, e propuseram que os quatro substituintes do carbono se orientam no espaço, cada um ocupando um vértice de um tetraedro, com o carbono no centro. Esse arranjo permitiria a existência de moléculas que teriam como única diferença entre elas, a orientação dos seus substituintes no espaço. Assim, um dos tetraedros é a imagem reflectida no espelho do outro, sendo impossível fazer coincidir todos os substituintes, se uma estrutura for sobreposta à outra. Esta proposta de Van't Hoff evidenciou a existência de duas estruturas espaciais diferentes para a mesma substância e segundo este, a existência de actividade óptica estava ligada à presença de um carbono assimétrico na molécula. Estas reflexões e sugestões abriram o caminho para o desenvolvimento da estereoquímica e da síntese assimétrica.

1.2 - Síntese Assimétrica: Importância e Aplicações

1.2.1 - Compostos quirais – a sua importância

Muitos dos compostos que compõem os organismos vivos são quirais, incluindo componentes vitais como o DNA, enzimas, proteínas, hormonas e anticorpos. Neste caso cada enantiómero interage de uma maneira distinta com outros sistemas quirais ou aquirais como ocorre, por exemplo, com o (*R*)-limoneno e seu enantiómero (*S*)-limoneno, Figura 1.1^[4]. O limoneno é constituído por dois enantiómeros, em que um deles tem odor a limão e o outro é o responsável pela fragrância característica das laranjas. A carvona é outro exemplo em que cada um dos enantiómeros tem uma resposta diferente. Utilizada como essência de perfumes, cada um dos enantiómeros apresenta odores diferentes: um cheira a hortelã verde e o outro a cariz. É óbvio que as respectivas misturas racémicas terão ainda um cheiro diferente do dos dois enantiómeros constituintes.

Um facto curioso é como somos nós capazes de distinguir através do sentido do olfacto, odores diferentes num par de enantiómeros, uma vez que estes apresentam estruturas tão semelhantes. Pensa-se que este fenómeno é devido ao facto de os sensores olfactivos existentes no nariz também serem quirais, pelo que um dado enantiómero só se adapta a um receptor, tendo o outro que se adaptar a um receptor diferente. Sendo assim, a informação referente às interações químicas, que é transferida pelo sistema nervoso até ao cérebro por cada um dos sistemas, é obviamente distinta.

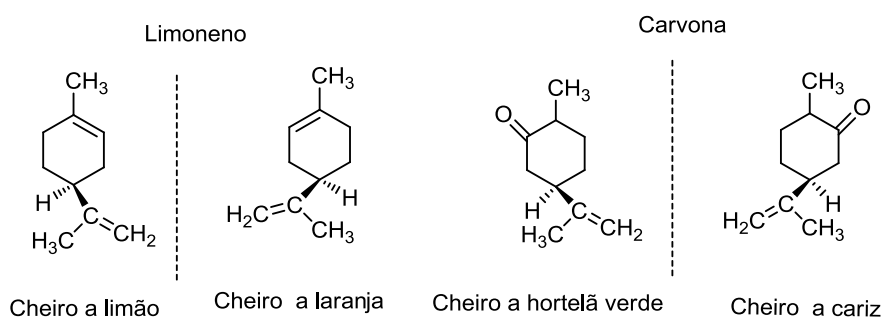
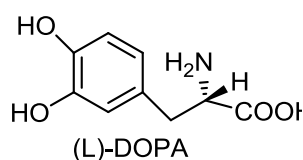


Figura 1.1 - Fórmulas estereoquímicas e cheiros característicos dos pares de enantiómeros do limoneno e da carvona.

A resposta a diferentes enantiómeros assume uma importância vital no que respeita à área de fármacos. Estima-se que cerca de 1/3 dos fármacos comercializados sejam compostos orgânicos de origem natural ou sejam obtidos por modificações químicas a partir de produtos naturais. A maioria deles é quiral e são obtidos de fontes naturais sob a forma de um único enantiómero, são opticamente puras e de forma exclusiva, ou seja, um dos enantiómeros predomina sobre o outro, onde apenas o predominante produz a “resposta correcta” num organismo vivo. Este fenómeno acontece com muita frequência em fármacos, originando duas situações distintas:

1) Um dos enantiómeros apresenta o efeito farmacológico desejado e o outro não exhibe actividade biológica, sendo excretado sem efeito nocivo à saúde do paciente. Mesmo neste caso, não é aconselhável o uso da forma racémica do medicamento uma vez que isso traria duplicação da dosagem com implicações económicas e ambientais no que se refere à sua produção e com a possibilidade de riscos de longo prazo na saúde do paciente. Mesmo assim, vários medicamentos ainda são comercializados sob forma racémica. Um deles é o ibuprofen, agente anti-inflamatório não-esteroidal para o qual apenas o isómero (*S*) é responsável pela sua propriedade analgésica. No entanto, o enantiómero *R* presente na formulação pode ser parcialmente convertido no enantiómero (*S*) através de reacções enzimáticas do nosso metabolismo^[4].

2) Um dos enantiómeros apresenta a propriedade farmacológica desejada e o outro causa danos à saúde do paciente, ou seja, um dos enantiómeros produz um efeito eficiente para terapêutica e o outro pode ser ineficiente ou mesmo tóxico ^[5,6]. Neste caso, a comercialização do fármaco na sua forma enantiomericamente pura torna-se absolutamente necessária. Um exemplo da diferença de actividade de dois enantiómeros é o (*L*)-DOPA (Esquema 1.1) que é usado no tratamento da doença de Parkinson. A forma activa deste medicamento é formada no próprio organismo a partir de (*L*)-DOPA, através de um processo de descarboxilação. No entanto a enzima responsável por este processo discrimina os enantiómeros do DOPA e apenas descarboxila o (*L*)-DOPA, acumulando (*D*)-DOPA no organismo, que pode ser perigoso. Actualmente o medicamento é preparado por hidrogenação catalítica assimétrica e administrado na sua forma (*L*) ^[5].

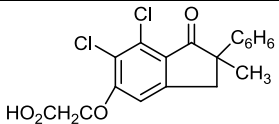
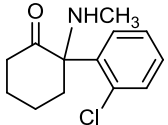
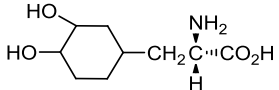


Esquema 1.1

A talidomida é outro exemplo, passou a ser comercializada na Europa no final dos anos 50 e início dos anos 60, sob a forma de mistura racémica, como sedativo leve e para aliviar os sintomas de náuseas em mulheres grávidas. O aumento na incidência de má formação em fetos a partir da sua entrada no mercado foi associado ao uso da talidomida e, posteriormente, verificou-se que apenas o enantiómero (*R*) tinha as propriedades analgésicas e anti-nauseante enquanto o enantiómero (*S*) apresentava efeitos teratogênicos. Embora seja certo que a comercialização apenas da (*R*)- talidomida teria reduzido significativamente o número de casos de má formação de fetos, sabe-se hoje que o problema ainda não estaria totalmente resolvido pois, à semelhança do caso do ibuprofen, os enantiómeros da talidomida interconvertem-se pela acção de enzimas.

Na Tabela 1.1 está evidenciado os efeitos benéficos bem como os adversos de alguns enantiómeros de certas moléculas quirais^[5].

Tabela 1.1- Efeitos adversos dos enantiómeros de vários fármacos

Estrutura	Enantiómero Desejado	Outro Enantiómero
	R (-) – tem propriedades diuréticas	S (+) – induz excreção do ácido úrico
	S (+) – É quatro vezes mais potente como anestésico	R (-) – Produz mais efeitos secundários
	Só o S(-) – é usado no tratamento da doença de Parkinson's	R (+) – contribui para efeitos secundários

1.2.2 - Quiralidade e Síntese assimétrica

A Quiralidade é um atributo geométrico, e diz-se que um objecto que não pode ser sobreposto à sua imagem especular é quiral, por outro lado um objecto aquiral é aquele na qual a sua imagem

especular pode ser sobreposta ao objecto original. Existem vários objectos quirais, como por exemplo as próprias mãos, as conchas marinhas etc. Esta propriedade também é exibida por moléculas orgânicas. Uma molécula é quiral quando a sua imagem especular não poder ser sobreposta à molécula original.

Na Figura 1.2^[1] apresentam-se as fórmulas estereoquímicas de dois aminoácidos constituintes de proteínas, a glicina – *A* – e a alanina – *B*.

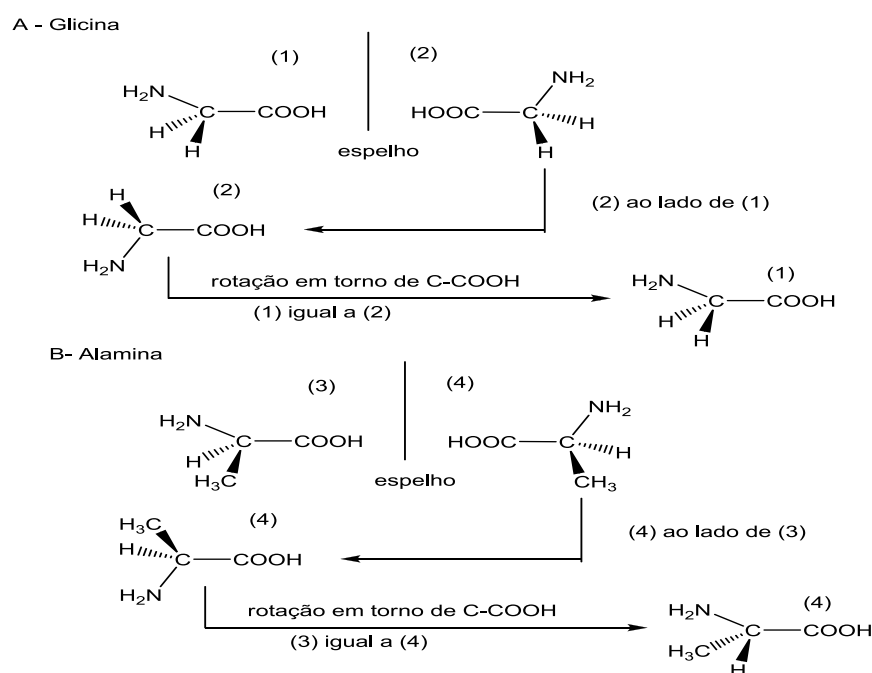


Figura 1.2- A: Fórmula estereoquímica da glicina. B: Fórmulas estereoquímicas dos dois enantiómeros da alanina.

A imagem especular da glicina é sobreponível com a molécula inicial, a glicina é só uma molécula [(1) = (2)], enquanto que a imagem no espelho da molécula de alanina (3), como se pode observar na Figura 1.2B, não é sobreponível com a mesma – [(4) é diferente de (3)], logo a alanina pode aparecer sob a forma de dois compostos diferentes, designados por enantiómeros.

Normalmente para que um composto orgânico seja quiral, é necessário que tenha pelo menos um átomo de carbono com quatro substituintes diferentes, pois só assim há possibilidade de assimetria na molécula; no entanto, o facto de ter dois ou mais átomos de carbono com quatro substituintes diferentes por vezes não implica necessariamente que o composto seja quiral^[1]. Veja-se, por exemplo, o

caso do ácido tartárico, Figura 1.3. O composto (3) com plano de simetria é denominado composto meso, uma vez que ele e a sua imagem no espelho são sobreponíveis^[7].

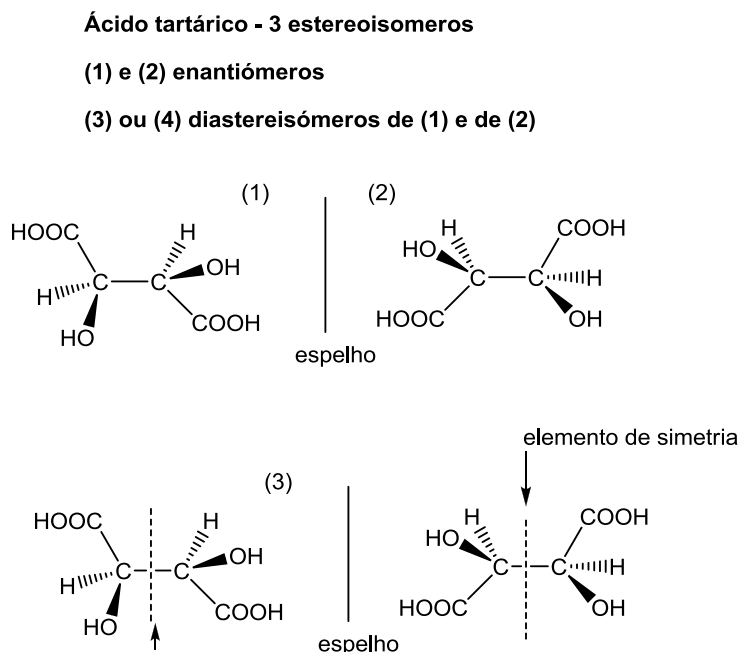
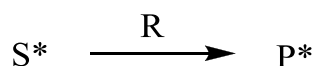


Figura 1.3- Fórmulas estereoquímicas dos três estereoisómeros do ácido tartárico

Os compostos opticamente activos podem formar-se por três vias principais. A primeira via é a resolução de uma mistura de enantiómeros, consistindo na transformação dos enantiómeros em diastereoisómeros, separação e posterior regeneração dos enantiómeros livres. A segunda via que se traduz na construção de uma estrutura sobre uma base quiral, consta na utilização de vários precursores que podem ser obtidos a partir de fontes naturais, o chamado “chiral pool”. Na terceira e última via, uma unidade aquiral numa molécula é convertida numa unidade quiral de tal modo que os enantiómeros ou diastereoisómeros se formam em quantidades diferentes. Este processo chama-se síntese assimétrica.

A síntese assimétrica envolve a formação de um novo centro quiral num substrato sob a influência de um outro grupo quiral. Existem vários métodos pelos quais se pode gerar um centro quiral, estes dividem-se em quatro classes principais^[8].

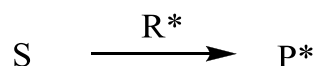
1) Métodos controlados pelo substrato



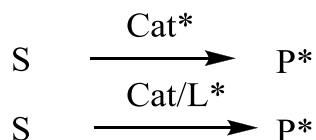
2) Métodos controlados por um auxiliar



3) Métodos controlados pelo reagente



4) Métodos controlados pelo catalisador



No caso do primeiro e segundo método, conhecidos por métodos de síntese assimétrica de primeira e segunda geração, respectivamente, a indução de quiralidade no produto é obtida através da reacção de um reagente aquiral com um substrato quiral, ou com um substrato aquiral ao qual foi acoplado um reagente quiral. A formação do novo centro quiral ocorre, nos dois casos, por reacção do substrato com um reagente aquiral num local diastereotópico, onde a indução de quiralidade pode ser controlada pelo centro quiral pré existente. No segundo método é utilizado um auxiliar quiral sendo necessário a sua remoção no final da transformação enantioselectiva, o que torna este método de síntese menos atractivo.

O terceiro método, também conhecido como de terceira geração, é controlado pelo reagente. Neste método um substrato aquiral é directamente convertido num produto quiral por reacção com um reagente quiral. Este método é diferente dos referidos anteriormente pelo facto que no método de primeira e segunda geração a indução de quiralidade é intramolecular, já no caso de 3ª geração, o controlo estereo é conseguido intermolecularmente. O problema dos três métodos referidos anteriormente é que em todos eles são necessárias quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros, o que de um modo geral torna-o produto final dispendioso e os métodos pouco viáveis.

O método de quarta geração foi precedido de significativos avanços nos últimos anos, na aplicação de catalisadores quirais que induzem a conversão de substratos proquirais em produtos quirais. A utilização de um ligando quiral pode mesmo aumentar a velocidade de uma transformação catalítica já existente. A natureza do ligando e a sua interacção com outros componentes, usualmente um complexo metálico, afectam sempre a selectividade e a velocidade da reacção por eles catalisada. Nos métodos de quarta geração, um substrato proquiral é directamente convertido num produto quiral através da utilização de um reagente aquiral e na presença de um catalisador quiral. Estes catalisadores podem ser sintéticos (compostos organometálicos) ou biológicos (microrganismos e enzimas). A vantagem da síntese catalítica assimétrica é bastante clara, pois apenas são necessárias pequenas quantidades de catalisador quiral para que se formem grandes quantidades de produto quiral^[9]

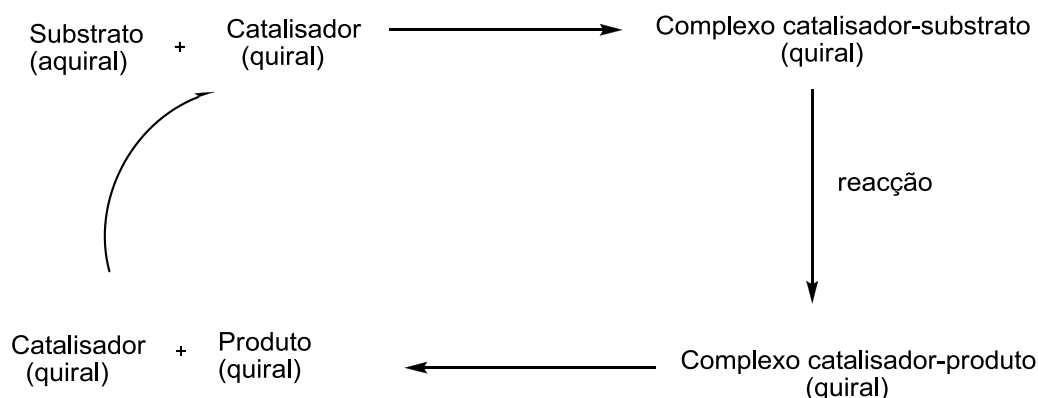


Figura 1.4 – Representação esquemática da catálise enantioselectiva

A escolha de um ligando para a síntese catalítica assimétrica é muito importante. Em muitos dos trabalhos publicados nesta área, a síntese de novos ligandos quirais é feita usando como matéria-prima compostos quirais que são posteriormente modificados.

