

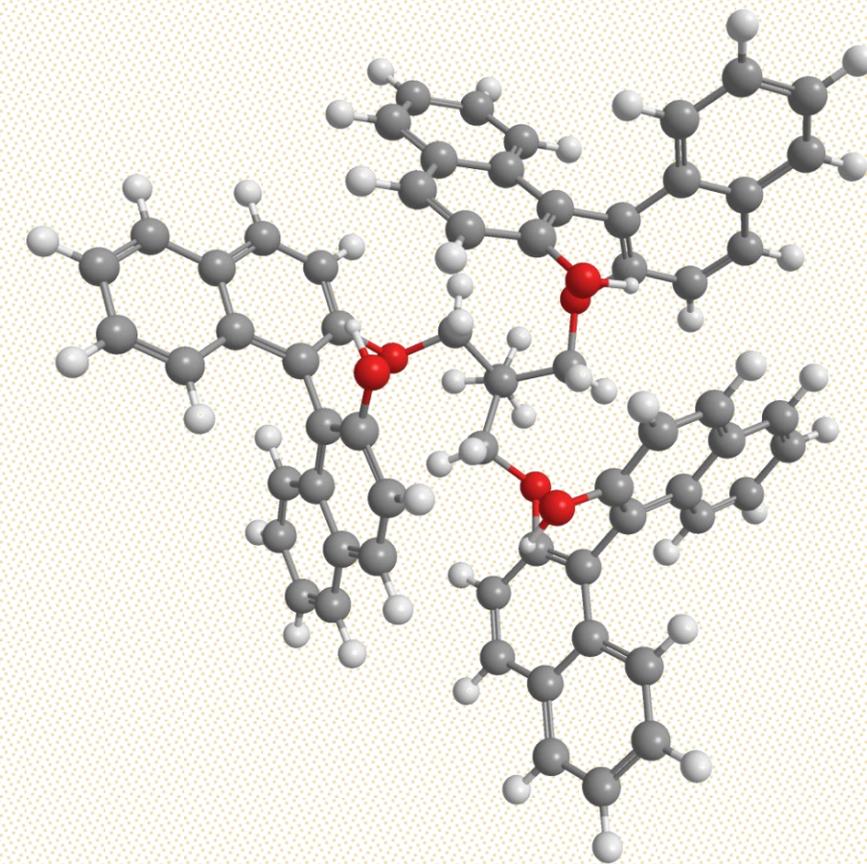


• U

C • 2013

Álvaro Daniel Martins Almeida Batista

SÍNTESE DE LIGANDOS TRIMÉRICOS DERIVADOS DO BINOL



Álvaro Daniel Martins Almeida Batista

SÍNTESE DE LIGANDOS TRIMÉRICOS DERIVADOS DO BINOL AVALIAÇÃO CATALÍTICA DOS RESPECTIVOS COMPLEXOS DE TITÂNIO

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro 2013

• U



C •

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Álvaro Daniel Martins Almeida Batista

**SÍNTESE DE LIGANDOS TRIMÉRICOS
DERIVADOS DO BINOL
AVALIAÇÃO CATALÍTICA DOS RESPETIVOS
COMPLEXOS DE TITÂNIO**

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

Orientadora: Maria Miguéns Pereira

Co-orientador: Artur Abreu

Setembro 2013

Universidade de Coimbra

Agradecimentos

A concretização do trabalho que levou à escrita desta dissertação, não seria de todo possível, sem a ajuda de várias pessoas, às quais quero agradecer.

Agradeço à Professora Doutora Mariette Pereira pela orientação científica pelo conhecimento transmitido pela disponibilidade e oportunidade de integrar este estágio.

Agradeço ao Doutor Artur Abreu pela disponibilidade, paciência ajuda e confiança que me deu na realização deste estágio laboratorial, assim como pela revisão deste relatório de estágio.

Agradeço também a todos os meus colegas e amigos do Grupo de Catálise e Química Fina pela ajuda, simpatia e boa disposição que demonstraram desde o primeiro dia. Um abraço especial à Ângela por toda a ajuda e muito obrigado a todos, sem vocês seria muito, muito mais difícil.

Agradeço a todos os meus amigos por a sua boa disposição, influência, ajuda e companhia principalmente ao Igor, Inês, Alexandra, Micaela, Luís, Eduardo, João. Um agradecimento especial ao Roberto pela amizade e ajuda desde o primeiro dia de faculdade.

Agradeço aos meus pais, irmã e avós por todo o apoio, amor e dedicação que nem por um segundo me faltaram ao longo da minha vida.

Agradeço à Ana Ferreira por todo o apoio, carinho, ajuda e motivação que sempre me deu.

Índice

Resumo.....	i
Abstrat.....	iii
Abreviaturas	v
1 Capítulo 1: Introdução	1
1.1 Quiralidade e BINOL.....	1
1.2 Métodos de Síntese do BINOL.....	4
1.3 Ligandos C ₃ derivados do Binol	7
1.4 Alquilação enantiosseletiva de aldeídos	11
1.5 Catalisadores para a síntese enantiosseletiva de ciano-hidrinas.....	21
1.6 Objetivos do estudo	26
2 Capítulo 2: Síntese de Ligandos derivado do BINOL com simetria C ₃	27
2.1 Conclusão	42
3 Capítulo 3: Desenvolvimento de catalisadores quirais de titânio para funcionalização de aldeídos.....	44
3.1 Reação de Alquilação	44
3.2 Cianosilição catalítica enantiosseletiva de aldeídos	51
3.3 Conclusão	54
4 Capítulo 4: Experimental	56
4.1 Instrumentação.....	56
4.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	56
4.1.2 Espectrometria de massa	56

4.1.3	Cromatografia gasosa.....	56
4.1.4	Cromatografia de camada fina (TLC).....	57
4.1.5	Cromatografia em coluna.....	57
4.2	Reagentes e solventes	57
4.3	Procedimentos experimentais.....	58
4.3.1	Síntese de Ligandos derivados de BINOL.....	58
4.3.2	Alquilação de aldeídos.....	63
4.3.3	Cianossililação de Aldeídos.....	64
5	Capítulo 5: Bibliografia	65

Resumo

O desenvolvimento de novos sistemas catalíticos para funcionalização enantiosseletiva de aldeídos é um dos tópicos de maior interesse da química organometálica, devido à diversidade de compostos de valor acrescentado que podem ser sintetizados por esta via. Neste contexto, o tema central deste trabalho foi o desenvolvimento de uma nova família de ligandos quirais derivados do BINOL que possam coordenar com metais duros dando origem a catalisadores mais ativos e enantioseletivos em reações de alquilação e cianossililação de aldeídos.

Na primeira parte dos estudos foi desenvolvida uma estratégia sintética no sentido de preparar ligandos de simetria C_3 do tipo tris-hidroxiéter. Esta estratégia sintética envolveu o acoplamento de três unidades de BINOL a uma unidade de uma molécula de triól. Para que o acoplamento ocorra de forma seletiva efetuou-se em primeiro lugar a monoproteção do BINOL com álcool benzílico, com um rendimento de 85%. O BINOL monoprotetido reagiu posteriormente com o 2-metil-2-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)metil)propano-1,3-diil-bis(trifluorometanosulfonato))-2-metilpropano-1,3-diol, tendo-se obtido o trímero desejado com um rendimento de 65%. De seguida procedeu-se à desproteção do éter benzílico com BBr_3 obtendo-se o (*IR*)-(2-(1,1'-binaftalen-2-ol)metil)-(IR)-bis(1,1'-binaftalen-2-ol))-2-metil-propano com um rendimento de 50% .

Com o objetivo de alargar o grupo de ligandos sintetizados delinearam-se duas estratégias sintéticas para hidrogenar os anéis externos das unidades binaftílicas do ligando já sintetizado. Uma das estratégias envolveu a hidrogenação dos anéis externos das unidades binaftílicas do ligando catalisada por Pd/C. Nesta reação pretendia-se efetuar a hidrogenação dos anéis e simultaneamente a desproteção do grupo benzilo, mas, após isolamento, observou-se que tinha apenas ocorrido a desproteção dos grupos benzílicos dando origem ao ligando (*IR*)-(2-(1,1'-binaftalen-2-ol)metil)-(IR)-bis(1,1'-binaftalen-2-ol))-2-metil-propano com um rendimento de 20%.

Na segunda parte do trabalho iniciaram-se os estudos de atividade e enantioseletividade dos complexos metálicos de titânio do ligando sintetizado nas reações de etilação e cianossililação de aldeídos. No estudo das reações de alquilação do benzaldeído, recorrendo ao uso de reagentes de dialquilzinco, otimizaram-se as condições de reação em termos de solvente, temperatura, concentração e razão

Ti/ligando. Após otimização das condições de reação, foi obtido o melhor resultado de atividade e enantiosseletividade com uma conversão de 67% e um excesso enantiomérico de 83%.

Na reação de cianossililação de aldeídos foram testados dois substratos, benzaldeído e nonanal, tendo-se obtido maior atividade com o nonanal mas muito baixa enantiosseletividade com ambos os substratos.

Abstrat

The development of new catalytic systems for enantioselective functionalization of aldehydes is one of the topics with major interest in organometallic chemistry, due to the diversity of high-value compounds that can be synthesized. In this context, the main topic of this work was the development of new chiral ligands derived from the BINOL backbone, able to coordinate hard metals and providing more active and enantioselective catalysts in the reactions of alkylation and cyanosilylation of aldehydes.

In the first part of the work a synthetic strategy to prepare *tris*-hydroxyethers ligands with C₃ symmetry was developed. It started by coupling three BINOL units with a triol molecule. To promote the selective coupling, first we carried out the protection of a single hydroxyl group with a benzyl group, in 85% yield. Subsequently, the monoprotected BINOL reacted with 2-methyl-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)methyl)propane-1,3-diylbis(trifluoromethanesulfonate) resulting in the expected trimer, in 65% yield, followed by BBr₃ promoted deprotection, giving (*IR*)-(2-(1,1'-binaphthalen-2-ol)methyl)-(*IR*)-bis(1,1'-binaphthalen-2-ol))-2-methyl-propane, in 50% yield.

With the objective of enlarging the family of synthesized ligands, two synthetic strategies for the hydrogenation of the external aromatic rings from BINOL units of the previously synthesized ligand was developed. One of the strategies was to promote hydrogenation by catalytic action of Pd/C. In this reaction it was pretended to, simultaneously, hydrogenate the aromatic rings and remove the benzylic protections; however, after purification it was observed that just the deprotection of benzylic groups occurred, giving (*IR*)-(2-(1,1'-binaphthalen-2-ol)methyl)-(*IR*)-bis(1,1'-binaphthalen-2-ol))-2-methyl-propane, in 20% yield.

In the second part of the work, studies of activity and enantioselectivity for the synthesized ligand-titanium complexes in the alkylation and cyanosilylation of aldehydes were carried out. In benzaldehyde alkylation studies, using dialkyl zinc reagents, reaction conditions like, temperature, solvent, concentration and Ti/Ligand ratio were optimized. In optimal conditions, the best result of activity (67% yield) and enantioselectivity (*ee* of 83%) were obtained.

In aldehyde cyanosilylation reaction two substrates were tested, benzaldehyde and nonanal, with higher activity when nonanal was used; however very low enantioselectivity in both substrates was observed.

Abreviaturas

BINOL	1,1'-Binaftaleno-2,2'-diol
Bn	Benzilo
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DMF	Dimetilformamida
<i>Ee</i>	Excesso enantiomérico
GC	Cromatografia gasosa
H ₈ -Binol	5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-(1,1'-Binaftaleno)-2,2'-diol
<i>m/z</i>	Relação massa carga
NEt ₃	Trietilamina
PPh ₃	Trifenilfosfina
ⁱ Pr	Grupo isopropilo
TfO ⁻	Grupo triflato
TLC	<i>Tin Layer Chromatography</i>
TMSCN	Trimetilsililciano
TsO ⁻	Grupo tosilato
¹³ C RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono 13
¹ H RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton
D	Dupleto
Dd	Duplo dupleto
<i>J</i>	Constante de acoplamento
M	Multiplete
Ppm	Partes por milhão
Q	Quarteto

S	Singleto
T	Tripleto
TMS	Tetrametilsilano

1 Capítulo 1: Introdução

1.1 Quiralidade e BINOL

O desenvolvimento de novos produtos de síntese que contribuam para a melhoria da qualidade de vida da sociedade através do desenvolvimento de novos fármacos, novos agroquímicos, e mesmo, aromas para fragâncias, dependente em muitos casos da produção industrial de produtos enantiomericamente puros. Atualmente, mais de 40% dos fármacos comercializados têm um centro quiral associado no seu princípio ativo e no top 10 dos medicamentos mais vendidos 9 em cada 10 têm um centro quiral na sua estrutura química.¹

As principais razões para a produção de materiais opticamente puros prende-se com o facto de: *i*) a atividade biológica desejada estar normalmente associada apenas a um dos enantiómeros; *ii*) os enantiómeros poderem exibir diferentes tipos de atividade, ambos podem ser benéficos, ou um ser prejudicial podendo ser mesmo altamente tóxico; *iii*) ao desenvolver o processo de síntese, o facto de trabalhar apenas com o enantiómero desejado como material de partida, tem como vantagem a possibilidade aumentar a produção industrial evitando o uso desnecessário de reagentes em reações de transformação do enantiómero não desejado reduzindo assim drasticamente os custos de produção; *iv*) as próprias características de cada enantiómero poderem conferir vantagens na preparação da formulação.

A influência da configuração absoluta da molécula na sua atividade fisiológica é conhecida pela comunidade científica desde o século XVIII.² Por exemplo, em 1904 Cushny³ demonstrou que um dos isómeros ópticos pode ter maior atividade farmacológica comparativamente ao racemato: *L*-hiosciamina (**Figura 1.1**) é aproximadamente duas vezes mais potente quando comparado com o racemato.

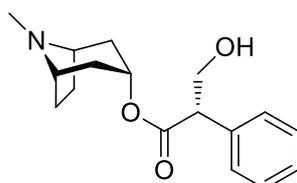
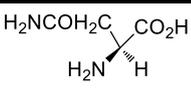
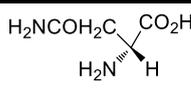
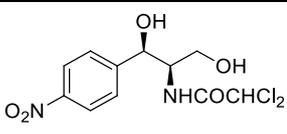
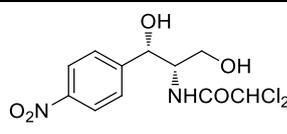
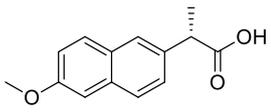
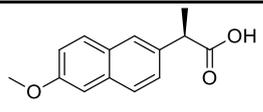
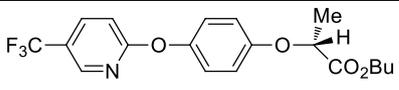
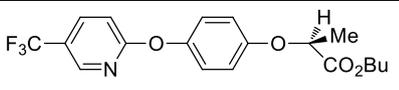


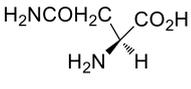
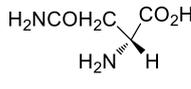
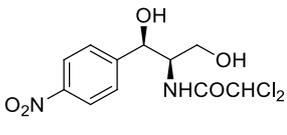
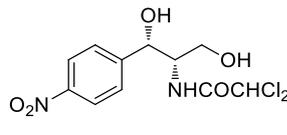
Figura 1.1- Estrutura química da molécula *L*-hiosciamina

Além deste, existem muitos outros exemplos, alguns dos quais selecionados e apresentados na

Tabela 1.1 que enfatizam bem a necessidade de produzir em quantidades industriais

Estrutura/ Propriedade	Nome trivial	Estrutura/ Propriedade
 <i>(S)</i> -sabor amargo	Aspargina	 <i>(R)</i> -sabor doce
 <i>(R,R)</i> -antibacteriano	Cloroanfenicol	 <i>(S,S)</i> -inativo
 <i>(S)</i> -anti-inflamatório	Naproxeno	 <i>(R)</i> - sem propriedades anti-inflamatórias
 <i>(R)</i> -herbicida	Fluazifop- <i>p</i> -butilo	 <i>(S)</i> -inativo

compostos enantiomericamente puros.

Estrutura/ Propriedade	Nome trivial	Estrutura/ Propriedade
 <i>(S)</i> -sabor amargo	Aspargina	 <i>(R)</i> -sabor doce
 <i>(R,R)</i> -antibacteriano	Cloroanfenicol	 <i>(S,S)</i> -inativo

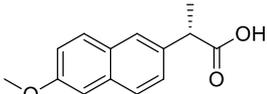
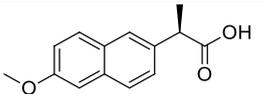
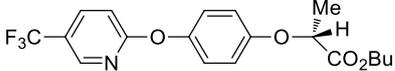
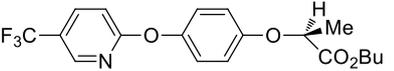
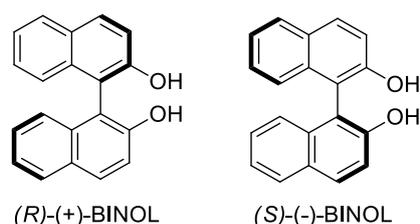
 (S) -anti-inflamatório	Naproxeno	 (R) - sem propriedades anti-inflamatórias
 (R) -herbicida	Fluazifop- <i>p</i> -butilo	 (S) -inativo

Tabela 1.1- Diferenças observadas nas propriedades biológicas de compostos enantiomericamente puros.

A primeira aproximação efetuada para a síntese de compostos opticamente puros baseou-se na utilização de produtos naturais quirais como cintões indutores de quiralidade. Contudo, apesar da elevada pureza, estes compostos geralmente são obtidos em pequenas quantidades e apenas num dos enantiómeros. Tornou-se então essencial o desenvolvimento de novas estratégias com capacidades de adaptação à escala industrial. Para suprir esta necessidade foram desenvolvidas quatro abordagens: *i*) recurso à “*chiral pool*”; *ii*) separação de racematos; *iii*) catálise diastereosseletiva com recurso a substratos quirais e catalisadores não quirais; *iv*) biocatálise enantiosseletiva, *v*) síntese assimétrica utilizando substratos pro-quirais na presença de catalisadores quirais. Ao longo das últimas décadas esta última abordagem sofreu um grande desenvolvimento sendo já responsável por uma grande percentagem de produção mundial de produtos quirais, isto em detrimento da utilização da “*chiral pool*” e separação de racematos. Assim, a preparação e aplicação de complexos metálicos quirais em processos de catálise assimétrica é atualmente um dos principais objetivos da química dos compostos organometálicos.^{4,5} Deste modo, a síntese assimétrica de compostos enantiomericamente puros, quer como produtos finais quer como intermediários para preparação de compostos com estruturas mais complexas, tornou-se um dos campos de investigação mais ativos em síntese orgânica e em catálise assimétrica. Deste modo, o desenvolvimento de processos enantiosseletivos que induzam uma elevada diferenciação estereoespecífica continua a ser um desafio importante tanto do ponto de vista do *design* de novos ligandos como do ponto de vista da compreensão dos mecanismos dos sistemas catalíticos já descritos.^{6,7,8,9} Uma das formas mais utilizadas no controlo da estereosseletividade dos catalisadores baseia-se na utilização de moléculas que possuam elementos de simetria de rotação do tipo C_n e D_n , que permitam

efetuar a previsão da enantiosseletividade devido à existência de apenas uma única e bem definida espécie ativa. De entre as inúmeras possibilidades existentes, moléculas com simetria C_2 possuindo quiralidade axial, como o BINOL, são das mais utilizadas e pode considerar-se que transformaram significativamente a área da catálise assimétrica.^{10,11,12,13}

O 1,1'-Binaftaleno-2,2'-diol (BINOL) (**Esquema 1.1**) é uma das moléculas disponíveis comercialmente e de fácil preparação com simetria axial C_2 , que pode ser obtida por *via* totalmente sintética enantiomericamente pura e, devido à sua estrutura e propriedades eletrônicas, coordena de forma eficiente a metais duros, gerando catalisadores com elevada enantio discriminação num grande número de reações. Uma das vantagens de utilizar esta molécula como ligando reside no facto de ser facilmente transformada em derivados através de reações em posições específicas da sua estrutura. Estas transformações permitem obter compostos quirais estruturalmente diferentes do BINOL que podem afetar a esfera de coordenação do metal tanto ao nível estéreo como eletrónico.¹⁴



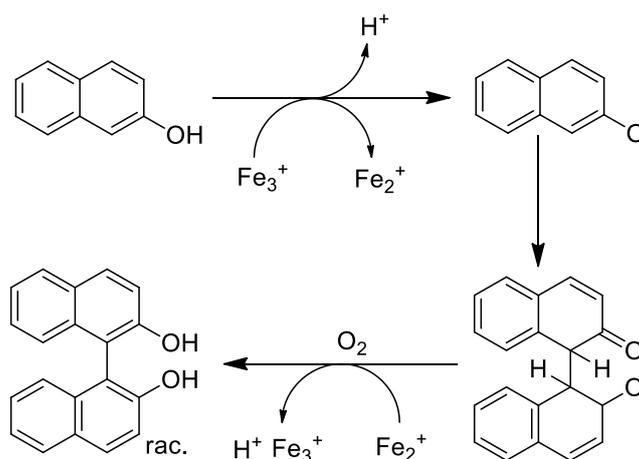
Esquema 1.1

Neste contexto, uma muitas propriedades que tornam a molécula de BINOL um ligando de excelência, ou o composto de partida para ligandos com estrutura mais complexa, é a estabilidade dos seus enantiómeros. O BINOL, tal como já foi referido anteriormente, é uma molécula quiral, obtida por *via* sintética, que possui um eixo de simetria C_2 e uma barreira energética de 155 kJ/mol que impede a rotação livre em torno do eixo que une as duas unidade naftalénicas.¹⁵ A existência desta elevada barreira energética permite efetuar diversas transformações no seu esqueleto, sem que ocorra racemização do produto final.¹⁵

1.2 Métodos de Síntese do BINOL

Grande parte dos processos catalíticos enantioseletivos que recorrem à formação de complexos de metais de transição com ligandos quirais tem como principal limitação

