



Síntese e Aplicação de Novos Organocatalisadores de Alcalóides de *Cinchona* em Catálise Assimétrica

Pedro Miguel Cambeiro Barrulas

Tese apresentada à Universidade de Évora
para obtenção do Grau de Doutor em Química

ORIENTADOR: Professor Doutor Anthony Burke

CO-ORIENTADOR: Professor Doutor Maurizio Benaglia

ÉVORA, Janeiro 2014





Síntese e Aplicação de Novos Organocatalisadores de Alcalóides de *Cinchona* em Catálise Assimétrica

Pedro Miguel Cambeiro Barrulas

Tese apresentada à Universidade de Évora
para obtenção do Grau de Doutor em Química

ORIENTADOR: Professor Doutor Anthony Burke
CO-ORIENTADOR: Professor Doutor Maurizio Benaglia

ÉVORA, Janeiro 2014

Este projeto de doutoramento recebeu financiamento da Fundação para a Ciência e Tecnologia (Ref. SFRH/BD/61913/2009) no âmbito do Programa Operacional Potencial Humano do Quadro de Referência Estratégico Nacional 2007-2013 (POPH-QREN), comparticipado pelo Fundo Social Europeu e por Fundos Nacionais do Ministério da Educação e Ciência



Agradecimentos

Qualquer conquista vem acompanhada de um longo caminho, muitas vezes íngreme. Essas dificuldades inerentes a qualquer percurso requerem esforço, perseverança, dedicação e um gosto imenso pela conquista que nos faz mover. A conquista pelo conhecimento na realização de um projeto de doutoramento não foge à regra e, nos últimos quatro anos, muitos foram os obstáculos com que me deparei durante todo este percurso. Como em qualquer conquista, o papel dos aliados que comigo estiveram do início ao fim foi, sem margem de dúvida, fundamental. Todos os passos dados neste longo percurso, todo o conhecimento e crescimento profissional adquiridos e, acima de tudo, o crescimento humano, a todos eles o devo. Este projeto nunca teria sido possível de realizar sem a ajuda de várias pessoas às quais agradeço o apoio.

Ao Professor Burke agradeço, antes de mais, a oportunidade que me deu para poder crescer profissionalmente e a confiança em mim depositada. Fico-lhe para sempre grato pelo conhecimento, acompanhamento, disponibilidade, pela orientação ao longo deste projeto e por a abertura que me foi facultada para poder desenvolver competências cognitivas e assimilar o conhecimento na área da química orgânica que hoje me acompanha. Por tudo isto, o meu obrigado.

Ao Professor Maurizio Benaglia, o meu total agradecimento por me permitir fazer parte deste projeto. A ele lhe agradeço toda a disponibilidade demonstrada, ideias, acompanhamento e coorientação na elaboração deste projeto.

À mulher que, incondicionalmente me apoiou e que continua, neste exato momento a fazer! À mulher que sempre me aconselha e me ajuda sem nada esperar em troca, que me aponta as virtudes e me faz acreditar no meu valor, que me indica os erros e defeitos e me faz voltar à realidade, à mulher que me faz feliz e que eu mais amo, o meu sincero e enorme obrigado (com tudo a nove's). À minha fofinha Rita Cambim que, sem ela nem sequer teria começado este percurso. A ela tudo devo, do fundo do coração, e com quem espero poder estar sempre bem perto! As palavras não chegam para agradecer tudo o que fez (e faz) por mim, desde o que é visível até ao que “apenas” se sente... OBRIGADO!!

À Carolina Marques (nome de eleição, Candy), à cientista que me tira do sério com a sua teimosia! Aquela que se farta de “mingar” e que esteve sempre lá, ao meu lado, sem me deixar cair. A ela lhe agradeço as fervorosas e saudáveis discussões de saber. A ela que me acompanhou dentro e fora do laboratório e me ajudou desde o início, o meu sincero obrigado. Vão ficar para sempre gravadas as queijadas com que me presenteou e só tenho pena de não terem sido mais!

À Elizabete Carreiro (a minha Zázá)! A general-mor do quartel que ela própria ajudou a construir e à qual agradeço tudo desde os tempos do meu estágio de licenciatura. Foi dela uma das mãos que me ajudou a “andar” neste mundo, ajuda pela qual lhe ficarei para sempre grato. Sem os típicos “vamos ali??” com toda a certeza que todo este percurso seria bem mais difícil. Vocês fazem parte do grupo de sempre que para sempre me acompanhará como “o grupo”!

A todos os restantes colegas que passaram pelo laboratório e àqueles que por lá ainda “habitam”, fica aqui a minha palavra de apreço por tudo o que me ajudaram a construir durante este meu caminho.

Ao Sérgio Martins (o verdadeiro Picasso, qual pintor!), o amigo dos pulos e da alegria, agradeço toda a amizade e companheirismo que até hoje me acompanha, ao Marco Simões todos os desbloqueios informáticos (e não só!), e um obrigado a todos os colegas com quem partilhei o laboratório. À mulher da gargalhada, a Deolinda (a assistente de laboratório preferida), agradeço todo o auxílio prestado durante este meu percurso. Sem ela este trabalho demoraria o dobro do tempo! Ao Gonçalo agradeço toda a amizade e os momentos de descontração durante este tempo.

Ao Professor Peter Carrot e à Luisa Marques agradeço o apoio e auxílio na execução das análises termogravimétricas neste projeto.

Ao Professor José Mirão, ao Luis Dias e à Lúcia Tobias agradeço o apoio disponibilizado na realização dos estudos de microscopia eletrónica de varrimento no laboratório HERCULES.

Ao Professor António Pereira e à Professora Paula Pinto, agradeço o apoio, palavras de incentivo, disponibilidade e os momentos de boa disposição, assim como a todo o corpo docente que me acompanhou deste o início da minha formação.

À minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão. À minha avó “Dina”, à minha avó “Fecíssima” e ao meu avô! Um eterno obrigado por tudo e a todos. Deixo neste momento os meus dedos viajar vagabundos pelas teclas... Não tenho palavras por tudo o que fizeram por mim. Fica aqui o meu agradecimento, de corpo e alma para todos! Espero este seja mais um momento de orgulho para todos, porque vocês já o são para mim.

Resumo

Esta tese descreve o projeto, síntese e caracterização de novos derivados de cinchonidina e teve como objetivo central a sua aplicação como organocatalisadores enantioseletivos em reações catalíticas assimétricas.

Os alcalóides de *Cinchona* modificados com êxito através de metodologias simples, puderam ser agrupados em três famílias distintas, nomeadamente em 1,2,3-triazóis, aminoácidos híbridos e piridinacboxamidas derivadas da cinchonidina. A capacidade organocatalítica destes compostos foi então estudada em reações assimétricas de Michael, de Biginelli, aldólicas e em hidrossililações de cetiminas, revelando-se um sucesso para os alcalóides modificados com aminoácidos e piridinacboxamidas. Com estas estruturas foram alcançados bons rendimentos reacionais e elevadas enantioseletividades em reações aldólicas e em hidrossililações de cetiminas, respetivamente. Destaca-se ainda a potencial e desejada aplicação destas estruturas na síntese enantioseletiva de compostos biologicamente ativos num futuro próximo.

Os bons resultados permitiram o estudo e aplicação dos novos organocatalisadores em diferentes suportes sólidos e a respetiva aplicação em catálise heterogénea assimétrica.

Palavras-chave: Organocatalisadores, cinchonidina, 1,2,3-triazóis, aminoácidos, piridinacboxamidas, catálise heterogénea assimétrica.

Abstract

Synthesis and Application of Novel Organocatalysts Based on *Cinchona* Alkaloids for Asymmetric Catalysis

This thesis describes the design, synthesis and characterization of novel derivatives of cinchonidine and the main goal was their application as organocatalysts in enantioselective catalytic asymmetric reactions.

Cinchona alkaloids were successfully modified through simple methods and could be grouped into three distinct families, namely 1,2,3-triazoles, amino acids and pyridinecarboxamide-cinchonidine hybrids. The organocatalytic performance of these compounds was studied in asymmetric reactions such as: the Michael, Biginelli, aldol and ketimine hydrosilylation reactions. The amino acid and pyridinecarboxamide-cinchonidine hybrids were very successful in the ketimine and aldol reactions, showing good yields and high enantioselectivities, respectively. The potential of these organocatalysts for the enantioselective synthesis of biological active compounds in the near future was noted.

These good results have subsequently allowed the immobilization of these organocatalysts to different solid supports and their application in heterogeneous asymmetric catalysis.

Keywords: Organocatalysts, cinchonidine, 1,2,3-triazoles, amino acids, pyridinecarboxamides, heterogeneous asymmetric catalysis.

Abreviaturas e símbolos

%	Percentagem
(-)	Substância levógira
(+)	Substância dextrógira
(E), (Z)	Nomenclatura para isomeria de alcenos
(m/z)	Razão massa/carga
(R), (S)	Configurações absolutas de um centro quiral
(δ)	Desvio químico
[α]D	Rotação ótica específica
®	Registada
μL	Microlitro
μm	Micrómetro
Å	Ångström
Ac	Acetilo
Ác.	Ácido
Ac₂O	Anidrido acético
ACE	Eficiência catalítica assimétrica (<i>Asymmetric Catalyst Efficiency</i>)
ACES	Velocidade de eficiência catalítica assimétrica (<i>Asymmetric Catalyst Efficiency Speed</i>)
AcO	Acetato
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Ar	Arilo
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BINOL	1,1'-binaftil-2,2'-diol
Bn	Benzilo
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
bs	Singuleto largo (<i>broad singlet</i>)
c	Concentração
C=C	Ligaçāo dupla carbono-carbono
CAN	Nitrato de amónio de cério
Cat.	Catalisador
C-C	Ligaçāo simples carbono-carbono
CD	Cinchonidina
cm	Centímetro
CN	Cinchonina
D-	Configuração absoluta de um centro quiral em aminoácidos, péptidos e açúcares (convenção de Fisher-Rosanoff)

d	Dupletos
DCM	Diclorometano
DFT	Teoria funcional da densidade (<i>Density Functional Theory</i>)
DHPM	Dihidropirimidinona
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> '-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNP	2,4-Dinitrofenol
E⁺	Eletrófilo
e.e.	Excesso enantiomérico
EMEA	Agência Europeia de Medicamentos (<i>European Medicines Agency</i>)
eq.	Equivalentes
ESI	Ionização por eletrospray (<i>ElectroSpray Ionization</i>)
Et	Etilo
Et₂O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
FAB	Bombardeamento rápido de átomos (<i>Fast Atom Bombardment</i>)
Fmoc	Fluorenilmetoxicarbonilo
g	Gramas
h	Hora
HBTU	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> - tetrametil-urónio
Hex	Hexano
HOBr	1-Hidroxibenzotriazol
HOMO	Orbital ocupada de maior energia (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HSAB	Ácidos e bases fortes e suaves (<i>Hard and Soft Acids and Bases</i>)
iBu	isobutilo
iBuOH	isobutanol
iPr	isopropilo
iPr₂O	Éter isopropílico
iPrOH	isopropanol
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
kcal	Kilocaloria
L-	Configuração absoluta de um centro quiral em aminoácidos, péptidos e açúcares (convenção de Fisher Rosanoff)
Lit.	Literatura
Ln	Ligando

LUMO	Orbital molecular não ocupada de menor energia (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
<i>m</i>-	<i>meta</i> -
M	Molaridade
m	Multipleto
M⁺	Ião molecular
m²	Metro quadrado
MCR	Reação multicomponente (<i>MultiComponent Reaction</i>)
Me	Metilo
MeI	Iodometano
MeOH	Metanol
mg	Miligrama
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
MM	Massa molar
mmol	Milimol
η	Rendimento
n.d.	Não determinado
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico (<i>N-Heterocyclic Carbene</i>)
nm	Nanómetro
NPMs	Nanopartículas magnéticas
NPs	Nanopartículas
Nü	Nucleófilo
<i>o</i>-	<i>ortho</i> -
°C	Grau Celsius
OMe	Metoxilo
<i>p</i>-	<i>para</i> -
p.f.	Ponto de fusão
PFBA	Ácido pentafluorobenzóico
Ph	Fenilo
P_{II-R}	Produto, modelo 2, enantiómero <i>R</i>
P_{II-S}	Produto, modelo 2, enantiómero <i>S</i>
P_{I-R}	Produto, modelo 1, enantiómero <i>R</i>
P_{I-S}	Produto, modelo 1, enantiómero <i>S</i>
pK_a	Constante de acidez
PMB	<i>p</i> -Metoxibenzoilo
PMP	<i>p</i> -Metoxifenilo
Pontes-H	Pontes de hidrogénio
ppm	Partes por milhão
QD	Quinidina

QN	Quinina
R	Radical substituinte
Rac.	Racémico
R_{II-R}	Reagente, modelo 2, enantiómero <i>R</i>
R_{II-S}	Reagente, modelo 2, enantiómero <i>S</i>
R_{I-R}	Reagente, modelo 1, enantiómero <i>R</i>
R_{I-S}	Reagente, modelo 1, enantiómero <i>S</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Singuleto
SAN	Substituição acíclica nucleófila
SEM	Microscopia eletrónica de varrimento (<i>Scanning Electron Microscopy</i>)
SILP	<i>Supported Ionic Liquid Phase</i>
S_{N2}	Substituição nucleófila bimolecular
SOMO	Orbital molecular ocupada por apenas um eletrão (<i>Singly Occupied Molecular Orbital</i>)
t	Tripleto
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol
t-AmOH	2-Metil-2-butanol
tBu	<i>terc</i> -Butilo
TEOS	Tetraetil ortosilicato
TES	Trietilsilano
TFA	Ácido trifluoroacético
TGA	Análise termogravimétrica (<i>Thermogravimetric Analysis</i>)
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetra-hidropiridina
TLC	Cromatografia em camada fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Trimetilsilano
TOF	<i>Turnover frequency</i>
TON	<i>Turnover number</i>
tr	Tempo de retenção
Ts	Tosilo
TS_{II-R}	Estado de transição, modelo 2, enantiómero <i>R</i>
TS_{II-S}	Estado de transição, modelo 2, enantiómero <i>S</i>
TS_{I-R}	Estado de transição, modelo 1, enantiómero <i>R</i>
TS_{I-S}	Estado de transição, modelo 1, enantiómero <i>S</i>
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfónico
UV	Ultravioleta
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
ΔG[‡]_{R-Ts}	Variação da energia livre de Gibbs para a barreira energética do estado de transição
ΔT	Variação da temperatura
λ	Comprimento de onda

Índice

Introdução.....	1
1 Fundamentos Teóricos	5
1.1. Organocatálise	7
1.1.1. Aspectos gerais.....	7
1.1.2. Perspetiva histórica	8
1.1.3. Porquê a organocatálise?	13
1.1.4. Catalisadores privilegiados	15
1.1.4.1. Derivados do BINOL.....	16
1.1.4.2. Derivados do TADDOL.....	18
1.1.4.3. Prolina.....	19
1.1.4.4. Açúcares	21
1.1.4.5. Alcalóides de <i>Cinchona</i>	23
1.1.5. Classificação da Organocatálise moderna.....	30
1.1.5.1. Catálise covalente	31
1.1.5.1.1. Aminocatálise	32
1.1.5.1.2. Bases de Lewis	38
1.1.5.2. Catálise não-covalente	40
1.1.5.2.1. Ácidos e bases de Brønsted-Lowry	40
1.1.5.2.2. Catálise via transferência de fase.....	41
1.1.5.2.3. Catálise via pontes de hidrogénio.....	43
1.1.6. Aplicação da organocatálise em Química Medicinal e na indústria.....	44
1.2. Reações assimétricas alvo	48
1.2.1. Reação de Biginelli.....	48
1.2.2. Adição de Michael	51
1.2.3. Hidrossililação de cetiminas.....	55
1.2.4. Reação Aldólica	57
1.3. Referências Bibliográficas.....	59
2 Síntese e Aplicação de 1,2,3-triazóis Derivados da Cinchonidina em Reações Catalíticas Assimétricas	69

2.1. Introdução	71
2.2. Resultados e discussão	75
2.2.1. Síntese de candidatos a organocatalisadores	76
2.2.2. Aplicação catalítica	80
2.2.2.1. Adição de Michael.....	80
2.2.2.2. Ensaios exploratórios em reações catalíticas de Biginelli e em hidrossililações de cetiminas	87
2.3. Conclusão	90
2.4. Referências Bibliográficas	91
3 Síntese e Aplicação de Híbridos de Aminoácidos Derivados da Cinchonidina em Reações Catalíticas Assimétricas	95
3.1. Introdução	97
3.2. Resultados e discussão	105
3.2.1. Síntese de candidatos a organocatalisadores	105
3.2.2. Aplicação catalítica	113
3.2.2.1. Condensação aldólica.....	113
3.2.2.2. Ensaios exploratórios em reações catalíticas de Biginelli, de Michael e em hidrossililações de cetiminas	123
3.3. Conclusão	128
3.4. Referências Bibliográficas	129
4 Síntese e Aplicação de Piridinacboxamidas de Cinchonidina em Reações Catalíticas Assimétricas.....	133
4.1. Introdução	135
4.2. Resultados e discussão	138
4.2.1. Síntese de candidatos a organocatalisadores	138
4.2.2. Aplicação em hidrossililações assimétricas de cetiminas	144
4.3. Conclusão	158
4.4. Referências Bibliográficas	159
5 Imobilização de Catalisadores para Catálise Heterogénea	161
5.1. Introdução	163
5.2. Resultados e discussão	169