A síntese assimétrica catalítica com metais de transição é um dos processos mais importantes para a produção de compostos quirais. São várias as reacções de síntese assimétrica que são catalisadas por complexos organometálicos e o metal usado deve ser o que origina complexos que apresentam conversões mais elevadas e melhor indução de quiralidade. Os compostos quirais de ocorrência natural representam uma vasta fonte de matérias de partida.

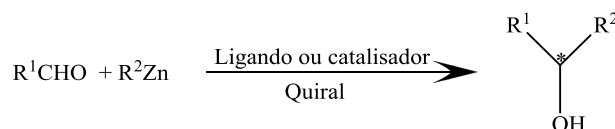
À escala industrial o uso de síntese assimétrica abrange áreas da Química Fina, com aplicação na indústria farmacêutica, na agroquímica, perfumaria e indústria alimentar^[7].

1.3 – Alquilação enantioselectiva de aldeídos

A construção de ligações carbono-carbono é uma operação fundamental em síntese orgânica. A adição de reagentes organometálicos a compostos de carbonilo é uma das reacções mais comuns para esse efeito, conduzindo à obtenção de álcoois secundários. Em concreto, a formação catalítica destas ligações é um dos assuntos mais activamente investigados no campo da catálise assimétrica, uma vez que se trata de processos fundamentais na obtenção de estruturas com actividade biológica. A adição enantioselectiva de reagentes organometálicos a aldeídos proporciona um excelente método para a preparação de álcoois secundários enantiomericamente enriquecidos, na presença de quantidades catalíticas de ligando quiral.

As vantagens deste método em relação à redução enantioselectiva de cetonas prendem-se com a possibilidade de promover a elongação da cadeia carbonada, ao mesmo tempo que se gera um novo centro quiral.

Os álcoois secundários quirais são componentes de vários compostos de ocorrência natural e tem ainda interesse na preparação de materiais como os cristais líquidos^[10]. São também precursores importantes na síntese de outros compostos quirais como halogenetos, aminas, ésteres, éteres, etc. Esta reacção é uma das reacções assimétricas fundamentais. O esquema geral para este tipo de reacções é o que se apresenta no Esquema 1.2.



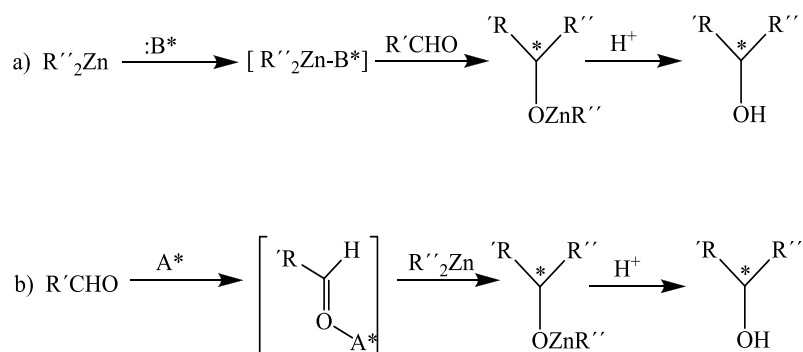
Esquema 1.2

Estudos mecanísticos mostraram que a enantioselectividade da adição de dialquilzinco a aldeídos é muito sensível às propriedades electrónicas e estéricas dos catalisadores quirais.^[11] Devido ao baixo poder nucleofílico dos reagentes de dialquilzinco, eles tornam-se praticamente inertes nas reacções com aldeídos, daí a utilização de ligandos que podem aumentar a sua reactividade, tornando-os, desta forma, úteis em reacções de alquilação. Átomos dadores de electrões do ligando quiral, como o oxigénio e o nitrogénio, coordenam com os reagentes organometálicos de zinco, originando complexos capazes de diferenciar as faces enantiotópicas dos aldeídos, durante a reacção de alquilação. Isto acontece porque a nucleofilicidade do dialquilzinco é baixa. A coordenação de ligandos ao

dialquilzínco converte a sua estrutura linear numa estrutura aproximadamente tetraédrica. Esta coordenação reduz a ordem de ligação do Zn-C e aumenta a nucleofilicidade dos grupos alquilo do zinco.

1.3.1- Mecanismos da Alquilação Enantioselectiva de Aldeídos

Ao longo dos últimos anos, tem surgido inúmeros estudos sobre as reacções de adição de agentes organometálicos a aldeídos, utilizando diaminas e aminoálcoois quirais como catalisadores. Os resultados obtidos em alguns dos trabalhos publicados foram bastante favoráveis, conduzindo a excessos enantioméricos muito elevados^[12]. As reacções de alquilação enantioselectiva de aldeídos com reagentes de dialquilzínco podem processar-se por dois mecanismos distintos. Um dos métodos envolve a utilização de bases de Lewis, (Esquema 1.3 a), e o outro ácidos de Lewis (Esquema 1.3 b).

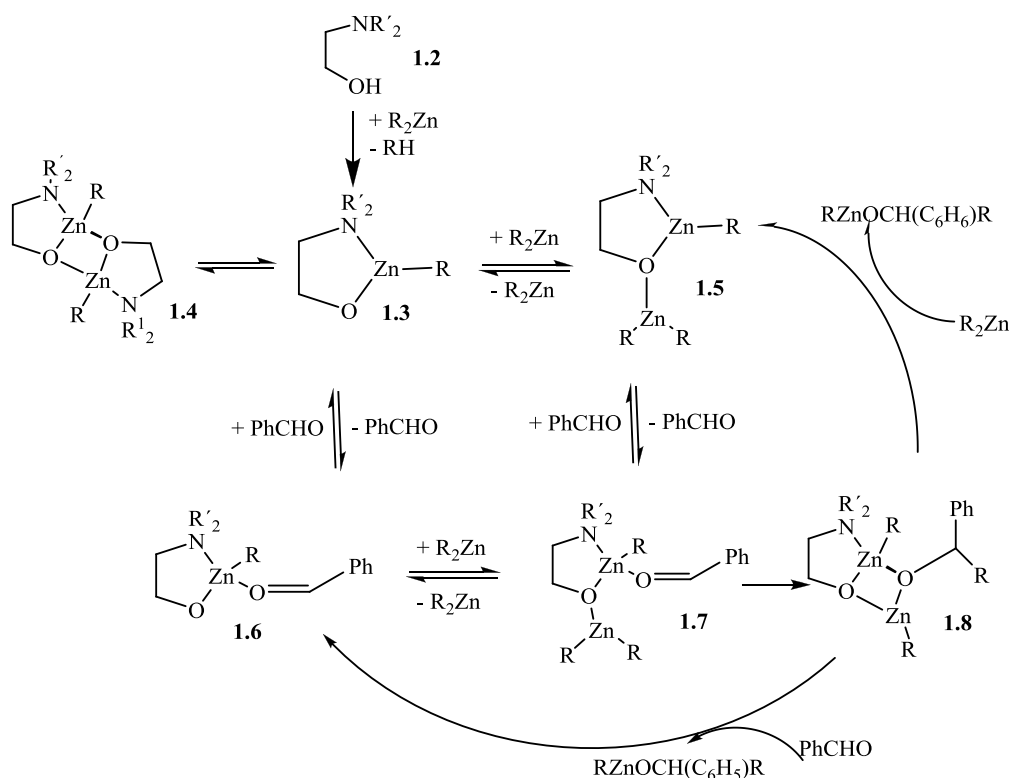


Esquema 1.3

A activação dos reagentes de dialquilzínco por uma base de Lewis é efectuada pela formação de zincatos, que ao reagir com aldeídos, formam álcoois secundários quirais. Os primeiros ligandos a serem utilizados com sucesso na alquilação do benzaldeído com dietilzínco foram β-aminoálcoois, daí que quase toda a bibliografia referente aos aspectos mecanísticos desta reacção utilizar este tipo de compostos como modelo. Noyori *et al*^[12], verificaram que a reacção de alquilação do benzaldeído com dietilzínco era afectada pela estequiometria do aldeído, do alquilzínco e do ligando quiral, (-)-3-*exo*-

(dimetilamino) isoborneol (DAIB), e que a reacção só ocorria quando a relação dialquilzínco/DAIB era superior a 1. Este resultado indica o envolvimento de dois átomos de zinco por aldeído.

Este autor^[13] propõe que na reacção do aminoálcool com o dialquilzínco ocorre a formação de um alcóxido de zinco, que é estabilizado por dimerização, ou por adição subsequente de um equivalente de benzaldeído, ou por uma segunda molécula de dialquilzínco. Todas estas espécies encontram-se em equilíbrio, em solução, Esquema 1.4.



Esquema 1.4

Inicialmente a coordenação entre 1.2 e uma molécula de $ZnEt_2$ resulta na formação de um alcóxido de zinco, 1.3. Na formação deste intermediário o zinco adquire um comportamento de ácido Lewis e o oxigénio do aminoálcool o de base de Lewis. O composto 1.3 pode ser estabilizado por dimerização, formando 1.4, mas somente 1.3 é espécie activa. A espécie 1.3 pode reagir com uma segunda molécula de dietilzínco dando uma espécie de zinco dinuclear, 1.5. A adição de um equivalente de benzaldeído também pode estabilizar a espécie 1.3 obtendo-se assim 1.6. Em solução, todos estes intermediários se encontram em equilíbrio. A formação do intermediário 1.7 pode ser alcançada quer

partindo de **1.6**, quer de **1.5**, que de forma lenta, possibilita a obtenção de **1.8**. Esta espécie é estável e é convertida no alcóxido do produto e nos precursores catalíticos **1.6** ou **1.5** [14,15]. No intermediário **1.3** o átomo de zinco tem uma estrutura planar e actua como um ácido de Lewis e, por interacção com as orbitais não ligantes do oxigénio, o aldeído é activado. O grupo alquilo é transferido para o substrato através do átomo de oxigénio do ligando que vai coordenar com o dialquilzinco, aumentando assim o carácter nucleofílico dos grupos alquílicos.

A estereosselectividade da reacção de alquilação é determinada na transformação de **1.7** em **1.8**, sendo o passo limitante do processo catalítico. Nesta transformação ocorre a formação de alguns estados de transição, que por sua vez irão depender das propriedades electrónicas e do impedimento do ligando, condicionando a estereoquímica e a enantiosselectividade da reacção [16,17,18].

Para a obtenção de bons ee as características dos ligandos são muito importantes, embora existam outros factores que influenciam a selectividade das reacções enantiosselectivas de alquilação. Ligandos do tipo dióis, dissulfonamidas, aminossulfonamidas, etc; são mais acíclicos pelo que necessitam de aditivos (normalmente complexos de titânio) para activar os compostos de dialquilzinco. Quando a reacção é promovida por um ácido de Lewis quiral, este aumenta a electrofilicidade do aldeído, através da coordenação ao seu átomo de oxigénio, facilitando assim o ataque do reagente de dialquilzinco e promovendo igualmente a formação de um álcool quiral. Neste caso, há primeiro coordenação do ligando quiral com o complexo de titânio e em seguida o complexo resultante coordena como o oxigénio do aldeído, facilitando o ataque do reagente de dialquilzinco e conduzindo igualmente á formação de um álcool secundário quiral, como demonstra o Esquema 1.3 a, b.

1.3.2.- Ligandos Quirais em Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos

As características estruturas dos ligandos condicionam de forma directa a enantiosselectividade do processo catalítico. Para ligandos do tipo β -aminoálcool, a estereoquímica do álcool obtido em maior quantidade é determinada, regra geral, pela configuração do átomo de carbono que contém o grupo hidroxilo [19]. Já os centros quirais adjacentes ao nitrogénio, bem como os seus substituintes, contribuem de forma menos significativa para a determinação da estereoquímica do produto. Os substituintes no C(O) interagem de forma mais eficiente com os grupos ZnR_2 , coordenados ao oxigénio do que os substituintes C(N). [20] Substituintes mais volumosos no nitrogénio aumentam, por norma, o excesso enantiomérico obtido.

O primeiro exemplo de uma reacção de alquilação com ee elevados (superiores a 90%) data de 1979 e foi publicado por Mukaiyama *et al*^[21]. Estes autores utilizaram um sal de lítio de um aminoálcool quirial derivado da (*S*)-prolina para a adição de alquil-lítio e dialquilmagnésio a aldeídos. Posteriormente, foram publicados outros trabalhos com ee também elevados, em que se utilizavam reagentes de Grignard, alquil-lítio e alquil-titânio para promover a alquilação de aldeídos. Estes métodos são, no entanto, de utilização limitada porque requerem quantidades estequiométricas de ligandos para que se consigam ee elevados, uma vez que estes reagentes organometálicos não necessitam da presença de ligandos para reagirem com aldeídos, originando produtos racémicos^[22].

Os primeiros registos da utilização deste método catalítico datam de 1984, por Oguni e Omi, onde se mostrou que reacções de dietilzinco com benzaldeído na presença de uma quantidade catalítica de (*S*)-leuciol apresentavam um ligeiro excesso enantiomérico (4%). Desde essa altura, os estudos de adição de organozincos na presença de ligandos quirais a compostos de carbonilo cresceram drasticamente. No entanto este método apresenta algumas dificuldades na reutilização dos catalisadores.

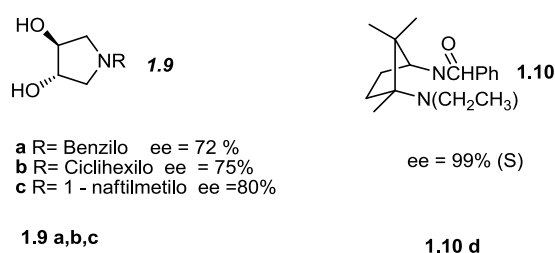
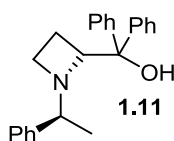


Figura 1.5 - Alguns exemplos de ligandos usados como auxiliares quirais na alquilação do benzaldeído com o zinco

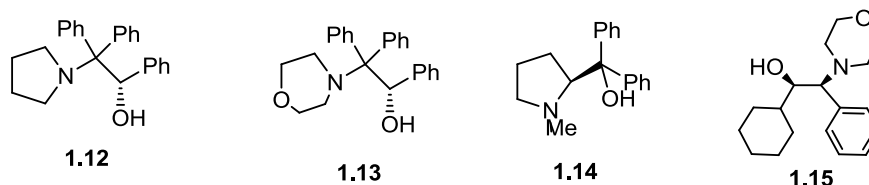
Os ligandos **1.9 a-c** são exemplos de β -aminoálcoois desenvolvidos no grupo de investigação onde se realizou este trabalho^[23], derivados do ácido tartárico, com os quais se obtiveram ee até 80% na alquilação do benzaldeído com o dietilzinco. O ligando **1.10 d** é uma amino-amida também desenvolvida pelo nosso grupo de investigação e utilizada na alquilação de vários aldeídos, tendo-se obtido ee até 99%^[23].

Outros tipos de ligandos, designadamente aminoálcoois derivados de produtos não naturais, **1.11**, apresentam elevados ee.



Esquema 1.5

O ligando **1.11** apresenta características que são muito importantes para alcançar bons ee. O facto do nitrogénio do anel de quatro membros ser terciário confere uma rigidez conformacional, podendo conduzir a elevados ee. É importante referir que uma das características comum a vários ligandos que apresentam excessos enantioméricos muito elevados é o facto de a amina ser terciária e se encontrar em anéis, maioritariamente de cinco ou seis membros. Os compostos **1.12** a **1.15** são exemplos de ligandos quirais que possuem estas características e apresentam ee de 92% a 99%.



Esquema 1.6

Nestas últimas décadas tem sido desenvolvido um vasto número de ligandos quirais, que apresentam elevados excessos enantioméricos na alquilação de aldeídos [24]. Os β -aminoálcoois constituem a classe de ligandos que mais tem sido utilizada nas reacções de alquilação. Os derivados da prolina, a efedrina, a norefedrina a cânfora a fenchona^[19], o limoneno, os aminoácidos, etc, têm recebido particular atenção.