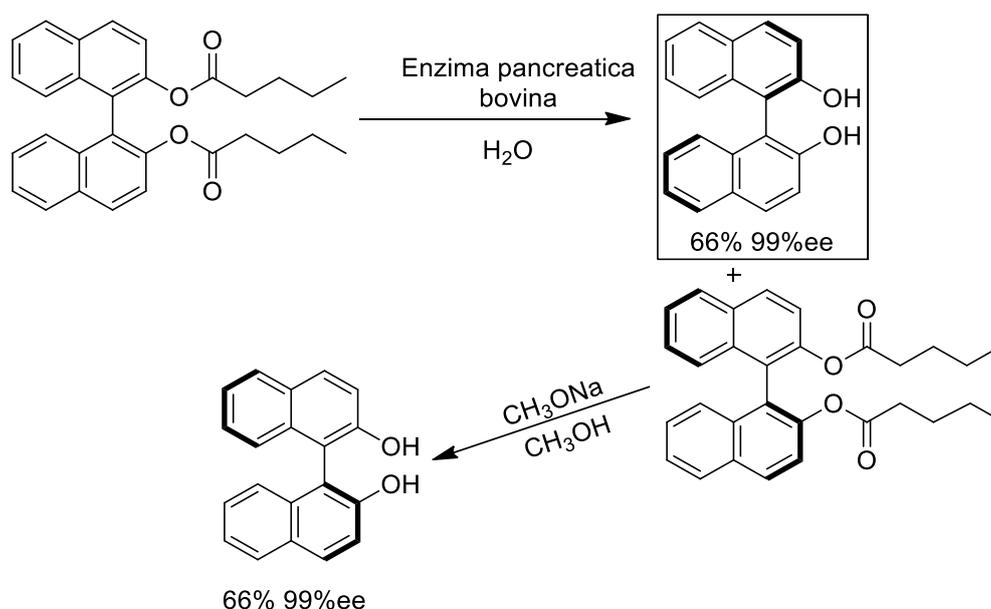
o recurso a precursores naturais, tais como aminoácidos, hidratos de carbono entre outros. A utilização destas biomoléculas limita a possibilidade de se obter a estereoquímica pretendida por existirem em muitos dos casos, apenas disponíveis na natureza na forma de um dos enantiómeros. A resolução deste problema é facilmente ultrapassada através da utilização de ligandos quirais de origem sintética. Um exemplo paradigmático é o caso do BINOL que foi preparado na forma racémica, pela primeira vez, em 1873 por *von Richter* (**Esquema 1.2**), através do acoplamento oxidativo de duas unidades de 2-naftol na presença de sais de ferro e oxigénio.¹⁶



Esquema 1.2

Após o desenvolvimento da síntese do BINOL na sua forma racêmica outras estratégias de síntese foram desenvolvidas no sentido de obter também este composto na forma enantiomericamente pura, baseando-se essencialmente em dois métodos distintos: *i*) acoplamento de duas moléculas de 2-naftol ou moléculas derivadas desta, com sais metálicos,^{17,18,19,20,21,22,23} seguindo-se uma separação dos dois enantiômeros. Esta separação pode ser efetuada de várias formas destacando-se entre elas a separação recorrendo ao uso de enzimas, ou seja, resolução enzimática,^{24,25,26,27} resolução química recorrendo ao uso de um auxiliar quiral,^{28,29,30,31,32} e separação com auxílio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC);^{33,34,35} *ii*) acoplamento oxidativo de duas moléculas de 2-naftol com a utilização de complexos metálicos de cobre(II) coordenados com aminas naturais quirais, sendo este um método, ambientalmente mais interessante.^{36,37,38,39,40} Além da utilização de complexos de cobre(II), nesta transformação, também existem na literatura acoplamentos enantiosseletivos eletrocatalíticos⁴¹ e fotocatalíticos na presença de sais de rutênio e cobalto.^{42,43,44}

Um dos primeiros exemplos da síntese do BINOL na forma enantiomericamente pura foi desenvolvido por *Kazlauskas* em 1989 que desenvolveu um método de resolução enzimática (**Esquema 1.3**) utilizando para isso enzima pancreática de bovino conseguindo obter uma conversão de 66% e um excesso enantiomérico de 99%, tornando-se, na época, um dos processos mais utilizados para a síntese do BINOL.^{24,25}



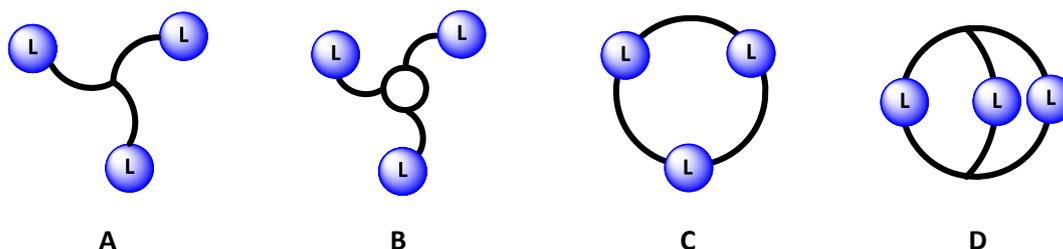
Esquema 1.3

Devido à síntese do BINOL ser relativamente simples de efetuar e de estar acessível comercialmente na forma enantiomericamente pura e racémica multiplicaram-se na literatura exemplos da sua utilização como ligando de metais de transição em catálise assimétrica^{45,46} e também em transformações estequiométricas.⁴⁷

1.3 Ligandos C_3 derivados do Binol

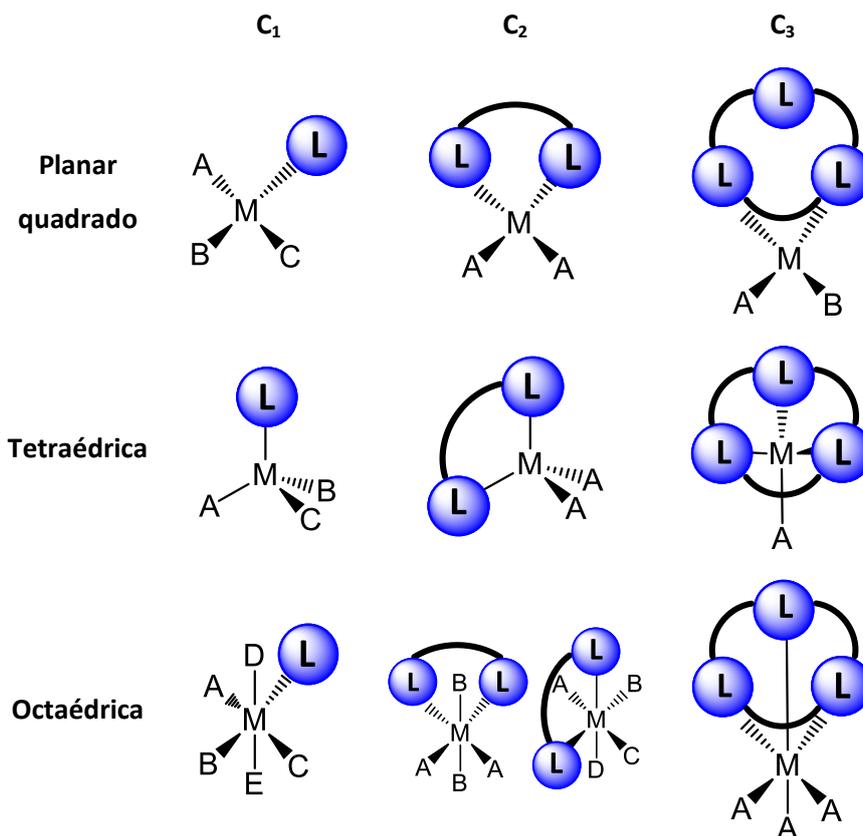
Simetria é uma propriedade dos objetos, sistemas, que está fortemente ligada com a beleza e harmonia das proporções. A simetria, a quiralidade e a sua combinação podem ser encontradas não só, em muitas criações da natureza, mas também desempenhando um papel fundamental em áreas tão diversas como arte, arquitetura, matemática, física e química.

Enquanto os ligandos com simetria C_2 , como o caso do BINOL, têm sido largamente utilizados em transformações químicas enantioselectivas na presença de um centro metálico⁴⁸ o mesmo não se tem observado com os sistemas de simetria C_3 . Para procurar razões pelas quais os ligandos de simetria C_3 possam apresentar vantagens em comparação com ligandos de simetria C_2 é necessário em primeiro lugar efetuar uma análise da arquitetura possível do ligando e do complexo metálico/ligando.



Esquema 1.4

Podem ser consideradas 4 tipos de estruturas principais num ligando tridentado com simetria C_3 (**Esquema 1.4**): acíclica (**A**), exocíclica (**B**), macrocíclica (**C**), bicíclica (**D**).⁴⁹ Na tentativa de tentar explicar o potencial de um ligando em catálise assimétrica é necessário considerar os efeitos da simetria do ligando nos complexos planares quadrado e octaédricos.



= Local de coordenação assimétrica no ligando

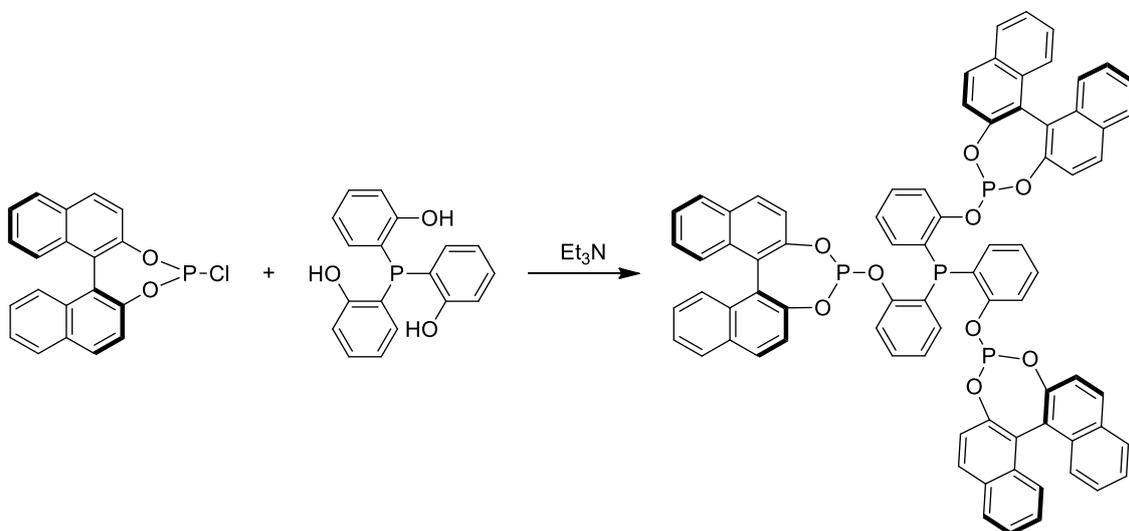
A, B, C, D, E - Locais de coordenação no metal

Esquema 1.5

Com o auxílio do **Esquema 1.5** podemos verificar que um ligando quiral monodentado de simetria C_1 gera um catalisador quiral onde nenhuma das posições de coordenação disponíveis são equivalentes independentemente da geometria do complexo. Como seria de esperar este tipo de ligandos originam em geral complexos conducentes a baixos excessos enantioméricos nas reações catalíticas.⁵⁰ Ligandos do tipo C_2 dão origem a uma situação bastante mais favorável no caso de serem utilizados na formação de complexos planares quadrado e complexos tetraédricos, os dois locais possíveis para coordenação são homotópicos sendo uma situação vantajosa para obtenção de melhores excessos enantioméricos uma vez que, geram uma espécie catalítica ativa em solução e existe forte impedimento estereoquímico em torno do metal. No caso de utilizarmos este tipo de ligandos na formação de complexos octaédricos, o complexo vai ter um par de locais **A** e um par de locais **B**, não equivalentes.

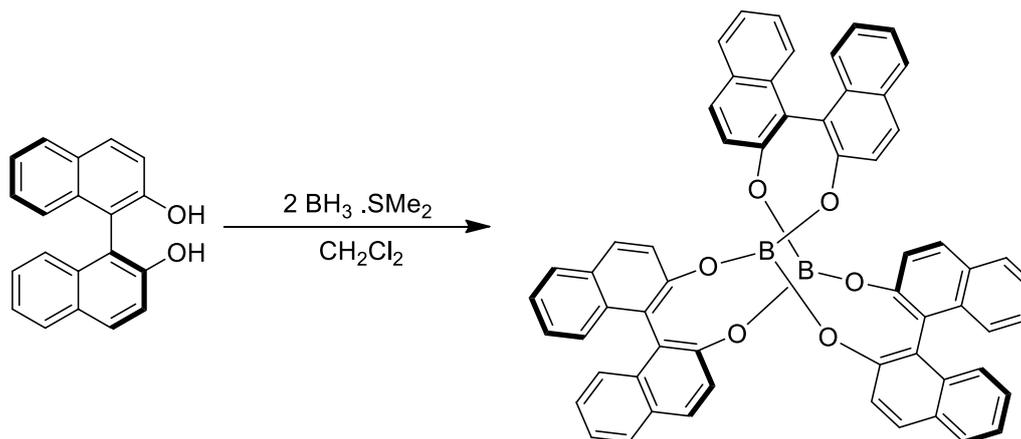
Por outro lado, quando analisamos a utilização de ligandos com simetria C_3 em complexos octaédricos e tetraédricos os possíveis locais para coordenação são equivalentes entre si. No entanto, em complexos tetraédricos fica apenas disponível, um local para coordenação. O mesmo não acontece quando falamos na utilização de ligandos C_3 na formação de complexos planares quadrado, onde observamos dois locais possíveis para coordenação não equivalentes. Será portanto de esperar um potencial para controlo estéreo na utilização de ligandos com simetria C_3 em complexos octaédricos e tetraédricos, uma vez que é possível antever a formação de uma “bolsa” em torno do centro metálico semelhante ao observado em sistemas biológicos (enzimas)⁵¹.

Baseados nos excelentes resultados observados na utilização do BINOL e dos seus ligandos bidentados de simetria C_2 , seria de esperar um desenvolvimento considerável de ligandos derivados de BINOL com simetria C_3 , mas este é um campo onde poucos exemplos são encontrados na literatura. Um dos primeiros ligandos deste tipo foi desenvolvido em 1993 e consistiu na adição de clorofosfito derivado de BINOL a *tri*(2-hidroxifenil) fosfina com um rendimento de 70% (**Esquema 1.6**).⁵²



Esquema 1.6

Outro dos ligandos derivados do BINOL foi obtido através da reação do (*S*)-BINOL com complexo de monobromoborano di-metil sulfureto (**Esquema 1.7**).⁵³ Este ligando foi utilizado como catalisador de reações de Diels-Alder com elevada enantiosseletividade (90% ee).



Esquema 1.7

Mais recentemente foram descritos novos ligandos do tipo monofosfito com simetria C_3 , entre eles podemos destacar os trabalhos de *Reetz* e colaboradores⁵⁴ que obtiveram excessos enantioméricos elevados (79% a 98%) na hidrogenação de álcoois homoalíficos. Poucos casos são bem-sucedidos quando falamos em hidrogenações de compostos deste tipo.^{55,56} Além de *Reetz* (**Figura 1.2 a**)) também *Pereira e colaboradores* (**Figura 1.2 b**)) desenvolveram um mono-fosfito semelhante que apresenta uma atividade catalítica notável na hidroformilação de fenilpropenos impedidos, obtendo quimiosseletividade total e alta regioseletividade, mas com baixa enantiosseletividade.^{57,58} Estes ligandos quando aplicados em reações de hidrogenação do itaconato de metilo deram origem a excessos enantioméricos na ordem de 62%.^{59,60}

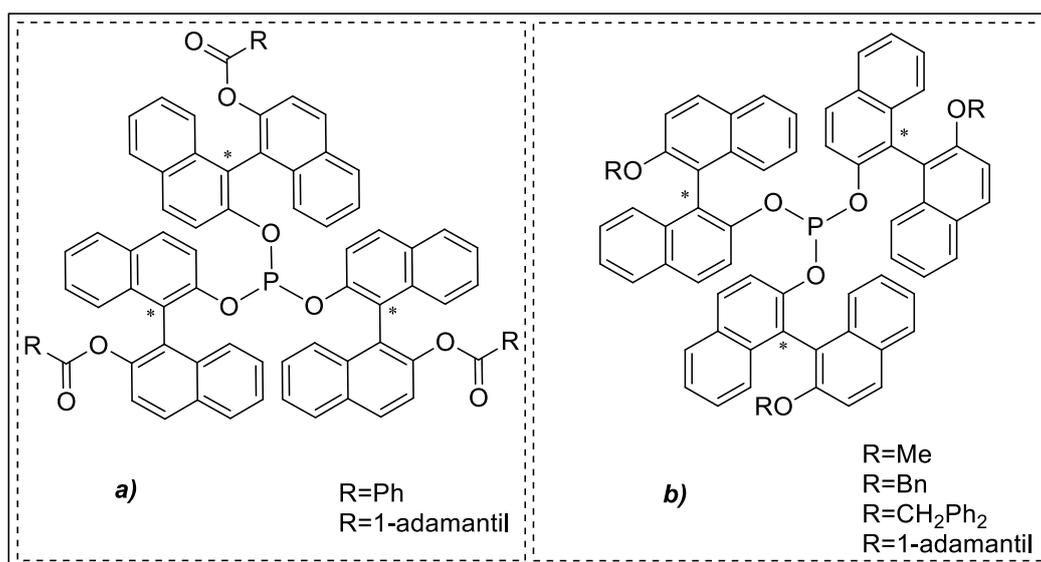
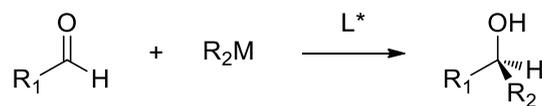


Figura 1.2- Monofosfitos *tri*-binaftílicos desenvolvidos por: a) *Reetz* e colaboradores; b) *Pereira e colaboradores*

Alquilação enantiosseletiva de aldeídos

Tal como referido anteriormente, a catálise assimétrica desempenha um papel cada vez mais importante no desenvolvimento de novos produtos com atividade biológica. Um bom exemplo disso é a síntese de álcoois secundários quirais, que são compostos biologicamente ativos, que servem de precursores para desenvolvimento de elevado número de fármacos (ex: Prozac®, Lustral®),⁶¹ desempenhando também um papel importante na preparação de compostos para desenvolvimento de novos materiais, particularmente para os cristais líquidos (*LCD*).⁶² Para além destas aplicações os álcoois secundários enantiomericamente puros são muitas vezes utilizados como ponto de partida para a síntese de uma grande variedade de compostos com elevada importância, entre os quais, aminas, ésteres, éteres e halogenetos de alquila.⁶³

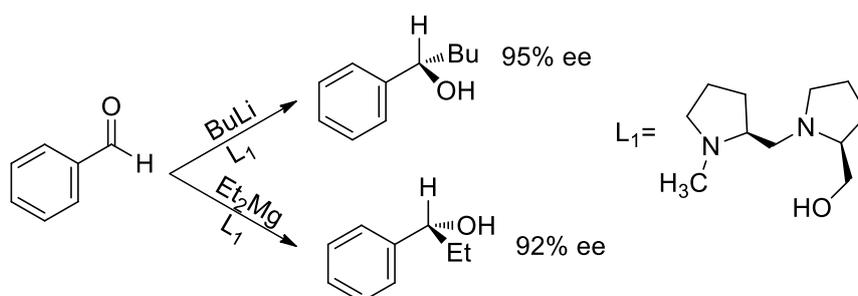
Álcoois secundários opticamente puros podem ser sintetizados essencialmente por dois métodos: *i*) redução enantiosseletiva de cetonas; *ii*) alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Neste último método temos como grande vantagem a possibilidade de alongação da cadeia carbonada ao mesmo tempo que é gerado um novo centro quiral (**Esquema 1.8**).



Esquema 1.8

Foi em 1979 que surgiu por parte do grupo de *Mukaiyama e colaboradores* a primeira publicação da reação de alquilação de aldeídos com obtenção de excessos enantioméricos elevados (cerca de 90%).^{64,65} A reação consistia na adição de alquil-lítio e dialquilmagnésio a aldeídos na presença de um sal de lítio e de um aminoálcool quiral derivado da (*S*)-prolina (**Esquema 1.9**). Posteriormente foram muitas as publicações que surgiram descrevendo a síntese e aplicação de novos ligandos quirais enantiosseletivos para a adição de dialquil-lítio, reagentes de Grignard e alquilitânio a aldeídos.^{66,67,68,69,70} Embora, aquando da descoberta desta reação os excessos enantioméricos obtidos fossem bastante razoáveis os reagentes organometálicos utilizados apresentavam o inconveniente de reagirem com os aldeídos sem que qualquer

intervenção do ligando quiral, originando consequentemente uma *via* competitiva com a reação envolvendo o catalisador quiral. A reação não catalisada, dá origem a produtos racêmicos, diminuindo assim a pureza ótica dos álcoois secundários obtidos no final do processo. Para contornar este problema é necessário o uso de quantidades estequiométricas de ligando para que o valor de *ee* seja elevado.⁶³



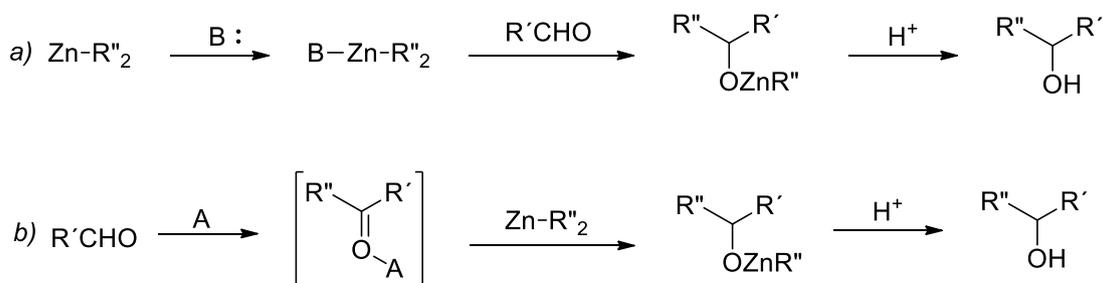
Esquema 1.9

Contrariamente aos reagentes organometálicos de lítio, titânio e magnésio, os reagentes organometálicos de zinco não reagem diretamente com aldeídos sendo praticamente inertes devido à baixa nucleofilicidade do grupo orgânico ligado ao átomo de zinco. Os compostos de diorganozinco possuem estrutura linear e uma pequena diferença na eletronegatividade entre o átomo de zinco (EN=1,65) e o átomo de carbono (EN=2,55), e consequentemente uma baixa polaridade da ligação Zn-C. A coordenação deste reagente com um ligando adequado, dá origem à alteração da estrutura linear do R_2Zn para uma estrutura tetraédrica. Esta mudança estrutural aumenta o comprimento de ligação Zn-C tornando-a mais fraca e dando origem a um consequente aumento da nucleofilicidade do grupo carbaniónico.¹ Deste modo, para além de ativar os reagentes organometálicos de zinco, os ligandos quirais contendo átomos doadores de elétrons, como o oxigénio ou o nitrogénio podem gerar complexos com esses reagentes metálicos que posteriormente vão induzir quiralidade na adição aos aldeídos (**Esquema 1.11**).⁴⁵



Esquema 1.10

Está atualmente aceite pela comunidade científica que as reações de alquilação assimétrica de aldeídos com reagentes organometálicos de zinco podem ocorrer fundamentalmente por dois mecanismos: *i*) catalisados por bases de Lewis (**Esquema 1.11, a)**); *ii*) catalisados por ácidos de Lewis (**Esquema 1.11, b)**).