5.2.1.	Imobilização dos organocatalisadores em vários suportes sólidos	170
5.2.2.	Catálise heterogénea	178
5.3.	Conclusão.....	182
5.4.	Referências Bibliográficas.....	183
6	Conclusões Finais e Perspetivas Futuras.....	187
6.1.	Referência Bibliográficas.....	193
7	Parte Experimental.....	195
7.1.	Informação geral	197
7.2.	Procedimentos Gerais.....	198
7.2.1.	Síntese de derivados de cinchonidina	198
7.2.1.1.	Síntese de (8S,9R)-9-O-mesilcinchonidina ² (59)	198
7.2.1.2.	Síntese de (8S,9S)-9-azido(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (58)	199
7.2.1.3.	Procedimento geral para a síntese de 1,2,3-triazóis derivados da cinchonidina (55) ..	200
7.2.1.3.1.	Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(fenil)-1',2',3'-triazol]-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (55a)	200
7.2.1.3.2.	Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(metillamino)-1',2',3'-triazol]-9- <i>epi</i> -cinchonidina (55b).....	201
7.2.1.3.3.	Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(hidroximetil)-1',2',3'-triazol]-9- <i>epi</i> -cinchonidina (55c)	202
7.2.1.3.4.	Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(propil)-1',2',3'-triazol]-9- <i>epi</i> -cinchonidina (55d)	203
7.2.1.3.5.	Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(aminoisopropil)-1',2',3'-triazol]-9- <i>epi</i> -cinchonidina (55e) ..	203
7.2.1.3.6.	Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(hidroxisopropil)-1',2',3'-triazol]-9- <i>epi</i> -cinchonidina (55f)...	204
7.2.1.3.7.	Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(ciclopropil)-1',2',3'-triazol]-9- <i>epi</i> -cinchonidina (55g)	205
7.2.1.3.8.	Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(6-metoxinaftil)-1',2',3'-triazol]-9- <i>epi</i> -cinchonidina (55h) ...	205
7.2.1.4.	Síntese de (8S,9S)-9-amino(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina ⁵ (74)	206
7.2.1.5.	Procedimento geral para síntese de híbridos de aminoácidos derivados de CD (subclasse A) (71).....	207
7.2.1.5.1.	Síntese de (8S,9S)-9-L-fenilalaninamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (71a)	208
7.2.1.5.2.	Síntese de (8S,9S)-9-glicinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (71b)	209
7.2.1.5.3.	Síntese de (8S,9S)-9-L-valinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (71c)	209
7.2.1.5.4.	Síntese de (8S,9S)-9-L-isoleucinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (71d)	210
7.2.1.5.5.	Síntese de (8S,9S)-9-L-leucinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (71e)	211
7.2.1.5.6.	Síntese de (8S,9S)-9-L-prolinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina ^{8,9} (71f)	211
7.2.1.5.7.	Síntese de (8S,9S)-9-(<i>N</i> -metil)-L-fenilalaninamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (71g)	212

7.2.1.5.8. Síntese de (8S,9S)-9-L-tirosinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (71h)	213
7.2.1.6. Procedimento geral de <i>N</i> -formilação de híbridos de aminoácidos derivados de CD (subclasse B) (72)	213
7.2.1.6.1. Síntese de (8S,9S)-9-(<i>N</i> -formil)-L-fenilalaninamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (72a)	214
7.2.1.6.2. Síntese de (8S,9S)-9- <i>N</i> -formilglicinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (72b).....	215
7.2.1.6.3. Síntese de (8S,9S)-9-(<i>N</i> -formil)-L-valinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (72c)	215
7.2.1.6.4. Síntese de (8S,9S)-9-(<i>N</i> -formil)-L-isoleucinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (72d)	216
7.2.1.6.5. Síntese de (8S,9S)-9-(<i>N</i> -formil)-L-leucinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (72e)	217
7.2.1.6.6. Síntese de (8S,9S)-9-(<i>N</i> -formil)-L-prolinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (72f).....	217
7.2.1.6.7. Síntese de (8S,9S)-9-(<i>N</i> -formil)amino(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (72g)	218
7.2.1.7. Procedimento geral de para obtenção de dipéptidos híbridos derivados de CD (subclasse C) (73)	218
7.2.1.7.1. Síntese de (8S,9S)-9-(L-fenilalanil-L-fenilalaninamida)-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (73a)	219
7.2.1.7.2. Síntese de (8S,9S)-9-(L-prolinil-L-fenilalaninamida)-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (73b) ..	219
7.2.1.7.3. Síntese de (8S,9S)-9-(L-valinil-L-fenilalaninamida)-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (73c)	220
7.2.1.7.4. Síntese de (8S,9S)-9-(glicinil-L-fenilalaninamida)-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (73d)	221
7.2.1.7.5. Síntese de (8S,9S)-9-(L-metioninil-L-fenilalaninamida)-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (73e)	221
7.2.1.8. Síntese de iodeto de 2-(<i>N</i> -metil)piridinío (93a).....	222
7.2.1.9. Síntese de tetrafluoroborato de 2-(<i>N</i> -metil)piridinío (93b).....	222
7.2.1.10. Síntese de iodeto de 3-(<i>N</i> -metil)piridinío (96a).....	223
7.2.1.11. Síntese de tetrafluoroborato de 3-(<i>N</i> -metil)piridinío (96b).....	223
7.2.1.12. Procedimento de síntese de picolinamidas de cinchonidina e derivados	224
7.2.1.12.1. Síntese de (8S,9S)-9-picolinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (87).....	224
7.2.1.12.2. Síntese de iodeto de (8S,9S)-9-[2-(<i>N</i> -metil)piridinío]-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (95a).	225
7.2.1.12.3. Síntese de tetrafluoroborato de (8S,9S)-9-[2-(<i>N</i> -metil)piridinío]-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (94b).....	226
7.2.1.13. Procedimentos de síntese de nicotinamidas de cinchonidina e derivados	226

7.2.1.13.1. Síntese de (8S,9S)-9-nicotinamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (91)	227
7.2.1.13.2. Síntese de iodeto de (8S,9S)-9-[3-(<i>N</i> -metil)piridinío]-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (94a)	227
7.2.1.13.3. Síntese de tetrafluoroborato de (8S,9S)-9-[3-(<i>N</i> -metil)piridinío]-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (94b)	228
7.2.1.14. Síntese de (8S,9S)-9-benzamida(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina (92)	229
7.2.2. Procedimento geral de síntese de cetiminas proquirais	229
7.2.2.1. Síntese de <i>N</i> -(1-(4-nitrofenil)etilideno)anilina (102a)	230
7.2.2.2. Síntese de <i>N</i> -(1-fenilpropilideno)anilina ¹⁵ (102b)	230
7.2.2.3. Síntese de 4-metil- <i>N</i> -(1-fenilpropilideno)benzenosulfonamida (102c)	231
7.2.2.4. Síntese de <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)propilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (102d)	231
7.2.2.5. Síntese de 4-metil- <i>N</i> -(1-feniletilideno)benzenosulfonamida (102e)	232
7.2.2.6. Síntese de 2-(1-(fenilimino)etil)fenol (102f)	232
7.2.2.7. Síntese de <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)etilideno)anilina ¹⁵ (102g)	232
7.2.2.8. Síntese de 4-bromo- <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)etilideno)anilina (102h)	233
7.2.2.9. Síntese de 3-bromo- <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)etilideno)anilina (102i)	233
7.2.2.10. Síntese de 4-bromo- <i>N</i> -(1-(4-nitrofenil)etilideno)anilina (102j)	234
7.2.2.11. Síntese de 3-bromo- <i>N</i> -(1-(4-nitrofenil)etilideno)anilina (102k)	234
7.2.3. Síntese de precursores da Rivastigmina	235
7.2.3.1. Síntese de etil(metil)carbamato de 3-acetilfenilo (115)	235
7.2.3.2. Síntese de etil(metil)carbamato de 3-(1-(benzilimino)etil)fenilo (116)	235
7.3. Reações catalíticas assimétricas	236
7.3.1. Reação de adição de Michael – Procedimento Geral	236
7.3.1.1. Síntese de 3-(1-fenil-2-nitroetil)pentano-2,4-diona ¹⁹⁻²² (63)	236
7.3.2. Reação de Biginelli – Procedimento Geral	237
7.3.2.1. Síntese de 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirimidina-5-carboxilato de metilo ^{23,25} (66)	238
7.3.3. Reações aldólicas – Procedimento Geral	238
7.3.3.1. Síntese de 4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona ⁸ (83a)	239
7.3.3.2. Síntese de 4-hidroxi-4-fenilbutan-2-ona ²⁷⁻²⁹ (83b)	239
7.3.3.3. Síntese de 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butan-2-ona ²⁹ (83c)	239
7.3.3.4. Síntese de 4-hidroxi-4-(2-metoxifenil)butan-2-ona (83d)	240

7.3.3.5.	Síntese de 4-(2,4-dimetoxifenil)-4-hidroxibutan-2-ona (83e)	240
7.3.3.6.	Síntese de 4-(4-bromofenil)-4-hidroxibutan-2-ona ²⁹ (83f)	241
7.3.3.7.	Síntese de 4-hidroxi-4- <i>m</i> -tolilbutan-2-ona ²⁷ (83g)	241
7.3.3.8.	Síntese de 4-hidroxi-4- <i>o</i> -tolilbutan-2-ona (83h)	241
7.3.3.9.	Síntese de 4-(2-clorofenil)-4-hidroxibutan-2-ona ^{27,29} (83i)	242
7.3.3.10.	Síntese de 4-(4-(benziloxi)fenil)-4-hidroxibutan-2-ona (83j)	242
7.3.4.	Hidrossililação de cetiminas – Procedimento Geral	243
7.3.4.1.	Síntese de <i>N</i> -(1-(4-nitrofenil)etil)anilina ³² (103a)	243
7.3.4.2.	Síntese de <i>N</i> -(1-fenilpropil)anilina ³³ (103b)	244
7.3.4.3.	Síntese de 4-metil- <i>N</i> -(1-fenilpropil)benzenosulfonamida ³¹ (103c)	244
7.3.4.4.	Síntese de <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)propil)-4-metilbenzenosulfonamida ³¹ (103d)	245
7.3.4.5.	Síntese de 4-metil- <i>N</i> -(1-feniletil)benzenosulfonamida ³¹ (103e)	245
7.3.4.6.	Síntese de 2-(1-(fenilamino)etil)fenol (103f)	246
7.3.4.7.	Síntese de <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)etil)anilina ³⁴ (103g)	246
7.3.4.8.	Síntese de 4-bromo- <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)etil)anilina (103h)	246
7.3.4.9.	Síntese de 3-bromo- <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)etil)anilina (103i)	247
7.3.4.10.	Síntese de 4-bromo- <i>N</i> -(1-(4-nitrofenil)etil)anilina (103j)	247
7.3.4.11.	Síntese de 3-bromo- <i>N</i> -(1-(4-nitrofenil)etil)anilina (103k)	248
7.3.5.	Hidrossililação de α e β -cetiminoésteres ³⁵ – Procedimento geral	248
7.3.5.1.	Síntese de 3-(fenilamino)butanoato de metilo (106a)	249
7.3.5.2.	Síntese de 3-(fenilamino)butanoato de etilo (106b)	249
7.3.5.3.	Síntese de 3-fenil-3-(fenilamino)propanoato de etilo (106c)	250
7.3.5.4.	Síntese de 2-fenil-2-(fenilamino)acetato de etilo (106d)	250
7.4.	Catálise Heterogénea	251
7.4.1.	Procedimento geral para imobilização de catalisadores homogéneos	251
7.4.1.1.	Síntese de nanopartículas magnéticas revestidas a sílica ³⁷	251
7.4.1.2.	Procedimento de inserção do braço espaçador nos organocatalisadores 71e e 95b ..	252
7.4.1.3.	Ancoragem ao suporte sólido – Procedimento Geral ^{39,40}	252
7.4.2.	Procedimento das catálises heterogéneas	253
7.4.2.1.	Síntese enantioseletiva de 4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona (52) por catálise aldólica heterogénea	253

7.4.2.2. Síntese enantioseletiva de <i>N</i> -(1-fenilpropil)anilina (103b) por hidrossililação catalítica heterógena.....	254
7.5. Referências Bibliográficas.....	254

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Número de publicações e citações por ano com o termo “Organocat*”. Busca realizada a 28/06/2013 no <i>Web of Knowledge</i> SM	12
Figura 1.2 - Exemplos de esqueletos carbonados quirais com estrutura privilegiada na catálise assimétrica.....	15
Figura 1.3 - Estrutura química do (S)-BINAP.	16
Figura 1.4 - Exemplos de algumas derivatizações do TADDOL ⁶⁴	18
Figura 1.5 - Características que fazem da L-prolina um organocatalisador bifuncional.....	19
Figura 1.6 - Estruturas químicas dos dois pares de diastereómeros dos alcalóides de <i>Cinchona</i> e a respetiva configuração absoluta dos centros quirais.	25
Figura 1.7 - Representação das três subunidades constituintes do alcalóide de <i>Cinchona</i>	26
Figura 1.8 - Locais ativos nos alcalóides de <i>Cinchona</i>	27
Figura 1.9 - Diagrama sumário e geral sobre a classificação da organocatálise moderna tendo em conta a forma de ativação do substrato.	31
Figura 1.10 - Representação esquemática das vias mecanísticas componentes da catálise covalente e respetivas subdivisões (estrutura do organocatalisador indicada a vermelho).....	31
Figura 1.11 - Ilustração de compostos carbonílicos insaturados, com uma e duas ligações duplas, respetivamente.	34
Figura 1.12 - Representação esquemática das vias mecanísticas componentes da catálise não-covalente e respetivas subdivisões (estrutura do organocatalisador indicada a vermelho).	40
Figura 1.13 - Exemplos de alguns catalisadores derivados da CD e da respetiva geração.....	42
Figura 1.14 - Figura ilustrativa do mecanismo geral de uma catálise de transferência de fase.	42
Figura 1.15 - Ilustração de dupla ativação por parte de um organocatalisador bifuncional (ativação de eletrófilo a vermelho com a tioureia e a azul a ativação do nucleófilo por desprotonação).....	44
Figura 1.16 - Estrutura química dos isómeros <i>Z</i> e <i>E</i> do DPC 083 e os respetivos resultados de síntese.	47
Figura 1.17 - Representação da estrutura química do Manostrol.	49
Figura 1.18 - Ilustração de alguns nucleófilos e a respetiva classificação de acordo com o seu caráter nucleófilo.....	52
Figura 1.19 - Estrutura química do catalisador desenvolvido por Dong e Du ¹⁹⁸ para a síntese assimétrica da varfarina.....	55
Figura 1.20 - Estado de transição proposto pelo grupo de Malkov ²⁰⁸ na hidrossililação de cetiminas, catalisada por derivados da L-valina.	56
Figura 1.21 - Representação de uma oxazolidinona, proveniente da condensação da L-prolina com um aldeído.	58
Figura 2.1 - Estruturas químicas dos isómeros estruturais dos triazóis.	71
Figura 2.2 - Exemplos de compostos triazólicos com aplicações medicinais ^{2,4,5}	71
Figura 2.3 - Representação do organocatalisador desenvolvido pelo grupo de Chandrasekhar ²⁰ para aplicação em reações de Michael enantiosseletivas.	72

Figura 2.4 - Estrutura genérica dos triazóis derivados da cinchonidina abordados nesta tese.....	73
Figura 2.5 - Estruturas sintetizadas e estudadas por Hoffmann ⁶ (56) e Kacprazak ²² (57)	73
Figura 2.6 - Modelo de orientação espacial da molécula proposto neste trabalho.....	75
Figura 2.7 - Representação de dois modelos de estados de transição propostos para a reação de Michael atrás ilustrada com 1,2,3-triazóis derivados da CD	81
Figura 2.8 - Perfil de energia livre (kcal/mol) calculado para o passo da formação da ligação C-C da adição de Michael, de acordo com o modelo 1 proposto, para ambos produtos enantioméricos (Parte superior: produto-S; Parte inferior: produto-R. Os valores de energia são referentes aos reagentes isolados e os valores em itálico representam as distâncias da ligação C-C (Å).	82
Figura 2.9 - Perfil de energia livre (kcal/mol) calculado para o passo da formação da ligação C-C da adição de Michael, de acordo com o modelo 2 proposto, para ambos produtos enantioméricos (Parte superior: produto-S; Parte inferior: produto-R. Os valores de energia são referentes aos reagentes isolados e os valores em itálico representam as distâncias da ligação C-C (Å).	83
Figura 2.10 - Representação de um hipotético preenchimento da "cavidade quiral" por moléculas de solventes: a) ocupação com DMF por estabelecimento de pontes-H entre as estruturas; b) ocupação com tolueno por estabelecimento de interações π-π entre o solvente e o triazol e o fenilo.	86
Figura 2.11 - Ativação prevista do HSiCl_3 por parte da estrutura 55a : a) ativação pela subunidade triazólica; b) ativação conjunta pelas subunidades triazólica e quinuclidina.	89
Figura 3.1 - Representação das conformações preferenciais dos péptidos derivados da quinidina em CHCl_3 estudados pelo grupo de Beller, ¹² de acordo com a configuração absoluta dos mesmos.....	98
Figura 3.2 - Catalisador bifuncional desenvolvido pelo grupo de Xiao ¹³ e respetivas características estereoquímicas.....	99
Figura 3.3 - Figura ilustrativa do estado de transição de uma reação aldólica assimétrica na presença de uma prolinamida derivada da cinchonina, proposto por Liu e o seu grupo de investigação ¹⁴ em 2009.....	100
Figura 3.4 - Subclasses alvo de síntese na presente tese.	101
Figura 3.5 - Figura representativa da TLC do concentrado orgânico da reação anteriormente citada.	108
Figura 3.6 - Estruturas sintetizadas constituintes da subclasse A com os respetivos rendimentos..	110
Figura 3.7 - Comparação entre o modelo proposto por Liu ¹⁴ e o sugerido por nós relativo ao trabalho levado a cabo por Liu ¹⁴ e Xiao ¹³	114
Figura 3.8 - Organocatalisadores desenvolvidos e aplicados com êxito em reações de Michael assimétricas, por Dixon ⁴² e Takemoto ⁴³ respetivamente.	126
Figura 4.1 - Estrutura do composto alvo para síntese e candidato a organocatalisador, a 9-picolinamida-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina.	136
Figura 4.2 - Representação esquemática das estruturas dos análogos e derivados do composto 87 sintetizados neste trabalho.....	137
Figura 4.3 - Figura ilustrativa de um hipotético estado de transição que envolva a picolinamida 87 , uma cetimina proquiral e HSiCl_3	145