Nas últimas décadas têm surgido alguns exemplos da imobilização de catalisadores quirais em vários suportes, a fim de permitir a sua recuperação e reutilização. Os polímeros mais utilizados são os derivados do poliestireno, nomeadamente a resina de Merrifield e o poli(aminometilostireno) reticulado.

Anayanwu *et al.*^[25], referem a utilização de complexos de um ligando do tipo Salen imobilizado num polímero solúvel (polietilenoglicol), com diferentes espaçadores, na alquilação de vários aldeídos com ee até 82%. Este catalisador pode ser reutilizado, mantendo as vantagens da catálise em fase homogénea. Em relação aos suportes inorgânicos encontramos referência à utilização de sílica e silicatos^[26,27] como suportes.

Nos dias de hoje, e mais do que nunca, é necessário continuar a desenvolver novos métodos catalíticos que sejam “amigos” do ambiente. A realização de processos catalíticos, onde os catalisadores possam ser recuperados após o processo, em condições suaves, e reutilizados nas reacções seguintes é uma dos objectivos a alcançar na área de catalise assimétrica.

1.4- Síntese de Strecker

A reacção de Strecker é conhecida desde 1850 e constitui um método de preparação de α -aminonitrilos, que são intermediários versáteis para a síntese de aminoácidos por hidrólise dos nitrilos. Consiste no tratamento de um aldeído com amónia e cianeto de hidrogénio produzindo um α -aminonitrilo. A hidrólise do grupo nitrilo da α -aminonitrilo converte-o num α -aminoácido^[28].

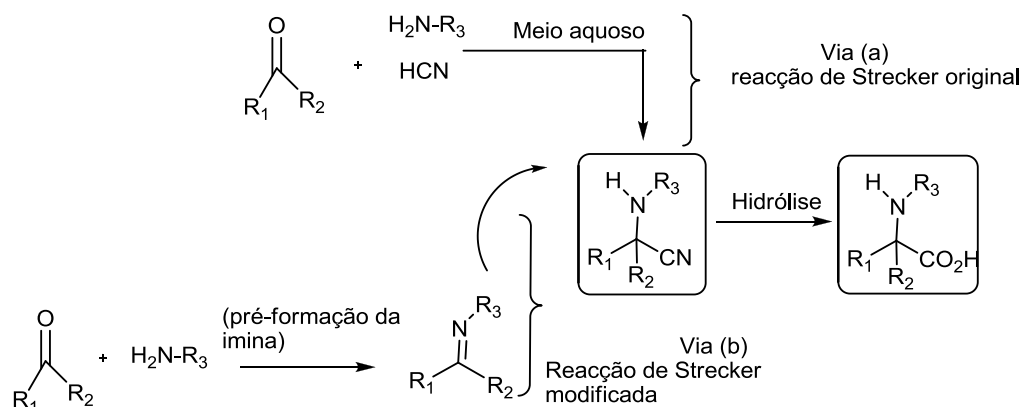


Figura 1.6 – Diferentes versões de reacção de Strecker

A vantagem da utilização da reacção do Strecker é que ela representa um dos métodos mais simples e mais económicos para a preparação de α -aminoácidos quer em laboratório quer a uma escala industrial. Além disso, os substratos são baratos e estão disponíveis comercialmente em grandes quantidades. Na indústria, a reacção de Strecker é aplicada amplamente, devido aos benefícios económicos.

Quando se utilizam aminas, em vez de amoníaco, a síntese de Strecker pode ser efectuada em dois passos. Num primeiro passo ocorre a pré- formação da imina seguida de hidrocianação (Figura 1.6 via b), em vez da síntese ocorrer num só passo (Figura 1.6 via a), o que representa uma alternativa amplamente utilizada. As iminas podem ser facilmente obtidas por reacção de um aldeído e com uma amina.

Existe um grande interesse em alargar esta reacção a processos assimétricos para a produção de α -aminoácidos opticamente activos. A importância destes últimos aumentou consideravelmente desde que são usados como blocos construtores importantes na área farmacêutica entre outras.

Contudo ainda é necessário tornar este processo mais eficiente, através do desenvolvimento de métodos tecnicamente mais viáveis nesta área.

A utilidade da reacção de Strecker levou a que muitos químicos tentassem desenvolver sistemas mais adequados da versão assimétrica^[28], por forma a sintetizar α -aminoácidos opticamente activos.

1.4.1 - Síntese de Strecker Assimétrica

A síntese de Strecker assimétrica, apesar de ser desconhecida até meados dos anos 1990, tem conhecido franco desenvolvimento nos últimos anos com vários grupos a publicarem resultados promissores nesta área. A versão da reacção de Strecker mais utilizada consiste no uso de iminas pré-formadas e subsequente adição nucleofílica de HCN ou cianeto de trimetilsililo (TMSCN) na presença de um catalisador quiral^[28] (Figura 1.7 via a e b).

Outra via que também tem vindo a ser bastante utilizada é a síntese catalítica de Strecker assimétrica num só passo (via c). Os catalisadores usados nesta reacção são extensos, desde organocatalisadores (via a) até complexos de metais de transição com ligandos quirais (via b e c), figura 1.7.

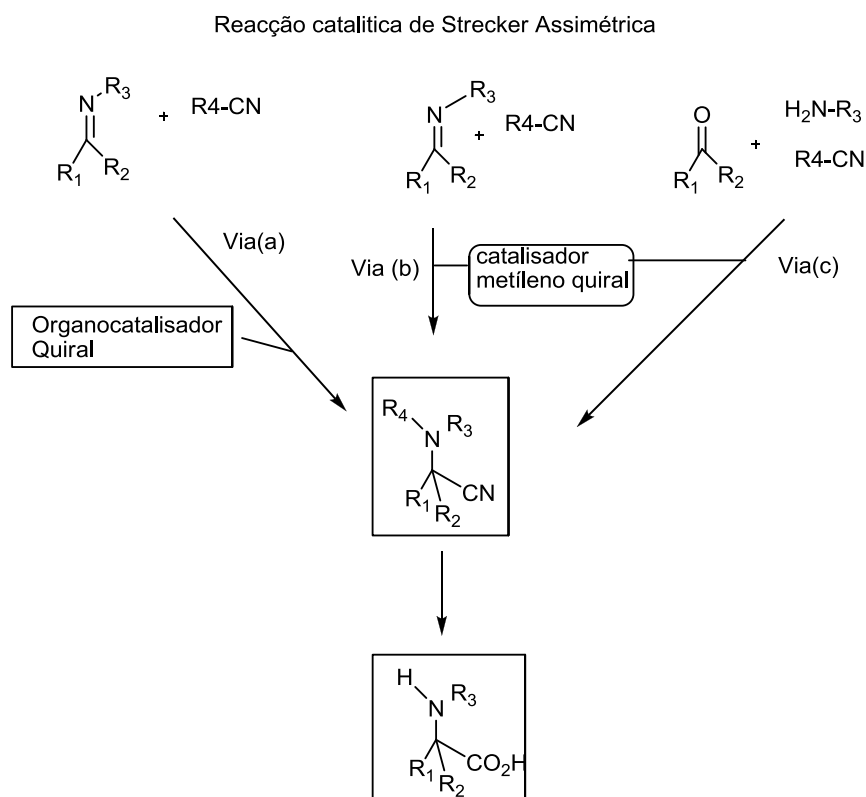


Figura 1.7 – Reacção catalítica de Strecker Assimétrica

Foram desenvolvidas várias vias para a reacção de cianação assimétrica com base no uso de organocatalisadores. Curiosamente, foram encontrados diferentes tipos de moléculas orgânicas com propriedades catalíticas de hidrocianação.

Alguns desses organocatalisadores estão representados na Figura 1.8. Uma característica comum a estes ligandos é a presença de uma ligação imina que parece ser benéfica para catalisar o processo de hidrocianação.

A primeira reacção enantiosselectiva de Strecker foi descrita em 1996 por Lipton. A reacção catalítica baseia-se na aplicação de um dipeptídeo cíclico, **1.18** como catalisador^[29,30]. A escolha da dicetopiperazina **1.17** como catalisador para a reacção de Strecker deve-se ao sucesso e tipo de composto como organocatalisador eficiente na hidrocianação de aldeídos. As primeiras experiências foram realizadas com a dicetopiperazina **1.16**, como catalisador para a síntese de ciano-hidrinas, contudo não foi observada indução assimétrica. Este resultado foi explicado pela impossibilidade do fragmento imidazole acelerar a transferência do próton do HCN na reacção de Strecker. A utilização de um fragmento mais básico **1.18** originaria melhores resultados.

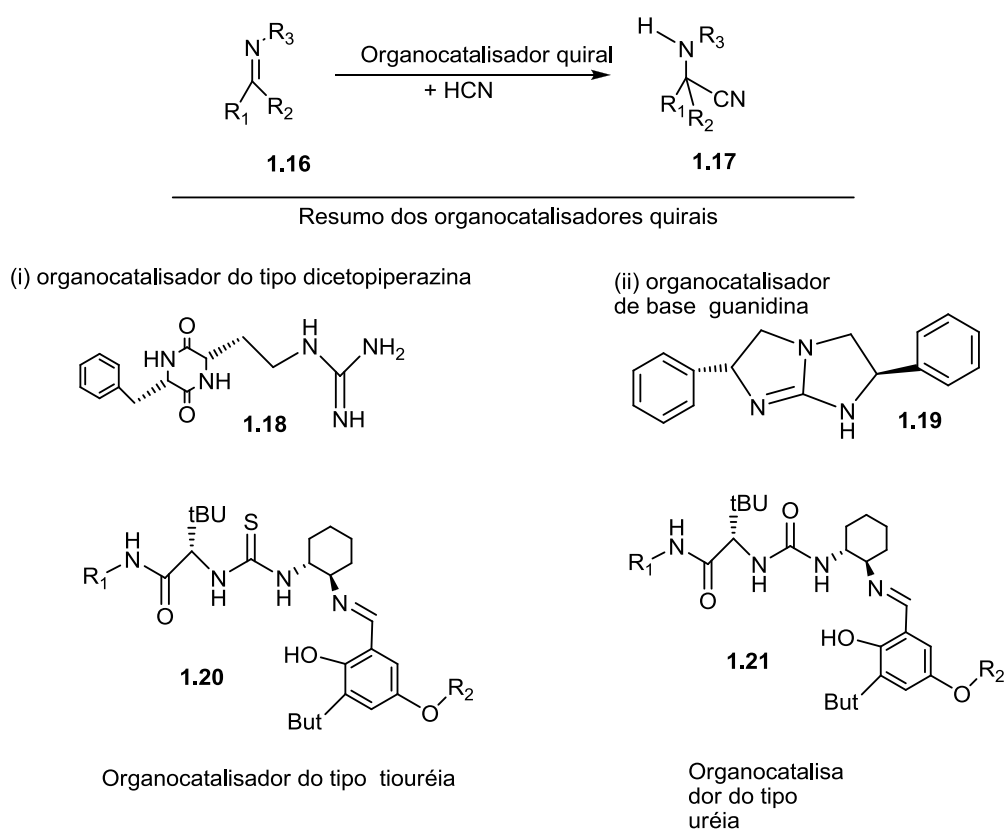


Figura 1.8 – Alguns catalisadores quirais para reacções enantiosselectivas de Strecker

A dicetopiperazina, **1.18**, é acessível através de vários passos de síntese, partindo da (*S*)-fenilalanina e do ácido (*S*)- α -amino- γ -guanidinobutírico. Na presença de uma quantidade catalítica de apenas 2 mol%, a hidrocianação da *N*-benzihidrilimina, **1.18**, ocorre a -25°C com a formação do aminonitrilo **1.24**, com um rendimento de 97% e com enantioselectividade superior a 99% (Figura 1.10).

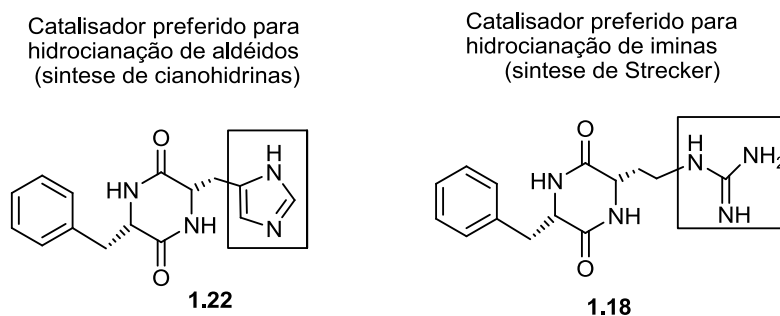


Figura 1. 9 – Organocatalisadores quirais de dicetopiperazinas

Estas reacções são também altamente enantioselectivas quando se utilizam benzaldíminas com grupos benzilo substituídos na imina (**1.20** e **1.21**) com ee > 99%.

Outros cinco tipos de organocatalisadores quirais foram também usados nesta reacção, nomeadamente derivados da guanidina, contendo grupos de imina. Os organocatalisadores desenvolvidos apresentam elevada eficiência na hidrocianação assimétrica de iminas.

Uma outra vantagem destes organocatalisadores, para além das elevadas enantioselectividades e rendimentos é a sua fácil reutilização.

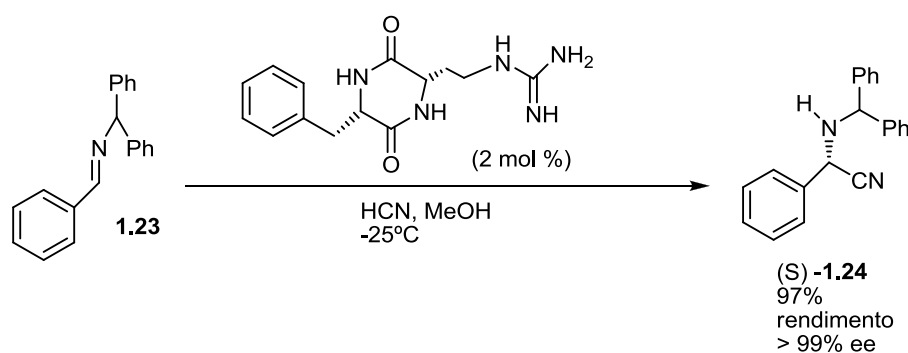


Figura 1.10- Reacção de Strecker de Lipton-Tyson

Os complexos metálicos quirais apresentam uma grande capacidade de actuarem como catalisadores versáteis numa vasta variedade de transformações sintéticas, como por exemplo nas redução assimétrica de Corey-Bakshi-Shibata, na epoxidação de Jacobsen, na hidrogenação de Noyori, bem como na reacções de formação da ligação assimétrica C-C usando o catalisador heterobimetálico de Sibi.

Vários complexos quirais metálicos têm sido desenvolvidos recentemente para as reacções de Strecker assimétricas. Ligandos como o Binol^[31], bases de Schiff derivadas de hidratos de carbonos têm sido utilizados com sucesso.

Embora muitos destes catalisadores proporcionam excelentes enantiosseletividades para uma ampla gama de substratos, os mais eficientes ainda são moléculas bastante grandes e complexas com vários centros estereogénicos. Do ponto de vista prático, seria altamente vantajoso desenvolvimento de uma molécula pequena como catalisador, que possuísse poucos centros estereogénicos, mas que apresentasse percentagem de conversão e ee elevados.

Só em 1998 é que foi descrita a primeira reacção de Strecker assimétrica catalisada por complexos metálicos^[28], Figura 1.11, nos últimos anos vários investigadores têm contribuído para o desenvolvimento de novos catalisadores organometálicos eficientes para a reacção de Strecker assimétrica.

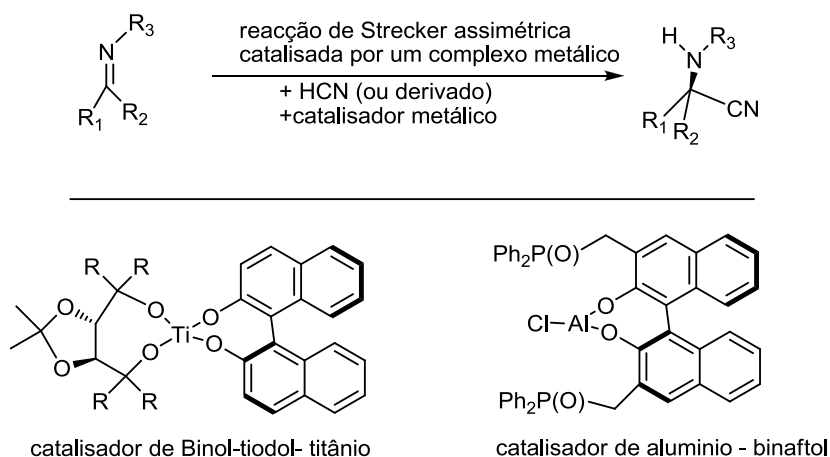


Figura 1.11 – Catalisadores quirais para reacções enantiosselecionadas de Strecker

De entre os novos catalisadores desenvolvidos destacam-se os complexos quirais de titânio e alumínio. A *N*-benzilidenbenzilamina, tem sido o substrato padrão deste tipo de reacções devido à elevada pureza óptica dos α -aminonitrilos resultantes, e também porque o excesso enantiomérico pode ser determinada facilmente por RMN de protão, na presença do ácido (*S*)-canforsulfónico.