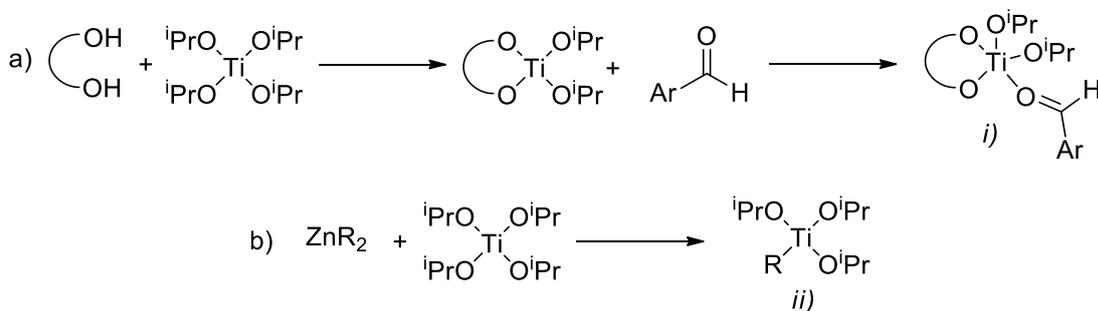
Esquema 1.11

Nos mecanismos em que o catalisador é uma base de Lewis, (aminoálcoois, diaminas, entre outros) estes reagem com o dialquilzinco para gerar um complexo quiral derivado do zinco que atua como ácido de Lewis. Este complexo é então capaz de coordenar com o aldeído e também com os reagentes organometálicos de zinco. Este complexo de zinco, quando gerado *in situ* atua como catalisador multifuncional, funcionando como ácido de Lewis na ativação do substrato de carbonilo e como base de Lewis para ativar os reagentes de organozinco.

Por vezes alguns dos ligandos utilizados (dióis, disulfonamidas entre outros) são pouco reativos não tendo capacidade para efetuar a adição de dialquilzinco a aldeídos. Nestes casos é então necessário o uso adicional de um catalisador com comportamento de ácido de Lewis. Neste tipo de reações o catalisador mais utilizado é o $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ que tem a capacidade de ativar o dialquilzinco e o aldeído.

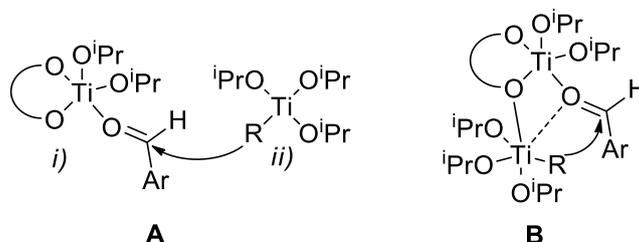
Embora o mecanismo de alquilação com reagentes de organozinco na presença de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ não esteja completamente compreendido, existem várias propostas de estudos mecanísticos.⁷¹ Walsh, apresenta-nos uma das propostas mais aceites após estudos da utilização de BINOL na reação de alquilação de aldeídos na presença de reagentes organometálicos de zinco. Este autor sugere que nesta reação são utilizadas duas moléculas de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.⁷² Na primeira parte do mecanismo forma-se um complexo metal/ligando seguindo-se a coordenação com o aldeído (**Esquema 1.12 a)**) formando o complexo *i*). Esta coordenação torna o carbono carbonilo do aldeído mais eletrófilo aumentando assim a reatividade do aldeído à alquilação. Simultaneamente uma segunda

molécula de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ reage com uma molécula de dialquilzinco, transferindo um dos grupos alquilo para o $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (**Esquema 1.12 b**) formando o complexo *ii*).



Esquema 1.12

Para a segunda parte do mecanismo o autor sugere duas propostas possíveis para o mecanismo da reação (**Esquema 1.13**). Numa destas propostas (**A**), são utilizadas dois complexos de titânio independentes *i*) e *ii*). O complexo *ii*) transfere o grupo alquilo para o aldeído do complexo *i*). Na segunda proposta (**B**), o autor propõe a formação de um complexo binuclear com a transferência do grupo R de um dos átomos de titânio para o aldeído. Devido à conhecida tendência de muitos complexos de titânio tendem para formar espécies binucleares a rota sintética B é vista como a mais provável.⁷³



Esquema 1.13

Desde a publicação de *Oguni e Omi* em 1984 da adição de dietilzinco ao benzaldeído na presença de (*S*)-leucinol com *ee* moderados (49%) que a investigação nas adições assimétricas de organozinco aumentou exponencialmente. Ao longo das últimas décadas um grande número de sistemas catalíticos assimétricos, foram desenvolvidos e testados em reações de adição de dietilzinco a aldeídos dando origem a catalisadores com excelentes enantiosseletividades,^{45,63,74} tornando esta reação num teste clássico no desenvolvimento de novos ligandos duros para síntese enantiosseletiva.

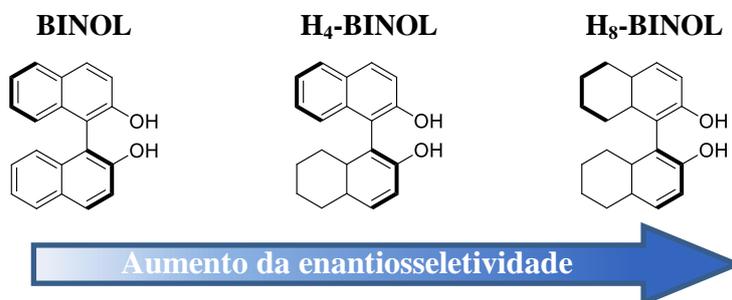
De entre a grande diversidade de ligandos sintetizados e testados na reação de organozinco, os complexos de metálicos derivados do BINOL desempenham um papel de destaque apresentando na maioria dos casos excelente atividade e de muito bons a excelentes valores de *ee*.

Foi em 1997 que os grupos de investigação de Nakai⁷⁵ e Chan,^{76,77} publicaram a utilização de complexos de titânio de (*S*)-BINOL, (**Tabela 1.2, entrada 1**), na adição catalítica de dietilzinco a aldeídos. Os referidos autores descreveram que a relação (*S*)-BINOL/Ti(O^{*i*}Pr)₄ pode ter um efeito muito significativo na enantioselectividade, tendo-se observado melhores resultados para as relações [(*S*)-BINOL/Ti(O^{*i*}Pr)₄] de 1:7 em diclorometano e de um 1:12 em tolueno, à temperatura de 0°C. Nestes trabalhos a adição de dietilzinco, a aldeídos aromáticos, alifáticos e α,β -insaturados, foi otimizada para condições que conduziram à obtenção de álcoois quirais com excessos enantioméricos de aproximadamente 92%, quando o solvente foi diclorometano, tendo o melhor resultado de 94% de *ee* para o 3-metoxibenzaldeído.^{75,76}

Chan e seus colaboradores verificaram que o ligando resultante da hidrogenação parcial do (*S*)-BINOL permitiu a obtenção de (*S*)-H₈BINOL, (**Tabela 1.2, entrada 2**), que na reação de alquilação enantioselectiva de aldeídos aromáticos, com dietilzinco catalisada por complexos de titânio, levou à obtenção dos respetivos álcoois com excessos enantioméricos compreendidos entre 85 e 99%, dependendo da estrutura aldeído, sendo o melhor resultado obtido com 2-fluorbenzaldeído.

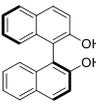
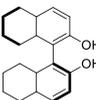
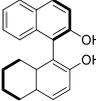
Um outro derivado do BINOL, resultante da hidrogenação parcial dos anéis aromáticos, vulgarmente designado por H₄-BINOL, (**Tabela 1.2, entrada 3**), foi também testado como indutor de quiralidade na etilação de aldeídos aromáticos na presença de titânio, conduzindo à obtenção dos respetivos álcoois, com bons rendimentos e excessos enantioméricos compreendidos entre 72 e 93 %.

Os autores⁷⁸ concluíram que a eficiência de indução de assimetria na alquilação enantiosseletiva de aldeídos depende do ligando utilizado pela seguinte ordem:



O aumento da enantiosseletividade observada com o H₄-BINOL e H₈-BINOL foi interpretado pelos mesmos autores como consequência tanto da restrição de rotação em torno da ligação 1,1', devido a interações estereoquímicas entre os anéis externos do tetra-hidronaftilo como de interações eletrônicas em torno do átomo metálico.⁴⁶ Há ainda a considerar que o H₄-BINOL perde a simetria C₂ podendo originar mais do que uma espécie ativa em solução, com a consequente diminuição da enantiosseletividade.

Tabela 1.2- Alterações na eficiência dos complexos de titânio de BINOL, H₈-BINOL e H₄-BINOL em reações de alquilação de aldeídos.

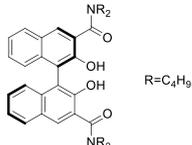
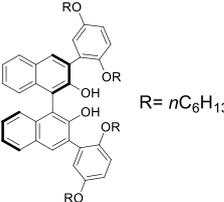
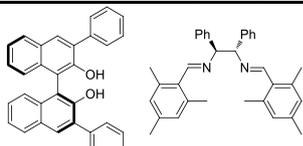
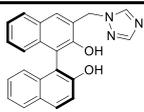
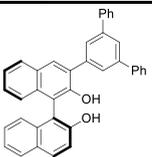
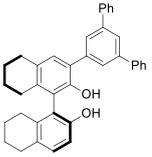
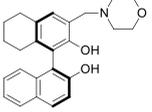
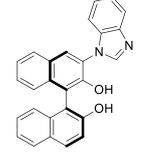
<i>Entrada</i>	<i>Sistema catalítico</i>	<i>Substrato</i>	<i>Condições de reação</i>	<i>Conversão (%)</i>	<i>ee(%)</i>
1	 20 mol% com 1.4 eq. Ti(OiPr) ₄		Cl ₂ CH ₂ 0°C 5h ⁷⁶	92	87
2	 20 mol% com 1.4 eq Ti(OiPr) ₄		Cl ₂ CH ₂ 0°C 5h ⁷⁷	100	99
3	 20 mol% com 1.4 eq. Ti(OiPr) ₄		Cl ₂ CH ₂ / <i>n</i> - hexano 0°C 5h ⁷⁸	96	90

Com o intuito de modelar a atividade e seletividade das reações de alquilação catalítica de aldeídos, foram surgindo na literatura diversos exemplos de utilização de BINOL contendo substituintes em várias posições, como ligando do titânio. Um conjunto selecionado de trabalhos que se consideraram mais relevantes encontra-se resumido na **Tabela 1.3**. O efeito da presença de ligandos contendo amidas nas posições 3,3' do BINOL na reação de alquilação de aldeídos com dietilzinco na ausência de titânio, foi efetuada pela primeira vez por *Ohta* tendo obtido um excesso enantiomérico de 64%, (**Tabela 1.3, entrada 1**).⁷⁹ Pelo contrário quando a mesma reação foi efetuada na presença de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ observou-se um aumento significativo no valor do excessos enantioméricos, conseguindo como melhor resultado um *ee* de 99% para o benzaldeído.

Pu e seus colaboradores sintetizaram um ligando altamente enantiosseletivo derivado do BINOL (**Tabela 1.3, entrada 2**), substituído nas posições 3,3', que sem a utilização de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ dá origem a excessos enantioméricos na ordem dos 90 a 99% na adição de dietilzinco e de 88 a 92% na adição de dimetilzinco.⁸⁰

De referir também o trabalho de *Mikami* (**Tabela 1.3, entrada 3**), que utiliza um método que combina dois ligandos, não efetivos utilizados isoladamente, mas na proporção de 1:1, sem a presença de titânio, dão origem a excessos enantioméricos na ordem dos 92 a 99% dependendo da estrutura do aldeído.⁸¹

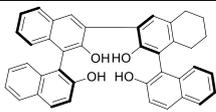
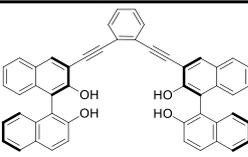
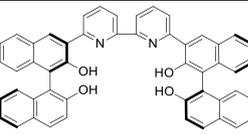
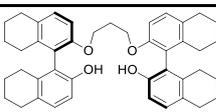
Tabela 1.3- Resultados de exemplos selecionados de ligandos derivados do BINOL como catalisadores de reações de alquilação de aldeídos.

Entrada	Sistema catalítico	Substrato	Condições de reação	Conversão (%)	ee(%)
1	 10 mol% sem $Ti(OiPr)_4$		THF $0^\circ C$ 24h ⁸²	98	99
2	 5 mol% sem $Ti(OiPr)_4$		Tolueno $0^\circ C$ 4h ⁸⁰	100	98
3	 10 mol% sistema 1:1		n-hexano $-78^\circ C$ 4h -20 1h ⁸¹	95	99
4	 5 mol% com 1.2 eq. $Ti(OiPr)_4$		Tolueno $0^\circ C$ 5h ⁸³	69	69
5	 2 mol% com 1.4 eq. $Ti(OiPr)_4$		Cl_2CH_2 $0^\circ C$ 2h ⁸⁴	98	87
6	 2 mol% com 1.4 eq. $Ti(OiPr)_4$		Cl_2CH_2 $0^\circ C$ 5h ⁸⁵	77	98
7	 20 mol% com 1.2 eq. $Ti(OiPr)_4$		Tolueno $0^\circ C$ 5h ⁸³	94	77
8	 10 mol% com 1.2 eq. $Ti(OiPr)_4$		Cl_2CH_2 $0^\circ C$ 5h ⁸⁶	91	79

Uma outra família de ligandos que merece destaque, por ser um dos principais objetos do estudo apresentado nesta dissertação, são estruturalmente constituídos por dímeros do BINOL unidos por diferentes *pontes*. Os resultados da alquilação catalítica enantiosseletiva de aldeídos aromáticos, obtidos por diversos autores, encontram-se sumariados na **Tabela 1.4**.

A utilização de ligandos tipo 3,3'-*bis*-BINOL (**Tabela 1.4, entrada 1**)⁸³ e (**Tabela 1.4, entrada 2**),^{87,88} (**Tabela 1.4, entrada 4**),⁸⁹ contendo unidades de BINOL unidas por *pontes* com diferente tamanho e estrutura, foram também utilizados como auxiliares quirais na reação de alquilação de aldeídos na presença de um excesso de Ti(O^{*i*}Pr)₄. Nestes estudos não se observou um efeito significativo da estrutura da *ponte*, que une as duas unidades de BINOL, na enantiosseletividade dos processos catalíticos, tendo-se obtido diversos álcoois secundários com conversões e excessos enantioméricos semelhantes a catalisadores com unidades de BINOL a atuarem individualmente (conv. 71-97% e 81-90% *ee*).

Tabela 1.4- Resultados de exemplos selecionados de dímeros do BINOL como catalisadores de reações de alquilação de aldeídos.

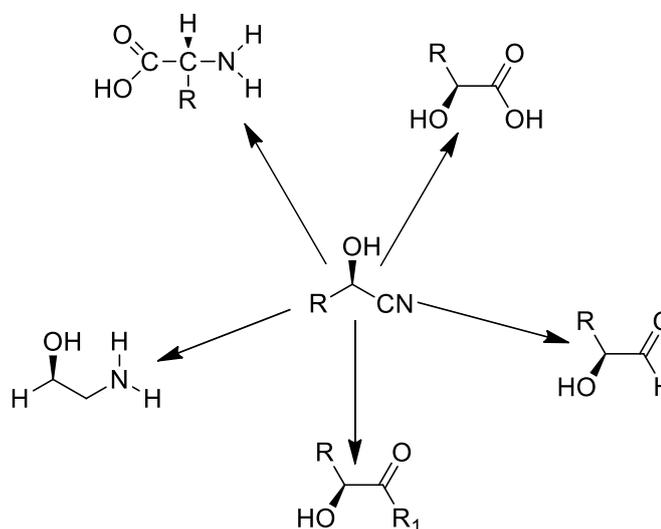
<i>Entrada</i>	<i>Sistema catalítico</i>	<i>Substrato</i>	<i>Condições de reação</i>	<i>Conversão (%)</i>	<i>ee (%)</i>
1	 10 mol% com 1.2 eq. Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄		Tolueno 0°C 5h ⁸³	80	83
2	 10 mol% com 0.9 eq. Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄		Cl ₂ CH ₂ 0°C 19h ⁸⁸	98	88
3	 8 mol% sem Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄		Tolueno 22°C 24h ⁹⁰	95	86
4	 20 mol% com 1.6 eq. Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄		Cl ₂ CH ₂ 0°C 5h ^{91,92}	97	81

Da análise global da literatura salienta-se o trabalho de Gao⁹⁰ que sintetizou e testou, em reações de alquilação de aldeídos, uma família de ligandos com simetria C_2 , constituída por duas unidades de BINOL interligadas por uma *ponte* bipyridínica, (**Tabela 1.4, entrada 3**). Os autores verificaram que o ligando (**entrada 3**), contendo um grupo amino nas proximidades do sítio ativo, coordena e ativa suficientemente o Et_2Zn , até ao ponto de não necessitar da presença de $Ti(O^iPr)_4$ para que a reação ocorra. De destacar também o trabalho efetuado no nosso grupo por Pereira *e colaboradores* que desenvolveu um método de síntese de ligandos do tipo *bis*-BINOL dando origem a uma nova família de ligandos do tipo *bis*-hidroxiéter (**Tabela 1.4, entrada 4**). Estes ligandos foram testados na reação de alquilação de aldeídos na presença de titânio dando origem a boas conversões (70-99%) e excessos enantioméricos dependentes da estrutura da ponte que une as duas unidades binaftílicas.^{91,92}

Alem dos trabalhos apresentados existem outros ligandos derivados do BINOL que sofreram outras alterações. Alguns dos trabalhos focam-se na imobilização de catalisadores em suportes sólidos, outros em catalisadores para utilização em sistemas bifásicos e também na construção de *malhas* poliméricas com elevado potencial de utilização em reações sequenciais.^{93,94,95,96}

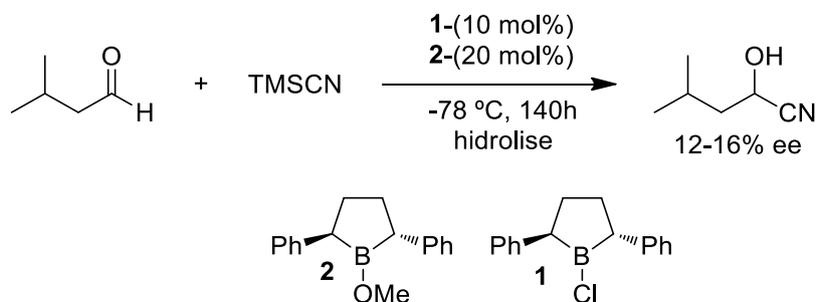
1.4 Catalisadores para a síntese enantiosseletiva de ciano-hidrinas

As ciano-hidrinas enantiomericamente puras são produtos e intermediários sintéticos versáteis utilizados na produção de fármacos (GABOB, ácido mandélico, Biotina, inibidores ECA) e em vários produtos agro-químicos (piretroides-insecticidas). Estas estão presentes em mais de 3000 plantas, bactérias, fungos e em muitos insectos,^{97,98,99} e servem também como fonte de nitrogénio na biossíntese de aminoácidos¹⁰⁰. Tal como sabemos, diferentes enantiómeros de compostos quirais têm diferentes atividades em sistemas biológicos, e as ciano-hidrinas não são exceção à regra.² As ciano-hidrinas podem ser facilmente sintetizadas através da adição de cianeto a compostos que contenham o grupo carbonilo. No entanto para que esta adição seja enantiosseletiva é necessário recorrer à utilização de um catalisador quiral sintético ou de uma enzima. Os produtos desta adição podem posteriormente ser transformados numa variedade de compostos como α -aminoácidos,^{101,102,103,104,105,106,107,108} α -hidroxiácido,¹⁰⁹ α -hidroxialdeídos, α -hidroxiacetonas,^{110,111} β -aminoálcoois, entre outros (Esquema 1.14).^{112,113,114,115,116,117,118}



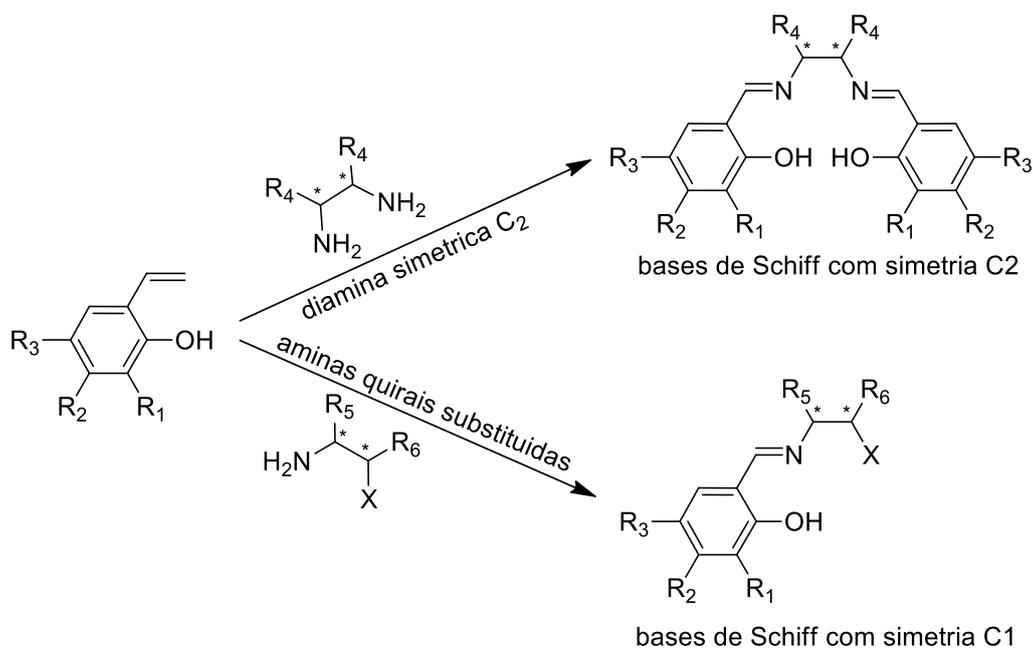
Esquema 1.14

A primeira adição enantioselectiva de cianeto de trimetilsililo (TMSCN) a um aldeído (isobutanal) foi descrita em 1986 por Reetz, utilizando compostos de boro (ácido de Lewis) opticamente ativos como catalisadores (**Esquema 1.15**)¹¹⁹. Nesta primeira reação foram obtidas baixas conversões (45-50%) e baixas enantioselectividades (12-16% ee).



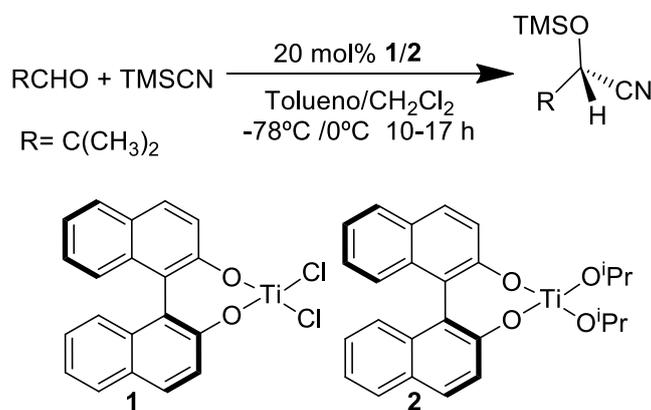
Esquema 1.15

Desde então foram desenvolvidos vários tipos de catalisadores assimétricos com utilização nesta reação¹²⁰ destacando-se como bom exemplo as bases de Schiff quirais que derivam da condensação de salicilaldeídos com aminas quirais (**Esquema 1.16**).^{106,121}



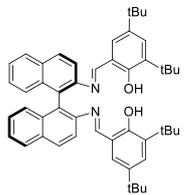
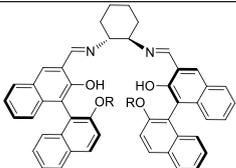
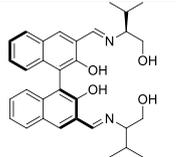
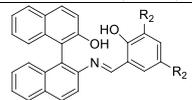
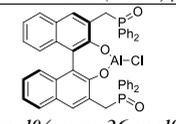
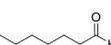
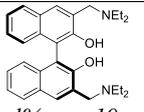
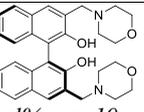
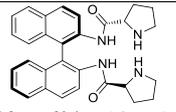
Esquema 1.16

Para além dos complexos Salen-titânio também complexos de titânio com ligandos derivados do BINOL têm sido estudados como potenciais catalisadores para a cianossililação enantiosseletiva de aldeídos.¹²⁰ Por ser um dos temas de estudo deste relatório efetuou-se uma pesquisa mais exaustiva sobre este tema que se apresenta na **Tabela 1.5**. No **Esquema 1.17** apresenta-se uma das primeiras reações enantiosseletivas de cianossililação recorrendo à utilização de complexos de titânio-BINOL como catalisador.^{122,123} Esta reação tem como particularidade a obtenção de excessos enantioméricos moderadamente altos na reação com aldeídos alifáticos ao contrário dos excessos obtidos para os aldeídos aromáticos. Saliente-se que este é um dos raros exemplos existentes na literatura onde os valores de *ee* obtidos são maiores para os aldeídos alifáticos do que para os aldeídos aromáticos.