Figura 4.4 - Representação de um hipotético estado de transição que envolve a estrutura 95b , uma cetimina proquiral e HSiCl_3	147
Figura 4.5 - Estruturas das cetiminas utilizadas como substratos neste estudo.....	148
Figura 4.6 - Representação de uma hipotética ativação do HSiCl_3 pelo substrato.....	158
Figura 5.1 - Técnicas gerais de imobilização de catalisadores homogéneos.....	164
Figura 5.2 - Ilustração dos métodos comuns para imobilização de catalisadores quirais homogéneos em suportes sólidos.....	164
Figura 5.3 - Representação da imobilização covalente dos catalisadores 71e e 95b como objetivo geral deste capítulo.	168
Figura 5.4 - Figura representativa dos suportes sólidos utilizados: a) Nanosílica; b) Cavidade da MCM-41; c) Magnetita revestida a sílica.	173
Figura 5.5 - Imagens obtidas por SEM para as estruturas heterogeneizadas 113a-c respetivamente: a) 20.0 kV x 4000; b) 20.0 kV x 7000; c) 20.0 kV x 3500.	175
Figura 5.6 - Imagens obtidas por SEM para as estruturas heterogeneizadas 114a-c respetivamente: a) 20.0 kV x 3000; b) 20.0 kV x 1400; c) 20.0 kV x 7000.	176
Figura 6.1 – Potenciais locais-alvo para modificações na estrutura dos triazóis num futuro próximo.	190
Figura 6.2 - Estruturas a utilizar no futuro para reações aldólicas assimétricas variando a configuração absoluta do resíduo aminoacídico.	191
Figura 6.3 - Reagentes de silano passíveis de utilização futura na presença do organocatalisador 95b	191
Figura 6.4 - Representação da estrutura química da (S)-Rivastigmina.	191

Índice de Esquemas

Esquema 1.1 - Síntese de oxamida de von Liebig ¹⁹	9
Esquema 1.2 - Reação de adição de metanol a fenilmetylcéteno 3 segundo Pracejus ^{25,26}	9
Esquema 1.3 - Anelação de Robinson catalisada pela L-prolina ²⁷	10
Esquema 1.4 - Epoxidação assimétrica de olefinas catalisada por cetonas quirais ²⁹	10
Esquema 1.5 - Exemplo de uma reação de Strecker realizada por Sigman e Jacobsen ³³	11
Esquema 1.6 - a) Exemplo das reações aldólicas intermoleculares estudadas por Barbas III. ¹¹ b) Exemplo de uma reação de Diels-Alder realizada por MacMillan ¹²	11
Esquema 1.7 - Reação de Morita-Baylis-Hillman assimétrica de elevada enantiosseletividade desenvolvida por Schaus ⁵¹	17
Esquema 1.8 - Reação de alquilação assimétrica de aza-Friedel-Crafts do furano realizado por Terada ⁵⁴	17
Esquema 1.9 - Metalilação assimétrica de cetonas desenvolvida num estudo pioneiro pelo grupo de Zhang ⁶⁰	18
Esquema 1.10 - Aplicação do derivado tetrazólico da L-prolina em reação de Mannich pelo grupo de Ley ⁷⁰	20
Esquema 1.11 - Reação de α -fluorinação desenvolvida por Jørgensen e os seus colaboradores ⁷² ..	20
Esquema 1.12 - Hidrossililação de cetiminas com novos derivados da L-prolina desenvolvidos por Benaglia e colaboradores ⁷⁶	21
Esquema 1.13 - Reações de adição de Michael assimétricas catalisadas por fosfano derivados da L-prolina ⁷⁷	21
Esquema 1.14 - Reação de adição de Michael assimétrica geral aplicada pelo grupo de Ma ⁸⁵ com os organocatalisadores sintetizados	22
Esquema 1.15 - Aplicação do primeiro derivado de um monossacárido (D-glucosamina) sem elementos quirais adicionais em adições de Michael ³⁹	23
Esquema 1.16 - Efeito conformacional da protonação na cinchonidina, onde estão representados os quatro confórmeros de mais baixa energia	27
Esquema 1.17 - Adição conjugada assimétrica utilizando cinchonidina como organocatalisador eleborada por Wynberg e Hiemstra ¹¹⁶	28
Esquema 1.18 - Alquilações de Friedel-Crafts de elevadas enantiosseletividades publicadas por Melchiorre ¹²⁰	29
Esquema 1.19 - Epoxidação assimétrica de chalconas com um dímero de quinina como catalisador de transferência de fase num estudo liderado por Jew e Park ¹²⁵	29
Esquema 1.20 - Adição de Michael assimétrica estudada por Reddy ⁸³ em 2013, na qual aplicou um açúcar derivado de alcalóides de <i>Cinchona</i> como organocatalisador	30
Esquema 1.21 - Formação generalista de um ião imínio através de uma condensação reversível entre uma cetona e uma amina secundária	32
Esquema 1.22 - Ciclo organocatalítico geral de β -funcionalização de compostos carbonílicos α,β -insaturados, envolvendo como intermediário reativo um ião imínio	33

Esquema 1.23 - Ciclo organocatalítico geral de α -funcionalização de compostos carbonílicos, envolvendo como intermediário reativo uma enamina.....	34
Esquema 1.24 - Ciclo organocatalítico geral de γ -funcionalização de compostos carbonílicos α,β -insaturados envolvendo como intermediário reativo uma dienamina.	35
Esquema 1.25 - Ciclo organocatalítico geral de ε -funcionalização de polienais ou polienonas, envolvendo como intermediário reativo uma trienamina.....	36
Esquema 1.26 - Trabalho pioneiro desenvolvido por MacMillane o seu grupo ¹³⁸ em 2007, na adição- α assimétrica a aldeídos utilizando a ativação SOMO.	37
Esquema 1.27 - Ciclo organocatalítico geral de uma α -funcionalização de aldeídos através da ativação do substrato via catálise SOMO.....	38
Esquema 1.28 - Ciclo organocatalítico geral de um carbeno quiral em catálise nucleófila.	39
Esquema 1.29 - Tetra-hidropiridinas sintetizadas e testadas pelo grupo de Tripathi ¹⁶⁸ como candidatos a agentes antimaláricos em 2009.	45
Esquema 1.30 - Trabalho desenvolvido pelo grupo de Wang ¹⁷⁰ em 2011 para aplicação anticancerígena.	46
Esquema 1.31 - Síntese enantioselectiva da Pregabalina desenvolvida por Koskinen e o restante grupo ¹⁷¹	46
Esquema 1.32 - Trabalho desenvolvido por Ma e o seu grupo ¹⁷² em 2013 na síntese de intermediários para a obtenção de compostos com atividade anti-VIH.	47
Esquema 1.33 - Mecanismo geral para a reação multicomponente Biginelli.....	49
Esquema 1.34 - Primeira reação organocatalítica de Biginelli assimétrica, catalisada por um ácido fosfórico derivado do BINOL ¹⁸⁶	50
Esquema 1.35 - Reações de Biginelli assimétricas estudadas por Saha e Moorthy ¹⁸⁸	51
Esquema 1.36 - Esquema geral de uma reação de Michael, com a nova ligação covalente marcada a vermelho.	51
Esquema 1.37 - Representação das duas reações possíveis na presença de um aceitador de Michael.....	52
Esquema 1.38 - Mecanismo geral da adição de Michael catalisado por bases.	53
Esquema 1.39 - Adições de Michael assimétricas realizadas por Xu e o seu grupo ¹⁹⁶ em 2012.....	54
Esquema 1.40 - Reação de Michael assimétrica organocatalítica estudada pelo grupo de Jørgensen ¹⁹⁷ para a síntese enantioselectiva do anticoagulante varfarina.	54
Esquema 1.41 - Hidrossililação assimétrica de cetiminas com derivados do ácido L-pipecolínico num estudo liderando por Wang ²¹⁵	57
Esquema 1.42 - Reação aldólica enantioselectiva estudada por Jia ²¹⁹ e o seu grupo em 2009.....	59
Esquema 2.1 - Reação de Michael enantioselectiva estudada por Luo ¹⁷ com o catalisador 53	72
Esquema 2.2 - Representação esquemática do trabalho desenvolvido por Liang ¹⁹ em reações de Michael enantioselectivas.	72
Esquema 2.3 - Análise retrointética (total) dos derivados de triazol e representação dos respetivos equivalentes sintéticos até ao composto de partida.....	74

Esquema 2.4 - Via de síntese da 9-azido-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina 58 . Condições reacionais: a) MsCl, NEt ₃ , THF, 0°C; b) NaN ₃ , DMF, 80-85°C.....	76
Esquema 2.5 - Ciclo catalítico propostos por Sharpless ³⁷ em 2002 para reação de cicloadição 1,3-dipolares com cobre(I).....	77
Esquema 2.6 - Ciclo catalítico sugerido por Fokin ³⁹ em 2013 para a reação de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo um intermediário dinuclear de cobre.	78
Esquema 2.7 - Representação geral da cicloadição empregue neste trabalho acompanhada dos respetivos resultados obtidos para os diferentes triazóis.	79
Esquema 2.8 - Representação genérica da adição de Michael estudada para os derivados 1,2,3-triazólicos.....	80
Esquema 3.1 - Representação esquemática do trabalho realizado por Xiao ¹³ em reações aldólicas assimétricas na presença do respetivo catalisador.	99
Esquema 3.2 - Representação esquemática do trabalho realizado por Zhang ¹⁵ em reações aldólicas assimétricas na presença do organocatalisador 70	100
Esquema 3.3 - Análise retrossintética desenhada para as estruturas da subclasse A com os respetivos sintões e equivalentes sintéticos gerais.	102
Esquema 3.4 - Análise retrossintética desenhada para as estruturas da subclasse B com os respetivos sintões e equivalentes sintéticos gerais.	103
Esquema 3.5 - Representação da aplicação em reações aldólicas assimétricas dos tripéptidos desenvolvidos e publicados por Wennemers ²² em 2005.	103
Esquema 3.6 - Análise retrossintética desenhada para as estruturas da subclasse C com os respetivos sintões e equivalentes sintéticos gerais.	104
Esquema 3.7 - Representação geral para a obtenção da azida orgânica 58	105
Esquema 3.8 - Reação de Staudinger realizada para a obtenção da amina 74	106
Esquema 3.9 - Hidrogenólise da azida 58	107
Esquema 3.10 - Representação do acoplamento com a amina 74 e o aminoácido 77 na presença de HBTU.....	107
Esquema 3.11 - Representação geral para síntese dos compostos da subclasse A através do método dos anidridos mistos.....	109
Esquema 3.12 - Estruturas sintetizadas constituintes da subclasse B com os respetivos rendimentos.	111
Esquema 3.13 - Estruturas sintetizadas constituintes da subclasse C com os respetivos rendimentos: a) (i) NEt ₃ , cloroformato de isobutilo, THF; (ii) composto 71a , THF; b) Piperidina a 20% em DMF... ..	112
Esquema 3.14 - Representação geral da reação aldólica estudada neste capítulo.....	113
Esquema 4.1 - Reação Biginelli enantiosseltiva catalisada por um organocatalisador contendo uma subunidade de picolinamida publicada em 2012 por o grupo de Wang ¹	135
Esquema 4.2 - Representação esquemática do trabalho de Zhang e respetiva equipa ² na redução assimétrica de cetiminas.	135
Esquema 4.3 - Análise retrossintética da 9-picolinamida-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina e respetivos equivalentes sintéticos.	137

Esquema 4.4 - Representação geral da síntese da 9-amino-(9-desoxi)- <i>epi</i> -cinchonidina 27	138
Esquema 4.5 - Representação esquemática da síntese do composto alvo 87 através de uma condensação direta.	139
Esquema 4.6 - Vias sintéticas utilizadas para a obtenção dos compostos 93a , 93b , 95a e 95b	140
Esquema 4.7 - Via sintética utilizada para a síntese da nicotinamida 91	141
Esquema 4.8 - Vias sintéticas utilizadas para a obtenção dos compostos 96a , 96b , 94a e 94b . Condições reacionais: a) (i) NEt_3 , cloroformato de isobutilo, THF; (ii) amina 74	142
Esquema 4.9 - Via sintética utilizada para a síntese do composto 92	143
Esquema 4.10 - Representação genérica da reação em estudo.	144
Esquema 4.11 - Representação de uma hipotética ativação do HSiCl_3 por parte da cetimina 102f . 150	
Esquema 4.12 - Representação do catalisador utilizado por Jones ³⁰ em 2009 para hidrossililação de cetiminas e os respetivos valores de ACE e ACES.	156
Esquema 5.1 - Representação do trabalho de Luo ²¹ em reações aldólicas heterogéneas utilizando como suporte sólidos NPMs.	167
Esquema 5.2 - Resolução cinética acilante de <i>cis</i> -dióis monoprotegidos realizada pelo grupo de Connors ²²	168
Esquema 5.3 - Estratégia delineada para a imobilização dos catalisadores homogéneos de interesse.	169
Esquema 5.4 - Mecanismo geral da reação tiol-eno ²⁴	170
Esquema 5.5 - Reação tiol-eno efetuada para incorporação de um braço espaçador na molécula desejada.	171
Esquema 5.6 - Representação esquemática da preparação das NPMs revestidas a sílica.....	172
Esquema 5.7 - Ancoragem das estruturas 102a e 102b nos diferentes suportes sólidos. Os valores em mmol g^{-1} expressam o conteúdo em catalisador orgânico por grama de sólido heterogéneo total.	174
Esquema 5.8 - Sólidos testados como catalisadores quirais heterogéneos na adição aldólica de 50 a 9	178
Esquema 6.1 - Representação geral da estratégia desenhada para a síntese da Rivastigmina. Passos 1) e 2) já realizados. Os passos reacionais de 3) previstos a curto prazo.....	192

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 - Resumo geral das vantagens e desvantagens das três vertentes da catálise assimétrica.	14
Tabela 2.1 - Valores da variação da energia livre necessária para alcançar os estados de transição dos modelos propostos (barreira energética).	83
Tabela 2.2 - Resultados obtidos para a variação de catalisador na reação de Michael enantiosseletiva.	84
Tabela 2.3 - Resultados obtidos para a variação de solvente e temperatura na adição de Michael enantiosseletiva de 24 a 62 , na presença do candidato a organocatalisador 55a .	85
Tabela 2.4 - Resultados obtidos para a variação de catalisador na reação de Biginelli enantiosseletiva.	87
Tabela 2.5 - Resultados obtidos para a variação de solvente e temperatura na reação de Biginelli estudada com o candidato a organocatalisador 55g .	88
Tabela 2.6 - Resultados obtidos para a variação de catalisador na reação de hidrossililação da cetimina 67 .	89
Tabela 2.7 - Resultados obtidos para a variação de solvente na reação de hidrossililação da cetimina 67 .	90
Tabela 3.1 - Resultados obtidos para o <i>screening</i> de candidatos a organocatalisadores na reação aldólica entre o aldeído 50 e a cetona 9 . Entradas 1-8: subclasse A; Entradas 9-15: subclasse B; Entradas 16-20: subclasse C.	115
Tabela 3.2 - Resultados obtidos para a variação do arilo do aldeído 50 e 82 na reação aldólica entre a cetona 9 na presença do catalisador 71e .	118
Tabela 3.3 - Estudo do efeito da presença de ácido na reação aldólica entre o aldeído 50 e a cetona 9 na presença do catalisador 71e .	119
Tabela 3.4 - Estudo do efeito do solvente na reação aldólica entre o aldeído 50 e a cetona 9 na presença do catalisador 71e .	121
Tabela 3.5 - Estudo da variação da temperatura na reação aldólica entre o aldeído 50 e a cetona 9 na presença do catalisador 71e .	122
Tabela 3.6 - Resultados para aplicação tese dos compostos das subclasse A, B e C na reação de Biginelli assimétrica.	124
Tabela 3.7 - Resultados para aplicação tese dos compostos das subclasse A, B e C na reação de Michael assimétrica.	125
Tabela 3.8 - Resultados para aplicação tese dos compostos das subclasse A, B e C na reação de hidrossililação da cetimina 67 .	127
Tabela 4.1 - Resumo dos rendimentos reacionais e globais (desde a CD comercial) obtidos para os vários candidatos a organocatalisadores, assim como o método de síntese utilizado.	144
Tabela 4.2 - Resultados obtidos no teste de candidatos a organocatalisadores na redução enantiosseletiva da cetimina 102b .	146