Uma das variantes mais utilizada da reacção de Strecker, e que foi usada no nosso trabalho, é a reacção em que se utilizam complexos de titânio como catalisadores, *N*-benzilidenbenzilamina como substrato e TMSCN, como fonte de cianeto. Mansawat e colaboradores, em 2003^[32].

Descreveram a utilização de complexos de titânio dos ligandos **1.26-1.28** para a reacção de cianação da *N*-benzilidenbenzilamina na presença de TMSCN. As bases de Schiff reduzidas **1.27a-g** mostraram ter uma melhor actividade catalítica dando origem a α -aminonitrilos com bons ee's, Figura 1.12.

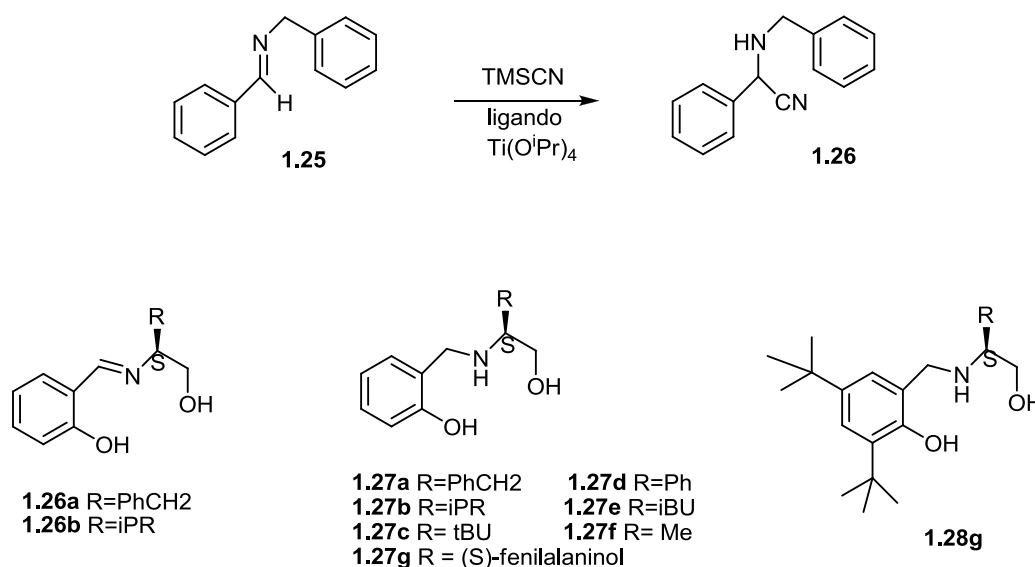


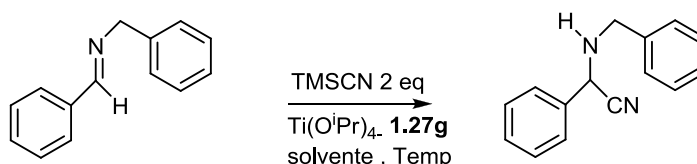
Figura 1.12 - Reacção de Strecker da *N*-benzilidenbenzilamina

As condições para a reacção de Strecker assimétrica do substrato **1.25** foram optimizadas^[32], na presença do ligando **1.27a** e de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$. Inicialmente a reacção foi optimizada a uma temperatura de 0 °C, contudo observou-se que uma diminuição da temperatura para -20 °C levava a uma reacção muito lenta e com baixa selectividade, enquanto que para temperaturas mais altas a reacção era mais

rápida mas a selectividade diminuía. A temperatura ideal encontrada para esta reacção foi entre -5 a 0°C. Em relação ao solvente verificou-se que as reacções realizadas em tolueno apresentavam elevada enantioselectividade, enquanto que as realizadas em THF originavam baixos ee's.

Neste tipo de reacção o efeito da temperatura e solvente bem como a estrutura do ligando são muito importantes. Em estudos apresentados na literatura^[28], o complexo metálico (*S*)-**1.27g** foi preparado *in situ* e testado como catalisador na reacção enantioselectiva de Strecker. A reacção entre o *N*-benzilidenobenzilamina e o TMSCN foi usada como modelo. A reacção foi realizada em tolueno, a 0 °C, na presença de 10 mol% do catalisador. O excesso de TMSCN (2 equiv) é importante para assegurar que a reacção seja completa. Na Tabela 1.2, são apresentados alguns resultados do efeito da temperatura e solventes na reacção de Strecker.

Tabela 1.2 – Efeitos da temperatura e solvente



Entrada	Solvente	Catalisador (mol%)	T (°C)	Tempo (h)	Conversão(%)	ee(%)
1	Hexano + PhMe	10	0	6	97	72
2	THF	10	0	6	90	48
3	PhMe	10	0	6	98	79
4	PhMe	10	-20	12	36	8
5	PhMe	15	0	8	> 99	74
6	PhMe	20	0	8	> 99	75

Não foi observada a presença de grupos TMS no produto final, muito provavelmente devido à clivagem da ligação N-Si.

Os parâmetros de reacção, incluindo temperatura, solvente e catalisador foram optimizadas, tendo-se verificado que o tolueno era o solvente mais apropriado para esta reacção. A utilização de solventes polares conduziu á obtenção de enantiosselectividade mais baixa. Quanto ao efeito da temperatura verificou-se que o melhor ee foi obtido quando as reacções foram realizadas a 0 °C^[28].

Quando se utilizaram temperaturas mais elevadas a selectividade diminuiu. A temperaturas abaixo dos 0 °C, a reacção foi muito lenta e, curiosamente, a enantiosselectividade baixou substancialmente. Diminuição da percentagem do catalisador conduziu a uma diminuição da enantiosselectividade, no entanto a conversão não sofreu grande alteração. Quando se utilizaram percentagem de catalisador superiores a 10 mol % não se observou melhoria na selectividade. Verificou-se ainda que a configuração do ligando, bem como o volume do β -substituente exercem uma influência directa tanto na estereoquímica com na enantiosselectividade dos produtos da reacção de Strecker.

Para que as reacções de Strecker assimétricas sejam eficientes é ainda necessário melhorar os catalisadores existentes ou sintetizar novos catalisadores que possam ser eficientes não só na síntese de α -aminonitrilos aromáticos, mas também alifáticos.

Capítulo 2

Síntese de ligandos

Devido às suas propriedades particulares, os compostos que possuem centros estereogénicos tem múltiplas aplicações desde a obtenção de fármacos e preparação de novos materiais, até à sua aplicação em catálise assimétrica. A fonte mais acessível de precursores quirais é sem dúvida os compostos naturais, que podem ser obtidos comercialmente na sua forma enantiomericamente pura. Este trabalho teve como principal objectivo sintetizar ligandos quirais que pudessem ser úteis em reacções de alquilação de aldeídos, bem como em reacções de Strecker assimétrica. Para isso partimos de compostos quirais que foram modificados de forma a obter estruturas adequadas à sua utilização em catálise assimétrica.

Assim, partimos de compostos naturais, ou derivados, tais como o ácido canfórico, a fenil-etilamina e a valina, de modo a obter ligandos para poderem ser utilizados nas reacções de catálise referidas.

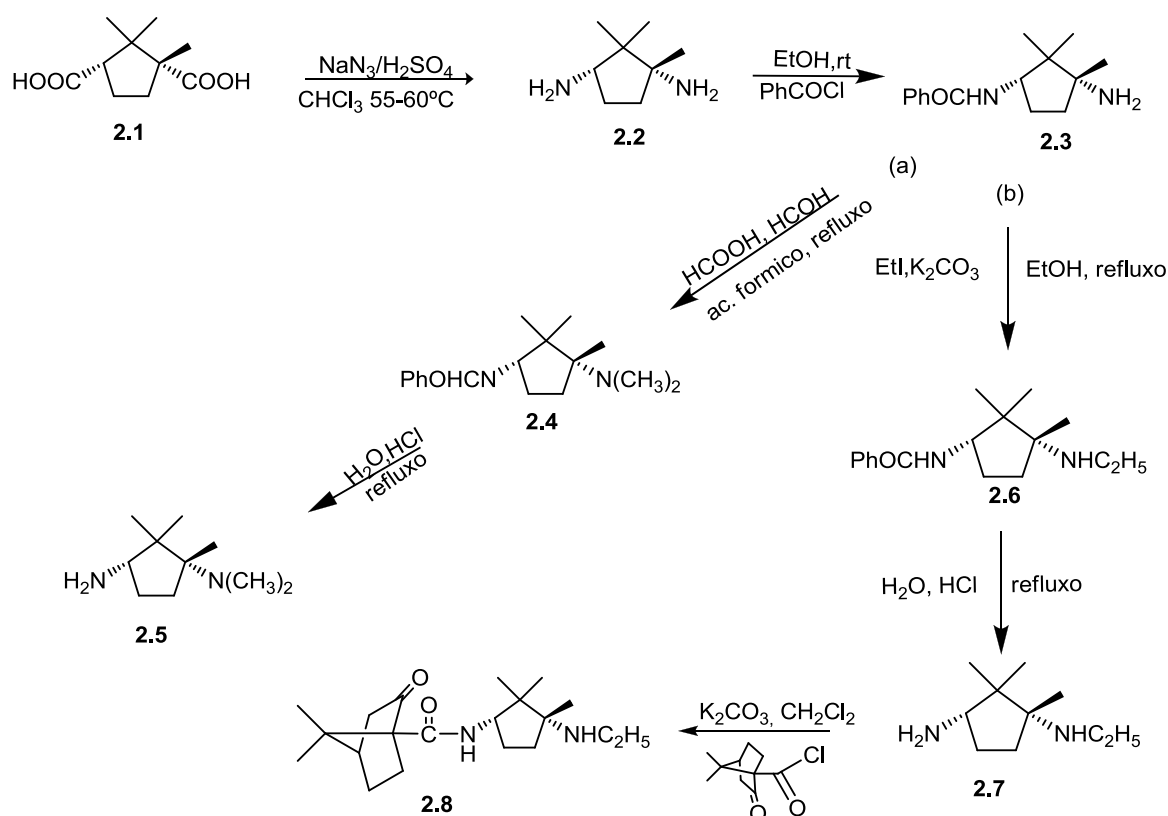
Neste capítulo descreve-se a síntese dos ligandos por nós preparados, encontrando-se estes agrupados, regra geral, em função do composto base que lhes deu origem.

2.1 – Síntese de ligandos derivados do Ácido(+)-Canfórico

O ácido (*1R,3S*)-1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-dicarboxílico **2.1** também conhecido como ácido (+)-canfórico, derivado da cânfora por oxidação com o ácido nítrico é um monoterpeneo natural quiral. Foi isolado pela primeira vez por Vauquelin. É um ácido utilizado na indústria farmacêutica, como anti-séptico local de nariz e garganta, e também é um material de partida utilizado na síntese de ligandos quirais.^[33]

Sendo assim, partindo do composto **2.1**, o objectivo do trabalho baseou-se na obtenção de derivados capazes de serem eficientes e selectivos em processos de catálise assimétrica.

Têm sido publicados numerosos trabalhos em que os derivados da cânfora são utilizados como auxiliares quirais em catálise enantioselectiva, nomeadamente em reacções de alquilação^[34-38], redução de cetonas^[39] e sililcianação^[40].



Esquema 2.1

O primeiro passo desta sequência sintética consistiu na síntese do (1R,3S)-1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano **2.2** a partir do ácido (+)-canfórico, por tratamento deste com azida de sódio e ácido sulfúrico concentrado, reacção que é dominada por reacção de Schmidt. O procedimento seguido, foi descrito num trabalho de Yang *et al*¹¹. Esta diamina foi obtida com um rendimento de 79%.

A reacção de Schmidt é uma reacção que envolve a migração do grupo alquilo do carbono para o nitrogénio numa azida, com a expulsão do respectivo nitrogénio. Esta reacção envolve a adição de ácido hidrazoico a ácidos carboxílicos, aldeídos ou cetonas, assim como os álcoois ou olefinas. A reacção mais comum é com ácidos carboxílicos, sendo o catalisador mais utilizado o ácido sulfúrico. Este método de formação de aminas pode ser vantajoso porque a reacção é efectuada num só passo, obtendo-se bons rendimentos, principalmente quando o ácido é alifático.

O mecanismo proposto para esta reacção, Figura 2.1, sugere a formação de um ião acílio, por eliminação de água, seguindo de um ataque do ácido hidrozóico ao ião acílio formado. Seguidamente ocorre um rearranjo, com migração de R para o nitrogénio e eliminação simultânea de N₂^[41].

O mecanismo pelo qual se processa esta reacção tem sido alvo de alguma controvérsia, porque para alguns autores ocorre primeiro a eliminação de N₂, com formação de um ião nitreno intermediário, e só depois a migração de R. Estudos mais recentes apontam que não há evidência da formação de nitreno intermediário, pelo que o mecanismo deverá ser concertado. O último passo deste mecanismo é uma hidrólise, sendo o produto final a amina.

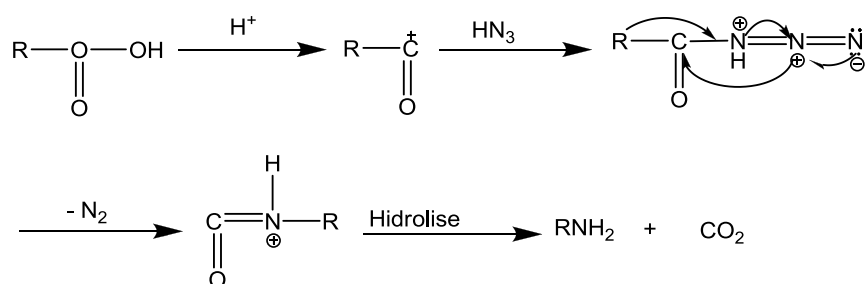


Figura - 2.1

O (1*R*,3*S*)-1-amino-1,2,2-trimetil-3-(*p*-benzoamida)ciclopentano **2.3** foi sintetizado por reacção da diamina **2.2** ^[38] com cloreto de benzoílo. Obteve-se o produto sob a forma óleo com rendimento de 70%.

A dimetilação da amina foi efectuada através do tratamento do composto (1*R*,3*S*)-1-dimetilamino-1,2,2-trimetil-3-(*p*-benzoamida)ciclopentano **2.4** com ácido fórmico e formaldeído, em refluxo durante 20 horas. No final da reacção o produto é obtido por cristalização, com um rendimento de 55.

O composto etilado análogo, **2.6**, foi obtido por reacção com iodeto de etilo na presença de carbonato de potássio. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica e cristalizado, tendo-se obtido um sólido branco com um rendimento de 61%.

A desprotecção da amina é efectuada por hidrólise ácida do grupo benzoílo, quer para o composto dimetilado **2.5** quer para o etilado **2.7**. No final da reacção o produto é basicificado, de modo a obter a amina na sua forma livre. Em ambos os casos o produto é um óleo. No caso do composto **2.5** obtivemos o composto com um rendimento de 86% enquanto o composto **2.7** foi obtido com um rendimento de 22%.

O objectivo desta sequência sintética, como já foi referido, era a síntese do ligando **2.8**. Numa primeira tentativa fez-se reagir o composto **2.7** com o ácido cetopínico, na presença de dicitlohexilcarbodiimida (DCC). Após purificação da mistura reaccional por cromatografia em gel de sílica, e pela análise do RMN ^1H verificámos que o produto obtido não se encontrava puro, logo não seria possível a sua utilização em catálise enantioselectiva. Com estes resultados menos positivos, concluímos que este não seria o método mais indicado para obtermos o composto **2.8**. Optámos assim pela utilização de uma outra via sintética.

A nova via sintética envolvia duas etapas. Na primeira etapa sintetizou-se o cloreto do ácido cetopínico, por reacção deste com cloreto de tionilo. O composto **2.8** é obtido pela reacção do composto **2.7** com o cloreto do ácido cetopínico, em diclorometano e à temperatura ambiente. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica e foi obtido com um rendimento de 51%.