Esquema 1.17

Tabela 1.5- Resultados de exemplos selecionados de ligandos derivados do BINOL como catalisadores de reações de cianosilação de aldeídos.

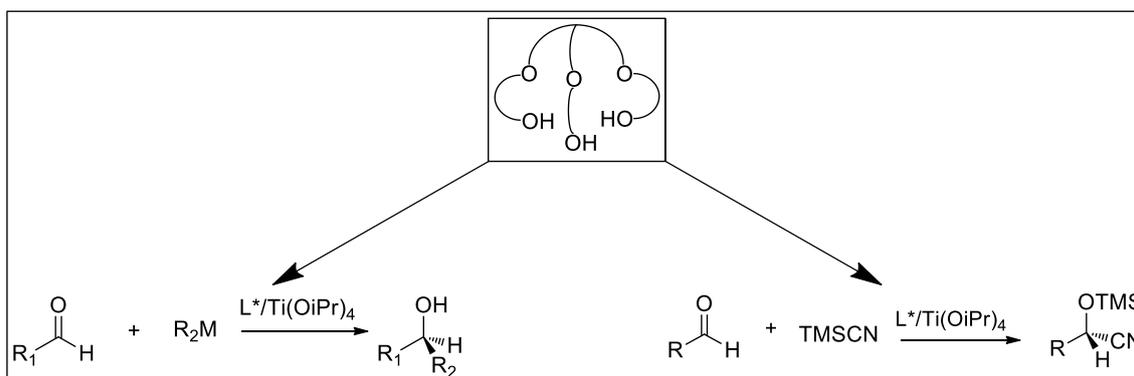
<i>Entrada</i>	<i>Sistema catalítico</i>	<i>Substrato</i>	<i>Condições de reação</i>	<i>Conversão (%)</i>	<i>ee(%)</i>
1	 22 mol% com 20 mol% Ti(OiPr) ₄		Cl ₂ CH ₂ -78°C 36h ¹²⁴	92	93
2	 R= n-Hex; 12 mol% com 10 mol% Ti(OiPr) ₄		Cl ₂ CH ₂ 25°C 3h ¹²⁵	78	85
3	 10 mol% com 20 mol% Ti(OiPr) ₄		Cl ₂ CH ₂ 6°C 4h ¹²⁶	100	86
4	 R ₁ =NH ₂ , R ₂ = tBu, Cl 20 mol% Ti(OiPr) ₄		Cl ₂ CH ₂ -78°C 36h ¹²⁴	98	66
5	 9 mol% com 36 mol% de Ph ₃ PO		Cl ₂ CH ₂ -40°C 58h ¹²⁷	100	98
6	 10 mol% com 10 mol% de Me ₂ AlCl e 40 mol% Ph ₃ PO		Tolueno P.M 4 Å -20°C 6h ¹²⁸	99	98
7	 10 mol% com 10 mol% de Me ₂ AlCl e HMPA como aditivo		Tolueno P.M 4 Å -20°C 3-48h ¹²⁹	90	99
8	 10 mol% Ti(OiPr) ₄		Cl ₂ CH ₂ 0°C 14h ¹³⁰	86	55

Na **Tabela 1.5** apresentam-se os exemplos mais relevantes dos sistemas catalíticos/substrato que conduziram a melhores enantiosseletividades nas reações de cianossilação de aldeídos. Como podemos ver nas reações apresentadas na **Tabela 1.5** os excessos enantioméricos obtidos dependem em muito da estrutura do catalisador do sistema catalítico e da temperatura. Embora na maioria das reações apresentadas os melhores resultados de enantiosseletividade são obtidos para o benzaldeído, o mesmo pode não acontecer para outros sistemas catalíticos.

1.5 Objetivos do estudo

O objetivo global do estudo descrito nesta dissertação é promover o desenvolvimento de novas rotas sintéticas para síntese de ligandos de simetria C_3 derivados do BINOL.

Com os novos compostos pretende-se ainda avaliar as suas potencialidades na formação de complexos de titânio utilizados em reações de alquilação e cianosilação de aldeídos.



2 Capítulo 2: Síntese de Ligandos derivado do BINOL com simetria C_3

Um dos principais objetivos deste trabalho consiste na síntese de trióis de simetria C_3 derivados do BINOL para serem utilizados como ligandos em química de coordenação com metais duros. Estes compostos são também importantes para precursores de mono-fosfitos de simetria C_3 ou outros compostos de maior complexidade estrutural.

Analisando de forma simplificada a estrutura dos ligandos a sintetizar, podemos considerar que estes são constituídos por três *braços* A (BINOL) e uma *ponte* B (**Figura 2.1**). Tendo em conta a simetria do ligando pretendido, facilmente se pode delinear uma estratégia sintética baseada no acoplamento de três *braços* (dióis) com uma *ponte* que contenha três bons grupos abandonantes.

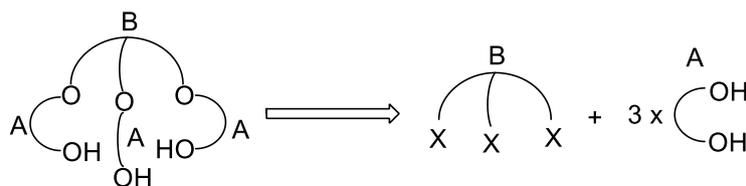


Figura 2.1- Representação esquemática de preparação de ligandos do tipo *tris*-hidroxiéter

Um dos problemas facilmente identificado na síntese deste tipo de ligandos está relacionado com a existência de dois grupos hidroxilo quimicamente equivalentes na molécula de BINOL (*braço*) utilizado na síntese do ligando. Desta forma tornou-se necessário optar por uma estratégia que conduzisse ao acoplamento seletivo de apenas um dos grupos hidroxila do *braço* com a *ponte* (**Figura 2.2-via a**), evitando assim a formação de produtos secundários constituídos por exemplo, por uma *ponte* e por duas unidades do *braço* em que uma destas unidades liga-se em duas posições da *ponte* (**Figura 2.2-via b**).

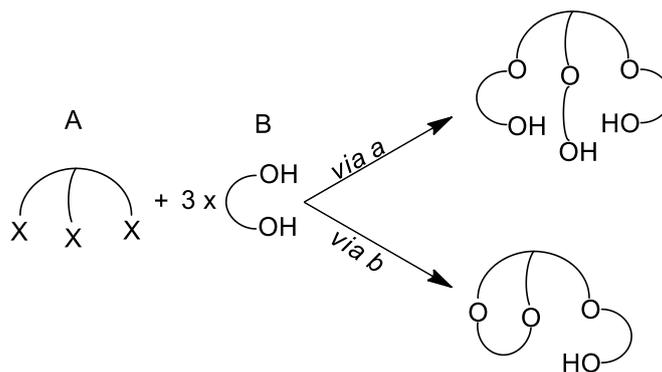
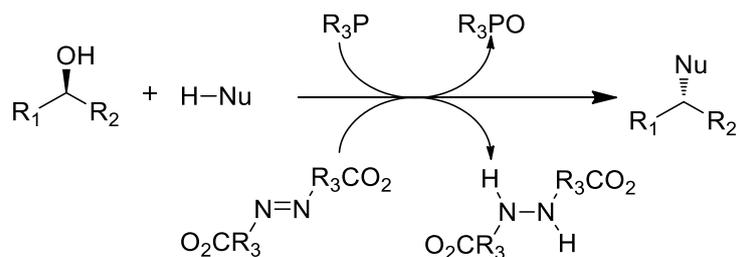


Figura 2.2- Acoplamento de três *braços* díois (B) a uma *ponte tri-funcionalizada* (A)

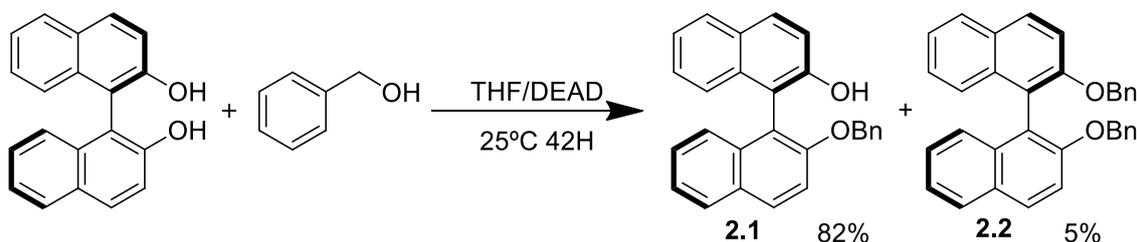
A estratégia utilizada para resolução deste problema passa pela proteção seletiva de um dos grupos hidroxilo do BINOL para que a reação de acoplamento com a *ponte* apenas ocorra no grupo hidroxilo, efetuando-se num outro passo sintético adicional a desproteção deste grupo.

Na síntese do ligando de simetria C_3 do tipo *tris*-hidroxiéter vários métodos de monoproteção do BINOL poderiam ser utilizados, um deles recorre por exemplo, à utilização de cloreto de benzilo que reage com álcoois na presença de bases não nucleofílicas levando à formação de um éter benzílico. Apesar de ser um método atrativo em termos sintéticos, esta *via* já demonstrou em trabalhos anteriores⁸⁹ não ser a mais indicada para este tipo de reação devido à formação simultânea do produto diprotetido. A explicação para este resultado prende-se com o facto da molécula de BINOL apresentar dois grupos hidroxilo quimicamente equivalentes e que a transformação seletiva de um destes grupos hidroxilo em grupo éter não afeta de forma considerável a reatividade do segundo, torna-se muito difícil controlar a reação de monoproteção do BINOL. Optou-se então pela monoproteção do BINOL utilizando a reação de Mitsunobu com pequenas modificações.^{131,57} A reação de Mitsunobu consiste na adição de álcoois primários ou secundários a nucleófilos, mediada por uma reação de oxidação de uma molécula de trifetilfosfina (PPh_3) por um azodicarboxilato dialquílico (**Esquema 2.1**).¹³² Esta reação destaca-se por ser bastante versátil e estereoespecífica e sobretudo por ocorrer em condições de reação suaves podendo ser aplicada a um número de substratos elevado com grande variedade de grupos funcionais.¹⁰



Esquema 2.1

Assim estes estudos iniciaram-se com a eterificação de um dos hidroxilos do (*R*)-BINOL por reação deste com álcool benzílico na presença de trifenilfosfina e diazocarboxilato de dietila (DEAD) (**Esquema 2.2**). Após cromatografia em coluna de sílica gel com eluente de diclorometano: *n*-hexano (1:1) foi possível separar o produto pretendido (*R*)-BINOL monoprottegido (**2.1**) com um rendimento de 82% assim como (*R*)-BINOL diprottegido (**2.2**) com um rendimento inferior a 5%. Deve salientar-se que para obter reprodutibilidade no rendimento da reação é necessário um controlo experimental rigoroso devendo para isso a reação ser efetuada em atmosfera inerte e na ausência de água.



Esquema 2.2

Na **Figura 2.3** encontra-se o espectro de ressonância magnética de protão do composto (*IR*)-2'-benziloxi-1,1'-binaftalen-2-ol (**2.1**) onde é possível observar e identificar o sinal dos dezassete protões aromáticos do benzilo e dos anéis do binaftilo. A um desvio químico de 5.10 ppm encontramos o sinal dos dois protões do grupo (-OCH₂-) seguindo-se a um desvio químico de 4.93 ppm o sinal correspondente ao protão do grupo -OH. Este composto foi também caracterizado através de espectroscopia de massa ESI, obtendo-se um pico maioritário com $m/z = 399.1364$ (valor calculado (C₂₇H₂₀O₂Na⁺) = 399.4443). Os dados espectroscópicos estão de acordo com os pré-

existentes na literatura, e são apresentados de forma mais detalhada no capítulo 4 deste trabalho.

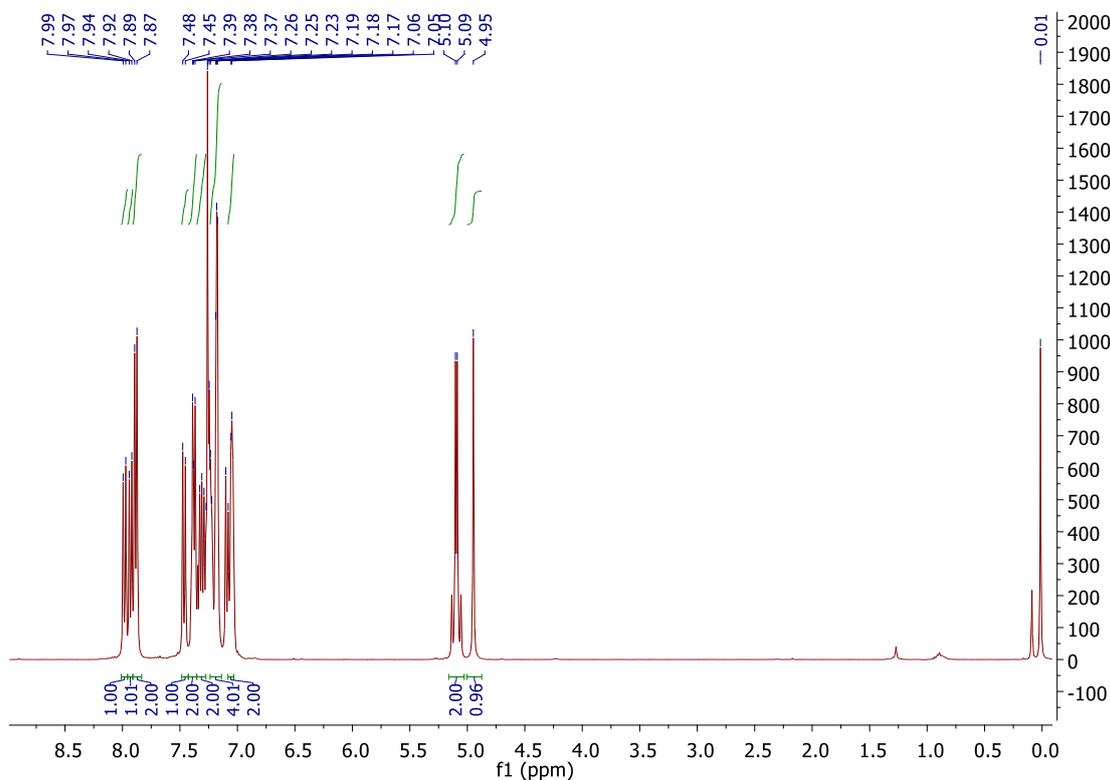


Figura 2.3- Espectro de ^1H RMN do composto (*1R*)-2'-benziloxy-1,1'-binaftalen-2-ol (2.1)

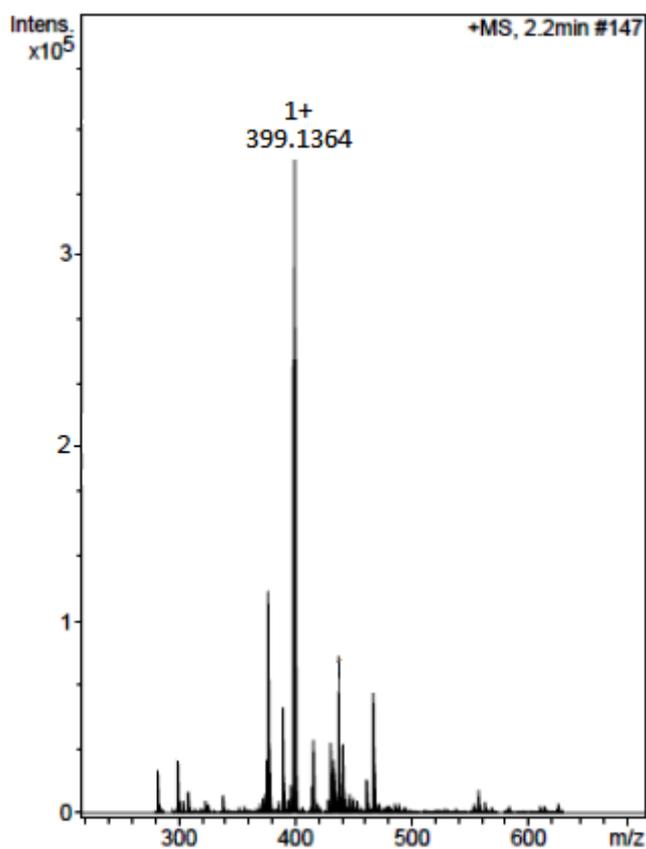


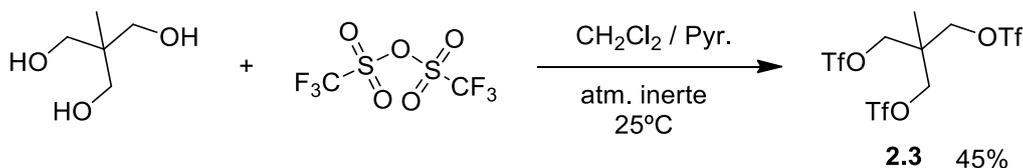
Figura 2.4- Espectro de massa ESI do composto (*IR*)-2'-benziloxi-1,1'-binaftalen-2-ol (**2.1**)

No sentido de prosseguir a síntese do ligando pretendido, com simetria C_3 , foi necessário promover o acoplamento de três unidades de BINOL monoprottegido (**2.1**) com a *ponte* alquílica desejada. Para que esta reação ocorra a *ponte* deve conter nos carbonos terminais um bom grupo de saída como o grupo tosilo e/ou grupo triflilo (**Figura 2.5**). Com o intuito de facilitar a reação de substituição nucleofílica entre o precursor da *ponte* e as três unidades de BINOL monoprottegido, selecionou-se como grupo abandonante o triflato, uma vez que este é um dos melhores grupos abandonantes conhecidos, devido à forte eletronegatividade do grupo CF_3 .



Figura 2.5- Estrutura química dos compostos designados por tosilo (esquerda) e triflato (direita)

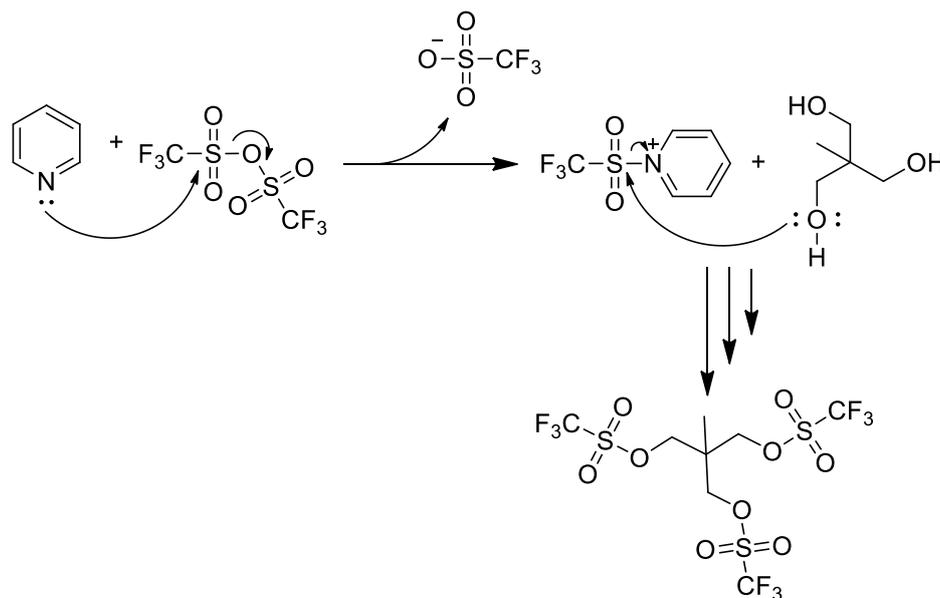
Assim, procedeu-se à preparação do precursor precursor da *ponte* 2-metil-2-((trifluorometil)sulfunil)oxi)metil)propano-1,3-diil *bis*(trifluorometanosulfonato) a partir da reação do 2-(hidroximetil)-2-metilpropano-1,3-diol com anidrido triflico (Tf_2O) (**Esquema 2.3**) na presença de piridina seca, à temperatura de $0^\circ C$. Após coluna cromatográfica foi possível obter o composto pretendido (**2.3**) com um rendimento de 45%.



Esquema 2.3

Um mecanismo plausível para esta transformação baseia-se no funcionamento da piridina como agente nucleofílico que ataca um dos átomos de enxofre do anidrido triflico ligando-se a este libertando como subproduto a base conjugada do ácido triflico, posteriormente o álcool da *ponte* ataca o átomo de enxofre ativado pela presença do ião *piridinium* (**Esquema 2.4**). O controlo da reação foi efetuado por TLC, utilizando diclorometano como eluente e utilizando $KMnO_4$ como agente de revelação, registando-

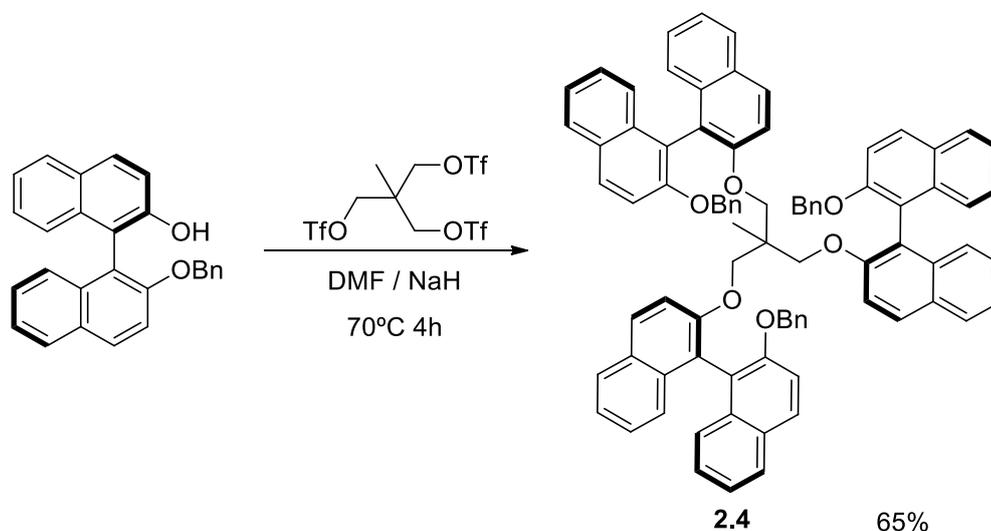
se o desaparecimento do material de partida e o aparecimento de três manchas com tempos de retenção ($rf_1=0,89$, $rf_2 =0,53$, e $rf_3=0,26$) diferentes correspondentes à substituição do grupo OH- pelo grupo TfO- em três, duas ou uma posições respectivamente. A reação deu-se por completa quando apenas existia uma mancha no TLC (diclorometano, $rf=0,89$) correspondente ao produto resultante à substituição nas três posições.