Tabela 4.3 - Resultados obtidos na variação dos substituintes das cetiminas proquirais em reações de redução com HSiCl_3 , utilizando como organocatalisador a estrutura 95b	149
Tabela 4.4 - Resultados obtidos para as variações de solvente e temperatura na redução do composto 102b com HSiCl_3 , na presença do organocatalisador 95b	152
Tabela 4.5 - Resultados obtidos para a variação do conteúdo em catalisador e do tempo de reacional na hidrossililação da cetimina 102b na presença do organocatalisador 95b	154
Tabela 4.6 - Aplicação no organocatalisador 95b na redução enantioseletiva de α e β -cetiminoésteres com HSiCl_3 a α e β -aminoésteres respetivamente.	157
Tabela 5.1 - Análise comparativa das características da catálise homogénea e heterogénea ¹⁰	163
Tabela 5.2 - Características estruturais dos suportes sólidos comerciais utilizados neste trabalho..	172
Tabela 5.3 - Estudo da reação aldólica assimétrica na presença dos catalisadores heterogéneos 113	179
Tabela 5.4 - Resultados referentes à aplicação dos catalisadores heterogéneos 114 na hidrossililação da cetimina 102b	180
Tabela 5.5 - Variação da composição em nitrogénio e enxofre do sólido após o 3º ciclo reacional..	181

Índice de Gráficos

Gráfico 5.1 - TGA's dos sólidos resultantes da imobilização da estrutura 113 em suportes distintos.	177
Gráfico 5.2 - TGA's dos sólidos resultantes da imobilização da estrutura 114 em suportes distintos.	177
Gráfico 5.3 - Percentagens de perda de massa globais antes e depois de utilizados os sólidos.	182

Índice de Equações

Equação 4.1 - Fórmula matemática para a determinação do TOF de um dado catalisador numa transformação química catalítica.....	153
Equação 4.2 - Fórmula matemática para determinação da ACE.	156

Introdução

“Muitas vezes as coisas que me pareceram verdadeiras quando comecei a concebê-las tornaram-se falsas quando quis colocá-las sobre o papel.”
René Descartes

Nas últimas décadas, o controlo estereoquímico aplicado na síntese de moléculas quirais tornou-se num dos objectivos principais e de maior interesse entre os químicos orgânicos mundiais, devendo-se grande parte ao facto de a quiralidade ser uma das propriedades elementares dos sistemas vivos. A interação específica e diferenciada de enantiómeros com os receptores biológicos quirais complementares resulta em diferentes efeitos biológicos, podendo chegar a apresentar resultados dramáticos, tendo em conta para isso “apenas” a configuração absoluta da molécula. Esta enantiodiferenciação biológica é responsável, por exemplo, pela diferença de sabores, de aromas e até mesmo de efeitos farmacológicos/tóxicos associados a um par de enantiómeros. Desta forma, a pureza enantiomérica de um composto é essencial e de uma importância extrema nas mais diversas áreas da química académica e industrial.^{1,2}

Urge assim desenvolver métodos mais eficientes para a obtenção de moléculas enantiomericamente puras, com o menor custo associado possível, menor grau de toxicidade e com métodos de produção simplificados. Um dos meios utilizados mais apelativos para este fim é a síntese orgânica catalítica assimétrica, a qual revolucionou a química na segunda metade do século XX e que assenta em três principais pilares, a catálise mediada por complexos organometálicos, a biocatálise e, mais recentemente, a organocatálise.³ É com cada uma destas ferramentas (com as respectivas vantagens e limitações) que os químicos orgânicos trabalham e desenvolvem diariamente novas estratégias e métodos, convergindo, através de cada um destes pilares, para o mesmo objectivo comum: síntese enantioespecífica – obtenção sintética de apenas um enantiómero. Dada a tamanha importância da síntese de compostos puros opticamente ativos, este objectivo crucial é partilhado pelos vários ramos da indústria, como a indústria farmacêutica, a agro-química, a de fragrâncias, a alimentar, entre outras.⁴

O desafio científico é imenso, e a comunidade científica responde a essa necessidade da melhor forma. Muitos são os esforços de inúmeros grupos de investigação nesse sentido, e não menos importante, várias são as colaborações interdisciplinares que têm demonstrado ser essenciais na aquisição de novo conhecimento e posterior desenvolvimento de novos catalisadores mais robustos e eficientes, que possam ser utilizados em transformações químicas importantes nas mais diversas áreas.

O principal objetivo deste projeto de doutoramento foi de encontro a essa necessidade atual. Nesse sentido, propusemo-nos a sintetizar diferentes famílias de alcalóides de *Cinchona* a partir da cinchonidina (alcalóides comercialmente disponíveis e de relativo baixo custo com conhecidas propriedades catalíticas)⁵ como também a estudar e avaliar a sua competência organocatalítica enantioseletiva em importantes transformações químicas tais como a reação de Michael, de Biginelli, reação aldólica e ainda na hidrossililação de cetiminas. Além do estudo das estruturas como catalisadores homogéneos, tivemos como objetivo a imobilização e estudo destes compostos em catálise heterogénea. A ausência de toxicidade, devido à não utilização de metais, assim como os reduzidos custos, foram das principais razões para a utilização destas estruturas neste projeto.

Com o intuito de permitir uma leitura mais simples e fluída, esta tese foi estruturada em sete capítulos.

No capítulo 1 são apresentados os fundamentos teóricos para fornecer ao leitor uma visão global e as bases teóricas da organocatálise no contexto atual.

O capítulo 2 engloba a síntese de 1,2,3-triazóis derivados da cinchonidina e a sua aplicação em catálise assimétrica. É dado o estado da arte deste capítulo numa pequena introdução seguida da síntese e aplicação destes compostos em reações de Michael assimétricas (as reações de Biginelli e a hidrossililação de cetiminas foram também testadas).

O capítulo 3 apresenta o estado da arte referente a aminoácidos híbridos derivados de alcalóides de *Cinchona*, seguido da síntese de aminoácidos derivados de cinchonidina e a sua aplicação em reações assimétricas aldólicas (as reações de Michael, de Biginelli e a hidrossililação de cetiminas foram também testadas).

No capítulo 4 são apresentados os resultados da síntese de piridinacarboxamidas de cinchonidina e o respetivo estado da arte previamente citado. Neste capítulo focámos as nossas atenções na aplicação destas estruturas nas reduções assimétricas de cetiminas com triclorosilano.

O capítulo 5 comprehende os estudos de catálise heterogénea realizados assim como uma pequena introdução sobre o tema. São descritas as técnicas de imobilização efetuadas assim como os respetivos resultados das catálises heterogéneas.

No capítulo 6 foram efetuadas as conclusões finais a todo o trabalho desenvolvido assim como as perspetivas futuras que este nos proporciona.

Por último, o capítulo 7 reúne os procedimentos experimentais realizados neste projeto para todos os candidatos a organocatalisadores sintetizados e para as reações catalíticas utilizadas. Derivados de cinchonidina, substratos de reações catalíticas e respetivos produtos foram devidamente caracterizados e, juntamente com a seção referente à catálise heterogénea, organizados em secções distintas.

Referências Bibliográficas

- (1) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 8-27.
- (2) Ciogli, A.; Kotoni, D.; Gasparini, F.; Pierini, M.; Villani, C.; Springer Berlin Heidelberg: 2013, p 1-33.
- (3) List, B. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 5413-5415.
- (4) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, 353, 1825-1864.
- (5) Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1725-1762.

1 Fundamentos Teóricos

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

1.1. Organocatálise

1.1.1. Aspectos gerais

Um dos objetivos principais para os químicos orgânicos reside no estudo e desenvolvimento de métodos eficazes que permitam a obtenção de compostos opticamente puros devido às propriedades únicas que cada enantiómero de uma mistura racémica apresenta.¹⁻³ Atualmente, a obtenção de compostos enantiomericamente puros pode realizar-se essencialmente através de três formas, por resolução de racematos, por síntese de *chiral pool* ou por síntese assimétrica. À escala industrial, salvo algumas exceções, os compostos enantiopuros são comumente obtidos por resolução de misturas racémicas, no entanto, esta abordagem acaba por revelar algumas lacunas relativamente graves.⁴ O tempo gasto associado ao processo e a limitação na percentagem máxima de obtenção de um enantiómero que se fixa naturalmente nos 50%, leva a um imenso desperdício de material orgânico.⁵ Desta forma, a síntese assimétrica, que se pode dividir numa abordagem estequiométrica ou catalítica, tem assumido cada vez mais um papel de destaque nesta área, não por resolver misturas racémicas mas por ser responsável pela criação de centros estereogénicos. A catálise assimétrica, em particular, surge claramente como a solução ideal uma vez que “é utilizada uma pequena quantidade de um catalisador enantiomericamente puro, seja ele enzimático ou não-enzimático, [...] de forma a produzir grandes quantidades de um composto opticamente ativo a partir de um precursor quiral ou aquiral”⁶, facultando assim vantagens económicas ao processo juntamente com economia atómica. Face a estas vantagens, o interesse nesta área da química tem sido imenso de há quatro décadas a esta parte e o reconhecimento da comunidade científica não se fez esperar culminando com a entrega do Prémio Nobel de Química em 2001 a três dos maiores químicos mundiais pelos seus contributos na catálise assimétrica, nomeadamente nas reações de oxidação assimétrica catalítica (K. Barry Sharpless)⁷ e de hidrogenação assimétrica catalítica (William Knowles e Ryoji Noyori).^{8,9}

Até há relativamente bem pouco tempo, e devido a todos os desenvolvimentos e resultados obtidos nesta área, os catalisadores utilizados em catálise assimétrica baseavam-se predominantemente em duas categorias gerais: os complexos organometálicos com metais de transição e enzimas. Contudo, nos últimos anos, este dogma mudou. Grandes avanços na catálise assimétrica levaram a que as classificações modernas nesta área incorporassem mais uma categoria de extrema importância na química orgânica contemporânea, a organocatálise assimétrica.¹⁰

A organocatálise, recente ramo da catálise assimétrica, teve a sua explosão na comunidade científica no ano 2000 devido principalmente ao trabalho realizado por dois grupos de investigação independentes e às suas respetivas publicações nesse ano. Ambas as publicações convergiram para o uso de moléculas quirais, de pequeno peso molecular e sem qualquer metal na sua estrutura para a síntese assimétrica de compostos. Benjamin List e a sua equipa usaram a L-prolina como organocatalisador em reações aldólicas enantioselectivas,¹¹ por seu turno, David MacMillan e a restante equipa trabalharam na vertente assimétrica das cicloadições de Diels-Alder utilizando

imidazolidinonas como organocatalisadores,¹² ambos com excelentes resultados. Foi o próprio MacMillan que no mesmo ano introduziu e definiu o termo “Organocatálise” como “o uso de moléculas puramente orgânicas de baixo peso molecular (e sem qualquer metal) como catalisadores em reações orgânicas”.¹²

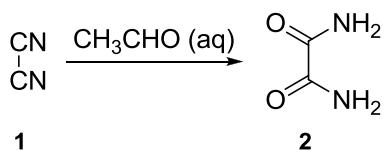
O aparecimento da organocatálise trouxe consigo uma nova perspetiva de catálise, um fator importante e complementar relacionado com potencial economia de custos, tempo e energia, assim como procedimentos experimentais simplificados e a redução de resíduos químicos. Tais benefícios advêm principalmente de três vantajosos fatores. Em primeiro lugar, os catalisadores orgânicos, na sua generalidade, são estáveis quando expostos ao ar (i.e. tolerantes a oxigénio) e à humidade atmosférica (não higroscópicos), logo não existe necessidade de utilizar condições reacionais especiais nem de armazenamento como a atmosfera inerte, além de se dispensar também o uso de reagentes e solventes anidros no manuseamento destas moléculas. Segundo, uma grande variedade de moléculas orgânicas (como aminoácidos, açúcares e hidroxiácidos) está disponível a partir de fontes biológicas naturais sob as suas formas enantiomericamente puras. Desta forma, os organocatalisadores são geralmente de fácil acesso e comportam baixos custos de produção, o que se torna apropriado para trabalhar em reações à pequena escala como também à escala industrial. Em terceiro lugar, estes catalisadores ao não possuírem metais na sua composição, são tipicamente não-tóxicos e amigos do ambiente, o que aumenta em muito a segurança da catálise, quer para o operador, quer para o ambiente.¹³

Esta propriedade catalítica comum aos complexos metálicos e enzimas, mas com a mais-valia da ausência de metais de transição e da robustez a diversas temperaturas e vários solventes orgânicos, despertou o interesse e a curiosidade de inúmeros grupos de investigação um pouco por todo o mundo, o que resultou numa avalanche de investigação, desenvolvimento e conhecimento inerente ao processo.¹⁴ Pouco mais de uma década após o *boom* da organocatálise, esta já foi estendida praticamente a todas as áreas da química orgânica. Desde a síntese de polímeros^{15,16} à síntese total,^{17,18} empregando intermediários quer iónicos quer radicalares,¹⁸ passando pela catálise homogénea até à heterogénea com os catalisadores imobilizados em diferentes suportes sólidos, utilizando modos de ativação térmicos e fotoquímicos, a organocatálise parece não conhecer limites, sendo capaz de mediar inúmeras transformações químicas tais como reações de adição, substituição, eliminação e de rearranjo através de uma infinidade de processos.⁴

1.1.2. Perspetiva histórica

Embora tenha havido uma explosão de investigação e desenvolvimento na recente viragem do milénio sobre a organocatálise, não foi essa a “data de nascimento” dos catalisadores orgânicos. De facto, o ano de 2000 marcou “apenas” o despertar desta importante área da química uma vez que a primeira referência a moléculas orgânicas com propriedades catalíticas remonta ao século XIX (1859)

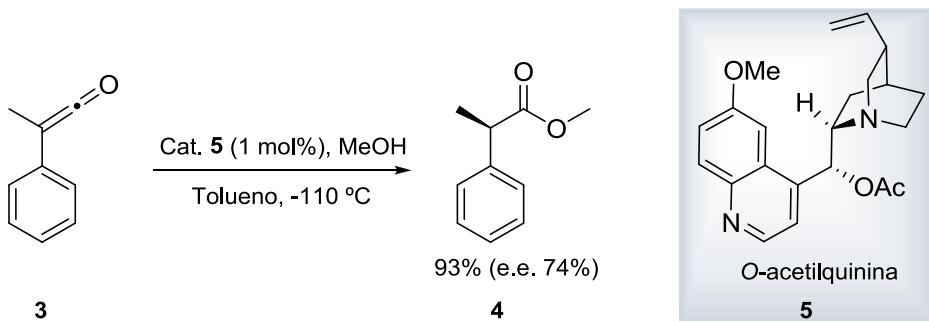
é atribuída a Justus von Liebig, devido à descoberta – acidental – da síntese de oxamida **2** a partir de cianogénio **1** catalisada por uma solução aquosa de acetaldeído (Esquema 1.1).¹⁹



Esquema 1.1 - Síntese de oxamida de von Liebig.¹⁹

Apesar de se tratar de uma reação catalisada por uma molécula orgânica, a verdade é que não se tratou da primeira reação assimétrica. Esse incontornável marco na história deve-se a Louis Pasteur que, em 1853, introduziu o revolucionário conceito de “dissimetria” após ter realizado a primeira resolução cinética enzimática (descarboxilativa).²⁰ Pasteur observou que durante o crescimento do fungo *Penicillium glaucum* quando exposto a uma mistura racémica de tartarato de amónio, este metabolizava seletivamente o enantiómero (+)-tartarato de amónio.^{21,22}

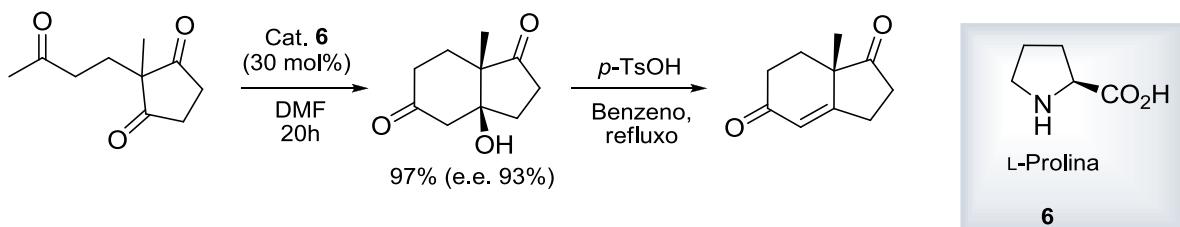
Já no início do século XX e com base na descoberta de Pasteur, Georg Bredig, um cientista alemão com vasto interesse interdisciplinar, mostrou-se altamente motivado para encontrar a origem química da atividade enzimática encontrada nos organismos vivos. Com base no trabalho de Rosenthaler²³ – que preparou mandelonitrilo através da adição de HCN a benzaldeído na presença de um enzima isolado, a emulsina – Bredig deixou o seu cunho na história da química por ser ele o pioneiro ao utilizar um organocatalisador numa reação enantioseletiva. Em 1912, Bredig e Fiske estudaram a mesma reação mas na presença de alcalóides quirais como catalisadores, a quinina e a quinidina, embora com enantiosseletividades modestas (e.e. < 10%).²⁴ Teve que se esperar até 1960 para que fossem atingidos níveis de enantiosseletividade sinteticamente úteis, onde Pracejus demonstrou que o fenilmetilceteno **3** pode ser convertido em (-)- α -fenilmetilpropionato **4** através de uma reação de adição de metanol assimétrica organocatalisada por alcalóides de *Cinchona*, nomeadamente com O-acetilquinina **5** (Esquema 1.2).^{25,26}



Esquema 1.2 - Reação de adição de metanol a fenilmetilceteno **3** segundo Pracejus.^{25,26}

Porém, foi na década de 70 que nova descoberta na organocatálise assimétrica foi divulgada, talvez a mais famosa da história, através dos trabalhos desenvolvidos por dois grupos de investigação independentes liderados por Zoltan G. Hajos, da Hoffmann-La Roche e Rudolf Wiechert, da Schering

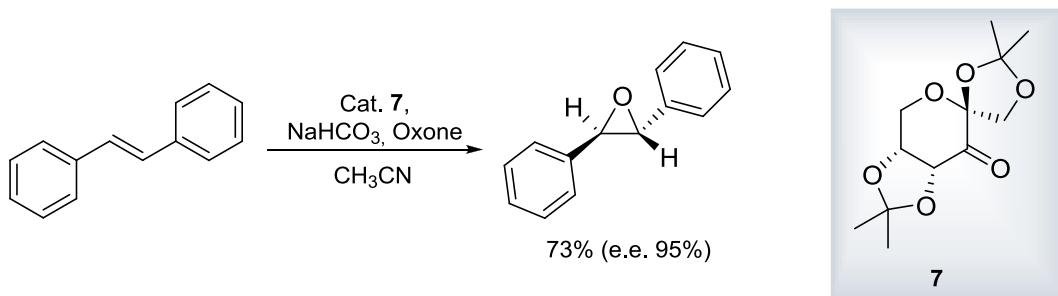
AG, numa reação que ficou conhecida como a reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (Esquema 1.3) e que permitiu alcançar intermediários-chave para a obtenção de esteróides e de outros compostos naturais.