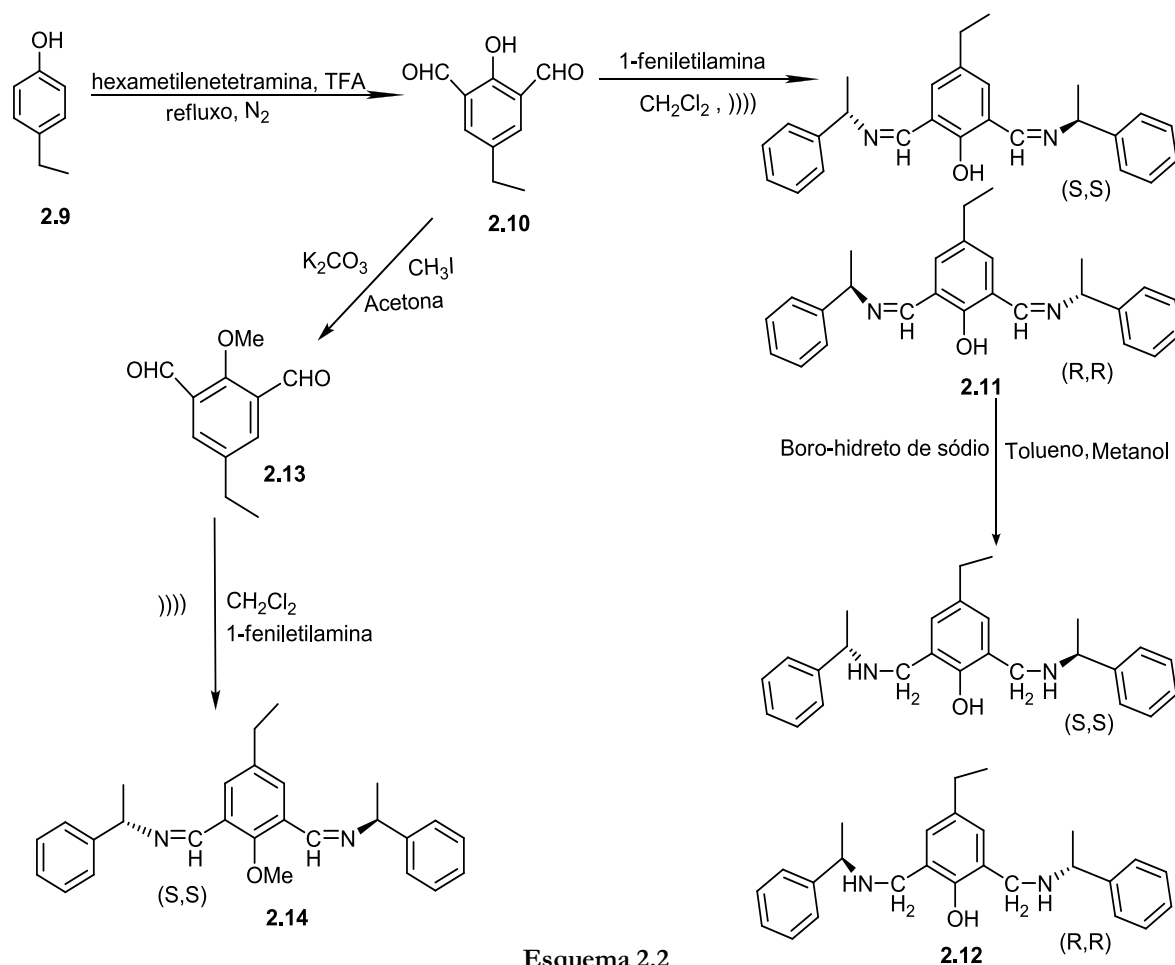
Em relação ao composto **2.5**, era inicialmente para ser utilizado na síntese de base de Schiff, mas por falta de tempo não foi possível a realização desta parte do trabalho. O motivo pelo qual utilizámos o composto **2.7** em vez do **2.5**, foi pelo facto de no grupo já terem sido sintetizados ligandos análogos em que os derivados etilado^[23] apresentavam melhores ee do que os derivados dimetilados.

2.2 - Síntese de ligandos derivados do 4-etil-2,6-diformilfenol

Os aldeídos aromáticos são um dos grupos funcionais mais versáteis em química orgânica, sendo muitas vezes escolhidos como o ponto de partida para sequências sintéticas, especialmente se já se encontrarem disponíveis comercialmente. Além disso, muitos aldeídos aromáticos são facilmente preparados através de sequências sintéticas simples.

No nosso caso propusemo-nos sintetizar o 4-etil-2,6-diformilfenol **2.10**, como aldeído de partida, para nas sequências sintéticas seguintes obtermos ligandos quirais para serem testados em alquilação enantioselectiva de aldeídos com $ZnEt_2$ e em reacções enantioselectivas de Strecker.

Na síntese dos ligandos quirais **2.9**, **2.10** e **2.12** utilizámos como composto de partida o 4-etilfenol **2.9**. Este composto encontra-se presente no vinho e cerveja, e é produzido pela levedura *Brettanomyces*, a partir de outros compostos fenólicos. É este composto fenólico que origina o cheiro desagradável do vinho, juntamente com o etil-4-gaiacol, e que é conhecido como cheiro fenolado.



Esquema 2.2

O primeiro passo desta sequência consistiu na síntese do 4-etil-2,6-diformilfenol **2.8**, a partir do composto **2.9**, por reacção de Duff: tratamento do **2.9** com ácido trifluoracético (TFA) e hexametenotetramina, em refluxo, como demonstra a Figura 2.1.

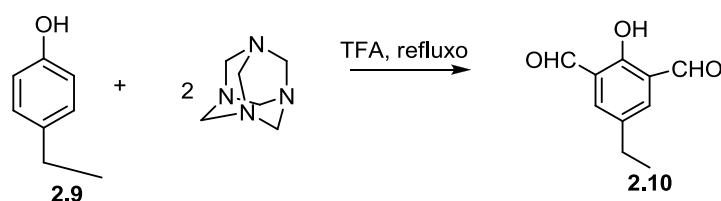


Figura 2.1 – Reacção de Duff

A reacção de Duff é uma reacção de formilação, muito usada para a síntese de benzaldeídos com hexametenotetramina como fonte de formilo. Uma dificuldade comum neste tipo de reacções de formilação, reacção de Vilsmeier, reacção de Reimer-Tiemann e a reacção tradicional de Duff, é que elas envolvem o ataque electrófilico ao anel aromático para introduzir uma funcionalidade que pode ser facilmente convertida num grupo formilo em alguns passos de síntese ou durante o isolamento da reacção. Uma vez que a introdução de um grupo formilo reduz a densidade electrónica do anel, a entrada de um segundo grupo raramente é conseguida. O método modificado para a reacção de Duff permite obter o produto diformilado de forma eficiente^[42]. O diformilfenol obtido **2.10** é recristalizado a partir de ciclo-hexano, obtendo-se um sólido amarelo com um rendimento de 45%.

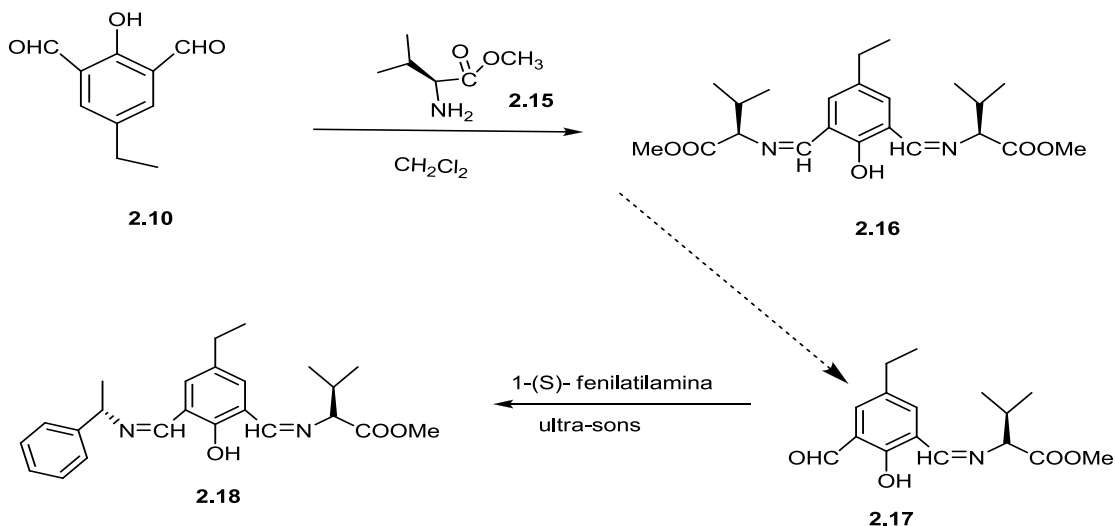
O passo seguinte da sequência sintética consistiu na síntese das diiminas **2.11** (*S* e *R*) por reacção da (*S*) e (*R*)-1-feniletilamina com o diformilfenol **2.10**. A reacção foi efectuada utilizando a técnica de ultra-sons e sílica como catalisador, de acordo com um método já utilizado no grupo de investigação^[43]. A reacção foi acompanhada por cromatografia em camada fina (TLC), tendo-se verificado que após 1h30 a reacção estava completa. Os compostos são purificados por cromatografia em gel de sílica usando o éter/hexano (1:3) como eluente, obtendo-se os ligandos com um rendimento quantitativo. Os ligandos **2.12** (*S*) ou (*R*) são obtidos pela redução das diiminas **2.11** com boro-hidreto de sódio, à temperatura ambiente. Os compostos **2.12** foram obtidos com um rendimento de 97% para a amina (*R*) e de 95 % para a amina (*S*).

O aldeído metilado, 5-etil-2-metoxi-isoftalaldeído **2.13** é obtido através da reacção em refluxo do diformilfenol **2.10** com iodeto de metilo, na presença de carbonato de potássio. O produto foi obtido com um rendimento de 74%.

O passo seguinte consistiu na síntese do composto **2.14**. Este é obtido através da reacção do composto **2.13** com a (*S*)-1-feniletilamina. Neste caso utilizamos a (*S*)-1-feniletilamina, uma vez que esta amina apresentou melhores resultados nas reacções de alquilação enantioselectiva, do que o seu enantiómero (*R*). A reacção foi efectuada utilizando a técnica de ultra-sons e sílica como catalisador. Numa primeira tentativa de síntese e, utilizando a análise do RMN protónico, verificamos que o composto **2.14** se encontrava com bastantes impurezas, o que impossibilitava a sua utilização em reacções de catálise enantioselectiva. Devido às dificuldades encontradas para a purificação do composto **2.13**, decidimos utilizar o método convencional. Neste método fez-se reagir a (*S*)-1-feniletilamina com o composto **2.13** em refluxo de etanol. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica usando como eluente 1:9 acetato/hexano. Pela análise do RMN ¹H verificamos que se obteve o composto **2.14** com um rendimento de 54%.

O objectivo de metilar o diformilfenol **2.13**, era verificar qual o efeito da presença do grupo hidroxilo nas reacções de alquilação.

2.2.1 - Síntese do ligando derivado do 4-etil-2,6-diformilfenol com (*S*) - 2-amino-3-metilbutanoato de metilo



Partindo novamente do composto **2.10** propusemo-nos a sintetizar outro ligando, mais concretamente o composto **2.16**. Neste passo foi utilizado mais uma vez a técnica de ultra-sons e sílica como catalisador, para fazer reagir o composto **2.10** com o (*S*) - 2-amino-3-metilbutanoato de metilo

2.15, sintetizado no laboratório, seguindo o método experimental descrito no trabalho de C. Da *et al*⁴⁴. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica usando como eluente acetato/hexano (1:3). Contudo pela análise do RMN protónico verificamos que o composto obtido foi o **2.17**. Mesmo não tendo sido obtido o composto desejado, tentámos fazer reagir o composto **2.17** com a (*S*)-1-feniletilamina, para se obter o composto dissustituído **2.18**. Pretendia-se saber qual o efeito de ter dois substituintes diferentes, relativamente ao composto simétrico **2.16**. Após cromatografia em coluna e pela análise do RMN ¹H verificamos que o produto obtido não era o **2.18**, mas sim o (*S*)-**2.12**. No decurso da reacção parece ter ocorrido hidrólise da imina inicial **2.17** e reacção posterior do dialdeído com a (*S*)-feniletilamina, formando assim o composto (*S*)-**2.12**.

Como a síntese do composto **2.16**, era o objectivo principal desta sequência sintética, decidimos tentar prepará-lo pelo método convencional. Neste procedimento o composto **2.16** é obtido por reacção do diformilfenol **2.10**, com o (*S*)-2-amino-3-metilbutanoato de metilo **2.15**, em refluxo de etanol. O composto é purificado por cromatografia em gel de sílica usando como eluente acetato/hexano (1:3). Pela análise do RMN ¹H verificámos que o composto ainda se encontrava com algumas impurezas, pelo que purificámos o produto por cromatografia em placas de sílica utilizando o mesmo eluente. No entanto, não conseguimos isolar qualquer produto possivelmente devido a ter ocorrido novamente hidrólise dos grupos imina, uma vez que a sílica é ácida. Por falta de tempo não foi possível tentar obter o produto desejado com recurso a outros métodos de isolamento.

2.3 – Síntese da *N*-benzilideno-1-fenimetilamina



Esquema 2.2

Para a reacção de Strecker, foi necessário sintetizar o substrato padrão **2.20**. A síntese desta imina foi realizada de acordo com um procedimento efectuado no nosso grupo de investigação ^[45], fazendo reagir o benzaldeído com um excesso de imina, por ultra-sons durante 30 min. A imina pretendida é purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica e obtida na forma óleo com um rendimento de 85%.

Capítulo 3

3.1 - Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos

Um dos métodos mais utilizados para obtenção de álcoois secundários quirais usando reagentes orgânicos de zinco, na presença de catalisadores quirais, é seguramente a alquilação enantiosselectiva de aldeídos^[46]. Através desta reacção catalítica conseguimos obter uma elongação da cadeia carbonada original do aldeído proquiral e a formação de um centro quiral. Para estas reacções catalíticas foi nosso objectivo desenvolver e modelar ligandos quirais derivados do ácido(+)-canfórico e do 4-etil-2,6-diformilfenol. Era nosso objectivo obter ligandos com estruturas diversificadas, utilizando sempre compostos quirais de partida acessíveis, e modificando-os de forma a obter amino amidas, diaminas e di-*iminas*.

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

3.1.1 - Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos com $ZnEt_2$

Os compostos organometálicos de zinco não reagem com aldeídos a não ser na presença de ligandos que activem o metal. Embora sejam vários os reagentes de dialquilzinco capazes de promover este tipo de reacções, o mais utilizado têm sido o dietilzinco e, por conseguinte, foi o reagente utilizado no nosso trabalho.

O zinco ao complexar com ligandos quirais do tipo bases de Lewis, forma complexos que activam os reagentes de dialquilzinco, aumentando o seu carácter de nucleófilo e, por conseguinte, tornando-os capazes de reagir com aldeídos. O benzaldeído surge na literatura como substrato padrão para este tipo de reacções, pelo que também foi o substrato por nós utilizado.

A temperatura da reacção de alquilação^[47-49] é um dos factores que afecta este tipo de reacções. Encontrar a temperatura óptima para as reacções é essencial. Vários estudos verificaram que a temperatura óptima de reacção depende das características do ligando e resulta de um compromisso entre conversões elevadas e excessos enantioméricos também elevados. Assim, existem dois efeitos: a temperaturas mais baixas, observa-se, quase sempre, uma melhoria do ee, mas as conversões podem ser muito baixas ou os tempos de reacção demasiado longos. Pelo contrário, a temperaturas mais elevadas as

percentagens de conversão aumentam mas ocorre degradação do ee^[50,51]. As nossas reacções foram efectuadas à temperatura de 0°C, que, de acordo com numerosos exemplos da literatura^[52-57], apresenta uma boa relação conversão/ee.

A questão do solvente seleccionado para meio de reacção também é uma questão relevante, sendo também objecto de inúmeros estudos. Têm sido utilizados vários solventes, nomeadamente o tolueno, hexano, ciclo-hexano, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, diclorometano, éter dietílico, etc.^[59-63]. De entre estes os que conduzem, quase sempre, a melhores valores de conversão e enantiosselectividade são o hexano e o tolueno, meios apolares. Muitas vezes o meio é efectivamente uma mistura de solventes, uma vez que o dietilzinco é comercializado em solução de hexano. Neste trabalho optámos por utilizar como solvente o ciclo-hexano, seguindo um trabalho de Asami *et al.*^[64], e também tendo em conta resultados obtidos no nosso grupo de investigação^[23]. Esta foi, por isso, a mistura por nós utilizada para as reacções de alquilação.

3.1.2 - Ligandos derivados do ácido (+) – canfórico

Inicialmente preparámos o ligando **2.8**, derivado do ácido (+)-canfórico, do tipo aminoamida, cuja síntese se encontra descrita no Capítulo 2, e que foi utilizado na reacção de alquilação do benzaldeído com dietilzinco.

As condições de reacção foram: temperatura de 0 °C, solvente ciclo-hexano 15mol% de catalisador e 2 equivalentes de dietilzinco.

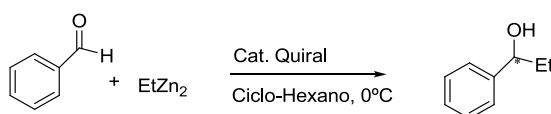


Figura 3.1- alquilação enantiosselectiva de benzaldeído com dietilzinco

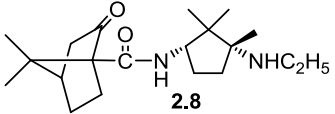
As reacções foram seguidas por cromatografia gasosa, tendo-se determinado a percentagem de conversão ao fim de vários intervalos de tempo, verificando-se que, para este ligando, ao fim de 6 horas

já tinha ocorrido conversão completa do reagente, como se pode verificar através da análise da Tabela 3.1.