Esquema 2.4

Após a síntese do BINOL monoprottegido (**2.1**) e da *ponte* 2-metil-2-((trifluorometil)sulfonil)oxi)metil)propano-1,3-diil *bis*(trifluorometanosulfonato) (**2.3**) seguiu-se o acoplamento entre estes. A reação foi efetuada através da adição lenta (30 minutos), a 0°C, de uma solução de BINOL monoprottegido (**2.1**) a uma suspensão de hidreto de sódio em DMF anidro. Em seguida adicionou-se, durante uma hora a *ponte* 2-metil-2-((trifluorometilsulfoniloxi)metil)propano-1,3-diil-*bis* (trifluorometanosulfonato) à temperatura de 0°C (**Esquema 2.5**). A mistura reacional foi aquecida até à temperatura de 70°C, em atmosfera inerte. O controlo por TLC indicou que a reação estava completa passadas 12 horas. Após arrefecimento lento da mistura reacional até à temperatura ambiente, foi adicionada, lentamente, água a 0°C. Em seguida efetuou-se a extração do produto com diclorometano, lavando sequencialmente, a fase orgânica, com água e solução saturada de cloreto de sódio. O produto da reação ($rf =0,79$) foi separado com auxílio de uma coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de diclorometano/*n*-hexano na proporção de 2:1 obtendo-se o trímero

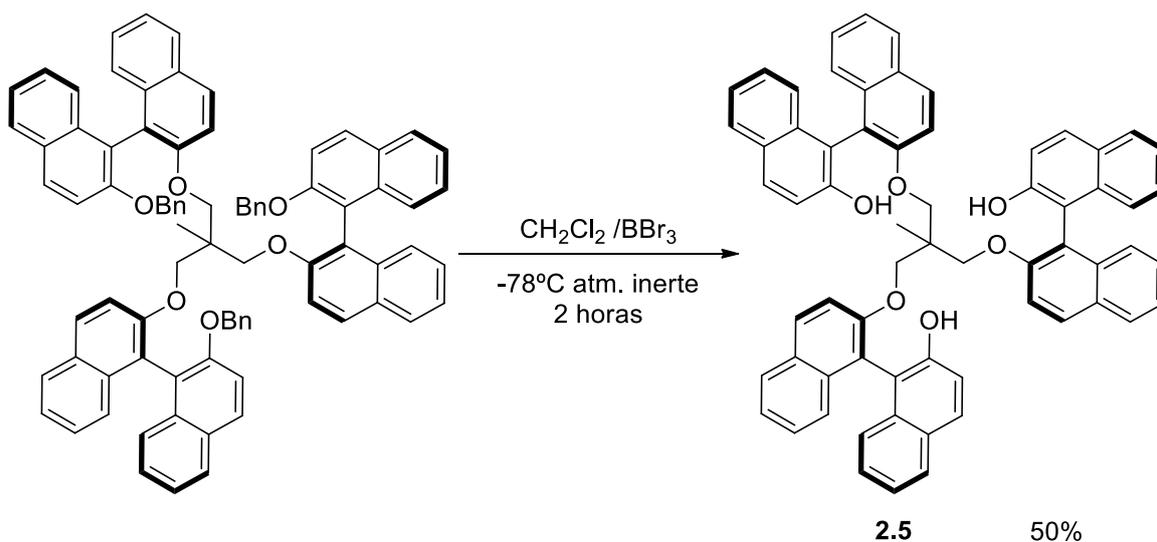
pretendido (**2.4**) com um rendimento de 65% sob a forma de uma espuma branca não cristalino.



Esquema 2.5

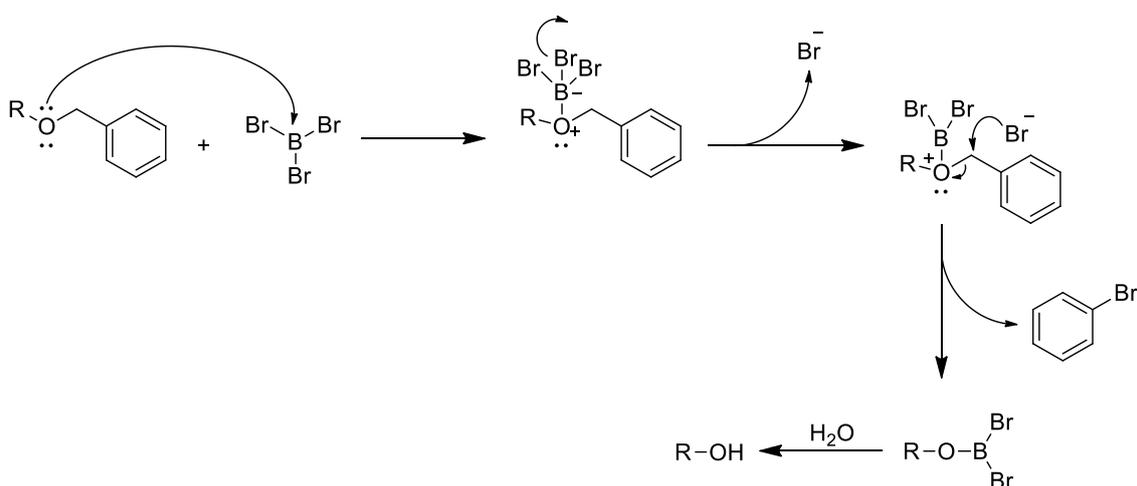
Neste sistema de síntese o hidreto de sódio desprotona o grupo –OH livre do BINOL libertando hidrogénio, de seguida é adicionada lentamente a *ponte tris*-triflato (**2.3**) e os eletrões do oxigénio do BINOL vão atacar o carbono adjacente ao grupo –OTf que apresenta uma pequena deficiência de eletrões, este grupo é então substituído pelo BINOL monoprotegido nas três posições da *ponte* .

Com o intuito de obter o ligando pretendido, promoveu-se à desproteção do *tris*-hidroxieter (**2.4**) através do tratamento com tribrometo de Boro (BBr_3) um ácido de Lewis forte, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (**Esquema 2.6**). A remoção dos grupos benzilo ocorre com a adição lenta de BBr_3 , existindo a necessidade de controlo da temperatura, uma vez que o BBr_3 é bastante reativo e acima da temperatura estabelecida ocorre clivagem nos grupos éter da *ponte*¹³³. Posteriormente é adicionada à reação uma mistura de água e éter dietílico para destruir o BBr_3 em excesso. Durante o passo de adição do BBr_3 o solvente deve encontrar-se bem seco para que não ocorra a reação deste com a água. O composto pretendido (*1R*)-(2-(1,1'-binaftalen-2-ol)metil)-(*1R*)-bis(1,1'-binaftalen-2-ol))-2-metilpropano (**2.5**) foi obtido com um rendimento de 50% após coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como fase móvel diclorometano ($r_f = 0,50$).



Esquema 2.6

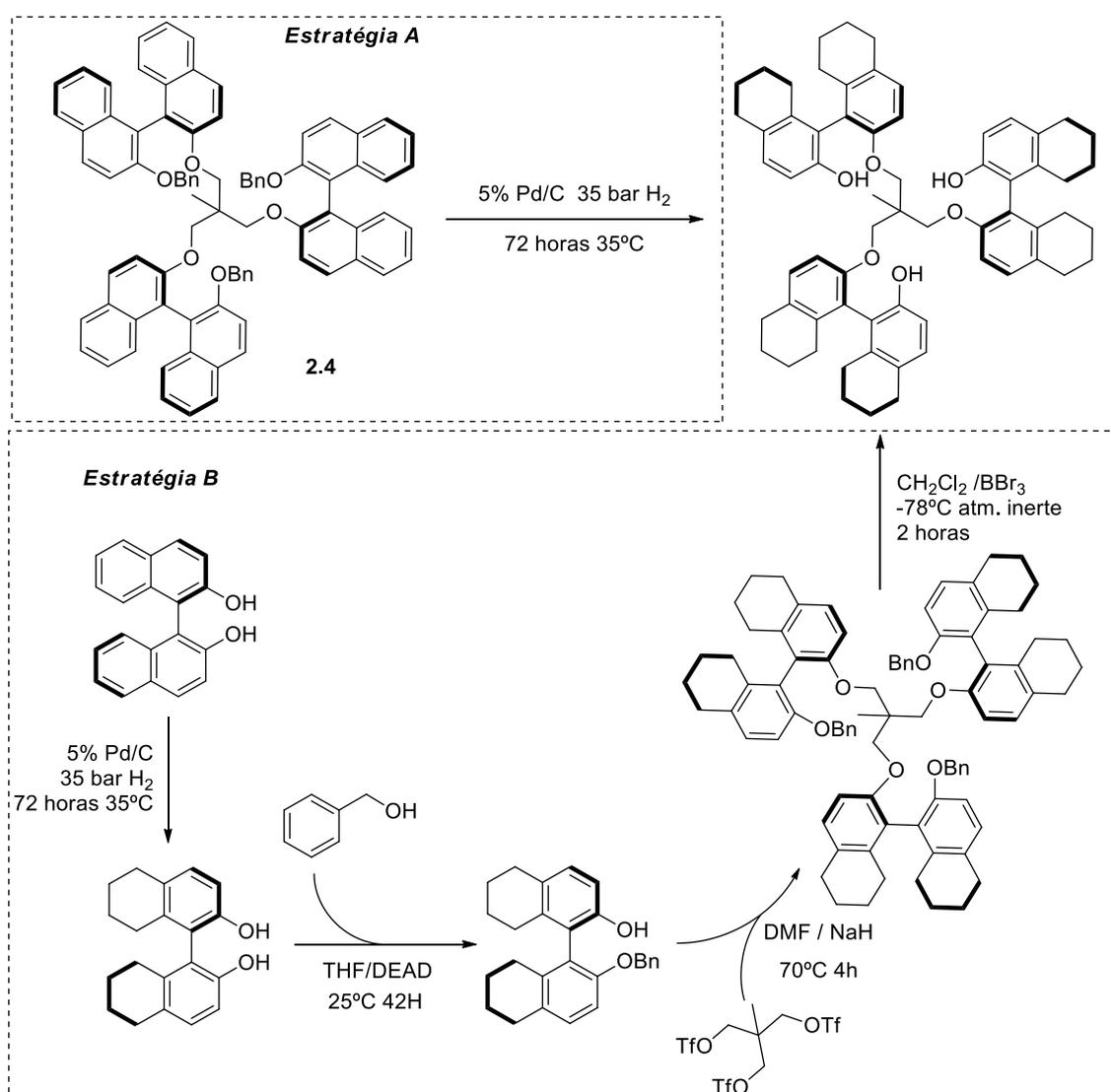
Nesta reação o BBr_3 à temperatura de -78°C liga-se preferencialmente ao oxigénio do grupo benzilo libertando Br^- que irá atacar o carbono mais próximo do átomo de oxigénio do grupo benzilo libertando bromobenzeno (**Esquema 2.7**).



Esquema 2.7

Está bem descrito na literatura que o H₈-BINOL (5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-bi-2-naftol) e seus derivados tendem a formar complexos organometálicos com maior capacidade enantiodiscriminatória do que os correspondentes formados a partir do BINOL. Este fenômeno resulta de alterações significativas ao nível das interações eletrônicas e estéreas em torno do átomo metálico⁴⁶ devido à hidrogenação dos grupos fenilo mais externos do BINOL.

Como tal, com o objetivo de incrementar as características enantiosseletivas do ligando **2.5**, delinearam-se duas estratégias para a preparação de um ligando homólogo contendo na sua estrutura três moléculas de H₈-BINOL (**Esquema 2.8**).



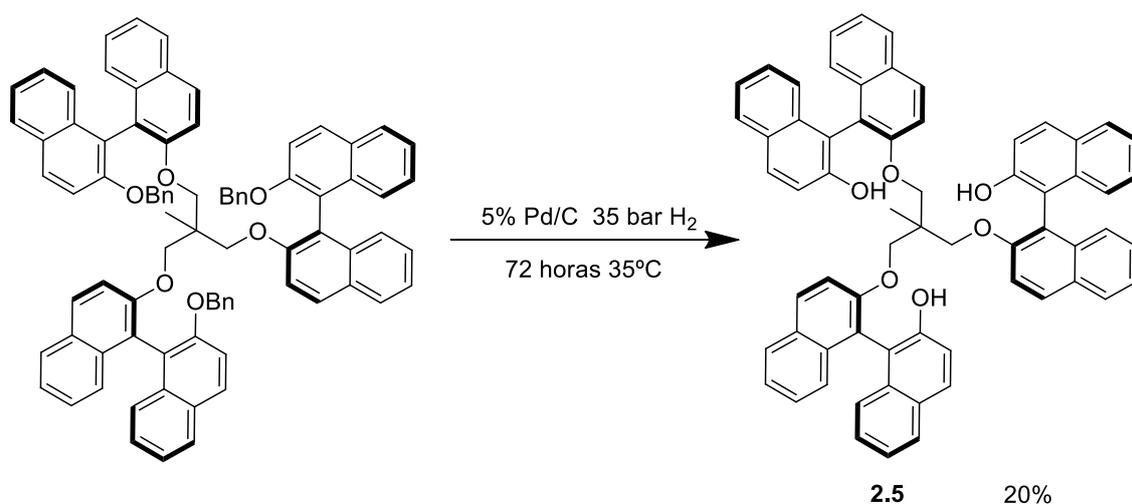
Esquema 2.8

A *estratégia A* (**Esquema 2.8**) baseia-se na hidrogenação parcial do precursor **2.4** e concomitante desproteção do grupo benzilo. Esta estratégia sintética demonstrou bons resultados na hidrogenação e desproteção de bis-hidroxiéteres derivados do BINOL.⁸⁹

Por outro lado a *estratégia B* (**Esquema 2.8**) baseia-se na hidrogenação parcial do BINOL seguida de monoproteção de um dos grupos hidroxilo, subsequente acoplamento com a ponte pretendida e finalmente desproteção do grupo protetor. A hidrogenação do BINOL está bem descrita na literatura^{134 135} sendo efetuada tipicamente a temperaturas e pressões moderadas com elevados rendimentos, e sem ocorrência de racemização.

Desta forma, com o intuito de maximizar os recursos disponíveis e a experiência do grupo, decidiu-se avaliar a *estratégia A* para a preparação do ligando parcialmente hidrogenado. Os estudos prosseguiram com a hidrogenólise catalítica ligando **2.4** utilizando catalisador de Pd/C a uma pressão de 35 Bar e temperatura de 35°C utilizando como solvente CHCl₃/MeOH (3:1) durante 72h (**Esquema 2.9**) A reação foi então controlada por TLC onde não se verificou o desaparecimento completo do material de partida, e o aparecimento de três novas manchas correspondentes ao ligando **2.4** desprotegido em uma, duas e três posições (**ligando 2.5**). Uma vez que está bem descrito na literatura que a presença de ácidos favorecem a reação de hidrogenação de compostos orgânicos por Pd/C,¹³⁶ decidiu-se avaliar o efeito da adição de 0,1 ml de ácido clorídrico ao sistema reacional, elevando a temperatura (45°C) e pressão (40 bar) de trabalho. No entanto após 70 horas foi efetuado um novo controlo TLC, onde se verificou não terem ocorrido avanços significativos na reação. Tendo-se isolado o ligando **2.5** com rendimento de apenas 20% não se tendo verificado a hidrogenação dos anéis aromáticos externos do BINOL, como pode ser comprovado por o espectro de ¹H RMN. Condições de reação mais extremas de pressão e temperatura poderiam ser utilizadas mas, tal como verificado em outros trabalhos,¹³⁵ pode ocorrer a racemização das 3 unidades de BINOL, e o ligando perderia a sua potencialidade de preparar sistemas catalíticos enantioseletivos.

Contudo por questões temporais, não foi possível avaliar a viabilidade da *estratégia B*. Uma das alternativas que poderia tornar viável a síntese do ligando semellhante ao **2.5** com os anéis externos das unidades binaftilo hidrogenados era efetuar a hidrogenação do BINOL comercial antes de iniciar a sua monoproteção e consequente acoplamento com a *ponte*, dado que este procedimento de hidrogenação já está presente na literatura e devidamente otimizado.



Esquema 2.9

Tal como referido anteriormente todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ¹H RMN. Na **Figura 2.6** encontra-se o espectro de ressonância magnética de próton do ligando **2.5** onde é possível observar e identificar o sinal dos seis prótons equivalentes dos grupos (-CH₂) da *ponte* (**2.3**) que apresenta como um quarteto com um desvio químico de 2.97 ppm. A um desvio químico de 4.72 ppm encontramos o sinal correspondente aos três prótons dos grupos -OH. Estando a campo mais baixo, entre 6.53 ppm e 7.91 ppm todos os prótons aromáticos. Este composto foi também caracterizado através de espectroscopia de massa ESI, obtendo-se um pico maioritário com m/z = 947.3331 (valor calculado (C₆₅H₄₈O₆Na⁺) = 947,3343). Os restantes dados espectroscópicos são apresentados de forma mais detalhada no capítulo 4 deste trabalho.

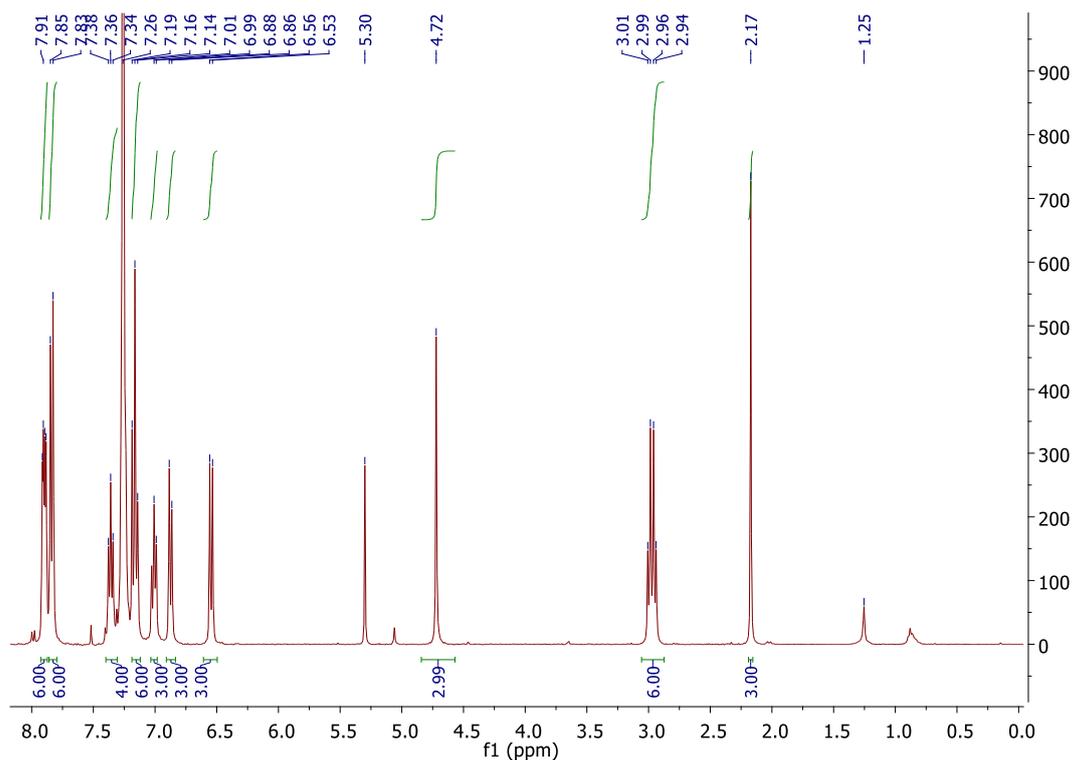


Figura 2.6- Espectro de ^1H RMN do composto *(IR)*-(2-(1,1'-binaftalen-2-ol)metil)-*(IR)*-bis(1,1'-binaftalen-2-ol))-2-metil-propano (2.5)

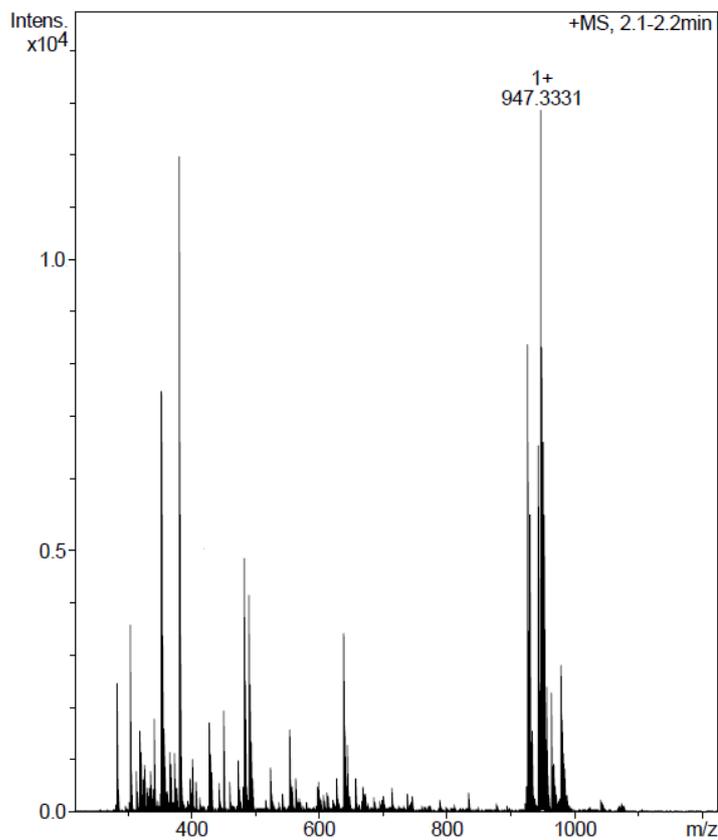


Figura 2.7 Espectro de massa ESI do composto *(IR)*-(2-(1,1'-binaftalen-2-ol)metil)-*(IR)*-bis(1,1'-binaftalen-2-ol))-2-metil-propano (2.5)

Como referido anteriormente, um dos objetivos deste trabalho é a síntese de ligandos de simetria C_3 derivados do BINOL que possam ser uma mais-valia na melhoria dos excessos enantioméricos de algumas reações catalíticas, neste caso nas reações de alquilação e cianossililação de aldeídos.

Após análise da literatura verificou-se que que sistemas catalíticos multifuncionais são aplicados com sucesso em reações de catálise assimétrica. Estes sistemas catalíticos apresentam na sua estrutura pares de grupos (ácidos de Lewis/ base de Lewis) ou (ácidos de Lewis/base de Brønsted) com capacidade para ativar nucleófilos e eletrófilos (**Figura 2.8**).^{137,138,139} Estes catalisadores bifuncionais podem atuar sinergicamente de forma semelhante ao funcionamento dos processos enzimáticos controlando a cinética da reação assim como a orientação dos substratos.