Esquema 1.3 - Anelação de Robinson catalisada pela L-prolina.²⁷

Começou em 1971 quando Eder, Sauer e Wiechert reportaram uma anelação de Robinson (uma adição de Michael seguida de uma condensação aldólica intramolecular) na qual utilizavam uma quantidade catalítica de L-Prolina **6** no segundo passo reacional, suficiente para obter o produto com rendimentos de 83% e 71% de excesso enantiomérico.²⁸ Passados três anos, Hajos e Parrish demonstraram que ao reproduzir uma reação similar a temperaturas mais baixas e realizando o passo de desidratação isoladamente, conseguiam obter o produto desejado com conversão total e ums impressionantes 93% de excesso enantiomérico!²⁷

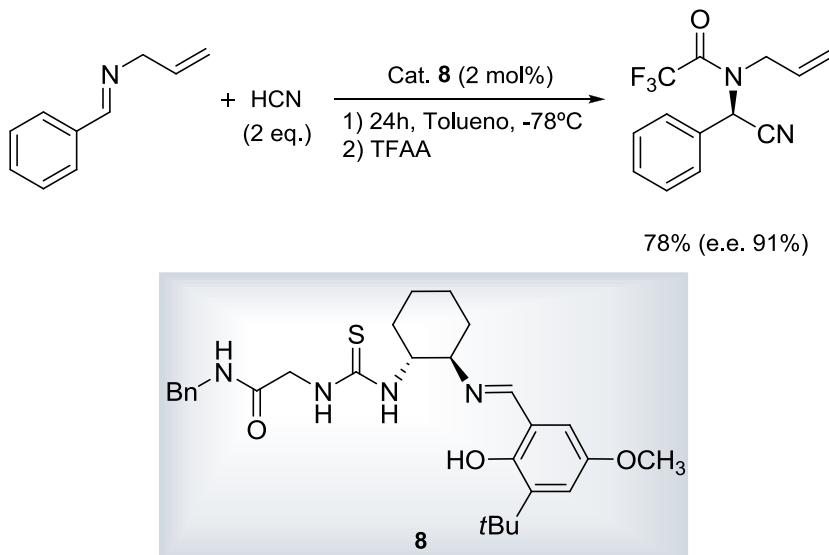
Apesar dos bons resultados obtidos por Hajos e Wiechert e pelas respetivas equipas, esta área da química permaneceu de certa forma (incompreensivelmente!) esquecida durante cerca de vinte anos. Somente nos finais dos anos 90 os químicos começaram a virar de novo as atenções para a organocatálise quando, Yian Shi,²⁹ Scott Denmark³⁰ e Dan Yang,³¹ juntamente com as respetivas equipas, demonstraram que cetonas enantiomericamente puras podiam ser usadas para catalisar epoxidações enantioseletivas de alcenos simples com bons rendimentos e até 95% de excesso enantiomérico (Esquema 1.4).



Esquema 1.4 - Epoxidação assimétrica de olefinas catalisada por cetonas quirais.²⁹

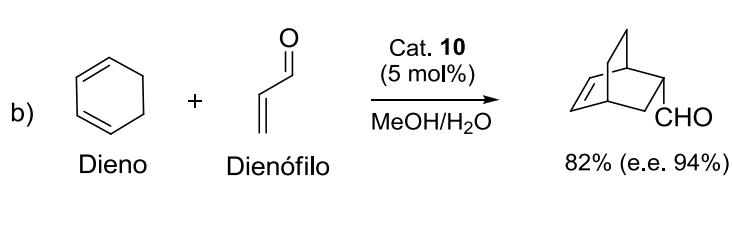
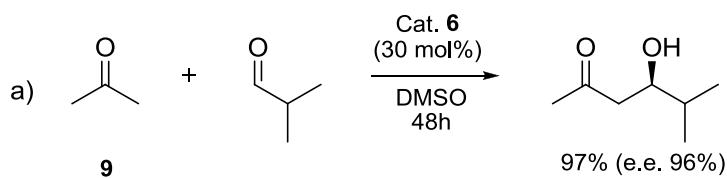
Pouco tempo após estes resultados, três grupos de investigação liderados por M. Lipton,³² Eric Jacobsen³³ e Elias Corey³⁴ respetivamente, deram a conhecer à comunidade química os primeiros exemplos de catálises mediadas por pontes de hidrogénio, nomeadamente em reações de Strecker

assimétricas (Esquema 1.5), enquanto Miller e a sua equipa introduziram o conceito de resolução cinética de álcoois com pequenos péptidos.³⁵



Esquema 1.5 - Exemplo de uma reação de Strecker realizada por Sigman e Jacobsen.³³

Apesar de, em conjunto, estes trabalhos não conceituarem a organocatálise como um campo efetivo de investigação, permitiram no entanto perceber pela primeira vez o valor que estas pequenas moléculas puramente orgânicas poderiam ter na síntese de compostos quirais importantes, e assim se poder resolver problemas essenciais na síntese química em geral.¹³ Somente após o ano 2000, com a extensão da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert a vários aldeídos em reações aldólicas intermoleculares num estudo pioneiro desenvolvido por Carlos Barbas III, Richard Lerner e Benjamin List¹¹ (Esquema 1.6, alínea a) e juntamente com a publicação do grupo de MacMillan¹² sobre reações organocatalíticas assimétricas de Diels-Alder (Esquema 1.6, alínea b) é que a organocatálise se afirmou definitivamente na área da catálise assimétrica.



Esquema 1.6 - a) Exemplo das reações aldólicas intermoleculares estudadas por Barbas III.¹¹ b) Exemplo de uma reação de Diels-Alder realizada por MacMillan.¹²

Foi até MacMillan nessa sua publicação que definiu e conceituou a organocatálise como um ramo da síntese assimétrica em franca expansão e, desde então, assistiu-se a um crescimento quase que exponencial e sem precedentes da organocatálise no que se refere ao número de publicações, número de citações e ao aparecimento de novos grupos de investigação nesta área (Figura 1.1).

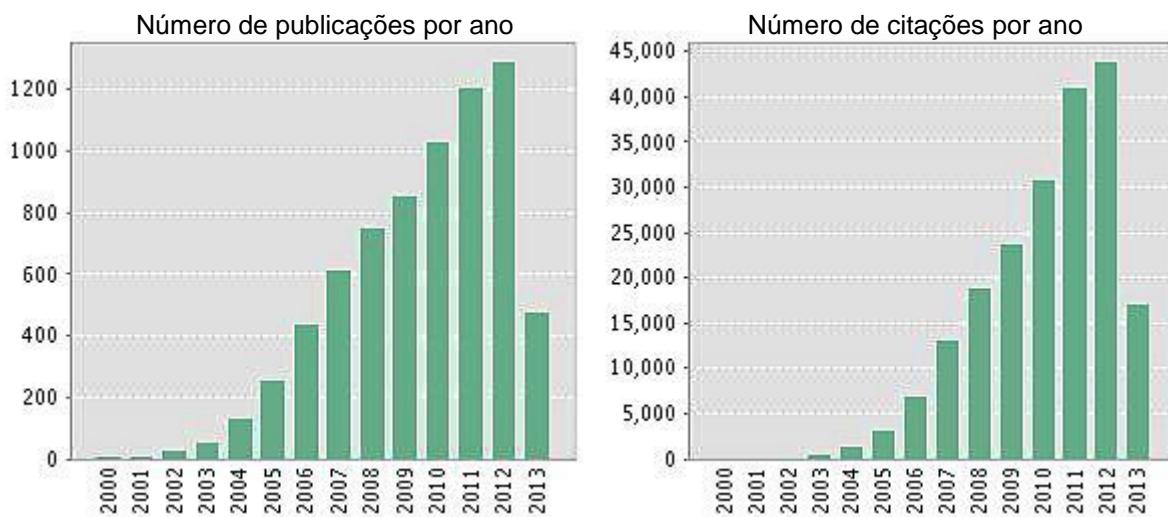


Figura 1.1 - Número de publicações e citações por ano com o termo “Organocat*”. Busca realizada a 28/06/2013 no *Web of Knowledge*SM.

Estes estudos vieram demonstrar o potencial promissor das transformações organocatalíticas até então dissimulado, o que nos anos seguintes motivou os cientistas a elaborarem estratégias para a síntese de novos organocatalisadores com base em diversas estruturas químicas tais como derivados de alcalóides de *Cinchona*,³⁶ de BINOL,³⁷ de TADDOL,³⁸ de açúcares,³⁹ de L-prolina,⁴⁰ de DMAP,⁴¹ entre outros exemplos.⁴²⁻⁴⁴ Contudo, os esforços dos químicos orgânicos não se centraram apenas na síntese de catalisadores, mas também na aplicação destes. Toda a sabedoria adquirida inerente ao processo de “aprendizagem” levou a que se pudesse conhecer o comportamento dos catalisadores, os seus modos de ação e os tipos de interação com os reagentes de um meio reacional, o que se tornou claramente numa mais-valia para os eruditos da área uma vez que começaram a poder prever o seu comportamento em novas reações, gerando assim evolução científica e desenvolvimento de novas reações, como por exemplo reações multicomponente, cascata, dominó, *tandem*, reações em meio aquoso e até mesmo na imobilização de catalisadores em suportes sólidos.

Até à data, existe um imenso número de reações assimétricas que podem ser mediadas por organocatalisadores, e a título de exemplo apenas para citar¹³: reações de Diels-Alder, cicloadições 1,3-dipolar, adições de Michael, reações de Mannich, condensações aldólicas, epoxidações, oxidações, reduções, alquilações, arilações, alilações, acilações, halogenações, entre outras⁴⁵.

1.1.3. Porquê a organocatálise?

De entre as três essenciais ferramentas ao dispor dos químicos orgânicos na catálise assimétrica temos a biocatálise (ou catálise enzimática), a catálise organometálica e a organocatálise. Cada uma destas vertentes da catálise assimétrica possui vantagens e desvantagens na sua utilização, no entanto é possível destacar enormes diferenças entre elas, entre as quais o modo de ação seja talvez a mais óbvia: sucintamente, um catalisador organometálico tem como centro catalítico (ou centro ativo) um metal de transição, ao passo que um organocatalisador possui uma estrutura carbonada com heteroátomos particulares que lhes confere propriedades individuais características de um centro ativo (por exemplo tioureias, ácidos de Brønsted fortes, aminas terciárias rígidas, aminas secundárias cíclicas, entre outras). Já os enzimas, embora tenham na sua constituição centenas de aminoácidos, apenas um pequeno número destes resíduos aminoacídicos faz parte da constituição do centro ativo, atuando uns como estruturas de reconhecimento e fixação de substratos e outros como elementos detentores de poder catalítico.

Relativamente à catálise mediada por metais, que durante muitos anos dominou a síntese catalítica assimétrica, as principais vantagens estão relacionadas com a possibilidade de utilizar diferentes metais de transição de forma a melhorar a estrutura do ligando e assim maximizar rendimentos e enantiosseletividades, como ainda com as pequenas quantidades de catalisador normalmente utilizadas (varia entre 1 e 100 ppm).⁴⁶ Os problemas por norma associados são essencialmente os custos elevados do metal, a grande instabilidade de grande parte dos catalisadores com metais à humidade ou oxigénio, como também alguns problemas inerentes aos processos de purificação, isto além do facto de os produtos das companhias farmacêuticas tolerarem apenas quantidades muito pequenas na contaminação com metaisⁱ.

No que respeita à catálise com enzimas, estas costumam apresentar valores extremamente elevados de enantiosseletividade devido à estrutura proteica complexa, são necessárias quantidades muito pequenas destas biomoléculas tal como os metais e, obviamente, não apresentam toxicidade.⁴⁷ No entanto, parâmetros tais como a presença de solventes orgânicos, temperatura, ou concentração de substratos pode, de facto, inibir ou até mesmo desnaturar o enzima. Além disso, devido à grande especificidade característica dos enzimas, estes atuam numa gama de substratos muito limitado, como também é muito difícil a síntese dos dois enantiómeros alvo com estas biomoléculas.⁴⁸

Virando a atenção agora para a organocatálise e lembrando os benefícios da sua utilização (citados no ponto 1.1.1), comprehende-se agora as claras vantagens que apresenta face à chamada catálise convencional. Podemos facilmente verificar que os pontos fracos da biocatálise e da catálise mediada por metais são os pontos fortes apresentados pela organocatálise: são usadas condições reacionais simples, os organocatalisadores denotam elevada tolerância ao ar e geralmente não são higroscópicos e comportam custos reduzidos na sua obtenção. Também muito interessante é o facto de partilhar algumas vantagens com as restantes vertentes: tal como os catalisadores com metais, a

ⁱ A Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) define o limite de concentração oral de metais em compostos ativos de acordo com a classe do metal - Metais classe 1A e 1B (Pt, Pd, Ir, Ru, Rh e Os) com limite de 10 ppm e metais de Classe 1C (Mo, Ni, Cr, V) com limite de 30 ppm: *Guideline on the Specification Limits for Residues of*

organocatálise permite-nos obter ambos os enantiómeros de um produto catalítico sem grandes problemas e, “mimetizando” um pouco os enzimas, os organocatalisadores normalmente não apresentam toxicidade uma vez que não contém qualquer metal na sua estrutura. Até hoje, o “calcanhar de Aquiles” da organocatálise baseia-se na quantidade de catalisador necessariamente empregue numa reação assimétrica (tipicamente 1% para condições otimizadas). Podemos então resumir numa tabela os pontos fortes e fracos de cada vertente da catálise assimétrica para que seja feita a comparação de forma mais simples e imediata (Tabela 1.1).¹³

Tabela 1.1 - Resumo geral das vantagens e desvantagens das três vertentes da catálise assimétrica.

Propriedades características	Catálise organometálica	Catálise enzimática	Organocatálise
Elevada atividade catalítica	✓	✓	✓
Ampla gama de substratos	✓	✗	✓
Simplicidade estrutural	✓	✗	✓ ^[a]
Obtenção de ambos os enantiómeros	✓	✗	✓
Custos reduzidos	✗	✗	✓
Ausência de toxicidade	✗	✓	✓
Estabilidade ao oxigénio	✗	✓	✓
Estabilidade em meio aquoso	✗	✓	✓
Estabilidade térmica	✓	✗	✓
Estabilidade em solventes orgânicos	✓	✗	✓
Reducida quantidade de catalisador	✓	✓	✗

[a] Salvo raras exceções de organocatalisadores com estruturas complexas.

Alguns críticos sugerem que pequenos *turnover numbers* (TON), mais especificamente pequenos *turnover frequency* (TOF), devem limitar desde logo potenciais utilizações de organocatalisadores em aplicações industriais, contudo esta opinião trata-se uma visão simplista e dogmática sobre o tema. Outra perspetiva do assunto leva-nos a pensar que para qualquer processo catalítico à grande escala, as considerações mais importantes a ter são mesmo os custos e a segurança de todo o processo, facilmente justificável pelas vantagens já aqui referidas. Ora se um organocatalisador nos oferece custos mais reduzidos, isso permite-nos utilizar maiores quantidades de organocatalisador que os complexos metálicos pelo mesmo preço e, além disso, não apresenta impurezas no produto final por contaminação com metal. Para finalizar, é do conhecimento geral que a remoção de resíduos tóxicos no tratamento de águas residuais comporta maiores custos, pelo que é vantajoso também neste ponto optar pela utilização de organocatalisadores à escala industrial.¹³

Nesse sentido, têm sido desenvolvidas e descoberto ao longo dos anos diversas estruturas com o intuito de criar catalisadores eficazes para potenciais aplicações industriais. Atualmente existe um

certo número de estruturas base com características especiais que têm prendido a atenção e o fascínio dos químicos orgânicos no projeto de novos catalisadores orgânicos.