Para este ligando verificou-se que ao fim de 6 horas de reacção a conversão foi de 86%, com 75% de álcool quiral, 1-fenilpropanol.

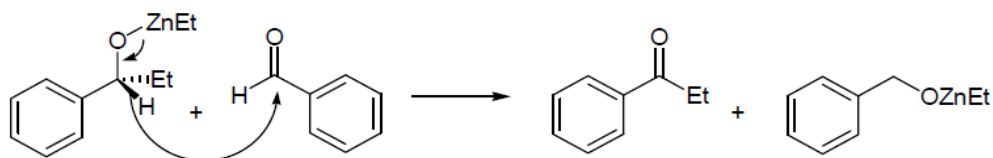
O excesso enantiomérico (ee) obtido foi de 57 % do enantiómero (*S*). O ee foi determinado por cromatografia gasosa utilizando uma coluna quiral do tipo γ -ciclodextrina.

Tabela 3.1 - Alquilação do benzaldeído com dietilzínco na presença de ligandos derivados do ácido (+)-canfórico.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão % ^a	1-fenil-1-propanol(%) ^{ab}	ee % Configuração absoluta ^{cd}
 2.8	6	86	75	57(<i>S</i>)

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

Nas reacções de alquilação pode formar-se um produto secundário, o álcool benzílico, resultante da reacção lenta do produto de etilação, 1-fenilprop-1-óxido(etil)zínco, com o benzaldeído, originando propiofenona e benzilóxido(etil)zínco (Esquema 3.1)^[65,66].



Esquema 3.1

Regra geral, a quantidade de produto secundário formado aumenta com a razão aldeído/dialquilzinc^[66] e diminui com o aumento da temperatura de reacção^[55].

A quantidade de produto secundário formado permite tirar ilações acerca da eficiência do sistema catalítico, já que esta reacção secundária é favorecida quando a reacção principal é mais lenta.

O motivo pelo qual o nosso composto ligando apresentou um ee moderado, poderá dever-se ao facto de apresentar uma estrutura mais rígida, do que por exemplo o ligando da Figura 3.2, já sintetizado no nosso grupo de investigação, e que apresentou um ee de 92%^[23].

A razão pelo qual utilizámos o composto **2.7** em vez do **2.5**, já foi referido no Capítulo 2, e foi pelo facto de no grupo já terem sido sintetizados ligandos análogos em que os derivados etilados apresentavam melhores ee do que os derivados dimetilados^[23].

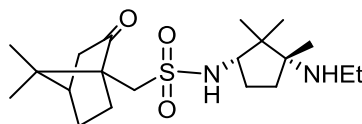


Figura 3. 2 – Ligando derivado do ácido (+)-canfórico

A diferença entre o ligando **2.8** do Esquema 2.1, e o da Figura 3.2, é a presença de um grupo metileno e de um grupo canforsulfonilo, em vez do grupo carbonilo.

Em trabalho anterior, tínhamos também verificado que grupos amida como substituintes apresentavam ee superiores a grupos sulfonamida. Assim esperaríamos que o ligando **2.8** conduzisse a ee mais elevado do que o ligando da Figura 3.2. Na prática tal não se verificou e pode dever-se ao facto de o grupo metileno do ligando da Figura 3.2, permitir alguma flexibilidade deste ligando de modo a formar um estado de transição mais estável. A presença do sistema bicyclico rígido muito perto do local de coordenação do zinco, como acontece no ligando **2.8** parece conduzir a um estado de transição demasiado rígido e, conseqüentemente, menos estável.

Podemos assim concluir que neste tipo de reacção, pequenas modificações estruturais de um ligando podem conduzir a resultado bastante diferente em termos de conversão e enantioselectividade.

3.1.3 - Ligandos derivados do 4-etil-2,5-diformilfenol

Embora existam poucas referências à utilização de bases de Schiff tridentadas em reacção de alquilação enantioselectiva de aldeídos, alguns ligandos apresentam resultados promissores neste tipo de reacção^[76,77,78].

Assim foram sintetizados, os compostos **2.10**, **2.11** e **2.14** conforme descrito no Capítulo 2, e posteriormente ensaiados em reacções de alquilação enantioselectiva de aldeídos com ZnEt₂.

Os ligandos sintetizados foram usados como catalisadores em reacções de alquilação do benzaldeído com dietilzinco. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 3.2.

As reacções foram seguidas por cromatografia gasosa, tendo-se determinado a percentagem de conversão ao fim de vários intervalos de tempo. Uma vez mais, para além da formação do álcool quiral 1-fenil-1-propanol, também ocorre formação de álcool benzílico como produto secundário. Pela análise da Tabela 3.2 verificamos que a diimina **2.11** com configuração (R,R), apresenta conversão completa ao fim de 24h, com 98% de formação do 1-fenilpropanol e um ee de 10 % (S). O seu enantiómero (S,S) apresenta uma conversão baixa, de apenas 38%, com formação de grande quantidade de produto secundário e um ee da mesma ordem de grandeza, 8% (S).

As diiminas reduzidas **2.12**, apresentaram uma ligeira melhoria nos ee's, sendo o enantiómero (S,S) o que apresenta um ee superior, neste caso de 31% e com formação de 75% de álcool quiral. No entanto a conversão foi baixa, de apenas 55%. Já o enantiómero (R,R), apresentou um ee de 17 % tendo-se formado 98% de álcool quiral, e observado conversão completa ao fim de 6 horas de reacção. Verificámos que as diiminas reduzidas **2.12**, apresentam melhores ee em comparação com as diiminas **2.11**, o que pode dever-se a diferenças nas propriedades dos dois ligandos.

Um trabalho de Liu e colaboradores^[76] descreve a utilização de bases de Schiff e dos respectivas aminas derivadas do BINOL, em reacções de adição de dietilzinco a aldeídos. Estes autores verificaram que as diaminas conduziam a ee mais elevados do que as iminas respectivas, tal como no nosso caso. Tendo em consideração que na ligação C=N o nitrogénio possui hibridização sp², enquanto na amina a hibridização é sp³, as últimas possuem maior flexibilidade pelo que a coordenação ao metal pode ser diferenciada^[79], conduzindo a estados de transição de diferentes energias. Neste caso os ligandos com grupos amina conduzem a melhores resultados do que os ligandos do tipo imina.

Tabela 3.2 - Alquilação do benzaldeído com dietilzinco na presença de ligandos derivados do 4-etil-2,5-diformilfenol.

Ligando	Tempo de Reacção (h)	Conversão (%) ^a	1-fenil-1-propanol(%) ^{ab}	ee % Configuração absoluta ^{cd}
2.11 (S,S)	48	38	57	8 (S)
2.11 (R,R)	24	100	98	10 (S)
2.12 (S,S)	24	55	75	31 (S)
2.12 (R,R)	6	95	98	17 (R)
2.14 (S,S)	24	53	46	4(S)

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

A utilização do composto **2.14**, nas reacções de alquilação devem-se ao facto de queremos verificar qual o efeito da presença do grupo hidroxilo, como terceiro grupo coordenante nestas reacções. Após análise da Tabela 3.2 verificamos que com o ligando **2.14** obtemos um produto quase racémico, apenas 4% de ee.

A conversão obtida é apenas ligeiramente superior ao do ligando **2.11** (S,S) e observa-se igualmente a formação de uma grande quantidade de produto secundário. Assim, a presença de um terceiro grupo coordenante parece, neste caso, não possuir um papel relevante na reacção de alquilação enantioselectiva do benzaldeído.

3.2 – Reacção Enantioselectiva de Strecker

A síntese de Strecker consiste no tratamento de um aldeído com amónia e cianeto de hidrogénio produzindo um α -aminonitrilo. A reacção enantioselectiva de Strecker baseia-se na adição de cianeto a uma imina pré-formado, na presença de um complexo organometálico quiral. Os ligandos por nós sintetizados foram usados como catalisadores na reacção enantioselectiva de Strecker na presença de um ácido de Lewis, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.

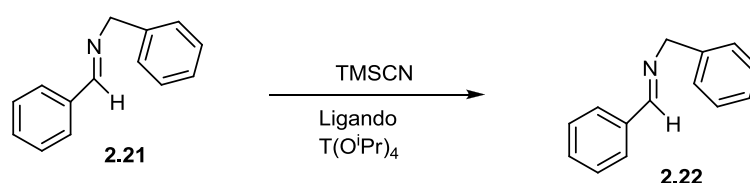


Figura 3.3 – Reacção enantioselectiva de Strecker

Como reacção modelo escolhemos a reacção de Strecker usando como substrato a *N*-benzilideno-1-fenilmetilamina **2.21**, uma vez que a pureza óptica dos α -aminonitrilos resultantes **2.22**, pode ser medida por ^1H RMN na presença do ácido (*S*)-canforsulfónico em CDCl_3 . O solvente utilizado para a reacção foi o tolueno.

Na reacção enantioselectiva de Strecker utilizámos os ligandos derivados do 4-etil-2,5-diformilfenol, cuja síntese se encontra descrita no Capítulo 2.

As reacções foram seguidas por cromatografia em camada fina, tendo-se controlado o desaparecimento do reagente por TLC. A conversão e o ee foram determinados por RMN ^1H na presença do ácido (*S*)-canforsulfónico em CDCl_3 . Os resultados estão descritos na Tabela 3.4.

Inicialmente efectuamos a reacção a uma temperatura de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ em tolueno seco. Este solvente foi o utilizado uma vez que em vários trabalhos da literatura apresentou bons resultados^[80]. Usou-se 0,1 mmol de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ e 0,1 mmol dos ligandos **2.11** e **2.12** (*S,S*) e (*R,R*)^[77]. Neste procedimento utilizamos um isolamento descrito em literatura que consistia em, após terminada a reacção, purificar a mistura reaccional por cromatografia em gel de sílica. Embora a conversão fosse completa, verificamos que os ee eram $< 1\%$ no caso das diiminas e, no caso das diaminas, os ee era ligeiramente superiores, 10%.

Alguns autores referem^[80], que pode ocorrer racemização do produto da reacção em meio ácido, como é o caso da sílica. Assim, decidimos utilizar um outro isolamento para as reacções, óxido de

alumina básica. Verificou-se um ligeiro melhoramento nos ee, sobretudo para as diaminas **2.12**, que apresentaram um ee de 11% para a (*S,S*) e, no caso da (*R,R*), um aumento de ee de 11% para 14%. Já as diiminas **2.11** voltaram a apresentar ee < 1%.

Tabela 3.4 – Reacção de Strecker enantioselectiva com TMSCN na presença de ligandos derivados do 4-etil-2,5-diformilfenol

Ligandos	Tempo de reacção (h)	Temperatura (°C)	Conversão (%)	ee (%)
<p>2.11 (<i>S,S</i>)</p>	24	-20	100	<1
	48 ^b	-20	100	<1
<p>2.11 (<i>R,R</i>)</p>	24 ^a	-20	100	<1
	48 ^b	-20	100	<1
<p>2.12 (<i>S,S</i>)</p>	24	-20	100	10
	48 ^b	-20	100	11
	24 ^c	-20	100	11
<p>2.12 (<i>R,R</i>)</p>	24 ^a	-20	100	11
	24 ^b	-20	100	16
	48 ^c	-20	100	14
	24 ^c	-30	100	9
	24 ^c	0	100	7

a- Com isopropanol

b- Sem isopropanol e com novo isolamento [1:9 (A:H)] c/ 1% de trietilamina

c- Com isopropanol e com o novo isolamento

Na reacção de Strecker, e para os ligandos **2.11** e **2.12**, além do método de isolamento, também variámos outros parâmetros, como a utilização e a não utilização de isopropanol. Blackev *et al* [81], referem que a presença de isopropanol não é crucial para a reacção, desde que o solvente não se encontre completamente seco. Assim, decidimos testar a reacção na ausência de isopropanol para determinar qual o efeito deste aditivo na reacção de catálise. Verificámos que os ee obtidos não

apresentavam diferenças significativas. Excepto no tempo de reacção. Na ausência de isopropanol o tempo de reacção era de 48h, para obter conversão completa do reagente, enquanto que na presença de isopropanol as reacções estavam completas ao fim de 24h.

Num trabalho da literatura^[80], descrevem que uma diminuição da temperatura da reacção de Strecker para -20 °C levava a uma reacção muito lenta e com baixa selectividade, enquanto que para temperaturas mais altas a reacção era mais rápida mas a selectividade diminuía. Estes autores verificaram que a temperatura ideal para esta reacção situava-se entre -5 a 0 °C, pelo que decidimos também nós ensaiar a nossa reacção a diferentes temperaturas. Utilizámos o ligando **2.12** (R,R), a uma temperatura de 0°C, mas verificou-se que o ee obtido foi de apenas 7%, pelo que concluímos que para os nossos ligandos a temperatura de 0°C não é a ideal. Também efectuámos a reacção a uma temperatura de -30 °C, mas novamente o ee obtido foi baixo, 9%.

Podemos assim concluir que para os nossos ligandos a temperatura óptima de reacção é de -20°C.

3.3 – Conclusão

Os ligandos por nós sintetizados e descritos no Capítulo 2 foram testados em reacção de alquilação enantioselectiva de aldeídos e na reacção de Strecker assimétrica.

Nas reacções de alquilação foram obtidos boas conversões com alguns dos ligandos ensaiados, embora as enantioselectividades obtidas tenham sido relativamente baixas, à excepção do ligandos **2.8**, derivado do ácido canfórico, que apresentou um ee moderado, de 57%.

Nas reacções de Strecker os ligandos mostraram-se eficientes na formação de produtos da reacção de Strecker embora os ee obtidos tenham sido baixos. Modificações destes ligandos poderão ser introduzidas, nomeadamente por variação da amina quiral usada na síntese das diiminas, de modo a tentar obter ligandos mais selectivos.

Capítulo 4

4 - Experimental

4.1 – Aparelhagem

Espectros de Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram efectuados num espectrofotómetro Thermo Scientific Nicolet 6700 FTIR. Foram utilizadas pastilhas de KBr.

Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H foram efectuados num espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz (100 MHz para ^{13}C) usando como solvente CDCl_3 e TMS como padrão interno. Ao longo do texto de desvios químicos são indicados em ppm e os valores das constantes de acoplamento em Hz.

Espectros de Massa

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

Rotação Específica

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

Cromatografia

Nas reacções que foram acompanhadas por cromatografia em camada fina, utilizaram-se placas de sílica 60 F254 com suporte de alumínio, para acompanhar a evolução de algumas reacções.

Para as cromatografias de coluna foi utilizado gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecido pela Merck ou Fluka.

Os cromatogramas referentes ao trabalho descrito no capítulo 3 foram efectuados num cromatógrafo Hewlett Packard 5890A acoplado a um integrador HP 3396A. O detector utilizado foi de ionização por chama e o gás arrastador o nitrogénio.

A coluna utilizada foi uma coluna capilar Supelcowax 10 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m). A determinação dos excessos enantioméricos dos produtos das reacções das catálises assimétricas do capítulo 3 foi efectuada utilizando um cromatógrafo Hewlett Packard 5890A acoplado a um integrador HP 3396A, com detector de ionização por chama. O gás arrastador utilizado foi o hidrogénio e a coluna capilar quiral uma Lipodex-E, com um enchimento de γ -ciclodextrina (25 m x 0,25 mm x 0,25 μ m).

Ultra-Sons

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

4.2 – Purificação e Secagem de Solventes e Reagentes

❖ THF, Éter Etílico, Tolueno, Ciclo-hexano, Hexano

Foram secos por refluxo, na presença de fios de sódio e benzofenona, sendo posteriormente destilados e guardados sobre moléculas 4Å.

❖ Clorofórmio, Diclorometano

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

❖ Etanol e Metanol

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

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

❖ Acetato de etilo

Secou-se por refluxo na presença de carbonato de potássio durante 3 horas, destilando em seguida.

❖ Isopropanol

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

❖ **Benzilamina, trietilamina**

Os reagentes comerciais foram armazenados sobre palhetas de KOH.

❖ **Benzaldeído e $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$**

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

Todos os outros reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos comercialmente e usados directamente, sem qualquer purificação adicional.

4.3 – Sínteses referentes ao capítulo 2

4.3.1- Ligandos derivados do ácido (+) -canfórico [ácido (1*R*,3*S*) -1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-dicarboxílico]



2.2 (1*R*,3*S*) -1,3-diamino-1,2,2-trimetilciclopentano

Este ligando foi sintetizado seguindo o procedimento de Yang et al.^[11], com modificações no isolamento do produto.

Num balão de duas tubuladuras, equipado com condensador e agitação magnética, colocar 10.15 g de ácido canfórico (50 mmol), 100 ml de clorofórmio e 30 ml de ácido sulfúrico concentrado.

Adicionar a intervalos e à temperatura de 55-60 °C, 9.3 g de azida de sódio (143 mmol). Deixar reagir até que cesse a evolução de gás. Após arrefecimento, verter a solução para um copo contendo uma mistura de água e gelo e adicionar lentamente NaOH a 20% até pH=14. Extrair a solução com várias vezes com clorofórmio. Lavar a fase orgânica com água e secar com sulfato de magnésio anidro. Filtrar e evaporar. O produto obtido é um óleo, com um rendimento de 79%.