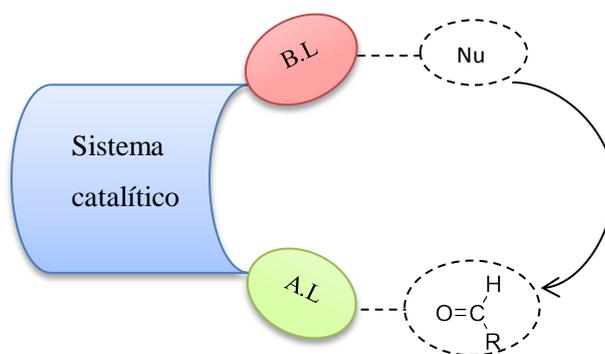


Figura 2.8-Sistema catalítico multifuncional constituído por um grupo do tipo base de Lewis (B.L) que ativa o nucleófilo, e por um grupo do tipo ácido de Lewis (A.L)

Tendo em conta o caso particular de reação de cianossililação de aldeídos a inserção de um grupo do tipo base de Lewis no ligando do sistema catalítico poderá funcionar como segundo ponto de coordenação orientando desta forma a coordenação do grupo $-CN$ no aldeído atuando como catalisador multifuncional.

Posto isto, e baseado na estrutura do ligando **2.5**, delineou-se uma estratégia sintética para a síntese de um novo ligando de simetria C_3 derivado no BINOL, que na sua estrutura contenha um grupo do tipo base de Lewis. A estratégia é em quase tudo semelhante à utilizada na síntese do ligando **2.5**, consistindo no acoplamento de três braços (diois) com uma ponte que contenha três bons grupos abandonantes **X** e um grupo **Y** que será uma base de Lewis (**Figura 2.9**).

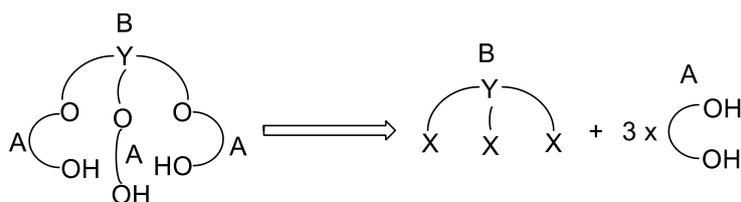
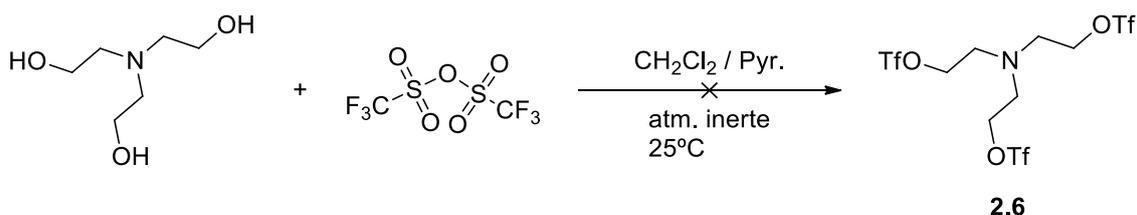


Figura 2.9 Representação esquemática de preparação de ligandos do tipo *tris*-hidroxiéter para preparação de catalisadores multifuncionais

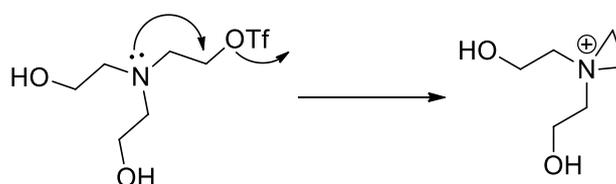
Tal como na síntese do trímero **2.4** é necessário proceder a monoproteção do BINOL promovendo desta forma o acoplamento seletivo de apenas um dos grupos hidroxilo do *braço* A com a *ponte* B. Desta forma evita-se a formação de produtos secundários constituídos por exemplo, por uma *ponte* e por duas unidades do *braço* em que uma destas unidades se ligava em duas posições da *ponte*. Tal como anteriormente, a reação de Mitsunobu foi o método escolhido para efetuar a monoproteção com o álcool benzílico (**Esquema 2.2**). Após efetuada a monoproteção do BINOL nas condições anteriormente descritas é necessário promover o acoplamento de três unidades deste, à *ponte* desejada. Para que possa ocorrer esta reação, temos de à semelhança do que foi feito para a síntese da *ponte* **2.3**, colocar nos carbonos terminais três bons grupos abandonantes, optando-se de novo por o grupo triflato.

Como material de partida para a síntese da *ponte* utilizamos o triol *tri*-(2-hidroxi-etil) amina, dado que este tem um átomo de azoto central na sua estrutura que poderá ser útil para as características do ligando a sintetizar. A reação do triol com anidrido triflico, foi efetuada em atmosfera inerte a uma temperatura de 0°C na presença de piridina seca. No entanto ao contrário do verificado para a preparação do 2-metil-2-((trifluorometilsulfoniloxi)metil)propano-1,3-diil-*bis*(trifluorometanosulfonato).(**2.3**), neste caso, após conclusão da reação obteve-se uma mistura reacional com múltiplos produtos, não tendo sido possível isolar o produto pretendido **2.6**.



Esquema 2.10

Uma vez que a transformação do grupo hidroxilo num bom grupo abandonante através da utilização de anidrido triflico gera uma espécie muito reativa, que pode reagir intramolecularmente com o azoto central (**Esquema 2.11**), decidiu-se efetuar a preparação do correspondente *tris*-tosilo, menos reativo.



Esquema 2.11

Assim, efetuou-se a reação do triol *tri*-(2-hidroxietil) amina com cloreto de *p*-toluenosulfonilo na presença de hidróxido de sódio utilizando THF como solvente. No entanto, uma vez mais, não foi possível isolar o produto pretendido. Este resultado não é surpreendente uma vez que embora o grupo tosilo seja menos reativo comparativamente ao grupo triflato este pode reagir intramolecularmente da mesma forma impossibilitando a formação do composto pretendido essencial para a síntese do ligando de simetria C_3 . Dadas as dificuldades encontradas e a limitação temporal não se deu continuidade aos estudos para a síntese deste tipo de ligandos.

2.1 Conclusão

Tal como referido anteriormente o BINOL é uma molécula com grandes capacidades enantiodiscriminatórias sendo utilizada em muitas reações catalíticas com sucesso, servindo também como precursor de ligandos de maior complexidade estrutural.

Ligandos de simetria C_3 são pouco usuais na literatura embora, tal como exposto anteriormente, apresentem grande potencial para dar origem a complexos metálicos octaédricos e tetraédricos com capacidades enantiodiscriminatórias excelentes.

Aliando a facilidade de obtenção na forma enantiomericamente pura do BINOL e a estabilidade dos seus enantiómeros com as potencialidades da simetria C_3 , será de esperar a obtenção de um ligando para ser utilizado na formação de complexos metálicos para utilização em reações de catálise assimétrica. Como tal, neste capítulo foi desenvolvida uma estratégia sintética capaz de desenvolver um ligando de simetria C_3 derivado do BINOL.

A estratégia de síntese baseou-se em 3 passos sintéticos fundamentais, são eles: *i*) monoproteção do BINOL, o *braço* do ligando; *ii*) reação de acoplamento do BINOL monoprotegido com o triflato de um triól de simetria C_3 (*ponte*); *iii*) desproteção do grupo benzilo recorrendo ao uso de BBr_3 ,

A reação de monoproteção do BINOL efetuada segundo o procedimento desenvolvido por Mitsunobu com ligeiras modificações, mostrou-se bastante efetiva tendo sido obtidos rendimentos do produto desejado de 85%. O acoplamento entre o BINOL monoprotegido e o *tris*-triflato (*ponte*) foi também efetuado com rendimentos moderadamente altos tendo-se o produto pretendido (**2.4**) com um rendimento de 65%. Seguiu-se a desproteção com BBr_3 com rendimentos de 50%, este passo é o mais crítico da reação existindo uma necessidade premente de controlar a temperatura a -78°C para que, a reação fosse seletiva reagindo apenas com o éter benzílico e não com o éter da *ponte*.

Com o objetivo de aumentar a gama de ligandos e melhorar o seu desempenho catalítico, foram desenvolvidas duas estratégias de síntese para hidrogenação dos anéis externos das unidades binaftílicas do ligando previamente sintetizado. Uma das estratégias passa por a hidrogenação direta, recorrendo ao uso de Pd/C, dos anéis externos das unidades binaftílicas do ligando **2.4** com a concomitante desproteção do grupo éter benzílico. Esta estratégia sintética mostrou-se ineficaz na hidrogenação dos

anéis aromáticos do BINOL, tendo apenas desprotegido os grupos benzílicos dando então origem ao ligando **2.5** com rendimentos de 20%. Embora os rendimentos tenham sido inferiores aos obtidos na desproteção por BBr_3 este método de desproteção após a devida otimização pode ser uma excelente alternativa à desproteção por BBr_3 . A segunda estratégia sintética, passa por a hidrogenação dos anéis externos das unidades binaftílicas do BINOL recorrendo ao uso de Pd/C previamente a toda a síntese do ligando **2.5**. Esta estratégia não foi testada devido a limitações temporais.

Com o objetivo de sintetizar um novo catalisador multifuncional derivado do BINOL com simetria C_3 , essencialmente para a utilização na reação de cianossililação de aldeídos, delineou-se uma estratégia de síntese em tudo semelhante à desenvolvida para o ligando **2.5** apenas com a alteração da *ponte*. A *ponte* escolhida deverá conter na sua estrutura um grupo que possa funcionar como base de Lewis na reação de cianossililação orientando assim o ataque do grupo $-\text{CN}$ ao aldeído coordenado ao sistema catalítico. Efetuando a análise do espectro de compostos disponíveis foi considerado que a molécula *tri*-(2-hidroxi)etil amina seria a ideal para a síntese a efetuar, dado o facto de ser um triol de simetria C_3 com um átomo de azoto central. Devido à natureza desta *ponte*, a estratégia sintética previamente desenvolvida mostrou-se ineficaz dada a dificuldade de substituição dos grupos $-\text{OH}$ por bons grupos abandonantes devido a reações intramoleculares. Os estudos para a síntese deste ligando multifuncional foram então abandonados devido a dificuldades na síntese agravadas por limitação temporal.

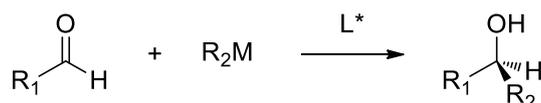
Em suma, a estratégia de síntese desenvolvida para o ligando **2.5** mostrou-se bastante eficiente, esta estratégia dá origem a uma nova classe de ligandos de simetria C_3 cuja estrutura pode ser manipulada durante a sua síntese.

O ligando sintetizado além de poder ser utilizado como ligando duro em catálise assimétrica, pode também servir de precursor para a síntese de monofosfitos.

3 Capítulo 3: Desenvolvimento de catalisadores quirais de titânio para funcionalização de aldeídos

3.1 Reação de Alquilação

A adição enantiosseletiva de etilzinco a aldeídos catalisados por complexos quirais de titânio permite obter álcoois secundários quirais. Esta reação permite aumentar o tamanho da cadeia carbonada e gerar um novo centro quiral. Os álcoois secundários quirais são produtos de elevada importância em síntese orgânica devido à sua potencial atividade biológica e à sua utilização como intermediário na síntese de outros compostos como, aminas, éteres e esteris.

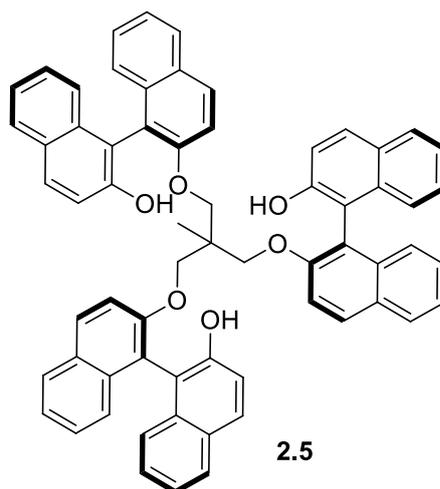


Esquema 3.1

O grande número de ligandos testados nesta reação ao longo das últimas décadas torna-a num teste clássico no desenvolvimento de novos ligandos para catálise enantiosseletiva, sendo portanto também uma das reações escolhidas neste trabalho para avaliação do ligando de simetria C_3 derivado do BINOL.

São vários os exemplos de reagentes de organozinco que podem ser usados, mas neste trabalho selecionou-se o dietilzinco, uma vez que é o mais estudado e mais utilizado neste tipo de reações e portanto muito útil na comparação de atividade e seletividade de diferentes sistemas catalíticos, previamente existentes na literatura.

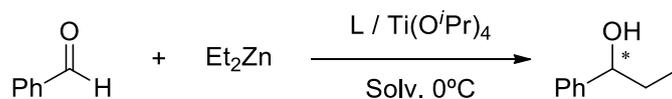
Como referido anteriormente os reagentes organometálicos de zinco não reagem diretamente com os aldeídos sendo necessário o uso de um catalisador capaz de os ativar. Neste trabalho o sistema catalítico utilizado é constituído pelo ligando derivado do BINOL **2.5** sempre na presença de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ que como discutido anteriormente funcionará como ácido de Lewis.



Numa análise geral da literatura sobre a utilização de ligandos na alquilação assimétrica de aldeídos, incidindo particularmente nos ligandos derivados do BINOL, observamos que o substrato mais utilizado para testar a reação é o benzaldeído tornando-o num substrato padrão para este tipo de reações. Foi também o benzaldeído o substrato selecionado neste trabalho para otimização das condições de reação.

Os estudos foram iniciados com a otimização das reações de etilação de aldeídos utilizando como ligando BINOL. Todas as reações são efetuadas em atmosfera inerte e o ligando utilizado é dissolvido em solvente apropriado e devidamente seco. Posteriormente adiciona-se o tetraisopropóxido de titânio dando origem a uma solução amarelada resultante da formação do complexo Ti/ **2.5**. Após 30 minutos em agitação a reação é colocada à temperatura de 0°C seguindo-se a adição da solução 1M de dietilzinco e finalmente do benzaldeído. A reação é então mantida à temperatura pretendida durante 5h seguindo-se a adição ao meio reacional duma solução 2M de HCl que provoca a destruição do complexo Ti/ **2.5** e do excesso de dietilzinco. Posteriormente, a fase orgânica é extraída com um solvente orgânico, seca sobre sulfato de sódio anidro retirando-se de seguida os voláteis a pressão reduzida. O sólido obtido é então dissolvido em *n*-hexano no qual ocorre a precipitação do ligando que é removido por filtração. A reação é então analisada por GC munido de coluna quiral.

Tabela 3.1



<i>Entrada</i>	<i>Eq. Ti</i>	<i>Ligando</i>	<i>Solvente</i>	<i>Temp.</i>	<i>Conversão. (%)</i>	<i>ee (%)</i>
1	8. eq	-	CH ₂ Cl ₂	0°C	20	0
2	8. eq	(<i>R</i>)-BINOL	CH ₂ Cl ₂	0°C	92	86
3	8. eq	2.5	CH ₂ Cl ₂	0°C	65	72
4	8. eq	2.5	Tolueno	0°C	48	62
5	8. eq	2.5	CH ₂ Cl ₂	-15°C	2	63
6	8. eq	2.5	CH ₂ Cl ₂	25°C	56	45
7	4. eq	2.5	CH ₂ Cl ₂	0°C	8	50
8	24. eq	2.5	CH ₂ Cl ₂	0°C	100	65
9	8. eq	2.5	CH ₂ Cl ₂ (0.5 ml)	0°C	67	83
10	8. eq	2.5	CH ₂ Cl ₂ (2 ml)	0°C	49	61

Com o objetivo de sistematizar o procedimento da reação e testar o sistema reacional reproduziu-se uma experiência já otimizada encontrada na literatura⁴⁵ para a utilização de (*R*)-BINOL e 8 equivalentes de Ti(O^{*i*}Pr)₄ em diclorometano (**Tabela 3.1, entrada 2**). A escolha de (*R*)-BINOL prende-se com o facto deste ser o composto de partida principal para a síntese do ligando **2.5** sendo também a sua fonte de quiralidade. Foi também efetuada nas mesmas condições de reação um ensaio apenas na presença do tetraisopropóxido de titânio na ausência de qualquer ligando (ensaio branco) (**Tabela 3.1, entrada 1**). Neste ensaio verifica-se que o Ti(O^{*i*}Pr)₄ é capaz de catalisar a reação só

por si dando origem a uma conversão de 20% e tal como seria de esperar um excesso enantiomérico de 0%. Na experiência onde se utilizou (*R*)-BINOL (**Tabela 3.1, entrada 2**) obteve-se uma conversão de 92% e 86% de *ee*, o que está de acordo com o referido na literatura.

A primeira reação de etilação de aldeídos utilizando o complexo Ti/ **2.5** foi efetuada utilizando as condições previamente otimizadas para a reação com (*R*)-BINOL. Nesta reação o diclorometano foi o solvente utilizado com uma razão de *Ti/ligando* =8 foi obtida uma conversão mais baixa relativamente ao (*R*)-BINOL (65%) e um *ee* de 72% (**Tabela 3.1, entrada 3**). Estes resultados, sem qualquer otimização, são promissores para novas aplicações deste ligando.

Com o objetivo de melhorar o desempenho deste novo sistema catalítico principalmente em termos de enantiosseletividade é fundamental otimizar alguns parâmetros, nomeadamente solvente, temperatura e razão *Ti/ligando*. Desta forma, foi efetuada uma reação nas mesmas condições da **entrada 3** da **Tabela 3.1** mas alterando o solvente de diclorometano para tolueno (**Tabela 3.1, entrada 4**). Contudo, esta alteração no solvente originou uma diminuição da atividade do ligando assim como, um decréscimo no excesso enantiomérico, em cerca de 10%, comparativamente á reação efetuada em diclorometano (**Tabela 3.1, entrada 3**). Esta observação está de acordo com o previamente descrito na literatura,¹⁴⁰ onde se observam alterações de atividade e de enantiosseletividade com a variação de solvente. Este fenómeno foi já observado por diferentes autores, sendo atribuída a diferença de atividade e seletividade à capacidade de solvatação/polarizabilidade/polaridade em torno do sistema catalítico. Decidiu-se assim, prosseguir os estudos com a utilização de diclorometano como solvente.

Em reações enantiossespecíficas o ajuste da temperatura de trabalho é também um parâmetro fundamental na otimização da seletividade processos. Também na reação de alquilação de aldeídos, catalisada por complexos de titânio, a variação da temperatura afeta significativamente a atividade e a enantiosseletividade dos sistemas catalíticos⁴⁵, e portanto prosseguiram-se os estudos com a otimização da temperatura de reação. Desta forma, efetuou-se a reação em condições iguais mas a -15°C (**Tabela 3.1, entrada 5**). Quando comparada com a reação efetuada nas mesmas condições, mas a uma temperatura de 0°C (**entrada 3 Tabela 3.1**) observa-se que a utilização de uma temperatura mais baixa (-15°C) induz uma, não só, redução significativa da atividade catalítica (2%) mas também uma diminuição do *ee* de aproximadamente 10%. Podemos então concluir que existem várias espécies ativas em solução e a espécie catalítica

responsável por dar origem a melhores valores de *ee* é mais ativa a uma temperatura de 0°C do que a temperaturas inferiores. Este fenómeno pode estar relacionado com a presença de diferentes espécies cataliticamente ativas em solução com diferentes capacidades enantiodiscriminatórias, sendo que a sua atividade relativa é fortemente dependente da temperatura de trabalho. Com o intuito de verificar a veracidade da velocidade relativa destas espécies, decidiu-se avaliar o efeito do aumento da temperatura de trabalho, mantendo então as mesmas condições de reação efetuou-se um ensaio a 25 °C (**Tabela 3.1, entrada 6**) onde se verifica uma diminuição da atividade e do *ee* para 45%.

A temperatura de 0°C é descrita em muitos trabalhos de alquilação de aldeídos catalisados por complexos de titânio de ligandos de BINOL e derivados como sendo a temperatura ideal para promover a reação de alquilação de aldeídos na presença de dietilzinco o que se verifica também neste trabalho levando a crer que a espécie com melhores características enantiodiscriminatórias é formada a esta temperatura ⁴⁵

Observámos que o titânio tetraisopropóxido é, capaz de catalisar a reação na ausência de qualquer ligando quiral (**Tabela 3.1, entrada 1**), torna-se pois importante efetuar o estudo do efeito da razão Ti/L na indução de assimetria, uma vez que existe uma grande probabilidade da existência de várias espécies ativas de Ti_x/L_x dependente em grande parte da quantidade de titânio existente em solução. Foram efetuados dois ensaios adicionais onde se variou apenas a quantidade de titânio de oito para quatro equivalentes e para vinte e quatro equivalentes, apresentando-se os resultados na **Tabela 3.1 (entrada 7 e entrada 8)** respetivamente. Na reação em que foram utilizados 4 equivalentes de titânio, (**Tabela 3.1, entrada 7**) observou-se uma diminuição da atividade de 65% para 8% e também do excesso enantiomérico obtido de 72% para 50% comparativamente à reação da **entrada 3 da Tabela 3.1**.

Analisando de forma macroscópica e intuitiva a **Figura 3.1**, onde são representados as hipotéticas espécies catalíticas presentes em solução, partimos do princípio que a espécie catalítica **1** será a espécie catalítica mais enantiosseletiva, tendo apenas um local possível para coordenação. Porém esta espécie catalítica poderá não ser a mais ativa. Ao efetuar alterações na razão **Ti/2.5** a espécie catalítica termodinamicamente mais estável pode variar, conseqüentemente são provocadas alterações na atividade e enantioseletividade do sistema catalítico. A diminuição da atividade e do excesso enantiomérico em que foram utilizados 4 equivalentes de titânio, (**Tabela 3.1, entrada 7**) pode ser explicada pela necessidade da presença de um excesso

de metal para que em solução o equilíbrio seja deslocado no sentido de formar uma espécie organometálica mais enantiosseletiva.^{89,92}

Quando a razão de Ti/**2.5** utilizada foi de 24 equivalentes verificou-se um aumento da atividade do sistema catalítico (**Tabela 3.1, entrada 8**) tendo-se obtido uma conversão completa ao fim das 5 horas de reação. Apesar da excelente conversão (100%) o *ee* (65%) diminuiu comparativamente à reação da **entrada 3** da **Tabela 3.1** onde são utilizados 8 equivalentes de titânio. Esta diminuição do *ee* pode ser explicada, em parte pela presença de tetraisopropóxido de titânio livre em solução que só por si, como verificado anteriormente (**Tabela 3.1, entrada 1**), é capaz de catalisar a adição de dietilzinco ao benzaldeído dando origem ao racemato prejudicando desta forma o valor de *ee* obtido. Por outro lado o aumento da razão Ti/**2.5** pode dar origem à formação das espécies catalíticas **2** e **3** (**Figura 3.1**) menos enantiosseletivas.