1.1.4. Catalisadores privilegiados

Alguns catalisadores, chamados de “privilegiados”, têm a extraordinária capacidade de mediar enantioseletivamente de forma eficaz não apenas uma, mas sim uma ampla gama de transformações químicas diferentes, que aparentemente não possuem qualquer tipo de relação. Curiosamente, o termo “privilegiado” é atribuído por analogia com o que se pratica na investigação farmacêutica para classes de compostos que são ativos contra uma série de diferentes alvos biológicos.⁴⁸ Este adjetivo atribuído a algumas classes de catalisadores deve-se essencialmente à estrutura única e altamente versátil que apresentam, que lhes permite a robustez necessária para a aplicação em diversas reações assimétricas e que sejam facilmente manipuláveis de forma a potenciar a sua natureza catalítica.

Existem várias classes de compostos, de diferentes origens naturais ou obtenções sintéticas, que possuem esta importante propriedade estrutural e cujo número tem vindo tendencialmente a aumentar dia após dia devido à elevada competitividade no ramo, contudo, podemos ainda salientar algumas famílias deste tipo de estruturas que dominam, até à data, os esqueletos carbonados dos organocatalisadores. Incluem-se neste grupo os derivados de TADDOL **11**, BINOL **12**, prolina **6**, açúcares **13** e os derivados de alcalóides de *Cinchona* **14** (Figura 1.2).^{19,48} A história por detrás da descoberta destas estruturas, tal como a própria estrutura química, é diferente para cada família, e todas elas são sucintamente descritas nas secções seguintes e devidamente exemplificadas, com especial destaque para os alcalóides de *Cinchona* dada a sua importância neste trabalho de investigação.

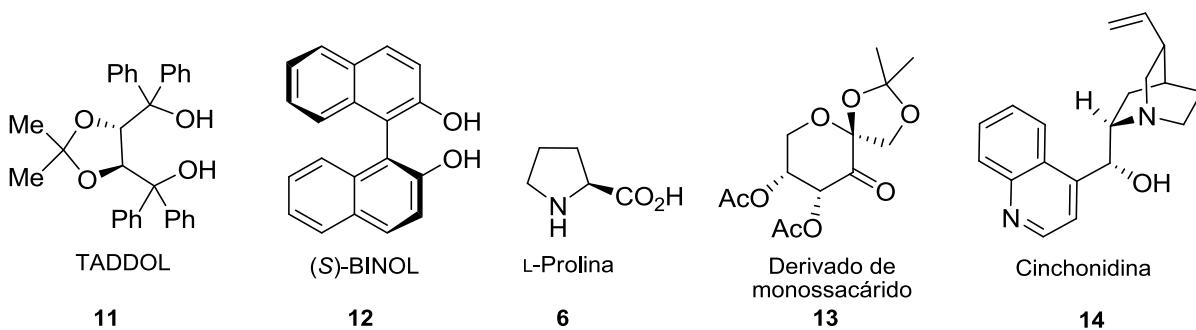
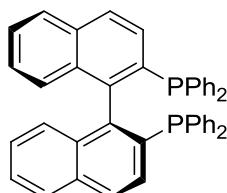


Figura 1.2 - Exemplos de esqueletos carbonados quirais com estrutura privilegiada na catálise assimétrica.

1.1.4.1. Derivados do BINOL

Como primeiro exemplo representativo deste grupo de estruturas privilegiadas em catálise assimétrica temos o BINOL (1,1'-binaftil-2,2'-diol) (Figura 1.2, composto **12**), sendo talvez o BINAP o mais conhecido e conceituado derivado (Figura 1.3).



(S)-BINAP

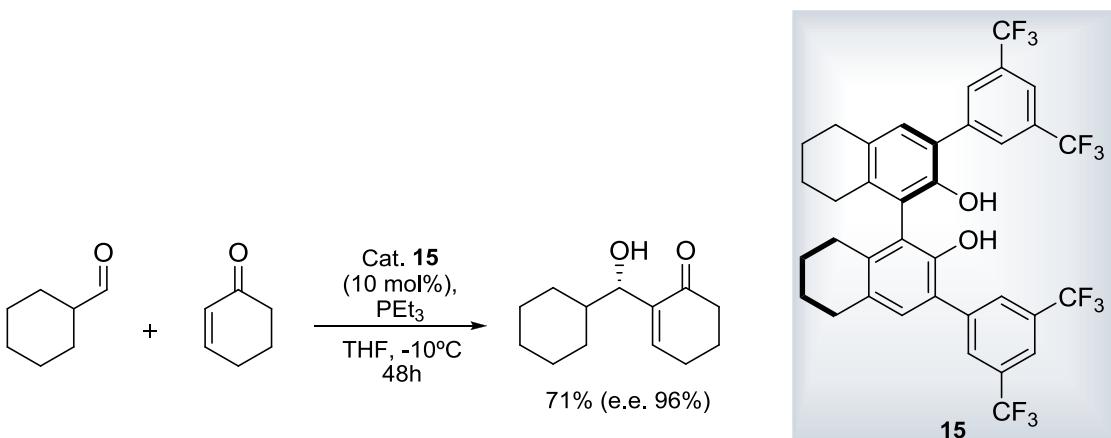
Figura 1.3 - Estrutura química do (S)-BINAP.

Tratam-se de moléculas totalmente sintéticas que foram desenvolvidas com o intuito de explorar a dissimetria axial que lhes é característica, induzida pela restrita rotação em torno da ligação C-C do biairolo,⁴⁸ e atualmente são os catalisadores com quiralidade axial mais bem estudados e conhecidos.⁴⁹

O BINOL foi sintetizado pela primeira vez sob a forma de racemato por von Richter, síntese que data de 1873. Desde então a síntese de BINOL foi extremamente estudada, e no que se refere à obtenção do racemato desenvolveu-se um método eficaz através de reações de acoplamento oxidativo do 2-naftol utilizando, por exemplo, FeCl_3 como reagente de acoplamento, entre tantos outros referidos na literatura. Já no que se refere à obtenção das formas enantiopuras do BINOL, foram desenvolvidas principalmente duas abordagens distintas: resolução química ou enzimática de racematos e síntese (estequiométrica ou catalítica) através de reações de acoplamento oxidativo assimétricas.⁴⁹

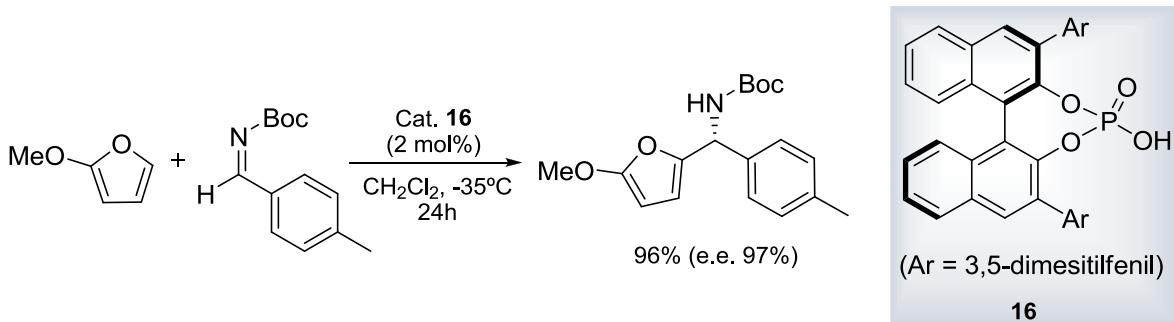
A estabilidade há muito demonstrada a elevadas temperaturas permitiu que estes compostos fossem aplicados em imensas reações assimétricas sob diversas condições experimentais, razão pela qual estes atropoisómeros se tornaram, desde a década de 90, num dos ligandos mais utilizados na química organometálica assimétrica, quer na vertente catalítica quer na estequiométrica.⁴⁹ Além disso, tornaram-se numa estrutura carbonada de referência para a construção de organocatalisadores com aplicação em diversas transformações químicas,⁵⁰ com bastantes análogos e derivados sintetizados até ao momento acompanhados de um imenso sucesso.

Para citar alguns exemplos, Schaus e a restante equipa⁵¹ publicaram em 2003 um estudo no qual testaram alguns derivados do (R)-BINOL em reações Morita-Baylis-Hillman assimétricas (Esquema 1.7) e verificaram que conseguiam obter bons rendimentos (até 88%) e excelentes enantioseletividades (até 96% e.e.) utilizando o catalisador **15**.



Esquema 1.7 - Reação de Morita-Baylis-Hillman assimétrica de elevada enantiosseletividade desenvolvida por Schaus.⁵¹

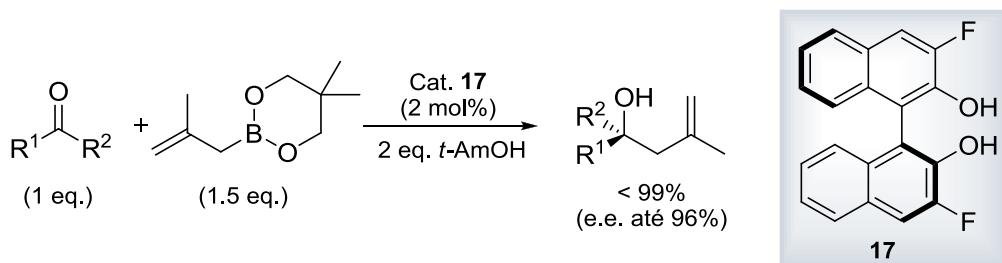
Um exemplo de bastante sucesso foi o organocatalisador desenvolvido por Terada⁵² e Akiyama⁵³, um ácido fosfórico derivado do BINOL bastante versátil, cujos estudos em demonstram ser um organocatalisador muito competente em reações de Mannich enantiosseletivas com obtenção de excessos enantioméricos até 98% e com excelentes rendimentos. Um catalisador da mesma família foi aplicado, novamente por Terada,⁵⁴ em reações de alquilação de aza-Friedel-Crafts do furano (Esquema 1.8), sendo que no ano seguinte uma outra vertente catalítica foi explorada e publicada por Rueping e a restante equipa, onde aplicaram ácidos fosfóricos derivados do BINOL na redução assimétrica de cetiminas⁵⁵ e mais tarde em reações de Strecker⁵⁶, demonstrando desta forma a versatilidade destes ácidos fosfóricos derivados do BINOL.



Esquema 1.8 - Reação de alquilação assimétrica de aza-Friedel-Crafts do furano realizado por Terada.⁵⁴

Exemplos mais recentes dão-nos conta de diversas funcionalizações do BINOL e de um imenso número de reações assimétricas associadas. Para exemplificar temos a síntese de polímeros microporosos com ácidos fosfóricos derivados do BINOL e a sua aplicação extremamente bem sucedida em reações de hidrogenação e em alquilações de Friedel-Crafts assimétricas,⁵⁷ reações *Petasis* tri-componente assimétricas utilizando tioureas ligadas covalentemente ao BINOL através de uma diamina,⁵⁸ catálises de transferência de fase utilizando sais de amónio quaternários derivados do BINOL na síntese assimétrica de alenos tetrasubstituídos,⁵⁹ a metalilação assimétrica de cetonas (Esquema 1.9) com (S)-3,3'-F₂-BINOL⁶⁰ (catalisador **17**) e podemos destacar ainda a síntese de

novos derivados com base na fusão de maleimida e BINOL, sobre os quais estão a ser desenvolvidos estudos sobre a sua aplicação na organocatálise assimétrica,⁶¹ entre outros exemplos.



Esquema 1.9 - Metalilação assimétrica de cetonas desenvolvida num estudo pioneiro pelo grupo de Zhang.⁶⁰

1.1.4.2. Derivados do TADDOL

Além do sucesso do BINOL, outra das “espinhas dorsais” quirais (*chiral backbones*) da síntese assimétrica é o TADDOL ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol), uma das estruturas mais antigas e simultaneamente das mais versáteis nesta área. O TADDOL tem como material de partida para a sua obtenção o ácido tartárico, um precursor de baixo custo e de grande abundância a partir de fontes naturais, apresentando desde logo a vantagem económica na sua utilização e a fácil preparação por reação do precursor com reagentes de Grignard aromáticos.⁶² Devido em grande parte ao trabalho desenvolvido por Seebach e a restante equipa⁶³ em 1987, os TADDOLs apresentam uma característica estrutural que os torna “privilegiados” quando relacionados com muitas outras estruturas e que se baseia no facto de possuir dois grupos diarilhidroximetil em carbonos adjacentes de um anel 1,3-dioxolano (Figura 1.4, composto 11).

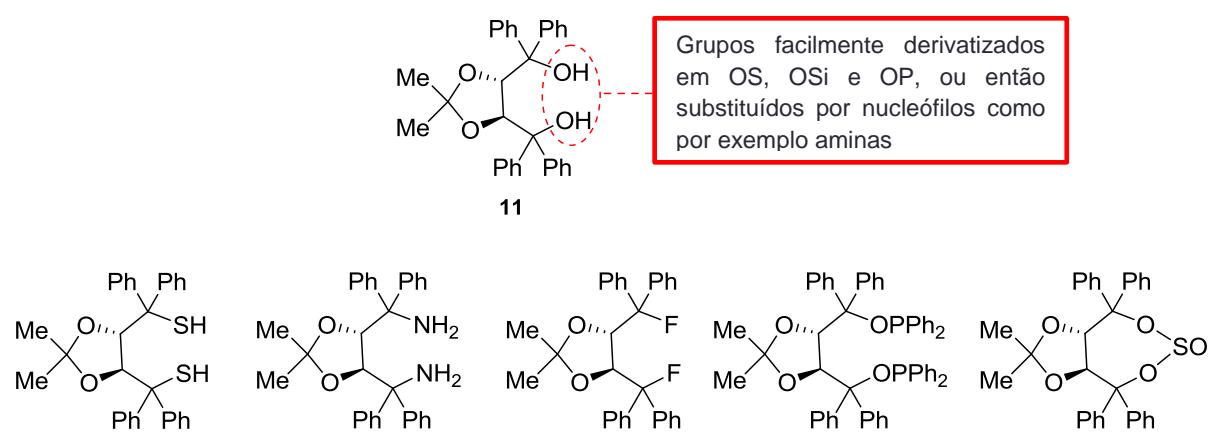


Figura 1.4 - Exemplos de algumas derivatizações do TADDOL.⁶⁴

Devido à localização estratégica destes dois volumosos grupos e à proximidade espacial dos hidroxilos correspondentes, estereoquimicamente, ocorre a estabilização mútua dos hidroxilos

através de pontes de hidrogénio intramoleculares, permitindo que a molécula adquira propensão para formar complexos metálicos gerando desta forma um ambiente quiral importante para a síntese assimétrica.⁶² Apesar desta importante característica estrutural, outro ponto a favor dos TADDOLs centra-se na fácil substituição destas funções álcool, o que dá assim acesso a uma grande variedade de derivados^{64,65} (Figura 1.4).

Desta forma, o TADDOL e derivados tornaram-se em auxiliares quirais extraordinariamente versáteis, que podem ser utilizados quer como reagentes quirais estequiométricos, ligandos quirais na catálise organometálica,^{62,64} ou ainda, mais recentemente, como organocatalisadores quirais.^{66,67}

1.1.4.3. Prolina

De entre os vários organocatalisadores, a L-prolina é talvez o mais bem conhecido da comunidade química. No passado recente este organocatalisador tem sido definido como um “catalisador universal” devido à sua elevada versatilidade apresentada para um grande número de reações assimétricas.⁶⁸

Estruturalmente, a prolina possui algumas características que a tornam numa molécula “especial”. Em primeiro lugar, é o único aminoácido natural que comporta uma função amina secundária genuína sob a forma de pirrolidina. Desta forma, e por se tratar de uma amina secundária, o nitrogénio presente neste aminoácido possui um pK_a maior que qualquer outro dos aminoácidos, o que lhe atribui um maior poder nucleófilo quando comparada com os restantes aminoácidos. Segundo, o anel de pirrolidina confere à prolina uma rigidez conformacional que não se verifica em nenhum outro aminoácido, proporcionando assim uma elevada estabilidade à estrutura além de gerar um ambiente quiral único em relação aos outros aminoácidos. Em terceiro lugar, a presença do carboxilo permite que este atue como um ácido de Brønsted promovendo desta forma a prolina a um organocatalisador bifuncional ou, o carboxilo pode ainda ser facilmente derivatizado no sentido de obter um maior número de catalisadores com determinadas características alvo (Figura 1.5). A prolina está assim capacitada para agir como um nucleófilo, em particular com compostos carbonílicos ou aceitadores de Michael levando à formação de uma enamina ou do ião imínio correspondente e em conjunto com o grupo ácido presente funcionar como um catalisador bifuncional.⁴⁰

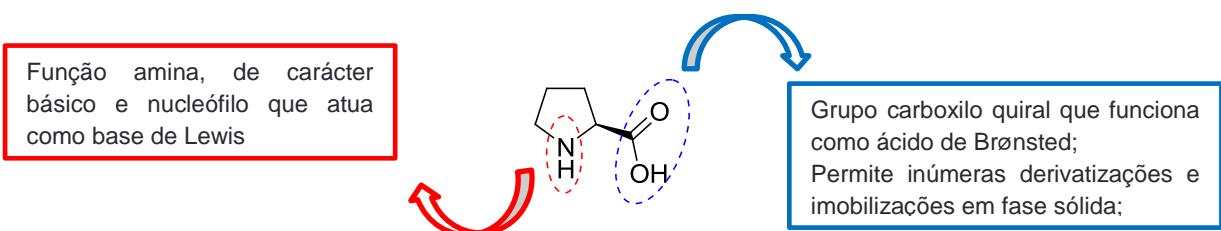
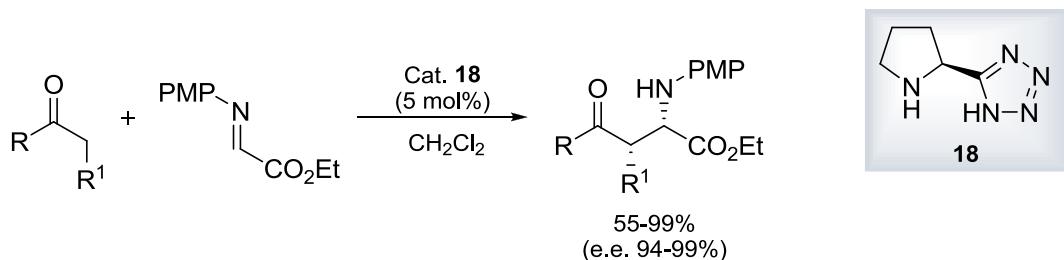


Figura 1.5 - Características que fazem da L-prolina um organocatalisador bifuncional.