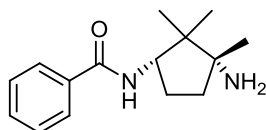
RMN ¹H (CDCl₃): 1,11 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,76-2,01 (m, 2H); 2,13-2,34 (m, 2H); 3,55 (t, 1H, J=8,8).

RMN ¹³C (CDCl₃): 17,92; 21,34; 22,77; 25,73; 34,47; 46,11; 59,22; 64,58.

IV (cm⁻¹): 3427, 3404, 3322, 3049, 3028, 2988, 2970, 2903, 2885, 2866, 2842, 2812, 1600, 1522.

m/z (ES⁺): 143[(M+1)⁺, 34%]; 126(100)

[α]_D²⁵ = + 30 (c 1.0, CH₂Cl₂)



2.3 (1*R*,3*S*)-1-amino-1,2,2-trimetil-3-(*p*-benzoamida) ciclopentano

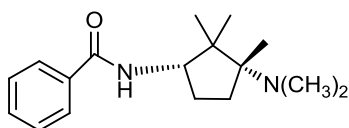
Num balão de fundo redondo, com agitação magnética, colocar 20 mmol (2.84 g) da diamina **2.2** em 30 ml de etanol seco. Arrefecer a 0 °C e adicionar gota a gota, sob atmosfera inerte, via funil de adição 8 mmol (0.93 ml) de cloreto de benzoílo, dissolvido em 20 ml de etanol seco. Terminada a adição, deixar reagir à temperatura ambiente durante uma noite. Adicionar solução saturada de NaHCO₃ até pH básico. Evaporar os solventes e adicionar água e clorofórmio.

Extrair a fase aquosa várias vezes com clorofórmio. Secar com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar. Purificar por cromatografia em coluna, utilizando éter/trietilamina (80:2) como eluente.

O produto obtido é um óleo, com 70% de rendimento.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,95 (s, 3H); 0,96 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 1,54–1,65 (m, 2H); 1,82–1,89 (m, 1H); 2,25–2,34 (m, 1H); 4,36 (aprox t, 1H, J=8.4); 7,38–7,45 (m, 3H), 7,78–7,80 (m, 2H); 8,75 (d, 1H, J=7.8).

[α]_D²⁵ = + 80 (c 1.5, CH₂Cl₂)



2.4 (1*R*,3*S*) -1-dimetilamino-1,2,2-trimetil-3- (*p*-benzoamida) ciclopentano

Num balão, com agitação magnética, contendo 10 mmol (2,46 g) de reagente adicionar 50 mmol de ácido fórmico e 30 mmol de formaldeído. Colocar em refluxo durante 20 horas. Deixar arrefecer e adicionar lentamente 14 mmol de HCl 2M. Evaporar os solventes e dissolver o resíduo em água. Adicionar NaOH a 15% até pH superior a 10. Extrair várias vezes com clorofórmio.

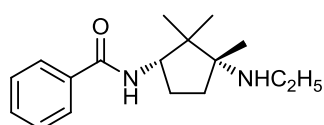
Secar com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar. Cristalizar em diclorometano/ hexano.

O produto obtido é um sólido, com um rendimento de 55%.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,02 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 1,40-1,50 (m, 1H); 1,60-1,69 (m, 1H); 1,91-1,97 (m, 1H); 2,10-2,23 (m, 1H); 2,25 (s, 6H); 4,46 (dd, 1H, J₁= 9,4, J₂= 18,0); 6,48 (aprox. d, 1H, J= 9,5); 7,41-7,50 (m, 3H); 7,75-7,78 (m, 2H).

$[\alpha]_D^{25} = +25$ (c 1.0, CH₂Cl₂)

P. Fusão 141–143 °C



2.6 N-((1*R*,3*S*)-1-(etilamino)-1,2,2-trimetil-3-(*p*-benzamida) ciclopentano

Num balão, com agitação magnética, colocar 10 mmol (2,46 g) de reagente, adicionar carbonato de potássio, 40mmol (5,5g), e 40 mmol de iodeto de etilo (3,23 mL) em 60 mL de etanol. Colocar a reacção em refluxo durante 24h.

Deixar arrefecer à temperatura ambiente e evaporar os solventes. Dissolver o produto em água e extrair várias vezes com diclorometano. Secar com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar. Purificar por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando éter etílico como eluente.

O produto obtido é um sólido branco com um rendimento de 40%.

RMN ¹H (CDCl₃): 0,95 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 1,16 (t, 3H, J=7.1); 1,51- 1,60 (m, 2H); 1,68–1,71 (m, 1H); 1,94–2,06 (m, 1H); 2,27–2,34 (m, 1H); 2,56–2,61 (m, 1H); 2,65–2,71(m, 1H); 4,30 (approx. t, 1H, J=8.4); 7,39–7,51 (m, 3H); 7,78–7,80 (m, 2H); 8,89 (d, 1H, J=8.4)

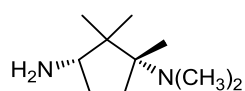
RMN ¹³C (CDCl₃): 16.59, 16.64, 19.02, 25.31, 30.10, 31.83, 36.33, 48.56, 59.33, 65.90,126.80, 128.35, 130.89, 135.39, 165.31

GC-MS (EI) (m/z): 274 (M⁺, 7%), 154 (62), 115 (45), 98 (100), 84 (28), 77 (31), 70 (22). Anal.

Análise Elementar: C₁₇H₂₆N₂O.1/2H₂O:teórico C, 72.05; H, 9.60; N, 9.88. experimental: C, 72.45; H, 9.95; N, 9.80.

$[\alpha]_D^{25} = + 60$ (c 1.0, CH₂Cl₂)

IV (KBr, cm^{-1}) = 3293, 2960, 2868, 1650, 1579, 1520, 1483, 1351, 703



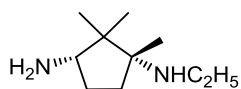
2.5 (1*R*,3*S*) -3-amino-1-dimetilamino-1,2,2-trimetilciclopentano

Para 5,32 mmol (1,47 g) do reagente, adicionar 5,8 ml de água e 8 ml de HCl concentrado. Refluxar durante uma noite. Após arrefecimento, evaporar os solventes.

Adicionar água e acetato de etilo, alcalinizar com NaOH 15% até pH=14. Extrair várias vezes com acetato de etilo. Secar a fases orgânicas combinadas com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar.

O produto obtido é um óleo, com 21% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,85 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 0,99 (s, 3H); 1,22-1,39 (m, 3H); 1,48-1,57 (m, 1H); 1,77-2,06 (m, 2H); 2,22 (s, 6H); 2,92 (t, 1H, $J=9,4$)

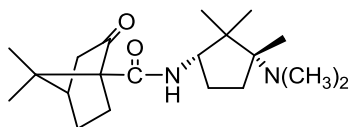


2.7 (1*R*,3*S*) -3-amino-1-etilamino-1,2,2-trimetilciclopentano

Para 5,32 mmol (1,47 g) do reagente, adicionar 5,8 ml de água e 8 ml de HCl concentrado. Refluxar durante uma noite. Após arrefecimento, evaporar os solventes. Adicionar água e acetato de etilo, alcalinizar com NaOH 15% até pH=14. Extrair várias vezes com acetato de etilo. Secar a fases orgânicas combinadas com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar.

O produto obtido é um óleo com rendimento de 20%

RMN ^1H (CDCl_3): 0.78 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.97–1.01 (m, 6H), 1.19–1.28 (m, 1H), 1.44–1.52 (m, 1H), 1.61–1.68 (m, 4H), 1.93–2.02 (m, 1H), 2.42–2.52 (m, 1H), 2.56–2.62 (m, 1H), 2.86–2.89 (m, 1H)



2.8 *(4R)-N-((1S,3R)-3-(etileno)-2,2,3-trimetilciclopentil)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptano-1-sulfonamida*

O primeiro passo da reacção consiste na preparação do cloreto do ácido cetopínico. Num balão, com agitação magnética adicionar, 0,146g de ácido cetopínico em 0,5 mL de SOCl_2 . Deixar a reagir durante 2h à temperatura ambiente e 1h em refluxo. No final da reacção evaporar o excesso de SOCl_2 com diclorometano.

No segundo passo, faz-se reagir o cloreto do ácido cetopínico com a amina **2.7**. Num balão, com agitação magnética dissolver 0,11g de amina em 5 mL de diclorometano e 0,1g de K_2CO_3 . Adicionar 5 mL de CH_2Cl_2 ao cloreto do ácido do cetopínico e adicionar através de um funil de adição, gota a gota e em gelo, ao balão que contem a amina **2.7**. A reacção ocorre em atmosfera inerte durante a noite. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica, utilizando éter trietilamina (80:2) como eluente.

Extrair duas vezes com água, secar e evaporar. Obtivemos um sólido branco com 51% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,86 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,03 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 1,11 (t, 3H) $J=7,0$); 1,254 (s, 3H); 1,40-1,46 (m, 2h) 1,56-1,62 (m, 2H); 1,83-2,17 (m, 6H); 2,46-2,70 (m, 3H); 1,40-1,46 (2m, 2H); 1,56-1,62 (m, 2H); 1,83-2,17 (m, 6H); 2,46-2,70 (m, 3H); 4,21-4,27 (m, 1H)

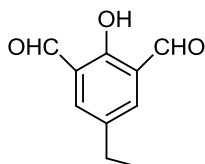
RMN ^{13}C (CDCl_3): 11.15, 17.34, 20.62, 21.02, 22.67, 26.40, 27.79, 28.11, 36.90, 40.13, 43.22, 43.83, 47.25, 50.19, 56.66, 64.52, 66.78

GC-MS (EI) (m/z): 334 (M^+ , 3%), 153 (40), 98 (100), 85 (32), 70 (32), 55 (13)

IV (KBr, cm^{-1}) = 3364, 3397, 2967, 1743, 1649, 1511, 1479, 1451, 1384, 1366, 1353,

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +122 \text{ (c 1.0, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

4.3.2 - Ligandos derivados do 4-etil-2,5-diformilfenol



2.10 4-etil -2,6-diformilfenol

Num balão de fundo redondo, com agitação magnética, colocar 4,18 g (34,2 mmol) de *p*-etilfenol e 9,60 g (68,5 mmol) de hexametilenoctetramina em 60 ml de TFA, sob atmosfera inerte. A reacção agita durante 24h a uma temperatura de aproximadamente 130 °C.

Deixar arrefecer e verter a solução para 20 ml de HCl 4M e agitar durante 10 minutos. Extrair a solução duas vezes com 150 ml de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas são extraídas duas vezes com 200 ml de HCl 4 M, 200 ml de H₂O e por fim com solução saturada de NaCl.

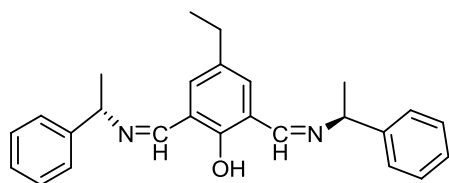
Secar, filtrar e evaporar. Cristalizar o produto em ciclo-hexano a quente.

Obteve-se um sólido amarelo com um rendimento de 45%

RMN ¹H (CDCl₃): 1,27 (t, 3H J= 7,6); 2,69 (q, 2H, J=7,6); 7,80 (s, 2H); 10,23 (s, 2H); 11,47 (s, 1H)

GC-MS (EI) (m/z): 178(M⁺, 40%), 150 (100), 135 (50), 107 (17), 91 (14), 77 (30), 65 (8), 51 (8)

IV (KBr, cm⁻¹): 3150, 2972, 2873, 1681, 1664, 1599, 1457, 1300, 1205, 974, 747



2.11 4-etil-2,6-bis-[[((S)-1'- feniletilimino)metil]fenol

Num erlenmeyer de 25 mL, colocar 0,36 g (3 mmol) de diamina dissolvida em 5 mL de diclorometano, 0,27 g (1,5 mmol) do aldeído e 0,9 g de sílica. Colocar a reacção em banho ultra-sons durante 1h30. Filtrar e lavar a sílica várias vezes com diclorometano.

Evaporar os solventes. O produto obtido é um óleo laranja com um rendimento quantitativo.

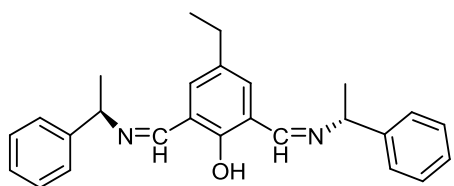
RMN ^1H (CDCl_3): 1,21(t, 3H, J=7,6); 1,62 (d, 6H, J=6,4); 2,61 (q, 2H, J=7,6); 4,58(q, 2H, J=6,4); 7,23 – 7,41 (m, 12H); 8,62 (s, 2H); 14,07 (s, 1H)

RMN ^{13}C (CDCl_3): 15.76, 24.78, 27.82, 67.47, 68.07, 126.43, 126.57, 127.05, 127.59, 128.57, 128.86, 134.21, 137.08, 159.19

IV (KBr , cm^{-1}): 2968, 2928, 1638, 1600, 1453, 1374, 1257, 1121, 1018, 762, 699

GC-MS (EI) (m/z): 384 (M^+ , 20%), 279 (46), 262 (23), 175 (37), 105 (100), 79 (14)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +111,6 (c 1.0, CH_2Cl_2)



2.11 4-etil-2,6-bis-[[*(R)*-1'-feniletilimino]metil]fenol

Num erlenmeyer de 25 mL, colocar 0,36 g (3 mmol) de diamina dissolvida em 5 mL de diclorometano, 0,27 g (1,5 mmol) do aldeído e 0,9 g de sílica. Colocar a reacção em ultra-sons durante 1h30. Filtrar e lavar a sílica várias vezes com diclorometano.

Evaporar os solventes. O produto obtido é um óleo laranja, com um rendimento quantitativo.

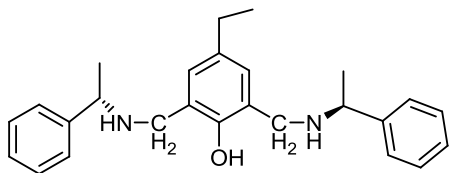
RMN ¹H (CDCl₃): 1,21 (t, 3H, J=7,6); 1,62 (d, 6H, J=6,4); 2,61 (q, 2H, J=7,6); 4,58 (q, 2H, J=6,4); 7,23-7,40 (m, 12H); 8,63 (s, 2H); 14,07 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃): 15.76, 24.78, 27.82, 67.47, 68.07, 126.43, 126.57, 127.05, 127.59, 128.57, 128.86, 134.21, 137.08, 159.19

IV (KBr, cm⁻¹): 2968, 2928, 1638, 1600, 1453, 1374, 1257, 1121, 1018, 762, 699

GC-MS (EI) (m/z): 384 (M⁺, 20%), 279 (46), 262 (23), 175 (37), 105 (100), 79 (14)

[α]_D²⁵ = -111,6 (c 1.0, CH₂Cl₂)



2.12 4-etil-2,6-bis-[[*(S)*-1'-feniletilamino]metil]fenol

Num balão, com agitação magnética, colocar 1,18 g de imina (3 mmol) em 30 mL de tolueno e 30 mL de metanol. Arrefecer a 0 °C e adicionar 1,65 de boro-hidreto de sódio (42 mmol). Terminada a

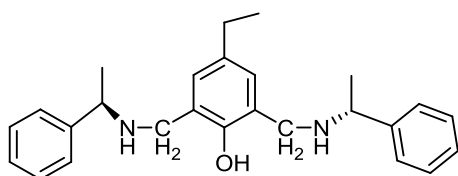
adição colocar a reacção em atmosfera inerte durante 24h. Adicionar 30 mL de solução saturada de cloreto de amónia. Extrair a solução duas vezes com 30 mL de diclorometano. Secar as fases orgânicas combinadas com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar os solventes a pressão reduzida.