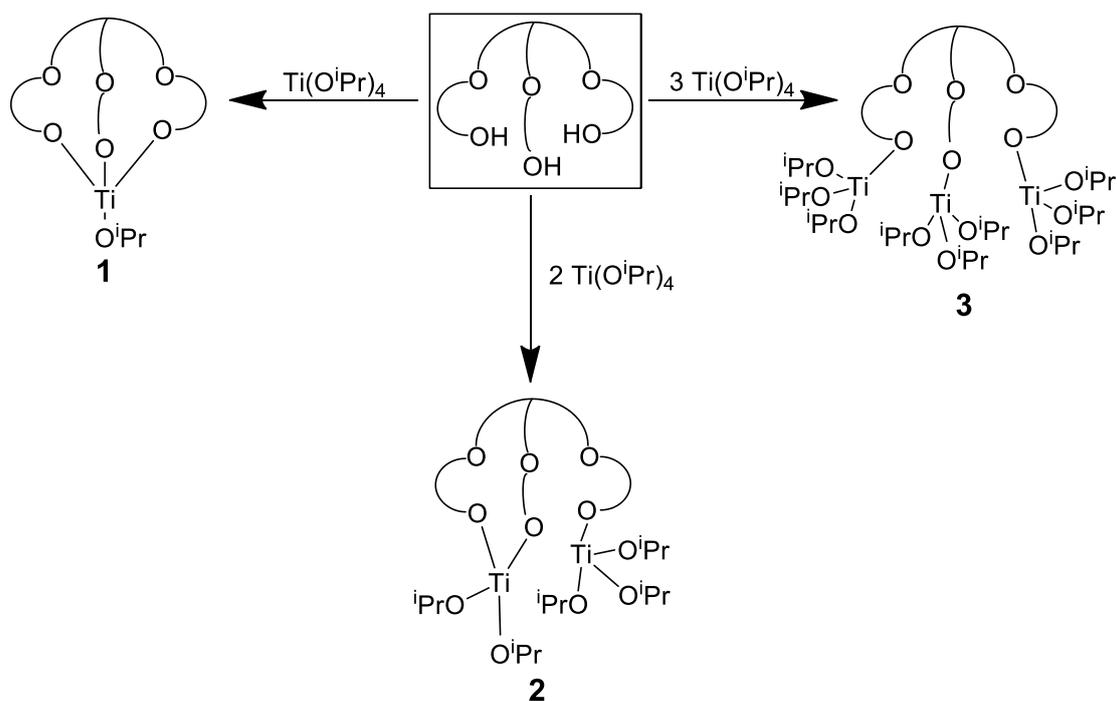


Figura 3.1- Hipotéticas espécies catalíticas formadas por o sistema catalítico Ti/**2.5**

Além da temperatura, do solvente e da razão de Ti/L é também pertinente analisar qual o efeito da concentração do sistema catalítico na atividade e enantiosseletividade do sistema catalítico. Até este ponto, em todas as reações efetuadas com o ligando **2.5**, apresentavam uma concentração de ligando de 2×10^{-5} M (volume de solvente 1 mL). Por forma a aumentar a concentração do sistema catalítico foi efetuada

uma reação com um volume de 0,5 mL de diclorometano aumentando a concentração do sistema para 4×10^{-5} M. Esta reação foi efetuada em diclorometano a uma temperatura de 0°C mantendo a razão Ti/L igual a 8 (**Tabela 3.1, entrada 9**). Nesta reação a atividade foi de 67% e houve uma melhoria do *ee* para 83% o sendo este o melhor valor obtido para este tipo de sistema catalítico. Uma vez mais, este fenómeno pode ser atribuído à presença de diversas espécies cataliticamente ativas em solução (**Figura 3.1**) e que a sua existência é fortemente dependente da concentração. Assim, com o intuito de verificar que este processo de equilíbrio é dinâmico, decidiu-se efetuar a mesma reação com uma concentração mais pequena (1×10^{-5} M) (**Tabela 3.1, entrada 10**). observando-se comparativamente à reação mais concentrada (**Tabela 3.1, entrada 9**), uma diminuição da conversão (49%) e uma diminuição do *ee* para um valor de 60%. Estes resultados permitem verificar uma clara influência da concentração na eficiência do sistema catalítico, analisando mais uma vez a **Figura 3.1** podemos dizer que um aumento de concentração leva à formação da espécie catalítica **1** mais enantiosseletiva sendo que o aumento da concentração leva ao conseqüente aumento dos valores de *ee*.

3.2 Cianosilação catalítica enantiosseletiva de aldeídos

Ciano-hidrinas opticamente ativas, são intermediários importantes em síntese orgânica que permitem a preparação de vários compostos quirais de valor acrescentado como como α -aminoácidos,^{101, 102,104,103,105,106,107,108} α -hidroxiácido,¹⁰⁹ α -hidroxialdeídos, α -hidroxiacetonas^{110,111} e β -aminoálcoois, estando estes compostos presentes num grande número de plantas, bactérias fungos e insetos.

Dos vários métodos de síntese existentes na literatura existentes a cianosilação catalítica enantiosseletiva é uma das vias mais recorrentes e investigada na síntese de ciano-hidrinas enantiomericamente puras. Embora existam na literatura excelentes resultados na síntese assimétrica de ciano-hidrinas recorrendo ao uso de enzimas, a flexibilidade dos processos enzimáticos, relativamente a diferentes substratos e a capacidade de *scale up* é limitada tornando este processo economicamente inviável para aplicação a nível industrial.

A preparação de ciano-hidrinas envolve a presença de uma fonte de cianeto sendo o TMSCN o composto utilizado neste tipo de reações, em grande parte por ser menos tóxico e facilmente manuseável comparativamente ao cianeto. Este composto embora tenha algumas desvantagens associadas é comumente utilizado na cianosililação de compostos de carbonilo dando origem a ciano-hidrinas protegidas com o grupo trimetilsilil (TMS). Esta proteção impede a racemização dos produtos da reação que ocorre com facilidade nas ciano-hidrinas desprotegidas.¹²⁰ Por esta razão, TMSCN foi então a fonte de cianeto utilizada nos estudos realizados e descritos neste trabalho.

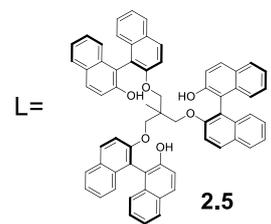
As condições reacionais da trimetilsililcianação de aldeídos são muito importantes para a obtenção de bons excessos enantioméricos. O solvente utilizado, o tipo de aldeído usado assim como o substrato e a percentagem de Titânio/ Ligando são fatores muito importantes para otimizar a atividade e enantiosseletividade desta reação.¹²⁰

Os estudos de cianosililação iniciaram-se coma avaliação dos ligando **2.5** na indução de quiralidade na reação de alquilação do benzaldeído e do nonanal, usando condições previamente otimizadas na literatura para o uso de (*R*)- BINOL. Nas reações de cianosililação de aldeídos, o ligando utilizado é dissolvido em diclorometano, previamente seco. Posteriormente adiciona-se a esta solução tetraisopropóxido de titânio [Ti(OⁱPr)₄] dando origem a uma solução amarelada resultante da formação do complexo *Ti/ligando*. Ao fim de 30 minutos, a solução foi colocada a 0°C, e o trimetilsililciano

(TMSCN) é adicionado permanecendo a reação em agitação por mais 30 minutos. Posteriormente, procede-se à adição do aldeído e a reação fica em agitação, a 0°C, durante 24 horas efetuando-se o controlo da reação por GC munido de coluna quiral. Durante este processo foram tomados os devidos cuidados para evitar a presença de água que inviabilizaria a reação devido à destruição dos reagentes organometálicos, como tal, os reagentes foram devidamente secos e a reação foi efetuada em atmosfera inerte.

Tabela 3.2

$$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} + \text{TMSCN} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}]{\text{L} / \text{Ti}(\text{PriO})_4} \text{R}-\overset{\text{OTMS}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CN}$$



L = **2.5**

<i>Entrada</i>	<i>Ligando</i>	<i>Eq. Ti</i>	<i>Aldeído</i>	<i>Tempo</i>	<i>Conv.</i>	<i>ee%</i>
1	--	1. eq	Nonanal	24h	100	0
2	R- BINOL	1.eq	Nonanal	18 h	87	60
3	2.5	1.eq	Nonanal	18h	72%	12%
				24h	98%	12%
4	2.5	1.eq	Benzaldeído	18h	3%	20%
				48h	6%	20%
5	2.5	2.eq	Benzaldeído	18h	100%	0%

Tal como efetuado nas reações de alquilação de aldeídos, reproduziu-se uma experiência já otimizada encontrada na literatura para a utilização de (*R*)- BINOL como ligando do Ti(O^{*i*}Pr)₄ na reação de cianosililação do nonanal com o objetivo de sistematizar o procedimento da reação e testar o sistema reacional (**Tabela 3.2, entrada 2**). Tal como referido anteriormente a escolha de (*R*)- BINOL prende-se com o facto deste ser o composto de partida principal para a síntese do ligando **2.5**, sendo também a

sua fonte de quiralidade. Mantendo as mesmas condições de reação descritas anteriormente foi efetuado um ensaio em branco (**Tabela 3.2, entrada 1**), apenas na presença do tetraisopropóxido de titânio e na ausência de qualquer ligando. Neste ensaio podemos verificar que o $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ catalisa a reação só por si dando origem a uma conversão de 100% após 24 horas e, tal como esperado, um excesso enantiomérico de 0%.

Utilizando as condições previamente otimizadas para a reação com (*R*)-BINOL como condições padrão, foram efetuadas duas reações de cianosililação do nonanal e do benzaldeído, utilizando o complexo **Ti/2.5** como catalisador apresentando-se os resultados na **Tabela 3.2 entradas 3 e 4** respetivamente. Na reação de cianosililação do nonanal (**Tabela 3.2 entrada 3**) observa-se uma conversão quase completa às 24 horas (98%) e um valor de excesso enantiomérico baixo (12%) comparativamente com o obtido na experiência usando $\text{Ti}/(\text{R})\text{-BINOL}$ como catalisador onde se obteve um *ee* de 60% (**Tabela 3.2, entrada 2**). Os estudos prosseguiram com a reação de cianosililação do benzaldeído (**Tabela 3.2 entrada 4**) e observou-se uma ligeira melhoria de *ee* (20%) relativamente à reação de utilização do nonanal como substrato, mas uma diminuição considerável da conversão para apenas 3% às 24 horas, e de 6% às 48 horas. Esta diminuição de conversão poderá ser interpretada pela dificuldade de aproximação do benzaldeído ao complexo **Ti/2.5** devido ao elevado impedimento estereoquímico do ligando. Esta dificuldade de aproximação é menor quando o substrato é o nonanal.

Com objetivo de otimizar a atividade e também a enantio discriminação do sistema catalítico foi efetuada uma reação nas mesmas condições das descritas anteriormente onde é alterada a razão **Ti/2.5** de 1 para 2 (**Tabela 3.2 entrada 5**). Nesta reação após 18 horas, obteve-se conversão completa, mas um valor de *ee* de 0%. Tal como referido anteriormente, o tetraisopropóxido de titânio tem a capacidade de catalisar a reação de cianosililação de aldeídos, obtendo 100% de conversão após 24 horas (**Tabela 3.2, entrada 1**). Assim, o valor de conversão e do *ee* do ensaio 5 da **Tabela 3.2** pode ser explicado pelo facto de ser o $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ livre a catalisar a reação, competindo diretamente com o complexo **Ti/L** formado (**Tabela 3.2 entrada 4**) que apresenta valores baixos de conversão após 24 horas de reação.

Como referido anteriormente no capítulo 1 deste trabalho, existem na literatura excelentes resultados de atividade e enantio discriminação obtidos por sistemas catalíticos derivados do BINOL para a reação de cianosililação, o que não se verificou na utilização do ligando **2.5**.

3.3 Conclusão

Após a síntese de um novo ligando no capítulo 2, no capítulo 3 deste trabalho foram efetuados estudos de avaliação de complexos de titânio deste ligando, em reações de etilação e de cianossililação de aldeídos.

Na reação de alquilação de aldeídos podemos obter álcoois secundários quirais, que tal como referido anteriormente, são compostos biologicamente ativos que são precursores no desenvolvimento de um elevado número de fármacos. Neste capítulo foi efetuado a otimização do sistema catalítico **Ti/2.5** para utilização na reação alquilação do benzaldeído com recurso a dietilzinco como agente alquilante, com o objetivo de otimizar a sua atividade e enantiosseletividade. A reação modelo foi efetuada com o complexo Ti/BINOL uma vez que o ligando **2.5** é composto por 3 unidades de BINOL. Na primeira reação foram obtidos *ee* de 72% e valores de conversão moderados (65%). Para melhorar os resultados efetuou-se o estudo do efeito do solvente na atividade e enantiosseletividade, e observou-se que a troca de solvente de diclorometano para tolueno reduziu tanto a atividade do sistema catalítico como o excesso enantiomérico, em cerca de 10%. Foi também avaliado o efeito da temperatura no funcionamento do sistema catalítico verificando-se que a temperatura ótima para um melhor funcionamento da espécie catalítica mais enantiodiscriminatória é a 0°C, piorando o *ee* para temperaturas superiores e inferiores. A variação da razão *Ti/ligando* foi outro dos parâmetros otimizados, e verifica-se que o sistema catalítico é mais enantiosseletivo para uma razão *Ti/ligando* de 8. Além do solvente, temperatura e da razão *Ti/ligando*, observou-se que a concentração do sistema catalítico desempenhou um papel importante na eficiência do sistema catalítico. Nesse sentido foram desenvolvidos estudos da concentração ideal do sistema catalítico podendo-se concluir que em condições de maior concentração o catalisador aumenta a sua enantio discriminação. O melhor valor de excesso enantiomérico obtido, foi de 83% em que a reação de alquilação mais concentrada foi efetuada em diclorometano à temperatura de 0°C com uma razão *Ti/ligando* de 8.

Os estudos de variação da temperatura, solvente e da razão *Ti/ligando* permitem concluir que podem existir em solução várias espécies cataliticamente ativas podendo cada unidade de ligando **2.5** estar ligado a uma, duas ou três moléculas de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.

Além do estudo do desempenho catalítico do complexo Ti/L na reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, foi também efetuado o estudo deste complexo na catálise de reações de cianosililação de aldeídos.

Seguindo a mesma metodologia utilizada anteriormente, iniciaram-se os estudos do sistema catalítico Ti/**2.5** com as condições previamente descritas na literatura para o sistema catalítico que usa o complexo Ti/BINOL. A reação de cianosililação foi efetuada para dois substratos diferentes, nonanal e benzaldeído. Os valores de excesso enantiomérico obtidos foram baixos para ambos os substratos mas melhores para a cianocililação do benzaldeído (20%). Saliente-se porém uma grande diferença na conversão em função do aldeído utilizado. A maior atividade observada na cianosililação do nonanal foi atribuída à melhor facilidade de aproximação do substrato quando este é o nonanal. Foi também efetuado um ensaio para a cianosililação do benzaldeído onde se aumentou a razão *Ti/ligando* de 1 para 2. Neste ensaio verificou-se um aumento de atividade do sistema catalítico, sendo a conversão de 100% após 24 horas e o *ee* desceu para 0%. Podemos então concluir que o sistema catalítico é menos ativo que o próprio tetra-isopropóxido de titânio, tal como podemos ver pelo branco da reação.

Em geral o ligando sintetizado não mostra ter potencial para utilização em reações de cianosililação embora não tenham sido otimizados parâmetros como solvente, temperatura e concentração. Pelo contrário, o sistema catalítico Ti/**2.5**, otimizado para a reação de alquilação apresenta elevados valores de excesso enantiomérico e de conversão. Dado o sucesso do sistema catalítico nas reações de alquilação, é pertinente alargar a sua utilização a outros substratos.

4 Capítulo 4: Experimental

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

4.1 Instrumentação

4.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos através de um espectrómetro *Bruker Avance III 400 MHz* do departamento de Química de Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade de Coimbra. Os desvios químicos estão expressos em (*ppm*) relativamente a um padrão interno de tetrametilsilano ($\delta=0.00$ *ppm*). Os produtos analisados foram dissolvidos e analisados em clorofórmio deuterado (CDCl_3).

4.1.2 Espectrometria de massa

Os espectros de massa de alta resolução foram adquiridos num espectrómetro *Bruker Daltonics flexAnalysis Spectrometer* pertencente à *Unidade de Masas e Proteómica* da Universidade de Santiago de Compostela, Espanha.

4.1.3 Cromatografia gasosa

Os cromatogramas foram obtidos através de um cromatografo *HP-Agilent 6890* do departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade de Coimbra equipado com um detetor de ionização em chama (FID) e uma coluna capilar Supelco β -Dex120 com 30 metros de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno. A interface com o aparelho é efetuada através de um computador que é também utilizado no tratamento dos cromatogramas.

Determinação da conversão e enantioselectividade das reacções de cianosilação

A determinação das percentagens de conversão e enantioselectividade das reacções foi realizada através da análise das áreas dos picos observados nos cromatogramas através das seguintes fórmulas:

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

$$\text{excesso enantiomérico}(\%) = \frac{|\text{Área de [R]} - \text{Área de [(S)}]|}{\text{Área de [R]} + \text{Área de [(S)}} \times 100\%$$

4.1.4 Cromatografia de camada fina (TLC)

O controlo das reacções quando necessário, foi efectuado por cromatografia de camada fina (TLC) utilizando placas de sílica 60 (*Merk*) de espessura 0,20 mm com indicador de fluorescência UV₂₅₄. O eluente utilizado varia consoante a reacção. Quando necessário foi usada uma solução de permanganato de potássio que oxida os compostos de forma não específica. No local onde estes se encontram o permanganato fica reduzido e descora, permitindo assim a identificação dos compostos em análise.

4.1.5 Cromatografia em coluna

Algumas das reacções foram purificadas por cromatografia de adsorção em coluna, usando gel de sílica 60 (Merck) como fase estacionária e o eluente apropriado, tal como apresentado posteriormente.

4.2 Reagentes e solventes

Os reagentes utilizados foram adquiridos à *Sigma-Aldrich* e os solventes foram fornecidos pela empresa José M. G. da Silva. Todos os solventes usados no decorrer deste trabalho foram secos e purificados segundo métodos descrito na literatura¹⁴¹.

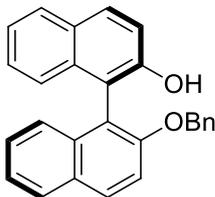
4.3 Procedimentos experimentais

4.3.1 Síntese de Ligandos derivados de BINOL

Monoprotecção do BINOL

O produto foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito na literatura, com pequenas alterações.^{57,131,142} A um balão de fundo redondo, contendo uma solução de (*R*)-BINOL (5g, 1.75×10^{-2} mol), trifetilfosfina (4.59g, 1.75×10^{-2} mol) e álcool pretendido (20 mmol) em THF seco (200 mL, 0°C), adicionou-se lentamente uma solução de dietilazodicarboxilato (DEAD) (7.7 mL, 40 % em tolueno, 1.75×10^{-2} mol). A reação foi deixada em agitação sob atmosfera de N₂, à temperatura ambiente durante 42 h. Após evaporação do solvente, a mistura reacional foi redissolvida em diclorometano, sendo lavada sequencialmente com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. As fases orgânicas reunidas foram secas com sulfato de sódio anidro e os voláteis retirados a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica, em sílica gel, utilizando como eluente diclorometano:*n*-hexano (1:1). As fracções desejadas foram reunidas e os voláteis evaporados a pressão reduzida. As caracterizações dos derivados mono [(*R*)-1] e diprotetidos [(*R*)-2] apresentam-se em seguida:

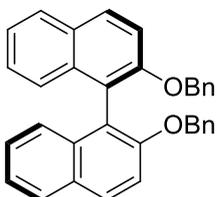
(R)-2'-benziloxi-1,1'-binaftalen-2-ol (2.1)



η =85% (5,40g); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 7.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, ArH), 7.39 – 7.13 (m, 10H, ArH), 7.06 (dd, $J = 15.6, 5.7$ Hz, 2H, ArH), 5.14 – 5.03 (m, 2H, OCH_2), 4.93 (s, 1H, troca c/ D_2O , OH) ppm. Os dados espectroscópicos

estão de acordo com o previamente reportado na literatura.^{57, 131,142}

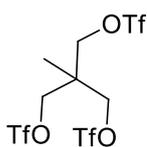
(R)-2,2'-dienziloxi-1,1'-binaftalen-2-ol (2.2)



4%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.35 – 7.30 (m, 2H, ArH), 7.26 – 7.18 (m, 4H, ArH), 7.17 – 7.05 (m, 6H, ArH), 6.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H, ArH), 5.03 (s, 4H, OCH_2). Os dados

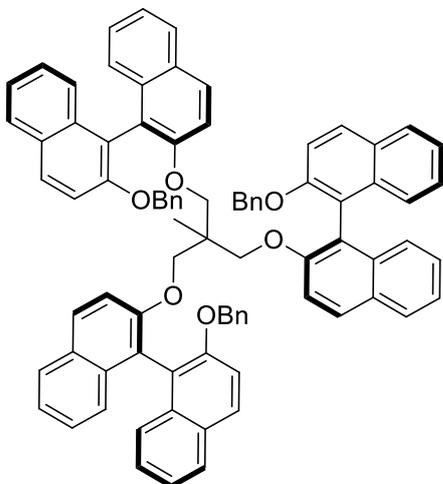
espectroscópicos estão de acordo com o previamente reportado na literatura.^{57, 131,142}

2-metil-2-((trifluorometilsulfonilo)metil)propane-1,3-diil-bis(trifluorometanosulfonato) (2.3)



Num balão de fundo redondo contendo uma solução de 2-(hidroximetil)-2-metilpropane-1,3-diol (0.5g, 4.2×10^{-3} mol) em diclorometano seco (15 mL) adicionou-se, sequencialmente, a 0°C 5 mL, de piridina seca e anidrido triflico (3.5 mL, 2.0×10^{-2} mol). A reação foi deixada sob atmosfera de azoto durante a noite à temperatura ambiente. Evaporou-se e após coluna cromatográfica de sílica gel em atmosfera inerte, utilizando como eluente diclorometano, foi possível isolar o produto pretendido com um rendimento de 50% (0,98g) apresentando: $^1\text{H RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ =3.40 (s, 6H, CH_2), 0.95 (s, 3H, CH_3).

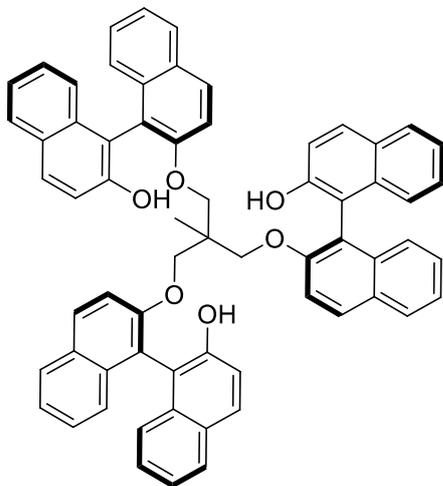
(1*R*)-2'-Benziloxi-1,1'-binaftalen-2-iloxi)metil)-(1*R*)-bis(2'-benziloxi-1,1'-binaftalen-2-iloxi))-2-metilpropano (2.4)



A uma suspensão de hidreto de sódio (160 mg, 60%, 4 mmol) em DMF anidro (10 mL) adicionou-se, a 0°C e durante 30 minutos, uma solução de [(*R*)-**1**] (2.7 mmol) em DMF anidro (5 mL). Mantendo a mesma temperatura de trabalho, adicionou-se de seguida uma solução de [**3**] (0.8 mmol, 37mg) em DMF anidro, durante 1 hora. Após conclusão da adição, a mistura reaccional foi deixada sob atmosfera inerte durante 4 horas a 70°C. A reação foi monitorizada por TLC. Após

arrefecimento, foi adicionada água lentamente a 0°C. O produto da reação foi extraído com diclorometano. A fase orgânica foi lavada sequencialmente com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Após secagem com sulfato de sódio anidro, os voláteis foram retirados a pressão reduzida. Os produtos da reação foram separados utilizando uma coluna cromatográfica (sílica gel, diclorometano:*n*-hexano, (2:1). As fracções semelhantes foram reunidas, após eliminação dos voláteis a pressão reduzida, foi possível obter o éter pretendido com um rendimento de 65%, apresentando: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 7.78-7.66 (m, 12H, ArH), 7.21-7.9 (m, 30H, ArH), 6.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, ArH), 6.23 (d, *J* = 8.8Hz, 3H, ArH), 4.64 (m, 6H, PhCH₂), 2.76 (dd, *J* = 45.6, 8.8 Hz, CH₂).