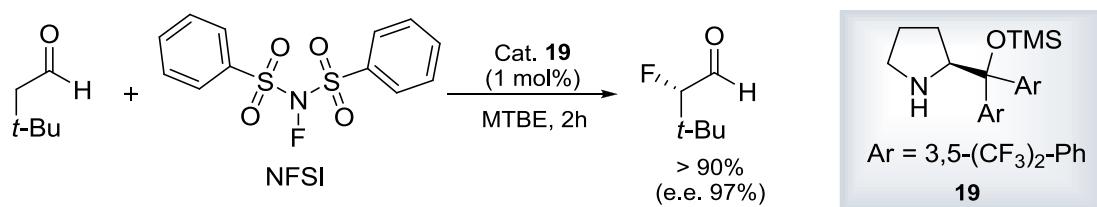
Além destas características estruturais, o facto de também a prolina ser uma molécula quiral abundante e pouco dispendiosa juntamente com o facto de estar comercialmente disponível sob as suas duas formas enantioméricas, tornou a prolina uma molécula de extrema importância na catálise assimétrica.⁴⁰

Juntamente com a expansão da organocatálise, um grande número de derivados de prolina foram sendo sintetizados desde há anos a esta parte com as mais diversas funcionalizações. De entre os imensos organocatalisadores derivados da prolina sintetizados até à data, um dos exemplos mais notáveis que podemos destacar é o derivado tetrazólico da prolina **18** introduzido por Ley⁶⁹⁻⁷¹ que estudou a aplicação destes organocatalisadores em reações de Mannich, aldol e nitro-Michael (Esquema 1.10).



Esquema 1.10 - Aplicação do derivado tetrazólico da L-prolina em reação de Mannich pelo grupo de Ley.⁷⁰

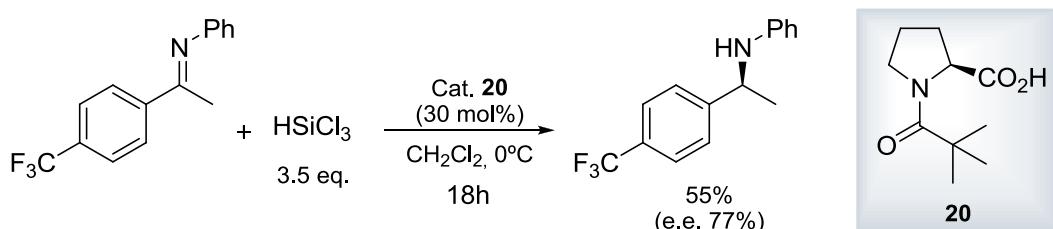
O outro exemplo de enorme sucesso que podemos destacar são os derivados de siliol prolinol apresentados por Jørgensen,^{72,73} Hayashi⁷⁴ e Alexakis⁷⁵ (composto **19**) que trabalharam na aplicação destes derivados em reações de α -funcionalização de aldeídos (Esquema 1.11) e em adições de Michael respetivamente. Tendo em conta os excelentes resultados verificados nestes trabalhos pioneiros, doravante estas estruturas foram largamente utilizadas em diversas transformações químicas, traduzindo-se assim num imenso número de publicações que englobam estes catalisadores, de uma forma geral com notáveis resultados.



Esquema 1.11 - Reação de α -fluorinação desenvolvida por Jørgensen e os seus colaboradores.⁷²

São inúmeros os exemplos tanto de derivatizações como de aplicações da prolina que até aos dias de hoje podemos encontrar na literatura. De entre as muitas recentes publicações neste campo, podemos destacar algumas que documentam importantes derivados da L-prolina como também as respetivas aplicações. É o caso do trabalho publicado pelo grupo de Benaglia⁷⁶ no qual sintetizaram uma biblioteca de candidatos a organocatalisadores derivados da prolina e os aplicaram na redução

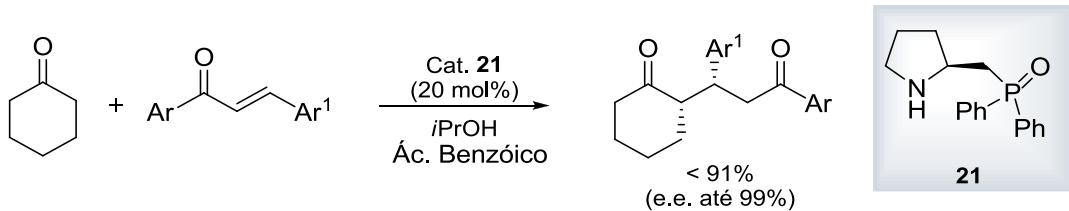
enantiosseletiva de cetiminas na presença de triclorosilano. Os resultados mostraram que estes organocatalisadores são ativos na redução assimétrica de diferentes substratos devido à obtenção de bons rendimentos e com enantiosseletividades até 77% de e.e. (Esquema 1.12).



Esquema 1.12 - Hidrossililação de cetiminas com novos derivados da L-prolina desenvolvidos por Benaglia e colaboradores.⁷⁶

Segundo Benaglia, a facilidade na síntese destes compostos aliada ao baixo custo na sua produção, são fatores que colocam estas estruturas num lugar privilegiado como materiais de partida para futuros estudos e desenvolvimento de novos organocatalisadores.⁷⁶

Um outro exemplo são os organofosfanos derivados da L-prolina, aplicados como organocatalisadores pela primeira vez em adições de Michael assimétricas de ciclo-hexanonas e ciclopentanonas a chalconas (Esquema 1.13), num trabalho publicado por Li e os seus investigadores.⁷⁷ Este grupo de investigação demonstrou que estes organocatalisadores conseguem promover estas reações assimétricas para uma vasta gama de substratos com elevados rendimentos (até 91%) e com notáveis enantiosseletividades (até 99% e.e.).



Esquema 1.13 - Reações de adição de Michael assimétricas catalisadas por fosfano derivados da L-prolina.⁷⁷

Desta forma, no contexto da organocatálise, a prolina afirmou-se como uma estrutura de luxo, capaz de assumir um papel de destaque em diversas transformações químicas assimétricas enquanto catalisador puramente orgânico.

1.1.4.4. Açúcares

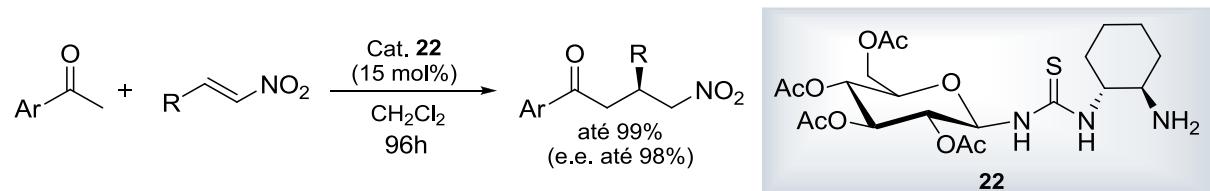
Outra família de compostos que têm vindo a ser bastante utilizados em organocatálise são os açúcares, em especial os monossacáridos. Por serem bastante abundantes na natureza, também estes são compostos de baixo custo e estão disponíveis em várias formas diastereoméricas. Tal

como as anteriores classes de compostos já referidas, também os açúcares possuem um conjunto único de características químicas e estruturais que fazem deles umas estruturas bastante atraentes para a aplicação como organocatalisadores.³⁹

Estruturalmente, são moléculas que apresentam rigidez conformacional e proporcionam um arranjo espacial tridimensional bastante bem definido dos substituintes assim como dos vários grupos hidroxilos contíguos quimicamente manipuláveis. A presença destes múltiplos grupos hidroxilo oferece a possibilidade extraordinária de polifuncionalizar a molécula, fazendo desta classe de compostos estruturas base para a construção de imensos derivados de açúcares, possibilitando “afinar” pequenas limitações de algumas das propriedades da molécula, quer sejam melhoramentos ao nível estérico, eletrónico ou até mesmo de solubilidade.^{39,78-80}

No que respeita à aplicação destas estruturas em organocatalise, temos exemplos na literatura que destacam o uso destas moléculas em várias reações assimétricas tais como epoxidação de olefinas,⁸¹ reações de Mannich e Strecker,⁸² adições de Michael⁸³ ou ainda reações aldólicas.⁸⁴

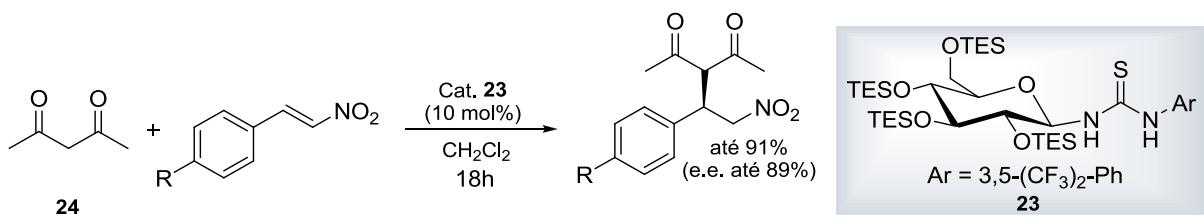
Um exemplo de sucesso foi o trabalho elaborado pelo grupo de Ma,⁸⁵ o qual desenvolveu tioureias derivadas de monossacáridos e aplicou-as como organocatalisadores em adições de Michael assimétricas (Esquema 1.14) onde foram estudadas gamas de nucleófilos e aceitadores de Michael, tendo obtido excelentes rendimentos com enantiosseletividades até 98% de excesso enantiomérico.



Esquema 1.14 - Reação de adição de Michael assimétrica geral aplicada pelo grupo de Ma⁸⁵ com os organocatalisadores sintetizados.

A adição de um elemento quiral adicional, neste caso o 1,2-diaminociclo-hexano, ao glucopiranósido comercial resultou numa estrutura verdadeiramente robusta e enantiosseletiva, sendo que a grande parte da responsabilidade nestes resultados se deveu à cooperação entre a tioureia e a diamina quiral presente no monossacárido, sem que à primeira vista se desse o real valor ao papel que a estrutura do glucopiranósido representa.

Alguns anos depois, Benaglia e a sua equipa³⁹ desenvolveram e aplicaram o primeiro derivado de um monossacárido (D-glucosamina) sem elementos quirais adicionais em adições de Michael, cujos resultados vieram valorizar o papel da estrutura destas moléculas biológicas na organocatalise (Esquema 1.15). Embora as enantiosseletividades obtidas tenham sido inferiores (89% e.e.) às verificadas por Ma⁸⁵ em 2007, Benaglia desta forma demonstrava o importante papel que a estrutura dos monossacáridos desempenha na enantiosseletividade em reações orgânicas.



Esquema 1.15 - Aplicação do primeiro derivado de um monossacárido (*D*-glucosamina) sem elementos quirais adicionais em adições de Michael.³⁹

Conhecida a importância da estrutura destas moléculas na organocatálise, imensos têm sido os esforços para o esboço e síntese de novos e melhorados organocatalisadores. Exemplos mais recentes dão-nos conta da grande utilização de *D*-glucosamina como molécula base para a criação de novos catalisadores, como é o caso das prolinamidas derivadas de glucosamina sintetizadas por os grupos de investigação liderados por Pedatella,⁸⁴ Peddinti^{78,80,86} e Zhang⁸⁷ respetivamente. Qualquer um destes três grupos de investigação atrás referidos desenvolveu, com enorme sucesso, organocatalisadores que mostraram ser bastante efetivos em reações aldólicas assimétricas com enantiosseletividades registadas até 99% de excesso enantiomérico.

Todos estes exemplos anteriormente referidos demonstram o grande potencial dos açúcares na catálise, contudo, os vários hidroxilos presentes na molécula requerem um especial cuidado devido à forte possibilidade de poderem interagir de forma não intencional com os substratos através de pontes de hidrogénio e assim gerar múltiplos estados de transição do intermediário. Nestes casos devemos ter a precaução de proteger seletivamente estes grupos sensíveis de forma a não influenciar negativamente o mecanismo reacional.

1.1.4.5. Alcalóides de *Cinchona*

A outra classe de compostos que na literatura⁴⁸ é denominada como “estrutura privilegiada” e que está em destaque neste trabalho são os alcalóides de *Cinchona*. Estes compostos naturais, que são os pilares essenciais sobre os quais se construiu esta tese, vão evidentemente merecer uma atenção especial mas sucinta, desde o seu surgimento, até às suas características estruturais únicas, marcos importantes e algumas aplicações, uma vez ser praticamente impossível resumir aqui tudo o que se publicou até à data que envolva estas moléculas.

Estes alcalóides estão presentes na casca de várias árvores tropicais do género *Cinchona*, pertencente à família das *Rubiáceas* que são nativas da América do sul e atualmente são maioritariamente extraídos a partir da casca da espécie *Cinchona ledgeriana*. Dos cerca de 30 alcalóides presentes no extrato da casca, quatro deles representam 50% da totalidade dos alcalóides extraídos, entre eles a cinchonidina, cinchonina, quinidina e a quinina.⁸⁸

Historicamente, esta classe de moléculas está intimamente relacionada com a química orgânica e farmacêutica e tem sido, ao longo dos séculos, de extrema importância para toda a humanidade. A

sua história remonta ao início do século XVII, altura em que a casca da *Cinchona* foi introduzida na Europa com fins medicinais, sensivelmente por volta de 1640, após a descoberta da sua atividade contra a malária. No entanto, já os nativos da América do sul usavam estas cascas para tratar a febre parecendo conhecer a propriedade antipirética da casca destas árvores, muito antes da chegada dos espanhóis. Curiosamente, o termo científico “cinchona” tem origem na história da condessa de Cinchon, esposa do vice-rei espanhol do Peru, que alegadamente terá sido curada de malária pelas cascas da referida árvore, termo que foi mantido e implementado em 1742 pelo botânico sueco Linnaeus.⁸⁹

Atendendo ao peso que o extrato destas árvores tinha a nível medicinal, a busca pelos seus compostos ativos era prioritária e não se fez esperar. Muitos foram os esforços no sentido de isolar estes importantes alcalóides, e houve um português que cunhou o seu nome e o de Portugal na história dos alcalóides de *Cinchona* devido ao seu importante contributo no isolamento destes compostos naturais. Bernardino António Gomes, médico naval doutorado em medicina em 1793 pela Universidade de Coimbra, destacou-se pela sofisticada recristalização realizada em 1811 com o extrato alcoólico da casca de *Cinchona*. Ao extrato, Gomes adicionou água e uma pequena quantidade de hidróxido de potássio, observando assim a formação de cristais a partir do produto orgânico bruto. Gomes chamou a esse sólido resultante “cinchonina” e o seu trabalho teve um enorme eco na comunidade científica internacional.⁸⁹ Contudo, em 1820, Pelletier e Caventou demonstraram de forma clara que a cinchonina isolada por Gomes era na verdade uma mistura de dois alcalóides a que eles vieram a chamar de quinina e cinchonina, coroando assim uma pesquisa de cerca de 70 anos.^{90,91} Alguns anos depois foram isolados os alcalóides quinidina e cinchonidina, o primeiro isolado em 1833 por Delondre e Henry,^{92,93} enquanto em 1847 Winckler⁹⁴ isolou o que Pasteur denominou em 1851 como cinchonidina.

Devido às várias aplicações e à importância industrial inerente a estes alcalóides, anualmente são obtidos cerca de 700 (!) toneladas destes compostos, onde por exemplo, 40% da quinina é utilizada na indústria farmacêutica sendo que os restantes 60% são empregues na indústria alimentar, nomeadamente como agentes aromáticos amargos em águas tónicas e outras bebidas leves.⁹⁵ Já a quinidina é utilizada em medicina como agente antiarrítmico ao passo que a cinchonidina é usada em química na resolução racémica do naproxeno,⁹⁶ entre outras tantas aplicações dos vários constituintes do extrato natural.

Ao longo das últimas cinco décadas, estes alcalóides emergiram com papéis fundamentais como ligandos e catalisadores quirais, seletores cromatográficos⁹⁷ e agentes de discriminação quiral (ou agentes de solvatação quiral) em RMN⁹⁸ - todas estas aplicações com ligação direta à síntese assimétrica. Na verdade, existem muitos passos-chave em síntese assimétrica que podem ser realizados de forma eficaz utilizando os alcalóides de *Cinchona* como ligandos, promotores ou organocatalisadores. Os estudos sobre a utilização destas moléculas na síntese assimétrica foram sendo revistos e compilados ao longo do tempo por diversos autores como Pracejus⁹⁹ em 1967, Morrison e Mosher¹⁰⁰ em 1971, Wynberg¹⁰¹ em 1986, Kacprzak e Gawroński¹⁰² em 2001, Kaufman e Rúveda⁸⁹ em 2005 e ainda Marcelli e Hiemstra³⁶ no recente ano de 2010, isto além do livro de Song⁸⁸

que providencia bastante informação acerca dos aspectos químicos e medicinais desta impressionante família de alcalóides.