O produto obtido é um óleo com rendimento de 71%.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,15 (t, 3H, $J=7,6$); 1,41 (d, 6H, $J=6,4$); 2,49 (q, 2H, $J=7,6$); 3,65 (d, 2H sist AB, $J=13,2$); 3,75 (d, 2H sist AB, $J=13,2$); 3,81 (q, 2H, $J=6,4$); 6,73 (s, 1H); 7,24 – 7,37 (m, 12H)

IV (KBr , cm^{-1}): 2962, 2926, 1478, 1452, 1247, 1108, 762, 700

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -54,7$ (c 1.0, CH_2Cl_2)



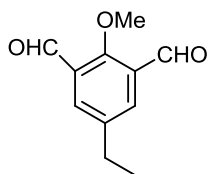
2.12 4-etil-2,6-bis[(((*R*)-1'-feniletilamino)metil]fenol

Num balão, com agitação magnética, colocar 1,18 g de imina (3 mmol) em 30 mL de tolueno e 30 mL de metanol. Arrefecer a 0 °C e adicionar 1,65 de boro-hidreto de sódio (42 mmol). Terminada a adição colocar a reacção em atmosfera inerte durante 24h. Adicionar 30 mL de solução saturada de cloreto de amónia. Extrair a solução duas vezes com 30 mL de diclorometano. Secar as fases orgânicas combinadas com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar os solventes a pressão reduzida.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,15 (t, 3H, $J=7,6$); 1,41 (d, 6H, $J=6,4$); 2,49 (q, 2H, $J=7,6$); 3,65 (d, 2H sist AB, $J=13,2$); 3,75 (d, 2H sist AB, $J=13,2$); 3,81 (q, 2H, $J=6,4$); 6,73 (s, 1H); 7,24 – 7,37 (m, 12H)

IV (KBr , cm^{-1}): 2962, 2926, 1478, 1452, 1247, 1108, 762, 700

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +54,7$ (c 1.0, CH_2Cl_2)

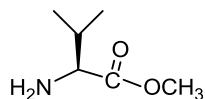


2.13 5-etil-2-metoxi-isoftalaldeído

Num balão, com agitação magnética, colocar 0,534 g (3mmol) de 4-etil -2,6-diformilfenol, com 0,42g de carbonato de potássio em 30 mL de acetona e 1 mL de iodeto de metilo. A reacção é misturada e colocada em refluxo durante 3h. Terminada a reacção é colocada á temperatura ambiente e filtrada com celite. A celite é lavada com diclorometano e a solução extraída com água. Secar a fase orgânica, filtrar e evaporar os solventes a pressão reduzida.

O rendimento foi de 87%

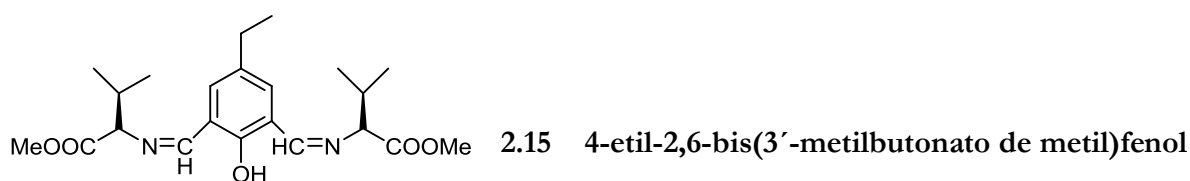
RMN ¹H (CDCl₃): 1,27 (t, 3H J= 7,6); 2,69 (q, 2H, J=7,6); 4,06 (s, 3H); 7,95 (s, 2H); 10,41 (s, 2H);



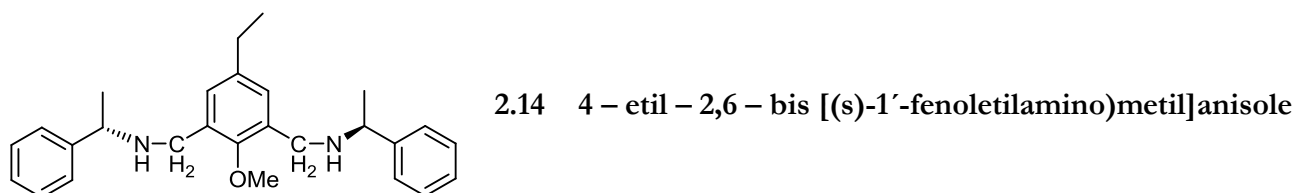
2.15 (S) - 2-amino-3-metilbutanoato de metilo

Num balão, com agitação magnética colocar 50 mL de metanol seco e arrefecer no gelo. Adicionar 1,45mL de SOCl₂ gota a gota e adicionar 2,34g de L-valina. Terminada a adição, colocar a reacção em refluxo durante aproximadamente 3h. Evaporar os solventes e ao resíduo adicionar solução aquosa de amónia com uma concentração de 36% até pH=9. Extrair a mistura três vezes com éter, secar com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar

O produto é obtido e um óleo com um rendimento de 50%



Num balão de fundo redondo munido de agitação magnética colocar 1 mmol de aldeído (0,2g) e 3 mmol do composto **2.15** (0,4g) em 20 ml de etanol. Colocar a solução em refluxo durante a noite. Deixar arrefecer até à temperatura ambiente e evaporar. O composto é purificado por cromatografia em gel de sílica, utilizando acetato de etilo /hexano (1:3) como eluente.



Num erlenmeyer de 25 mL, colocar 7,8 mmol de diamina dissolvida em 15 mL de diclorometano, 0,5 g (2,6 mmol) do aldeído e 2 g de sílica. Colocar a reacção em banho de ultra-sons durante 1h30. Filtrar e lavar a sílica várias vezes com diclorometano.

O produto é purificado por cromatografia em gel de sílica, utilizando acetato de etilo /hexano (1:9) como eluente.

4.4 - Reacções de alquilação enantioselectiva de aldeídos com ZnEt_2

Procedimento geral para as reacções de alquilação enantioselectiva:

Num tubo Schlenk, seco numa estufa a 120°C durante pelo menos 2 horas, e equipado com agitação magnética, colocar 0,15 mmol do ligando, fazer vácuo e colocar sob atmosfera inerte. Adicionar 4 ml de ciclo – hexano e arrefecer a 0°C num refrigerador. Adicionar 1 mmol (0,1 ml) de benzaldeído e 2 ml (2mmol) de uma solução de dietilzinco 1M em hexano. A reacção é agitada durante 24 horas a esta temperatura.

Após este tempo, adicionou-se 1 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio e 1 ml de uma solução de HCl 2 M. A reacção é extraída com éter etílico três vezes e as fases orgânicas combinadas são elevadas com água, solução saturada de NaCl e secas com MgSO_4 anidro. O solvente é evaporado a pressão reduzida.

4.4.1 - Análise das misturas reaccionais por cromatografia gasosa:

O evoluir das reacções foi controlado por cromatografia gasosa. As várias amostras retiradas no decurso de cada reacção foram tratadas com duas ou três gotas de solução de cloreto de amónio e de HCl e a fase orgânica diluída com um pouco de éter etílico.

O programa de temperaturas utilizado para a análise da composição da mistura reaccional foi a seguinte: 80°C (2min); depois $10^\circ\text{C}/\text{min}$ até 200°C ; 220°C (10min); Temperatura do injecto: 200°C ; Temperatura do detector: 250°C .

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

Os excessos enantioméricos foram determinados por Cromatografia Gasosa, após isolamento da reacção, utilizando uma coluna quirál. No caso do 1-fenil-1-propanol a mistura de enantiómeros pode ser separada através de uma isotérmica a 100°C , em que o enantiómero (R) apresenta um tempo de

retenção aproximado de 18,7 min e o (*S*) de 19,3 min. A configuração correspondente a cada um dos enantiómeros foi determinada por comparação com uma amostra de configuração conhecida.

4.5 -Reacções de catálise enantiosselectiva de Strecker

4.5.1- Procedimento geral para catálise enantiosselectiva de Strecker

Num balão de Schlenk, seco na estufa a 120°C durante pelo menos 2 horas, e equipado com agitação magnética, colocar 0,1 mmol de ligando em 1,5 ml de tolueno seco e destilado. Adicionar 0,1 mmol de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ e colocar a solução à temperatura de 30°C durante uma noite.

Adicionar 76,5 μl de isopropanol seco e destilado. Após 10 minutos, adiciona-se 1 mmol do substrato *N*-benzilideno-1-fenilmetanamina e 250 μl de $\text{TMSCN}^{[65]}$. A solução é agitada a -20°C no refrigerador, durante 24 horas quando se utiliza isopropanol e 48 horas na ausência de isopropanol.

4.5.2-Procedimento para as reacções de catálise enantiosselectiva de Strecker

O procedimento experimental para a reacção de catálise enantiosselectiva de Strecker a diferentes temperaturas é idêntico ao procedimento geral, excepto a temperatura das reacções que pode ser de 0 °C, -20 °C ou -30 °C, conforme se descreve no Capítulo 2, com tempo de 24h. O tempo de reacção foi diferente quando não se utilizou isopropanol, sendo de 48h, neste caso.

4.5.2.1 – Síntese da *N*-benzilideno-1-fenilmetanamina

Num erlenmeyer de 25 ml adicionou-se 0,6 ml de benzaldeído **2.19**, 0,6 ml de benzilamina **2.20** e 0,9 g de sílica em 10 ml de CH₂Cl₂. A mistura é colocada nos ultra-sons durante aproximadamente 30 minutos. Terminada a reacção a sílica é filtrada e o solvente evaporado no evaporador rotativo. O produto é purificado por cromatografia em gel de sílica usando acetato/hexano (1:3) como eluente.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,20 – 7,40 (m, 10H); 7,77 (m, 1H); 8,37 (s, 1H)

4.5.2.2 - Análise dos produtos da catálise enantioselectiva de Strecker

A análise da pureza enantiomérica dos produtos da reacção de Strecker foi feita por espectroscopia de ¹H RMN na presença do ácido (*S*)-canforsulfónico em CDCl₃. A 0,024 g do produto de catálise adicionar 0,023 g de ácido (*S*)-canforsulfónico em 1ml de CDCl₃.

5- Referências

- (1) - P a i v a A. P. Boletim da Sociedade Portuguesa de Química, *103*, 56-61, **2006**
- (2) - Collins, A.N.; Sheldrake,G.N; Crosby,J. Chirality in Industry I : *The commercial manufactured and applications of optically active compounds*, Wiley: Chichester, **1995**
- (3) – Coelho F. A.S. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola; *Fármacos e Quiralidade*, n°3, 23-32, **2001**
- (4) –Pilli, R. A. Química Nova na Escola, n°14, 16-24, **2001**
- (5) - Thall, E, *Journal of Chemical Education*, 73, 6, **1996**
- (6) - Serra, M.E.S. *Tese de Doutoramento*, Universidade de Coimbra, **1997**
- (7) - Knowles,W.S.; Sabacky, M.J, *Journal Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445-1146
- (8) - Lin, G. Q.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001.
- (9) – Murtinho, D. M. B. *Tese de Doutoramento, Coimbra, 2006*
- (10) - Seto, K.; Shimojitosho, H.; Imazaki, H.; Matsubara, H.; Takahashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1020-1025.
- (11) - Yang, X.; Shen, J.;Da, C.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Yang, L.; Wong, K. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, *10*, 133- 138
- (12) - Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Koyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*,4028-4036.
- (13) - Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335.
- (14) - Serra, M. E. S. *Enantioselective Alkylation of Aldehydes with Organozinc Reagents in Catalysis from Theory to Application*, Figueiredo, J. L.; Pereira, M. M.; Faria, J., Imprensa da Universidade deCoimbra, Coimbra, **2008**.
- (15) - Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335.
- (16) - Vasquez, J.; Pericás, M. A.; Maseras, F.; Lledós, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7303-7309.
- (17) - Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics*, **1999**, *18*, 128-133.
- (18) - Vidal-Ferram, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773-8776.
- (19) - Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Martínez-Ruiz, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1457-1460.
- (20) - Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998-9006.
- (21) - Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Susuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455-1460.

- (22) - Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 833-856.
- (23) - Murtinho, D.; Serra, M.E.S.; Gonsalves, A. M.d'. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 6268
- (24) - Pu, L.; Yu, H. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824.
- (25) - Anyanwu, U. K.; Venkataraman *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6445-6448.
- (26) - Heckel, A.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 163-165.
- (27) - Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Serrano, J.; Pericàs, M. A.; Solá, L.; Castellnou, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4333-4335.
- (28) - Groger, H; *Chem. Ver.* **2003**, *103*, 2795-2827
- (29) - (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315-5316. (b) Krueger, C. A.; Kuntz, K. W.; Dzierba, C. D.; Wirschun, W. G.; Gleason, J. D.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284-4285. (c) Porter, J. R.; Wirschun, W. G.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2657-2658. (d) Josephsohn, N. S.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11594-11599.
- (30) - Keith, J. M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153-155.
- (31) - (a) Takamura, M.; Hamashima, Y.; Usada, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1650-1652. (b) Mori, M.; Imma, H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6229-6232. (c) Ishitani, H.; Komiyama, S.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3186-3188. (d) Chavarot, M.; Byrne, J. J.; Chavant, P. Y.; Vallee, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1147-1150.
- (32) - Blacker, J.; Clutterbuck, L. A.; Crapton, M. R.; Grosjean, C.; North, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1449-1456
- (33) - Lindoy, L.F.; Meehan, G.V.; Svenstrup, N. " *A New Application of the Duff Reaction* , **1997** , 1029
- (34) - Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4127-4136.
- (35) - Nevalainen, M.; Nevalainen, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1771-1777.
- (36) - Dimitrov, V.; Dobrikov, G.; Genovi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1323-1329.
- (37) - Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1629-1644.
- (38) - Urabe, H.; Yamakawa, T.; Sato, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 5-8.
- (39) - Santhi, V.; Rao, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3553-3560.
- (40) - Yang, Z. H.; Wang, L. X.; Zhou, Z. H.; Zhou, Q. L.; Tang, C. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1579-1582.
- (41) - Santhi, V.; Rao, J.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 8-10

- (42) – Jean, L.; Baglin, I.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; Lasne, M. C. *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 5645-5649.
- (43) - Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A.; Gonsalves, A. M.d'A; Serra.; Abreu, P. E.; Pais, A.A.C.C. *Chirality* **2010**, *22*, 425-431
- (44) - Da, C.; H, z.; N, M.; Y, F.; L, d.; Z, Y.; W, R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 659–665
- (45) – Jean, L.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; Lasne, M. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8893-8902.
- (46) - Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive asymmetric Catalysis, Volume I-III*, Springer, New York, **1999**.
- (47) – Zhao, G.; Li, X. G.; Wang, X. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399-403.
- (48) – Cobb, A. J. A.; Marson, C. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1547-1550.
- (49) - Wang, M. C.; Liu, L. T.; Zhang, J. S.; Shi, Y. Y.; Wang, D. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3853-3859.
- (50) – Zhong, Y. W.; Jiang, C. S.; Xu, M. H.; Lin, G. Q. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8861-8868.
- (51) - Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1103-1114.
- (52) – Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3353-3356.
- (53) – Da, C.; Han, Z. ; Ni, M.; Yang, F. ; Liu, D.; Zhou, Y.; Wang, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 659-665.
- (54) – García-Delgado, N.; Fontes, M.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2085-2090.
- (55) – Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Philips, A. M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1820-1829.
- (56) – Wipf, P.; Pierce, J. G.; Wang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *14*, 3605-3611.
- (57) - Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7788-7794.
- (58) – Yang, X.; Shen, J.; Da, C.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Yang, L.; Wong, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *19*, 133-138.
- (59) – Xu, Q.; Wang, G.; Pan, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 381-385.
- (60) – Hari, Y.; Aoyama, T. *Synthesis* **2005**, *4*, 583-587.
- (61) – Fu, B.; Du, D. M.; Wang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 119-126.
- (62) – Bai, X. L.; Kang, C. Q.; Liu, X. D.; Gao, L. X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 727-731.
- (63) - Tanyeli, C.; Stunbul, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2039-2043.
- (64) - Asami, M.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1687-1690.
- (65) – Itasuno, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4140-4142.
- (66) - Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1991**, *30*, 49-69.
- (67) – Bai, X.; Kang C. Qing.; Liu X.D.; Gao L. X. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 727-731.
- (68) – Mão, J.; Wan, B.; Wu, F.; Lu, S. J. *Molecular Catalysis A: Chemical*, **2005**, *237*, 126-131.

- (69) – Gama, A.; López, L. Z. F.; Aguirre, G.; Hake, M. P.; Somanathan, R.; Walsh, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 149–154.
- (70) – Jean, L.; Baglin, I.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; Lasne, M. C. *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 5645-5649.
- (71) – Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1103-1114.
- (72) - March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions. Mechanisms and Structure*. John Wiley & Sons: New York, **1992**.
- (73) - Gonsalves, A. M.d'. A; Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Silva, V.F.; Paixão, J.A.; Silva, M.R.; Veiga, L.A. *Journal of Molecular Catalysis*, **2003**, *195*, 1-9
- (74) - Noyori, R. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4259
- (75) - Urabe, H.; Yamakawa, T.; Sato, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 5-8
- (76) – Liu,B; Dong,Z; Fang,C; Song,H; Li, J. *Chirality* **2008**, *20*, 828-832
- (77) – Tanaka,T.; Yasuda, Y.; Hayashi, M. *J. Org. Chem* **2006**, *71*, 7091-7073
- (78) - Tanaka, T.; Yasuda, Y.; Hayashi, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1465-1471
- (79) – Adão, P.; Maurya, M.R.; Kumar, U.; Avecilla, F.; Henriques, R. T.; Kusnetsov, M. L.; Pessoa, J. C.; Correia, I. *Pure Appl. Chemistry* **2009**, *81*, 1279-1296,
- (80) – Banphavichi, V.; Mansawat, W.; Bhanthumnavin, W.; Vilaivan, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10559–10568
- (81) – Blacker, J.; Clutterbuck, L. A.; Crampton, M. R.; Gosjean, G.; North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1449-1456