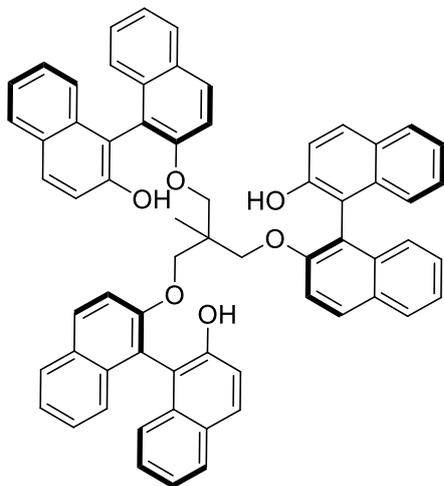
**(1*R*)-(2-(1,1'-binaftalen-2-ol)metil)-(1*R*)-bis(1,1'-binaftalen-2-ol))-2-metil-propano
(2.5)**



A uma solução de **(2.4)** (6mL, 0.37 mmol), em diclorometano anidro a -78°C (banho acetona, N_2 líquido), adicionou-se de uma só vez, uma solução de BBr_3 (1M em CH_2Cl_2 , 1.2 mL). A reação foi mantida em atmosfera inerte a baixa temperatura durante 2 horas. Adicionou-se à mistura reaccional éter etílico e água. Extraíu-se a mistura com diclorometano, lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa de HCl (2M). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e

evaporaram-se os voláteis a pressão reduzida. Purificou-se o produto da reação por coluna cromatográfica (sílica gel, diclorometano). Reuniram-se as fracções desejadas, e após remoção do solvente a pressão reduzida obteve-se o produto pretendido com um rendimento de 50%, apresentando: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 – 7.72 (m, 12H, ArH), 7.43 – 7.08 (m, 14H, ArH), 7.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, ArH), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H, ArH), 6.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H, ArH), 4.72 (sl, 3H, OH, troca c/ D_2O), 2.97 (dd, $J = 18.7, 8.5$ Hz, 6H, CH_2), 2.17 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101MHz, CDCl_3): $\delta = 154.66, 151.14, 151.09, 151.02, 133.68, 133.64, 130.79, 130.69, 129.54, 129.50, 129.42, 129.32, 129.24, 128.90, 128.30, 128.15, 128.04, 127.94, 127.89, 127.13, 127.09, 126.26, 126.21, 124.75, 124.69, 124.65, 124.06, 123.98, 123.13, 117.33, 117.23, 115.11, 115.07, 115.00, 114.90, 114.45, 114.32, 70.58, 70.32, 69.98, 40.01, 16.14$ $m/z = 947.3315$ (M^+Na), calculado= $\text{C}_{65}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Na}^+$ 947.3343

**(1*R*)-(2-(1,1'-binaftalen-2-ol)metil)-(1*R*)-bis(1,1'-binaftalen-2-ol))-2-metil-propano
(2.5) via hidrogenação**



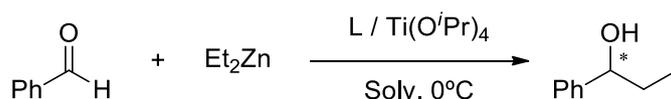
A uma solução de (2.4) (1.88 mmol) em $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (3:1), na presença de Pd/C 5%, manteve-se a uma pressão de 35 bar de H_2 e a uma temperatura de 35°C , durante 72 horas. Filtrou-se a mistura reacional sobre celite, redissolveu-se e lavou-se o resíduo com metanol. Purificou-se o resíduo por coluna cromatografia em sílica gel, utilizando como eluente n-hexano/diclorometano (1:2). Reuniram-se e evaporaram-se as frações desejadas, obtendo-se com um rendimento de 20% o composto 2.5

Procedimento geral para a síntese de tritosilalcanos

A uma solução de hidróxido de sódio (1.1g, 2.65×10^{-2} mol) em água (5 mL), o triól desejado foi adicionado (7.5×10^{-3} mol) em THF (5 mL), a 0°C . Adicionou-se lentamente uma solução cloreto de *p*-toluenosulfóxido (3.15g, 6.65×10^{-1} mol) em THF (7.5 mL). Após agitação durante 2 horas, a 0°C , verteu-se a mistura reacional sobre uma solução de 10% de ácido clorídrico, a 0°C . O precipitado formado foi filtrado e lavado sequencialmente com água e hidrogenocarbonato de sódio. O sólido branco é então recristalizado em acetato de etilo/metanol.

4.3.2 Alquilação de aldeídos

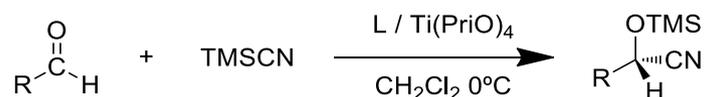
A uma solução de ligando (0.05 mmol) em 2 mL de solvente seco, em atmosfera de azoto, adicionou-se tetraisopropóxido de titânio (121 mL, 0.4 mmol). A mistura reacional torna-se de imediato amarela/laranja. Deixou-se a 0°C sob agitação durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução de dietilzinco (0.75 mL, 1.0 M em hexano, 0.75 mmol) e deixou-se sob agitação. Após 15 minutos à mesma temperatura adicionou-se o aldeído desejado (0.25 mmol). A mistura reacional foi deixada à temperatura apropriada durante 5 horas. Após esse período de tempo, adicionou-se uma solução de HCl (2 M) e a fase orgânica foi extraída com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e retiraram-se os voláteis a pressão reduzida. Dissolveu-se o sólido em *n*-hexano, observando-se a precipitação do ligando. Filtrou-se a amostra e injetou-se no cromatografo de gases munido de coluna quiral.



O programa de separação do GC utilizado na determinação da conversão da reação de alquilação do benzaldeído foi o seguinte: temperatura de 125°C constante durante 25 minutos seguido de aumento progressivo de 10°C por minuto até atingir a temperatura de 200°C, a temperatura é de novo mantida constante durante 10 minutos. A temperatura usada para o injetor foi de 240°C e a temperatura do detetor de 220°C. A fase móvel utilizada é composta por gás de hélio com um fluxo de 0,6 mL por minuto. Os tempos de retenção são 7,05 minutos para o benzaldeído e 20,734 e 21,304 minutos para os enantiómeros do 1-fenil-1-propanol.

4.3.3 Cianosililação de Aldeídos

Num Schelenk, adicionou-se a 5 mL de CH_2Cl_2 , o $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.0625 mmol, 0.02 mL) e o ligando (**2.5**) 0.0625 mmol, 57.81 mg), à exceção do caso em que a reação foi realizada sem ligando (branco). A reação permaneceu em agitação, sob atmosfera de azoto e à temperatura ambiente, durante 30 minutos. A esta solução foi adicionado, a 0°C , o trimetilsililciano (12.5 mmol, 1.6 mL) e a mistura permaneceu sob agitação, a esta temperatura, durante mais 30 minutos. Seguidamente adicionou-se o aldeído pretendido (6.25 mmol) e a reação ficou sob atmosfera de azoto, a 0°C durante 20 horas. Posteriormente o produto da reação foi colocado em agitação durante 2 horas à temperatura ambiente na presença de HCl 1M. A conversão obtida foi determinada por cromatografia gasosa previamente à hidrólise



O programa de separação do GC utilizado na determinação da conversão e excesso enantiomérico da reação de cianosililação do nonanal foi o seguinte: temperatura de 120°C constante durante 54 minutos seguido de aumento progressivo de 10°C por minuto até atingir a temperatura de 200°C , a temperatura é de novo mantida constante durante 10 minutos. A temperatura usada para o injetor foi de 240°C e a temperatura do detetor de 220°C . A fase móvel utilizada é composta por hélio com um fluxo de 1 mL por minuto. Os tempos de retenção são 7,374 minutos para o nonanal e 50,5 e 51,0 minutos para os enantiómeros do 2-((trimetilsilil)oxi)decanonitrilo

O programa de separação do GC utilizado na determinação da conversão e excesso enantiomérico da reação de cianosililação do benzaldeído foi o seguinte: temperatura de 110°C constante durante 40 minutos seguido de aumento progressivo de 5°C por minuto até atingir a temperatura de 150°C mantida por 1 minuto, aumentando de seguida 10°C por minuto até aos 200°C mantendo-se esta temperatura por 10 minutos, a temperatura é de novo mantida constante durante 10 minutos. A temperatura usada para o injetor foi de 250°C e a temperatura do detetor de 230°C . A fase móvel utilizada é composta por hélio com um fluxo de 1,2 mL por minuto. Os tempos de retenção são 6,093 minutos para o benzaldeído e 45,45 e 43,721 minutos para os enantiómeros do 2-fenil-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo.

5 Capítulo 5: Bibliografía

- 1 Dimitrov, V. Kamenova M.N., *J. Univ. Chem. Technol. Metallurgy*, **2009**, *44*, 4
- 2 Colins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, M., *J. Chirality in Industry – The commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1992**.
- 3 Cushny, A. R., *J. Physiol.* **1904**, *30*, 193.
- 4 Jacobsen, E. N.; Pfaltz A.; Yamamoto H.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, New York, **1999**.
- 5 Lin, G.Q., Li, Y. M. Chan A. S. C., *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2001**.
- 6 Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature* **2006**, *441*, 861.
- 7 Szymiest, J. L.; Bagutski, V.; French, R. M.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2008**, *456*, 778.
- 8 Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986.
- 9 Zhong, C.; Shi, X.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *16*, 2999.
- 10 Brunel, J. M.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.
- 11 Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801.
- 12 Kocovský, P.; Vyskocil, S.; Smrcina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213.
- 13 Bao, H.; Wang, J.; Li, H.; Wang, Z.; You, T.; Ding, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *35*, 6722.
- 14 Akimoto, H.; Yamada, S.; *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5999.
- 15 Meca, L.; Reha, D.; Havlas, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5677.
- 16 von Richter, V. *Chem. Ber.* **1873**, *6*, 1252.
- 17 Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007.
- 18 Pummerer, R.; Prell, E.; Rieche, A. *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 2159.
- 19 Rasmussen, M. O.; Axelsson, O.; Tanner, D. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4027.
- 20 Feringa, B.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2547.
- 21 Yamamoto, K.; Fukishima, H.; Okamoto, Y.; Hatada, K.; Nakazaki, M. *J. Chem. Soc.* **1984**, 1111.
- 22 Mastroilli, P.; Muscio, F.; Suranna, G. P.; Nobile, C. F.; Latronico, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *165*, 81.

- 23 Matsushita, M.; Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6632.
- 24 Kazlauskas, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4953.
- 25 Kazlauskas, R. J. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 60.
- 26 Wu, S. H.; Zhang, L.-Q.; Chen, C.S.; Girdaukas, G.; Sih, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4323.
- 27 Miyano, S.; Kawahara, K.; Inoue, Y.; Hashimoto, H. *Chem. Lett.* **1987**, 355.
- 28 Jacques, J.; Fouquey, C. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 1.
- 29 Tamai, Y.; Heung-Cho, P.; Izuka, K.; Okamura, A.; Miyano, S. *Synthesis* **1990**, 222.
- 30 Wang, M.; Liu, S. Z.; Liu, J.; Hu, B. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7364.
- 31 Brunel, J.M.; Buono, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7313.
- 32 Wang, Y.; Sun, J.; Ding, K., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4447.
- 33 Hyun, M. H.; Boo, C. J.; Choi, H. J.; Kim, Y. K.; Kang, B. S.; Ha, H. J.; Choi, M. K.; Tan G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1769.
- 34 Pirkle, W. H.; Selness, S. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3252.
- 35 Landek, G.; Vinkovic, M.; Kontrec, D.; Vinkovic V. *Chromatographia*, **2006**, *64*, 469.
- 36 Feriga, B.; Wynberg, H. *Bioorg. Chem.* **1978**, *7*, 397.
- 37 Smrcina, M.; Vyskocil, S.; Polívková, J.; Poláková, J.; Sejbál, J.; Hanus, V.; Polásek, M. Verrier, H.; Kocovský, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 537.
- 38 Smrcina, M. Poláková, J.; Vyskocil, S.; Kocovský, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534.
- 39 Li, X.; Hewgley, J. B.; Mulrooney, C. A.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500.
- 40 Caselli, A.; Giovenzana, G. B.; Palmisano, G.; Sisti, M.; Pilati, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1451.
- 41 Osa, T.; Kashiwagi, Y.; Yanagisawa, Y.; Bobbitt, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2535.
- 42 Hamada, T.; Ishida, H.; Usui, S.; Watanabe, Y.; Tsumura, K.; Ohkubo, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 909.
- 43 Hamada, T.; Ishida, H.; Usui, S.; Tsumura, K.; Ohkubo, K. *J. Mol. Catal.* **1994**, *88*, 1.
- 44 Yudin, A. K.; Martyn, L. J. P.; Pandiaraju, S.; Zheng, J.; Lough, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 41.

- 45 Pu, L.; Yu, H.B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
- 46 Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155.
- 47 Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405.
- 48 Whiteshell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.
- 49 Moberg, C. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1998**, *37*, 248.
- 50 Handy, S.T. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 363.
- 51 Nelson, D.; Cox, M. M. L., *Lehninger Principles of Biochemistry* W. H. Freeman and Company, New York, **2008**
- 52 Baker, M. J.; Pringle, P. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 314.
- 53 Kaufmann, D.; Boese, R. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 568.
- 54 Reetz, M.T.; Guo, H.; Ma, J.A.; Goddard, R.; Mynott, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4136.
- 55 Takaya, H.; Ohta, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.I.; Kasahara, I.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596.
- 56 Shimizu, H.; Shimada, Y.; Tomita, A.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 849.
- 57 Carrilho, R.M.B.; Abreu, A.R.; Petöcz, G.; Bayón, J.C.; Moreno, M.J.S.M.; Kollár, L.; Pereira, M.M. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 844.
- 58 Carrilho, R. M. B.; Neves, A. C. B.; Lourenço, M. A. O.; Abreu, A. R.; Rosado, M. T. S.; Abreu, P. E.; Eusébio, M. E. S.; Kollár, L.; Bayón, J. C.; Pereira, M. M., *J. Cálculos de Estrutura Eletrónica de Fosfitos Quirais e seus Complexos Metálicos. Avaliação na Reação de Hidrogenação Catalítica*, Dissertação de Mestrado, Departamento de Química da Universidade de Coimbra, Portugal (**2011**).
- 60 Pereira, M.M. Calvete, M. J. F., Carrilho, R.M.B.; Abreu, A.R. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 6990.
- 61 Collins, A. N.; Sheldrake, G. N. M.; Crosby, J. *Chirality in Industry II – The commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1997**.
- 62 Seto, K.; Shimojitosho, H.; Imazaki, H.; Matsubara, H.; Takahashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1020.
- 63 Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
- 64 Mukayama, T.; Soai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1978**, 219.
- 65 Soai, K.; Mukayama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 491.

- 66 Mazaleyrat, J.; Cram, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4585.
- 67 Eleveld, M. B.; Hogeveen, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5187
- 68 Seebach, D.; Beck, A. K.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3673
- 69 Reetz, M. T.; Kukenhohner, T.; Weinig, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5711
- 70 Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1597.
- 71 Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126.
- 72 Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739.
- 73 Serra, M. E. S. *Enantioselective Alkylation of Aldehydes with Organozinc Reagents in Catalysis from Theory to Application – An integrated Course*, Figueiredo, J. L.; Pereira, M. M.; Faria, J., Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra, **2008**.
- 74 Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1994**
- 75 Mori, M.; Nakai, T., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6233.
- 76 Zhang, F.-Y.; Yip, C.-W.; Cao, R.; Chan, A. S. C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 585.
- 77 Zhang, F.-Y.; Chan, A. S. C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3651.
- 78 Shen, X.; Guo, H.; Ding, K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4321.
- 79 Kodama, H.; Ito, J.; Hori, K.; Ohta, T.; Furukawa, I. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 6.
- 80 Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1364.
- 81 Ding, K.; Ishii, A.; Mikami, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl* **1999**, *38*, 497.
- 82 Kitajama, H.; Ito, K.; Katsuki, T., *Chem. Lett.*, **1996**, 343.
- 83 Liu, B., Jiang, F.-Y.; Song, H.-B.; Li, J.-S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2149.
- 84 Harada, T., Kanda, K., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3817.
- 85 Harada, T.; Ukon, T., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2499.
- 86 Zhang, Z.-G.; Dong, Z.-B.; Li, J.-S., *Chirality* **2010**, *22*, 820.
- 87 Harada, T.; Hiraoka, Y.; Kusukawa, T.; Marutani, Y.; Matsui, S.; Nakatsugawa, M.; Kanda, K., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 5059.
- 88 Harada, T.; Kanda, K.; Hiraoka, Y.; Marutani, Y.; Nakatsugawa, M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3879.

- 89 Abreu, A. C. R. *Síntese de hidroxietéres quirais e de alguns derivados de fósforo - Novos Catalisadores para a alquilação assimétrica de aldeídos e carbonilação de olefinas*, Dissertação de doutoramento, Universidade de Coimbra, **2010**.
- 90 Bai, X-L.; Kang, C.-Q.; Liu, X.-D.; Gao, L.-X., *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 727.
- 91 Abreu, A.R.; Pereira, M.M.; Bayón, J.C.; *Tetrahedron* **2010**, *66*,743.
- 92 Abreu, A.R.; Lourenço, M.; Peral, D.; Rosado, M. T. S.; Eusébio, M. E.S.; Palacios, Ò.; Bayón, J. C.; Pereira M. M.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *325*, 91.
- 93 Fan, Q.-H.; Liu, G.-H.; Deng, G.-J.; Chen, X.-M.; Chan, A. S. C., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 9047.
- 94 Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Okumura, K.; Ohgo, Y.; Curran D. P., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3963.
- 95 Tian, Y.; Yang, Q. C.; Mak, T. C. W.; Chan, K. S., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3951
- 96 Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Zheng, X.-F.; Anderson, J.; Pu, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4313.
- 97 Fleming, F.F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*,597.
- 98 Peterson, C.J.; Tsao, R.; Coats, J.R. *J. Pest. Sci.* **2000**, *56*, 615.
- 99 Park, D.S.; Coats, J.R. *J. Pest. Sci.* **2005**, *30*, 99.
- 100 Poulton, J.E. *Plant Physiol.* **1990**, *94*, 401.
- 101 North, M. *Synlett* **1993**, 807.
- 102 Gregory, R.J.H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649.
- 103 Brunel, J.M.; Holmes I.P. *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 2752.
- 104 North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147.
- 105 Schmidt, M.; Herve, S.; Klempier, N.; Griengl, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7833.
- 106 Mori, A.; Nitta, H.; Kudo, M.; Inous, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4333.
- 107 Schmid, A.; Dordick, J.S.; Hauer, B.; Kiener, A.; Wubbolts, M.; Witholt, B. *Nature* **2001**, *40*, 9258.
- 108 Hirohara, H.; Nishizawa, M.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 1.
- 109 Schwindt, M.A.; Belmont, .D.T.; Carlson, M.; Franklin, L.C.; Hendrickson, V.S.; Karrick, G.L. Poe, R.W.; Sobieray, D.M.; Van de Vusse, J. *J. Org.Chem.* **1996**, *61*, 9564.
- 110 Pirrung, M.C.; Shuey, S.W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890.

- 111 Ohta, S.; Yamashita, M.; Arita, K.; Kajiura, T.; Kawasaki, I.; Noda, K.; Izumi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1294.
- 112 Lu, Y.; Miet, C.; Kunesch, N.; Poisson, J.E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 893.
- 113 Brown, R.F.C.; Donohue, A.C.; Jackson, W.R.; McCarthy T.D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3739.
- 114 Zhao, X.; Wan, X.; *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, *27*, 513.
- 115 Jackson, W.R.; Jacobs, H.A.; Matthews, B.R.; Jayatilake, G.S.; Watson, K.G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1447.
- 116 Tellitu, I.; Badía, D.; Domínguez, E.; García, F.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1567.
- 117 Effenberger, F.; Eichhorn, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 469.
- 118 Gaucher, A.; Ollivier, J.; Salaun, J.; *Synlett* **1991**, 151.
- 119 Reetz, M.T.; Kunisch, F.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4721.
- 120 Khan, N.H.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Agrawal, S.; Jasra, R. V. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 593.
- 121 Nitta, H.; Yu, D.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7969.
- 122 Reetz, M.T.; Kyung, S. H.; Bolm, C.; Zierke, T. *Chem. Ind.* **1986**, 824.
- 123 Mori, M.; Imma, H.; Nakai, T.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6229.
- 124 Zhou, X.G.; Huang, J.S.; Ko, P.H.; Cheung, K.K.; Che, C.M. *J. Chem.Soc. Dalton Trans.* **1999**, 3303.
- 125 Li, Z.B.; Rajaram, A.R.; Becharin, N.; Qin, Y.C.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2223.
- 126 Belokon, Y.N.; Chusov, D.; Borkin, D.A.; Yashkina, L.V.; Dmitriev, A.V.; Katayev, D.; North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2328.
- 127 Hamashima, Y. Sawada, D. Kanai, M. Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2641-2642.
- 128 Casas, J.; Najera, C.; Sansano, J.M.; Saa, J.M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2589.
- 129 Qin, Y.C.; Liu, L.; Pu L., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2381.
- 130 Liu, Y.; Liu, X.; Xin, J.; Feng, X.; *Synlett* **2006**, *7*, 1085.
- 131 Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T., *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935.
- 132 Swamy K. C. K.; Kumar N. N. B.; Balaraman E.; Kumar K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551.

- 133 Corey, E. J.; Hua, *Duy H.*; Seitz, Steven P., *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 3.
- 134 Korostylev, A.; Tararov, V. I.; Fischer, C.; Monsees, A.;Borner, A. J. *Org. Chem.* 2004, 69, 3220;
- 135 Sigimura,T.; Yamada, H.; *Inoue, S.*; *Tai, A. Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 649.
- 136 Johnstoner, R. A. W.; Wilby A. H. *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129.
- 137 Greçger, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5247.
- 138 Rowlands; G.J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1865.
- 139 Shibasaki, M. Yoshikawa, N., *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187.
- 140 Yang; X. W.; Sheng, J. H.; Da, C. S.; Wang, H. S.; Su, W.;Wan, R.; Chan, A. S. C., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 295.
- 141 H. D. Burrows, M. M. Pereira, *Química: Síntese e Estrutura- Uma abordagem prática*, Escolar Editora, **2006**.
- 142 Takahashi, M.; Ogasawara, K., *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, 8, 3125.