O que faz então com que os alcalóides de *Cinchona* sejam catalisadores eficientes e alvo de muito interesse entre a comunidade química? Como é lógico, estes alcalóides cumprem os requisitos gerais associados a todos os catalisadores privilegiados: são compostos comercialmente disponíveis, de baixo custo devido à sua elevada produção, são compostos estáveis e recuperáveis e além disso, a sua estrutura de características ímpares permite ser facilmente modificada em função de diversas aplicações catalíticas. A família dos alcalóides de *Cinchona* consiste, no que respeita à catálise assimétrica, em dois pares de diastereómeros, nomeadamente cinchonidina (**CD**)/cinchonina (**CN**) e quinidina (**QD**)/quinina (**QN**)¹⁰² (Figura 1.6).

A chave para a ampla e bem sucedida utilização destes quatro alcalóides nas mais diversas áreas [e particularmente na (organo)catálise], reside na riqueza estrutural absolutamente magnífica que esta classe de compostos apresenta.

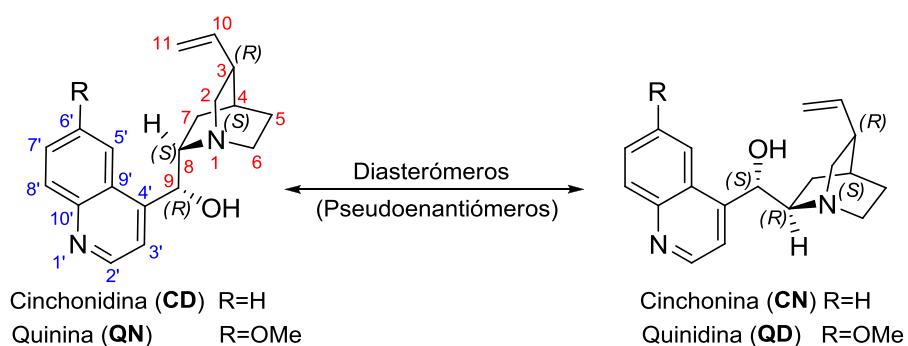


Figura 1.6 - Estruturas químicas dos dois pares de diastereómeros dos alcalóides de *Cinchona* e a respetiva configuração absoluta dos centros quirais.

O conhecimento global da estrutura destes alcalóides foi um processo moroso e difícil que levou mais de 50 anos a completar. A numeração atómica que atualmente é aplicada nos alcalóides de *Cinchona* é a inicialmente proposta por Rabe em 1907 (um químico alemão que dedicou 40 anos à investigação da quinina) que após todas as contribuições anteriores em forma de *puzzle* sobre a estrutura da molécula lhe permitiu conhecer a conectividade atómica correta.^{103,104} Contudo, a atribuição da estereoquímica da quinina que hoje conhecemos apenas se completou em 1944 por Prelog e Zalan.^{105,106}

Para compreendermos melhor a riqueza estrutural acima referida, podemos facilmente dividir estruturalmente os alcalóides de *Cinchona* em três partes distintas (Figura 1.7): o anel aromático da quinolina marcado a azul, a subunidade β -hidroxiamina (ou se preferirmos o 1,2-amino álcool) marcado a vermelho e por último a amina terciária bicíclica, o resíduo de quinuclidina delimitado a amarelo.

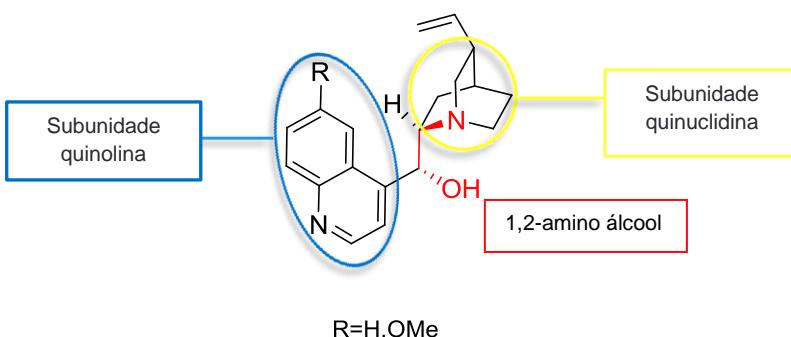
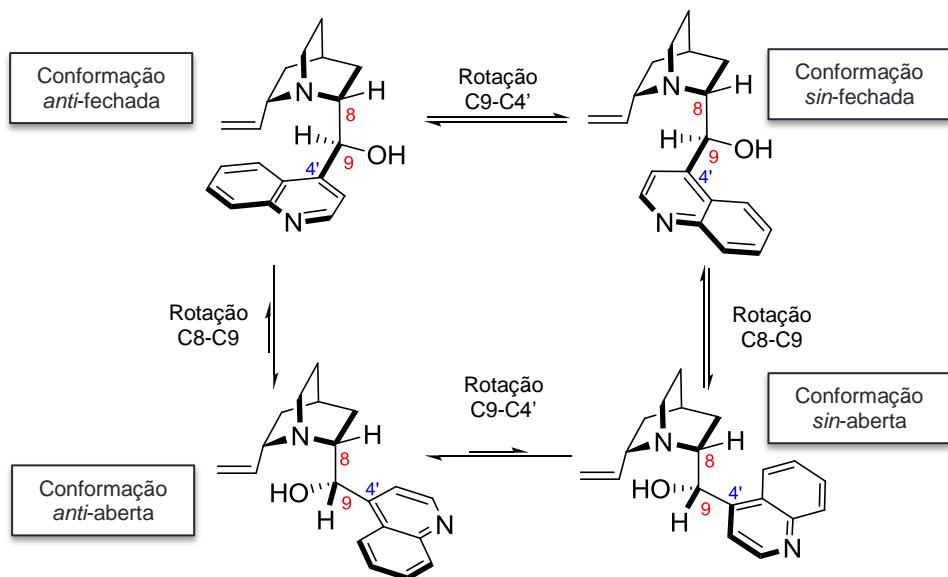


Figura 1.7 - Representação das três subunidades constituintes dos alcalóides de *Cinchona*.

Ambos os pares de diastereómeros contêm na sua estrutura cinco centros estereogénicos, quatro deles correspondentes a carbonos quirais (C3, C4, C8 e C9) e o nitrogénio quiral da quinuclidina (N1).³⁶ A configuração absoluta no N1, C3 e C4 é idêntica em todos os alcalóides de *Cinchona*, no entanto, os outros centros quirais (C8 e C9) possuem configurações absolutas opostas nos pares de diastereómeros **CD/CN** e **QD/QN**.¹⁰⁷ Tendo em linha de conta que a função 1,2-amino álcool (N-C8-C9-O) é responsável pela indução assimétrica, sendo a maior parte das vezes o centro da atividade catalítica, percebe-se agora a usual designação de “pseudoenantiómeros”¹⁰⁸ a estes pares de diastereómeros. Esta designação advém do facto de quando empregues em reações catalíticas assimétricas, cada um destes organocatalisadores é responsável pela formação de produto enantioseletivo com configuração absoluta oposta, atuando desta forma como pares de enantiómeros. Desta forma, embora quimicamente **CD/CN** e **QD/QN** sejam pares de diastereómeros (não são a imagem um do outro no espelho e não são sobreponíveis) agem como enantiómeros com poder catalítico assimétrico, razão pela qual são denominados de pseudoenantiómeros. Podemos portanto dizer por outras palavras que, se **CD/CN** e **QD/QN** não possuíssem o grupo vinilo presente na quinuclidina estes seriam pares de enantiómeros.^{36,102,109} Mais, nestes compostos naturais coexistem uma amina terciária e um álcool secundário, razão pela qual se pode ativar nucleófilos por desprotonação através do nitrogénio da quinuclidina e eletrófilos através do álcool presente, um ácido de Brønsted. Este comportamento faz destes alcalóides e de muitos dos seus derivados catalisadores bifuncionais.

É sabida a “flexibilidade” dos alcalóides de *Cinchona* devido à rotação em torno das ligações C8-C9 e C9-C4' e por essa razão, estas estruturas em solução podem adotar diversas conformações de baixas energias (que se encontram em equilíbrio), mas que conforme a natureza do solvente ou fatores como a protonação, podem influenciar este equilíbrio natural. As conformações possíveis de observar são denominadas de *anti*-fechada e *sin*-fechada e ainda de *anti*-aberta e *sin*-aberta (Esquema 1.16). Esta denominação advém do facto de nos confórmeros “abertos”, o nitrogénio da quinuclidina estar afastado da quinolina ficando assim “exposto”, enquanto nos confórmeros “fechados” o mesmo nitrogénio se encontra orientado em direção da quinolina ficando portanto “obstruído”. O *sin* e o *anti* referem-se à posição do hidroxila em relação ao hidrogénio do C6', o *sin* quando estes dois elementos estão do mesmo lado e o *anti* quando se encontram em lados opostos.

No caso da cinchonidina, verificou-se através de estudos de RMN e por cálculos mecanísticos que quando esta se encontra protonada assume exclusivamente a conformação *anti*-aberta.^{107,110-114}



Esquema 1.16 - Efeito conformacional da protonação na cinchonidina, onde estão representados os quatro conforméros de mais baixa energia.

No que respeita à funcionalização dos alcalóides de *Cinchona*, a sua versátil estrutura permite derivatizações simples e seletivas em diferentes locais-chave da molécula, como representado na Figura 1.8.

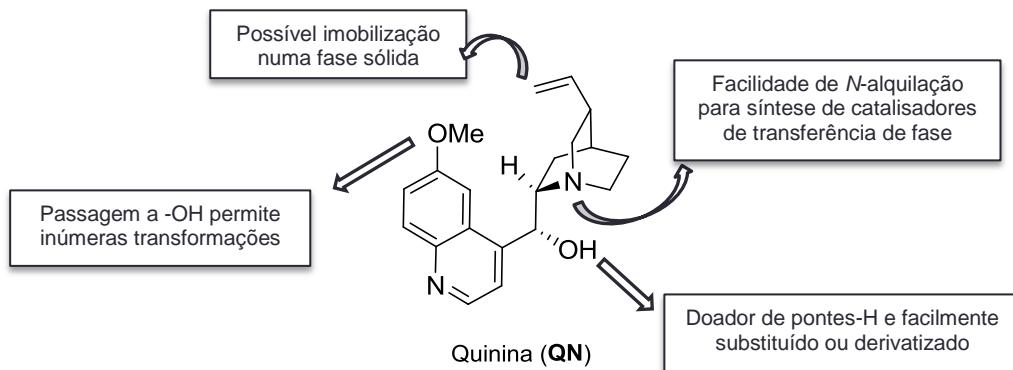


Figura 1.8 - Locais ativos nos alcalóides de *Cinchona*.

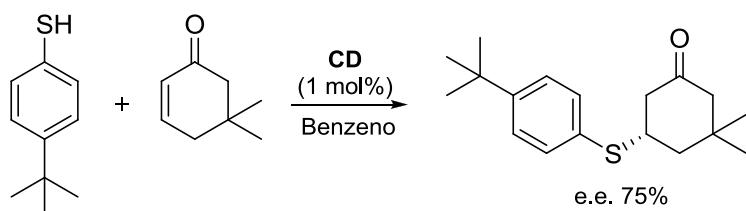
De um modo geral, o álcool secundário no C9, o metoxilo da quinolina (na quinina e na quinidina) e o nitrogénio da quinuclidina são os grupos funcionais preferenciais para as mais diversas derivatizações.¹⁰² O álcool secundário localizado no C9 (que na sua forma nativa atua quer como ácido fraco quer como doador de pontes de hidrogénio) pode ser facilmente derivatizado ou substituído por diferentes grupos levando à formação das mais variadas funções tais como éteres, ésteres, ureias, tioureias, guanidinas, amidas, aminas livres ou substituídas, entre outras. Muitas

destas transformações têm como consequência a inversão da configuração do C9 no que resulta em compostos denominados de *epi*-alcalóides. O metoxilo presente na quinolina pode ser, por exemplo, substituído por um hidroxilo ou até mesmo por uma amina, permitindo desta forma derivatizações posteriores. Também muito importante é o papel do nitrogénio da quinuclidina, visto ser possível a sua alquilação de forma a se obter um sal de amónio quaternário, compostos estes largamente utilizados em catálise de transferência de fase.⁴⁸

Convém referir que, em geral, estes locais ativos dos alcalóides de *Cinchona* aqui referidos não agem na catálise de forma independente, mas sim cooperativamente. Além disso, em muitos casos também se verificam interações π - π com a quinolina aromática ou até mesmo impedimentos estereoquímicos que influenciam o carácter enantioseletivo do catalisador.⁸⁸

Por último, e não menos importante, o vinilo ligado à quinuclidina permite que o catalisador seja imobilizado em diferentes suportes sólidos. Esta transformação na molécula faz com que possamos recuperar e reutilizar o catalisador orgânico após uma reação catalítica, o que representa uma grande vantagem económica do processo, principalmente à escala industrial.¹¹⁵

De entre as várias aplicações químicas e medicinais desta classe de compostos, uma das mais fascinantes é sem dúvida a capacidade de mediar transformações assimétricas organocatalíticas, campo no qual estes alcalóides têm sido utilizados ao longo dos anos com resultados muito positivos. Os estudos intensivos de Wynberg e respetivos colaboradores no uso de alcalóides de *Cinchona* como catalisadores nucleófilos foram um importante marco na história devido ao alargamento da aplicabilidade desde alcalóides na organocatálise, demonstrando assim que esta classe de compostos naturais poderia ser muito versátil para um grande espectro de reações. Wynberg e Hiemstra¹¹⁶ publicaram em 1981 a utilização da cinchonidina na adição de derivados de tiofenol a cetonas cíclicas α,β -insaturadas para uma grande variedade de substratos com boas enantioseletividades registadas (Esquema 1.17).



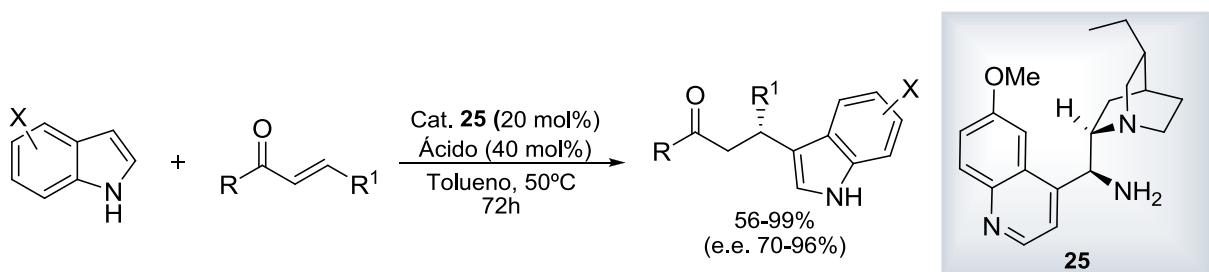
Esquema 1.17 - Adição conjugada assimétrica utilizando cinchonidina como organocatalisador eleborada por Wynberg e Hiemstra.¹¹⁶

Para acentuar a importância da projeção destes resultados, devemo-nos lembrar que na altura os metais de transição dominavam largamente a síntese catalítica assimétrica.

Não tardou a primeira reação organocatalítica altamente enantioseletiva. No ano seguinte, Wynberg volta a publicar um artigo em que utiliza quinidina como organocatalisador para formação de β -lactonas (intermediário da síntese do ácido málico) resultantes da reação entre de cetonos e cloral com uns surpreendentes 98% de excesso enantiomérico e com rendimentos igualmente bons.¹¹⁷

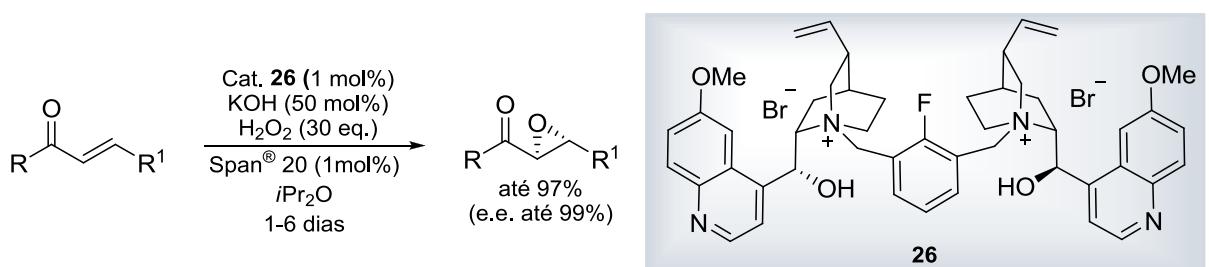
Até sensivelmente ao fim da década de 90, as aplicações dos derivados de alcalóides de *Cinchona* em catálise estavam maioritariamente confinadas à alquilação de iminoésteres por catálise de transferência de fase, à dihidroxilação assimétrica (de Sharpless) e à aminohidroxilação e, por todos estes desenvolvimentos, a popularidade destes alcalóides aumentou consideravelmente no que à catálise assimétrica diz respeito.³⁶

Outro desenvolvimento de grande importância para esta família de compostos foi o trabalho feito pelo grupo de Brunner¹¹⁸ que em 1995 publicou a síntese de derivados 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-Cinchona. Contudo, foi a partir do novo milénio (juntamente com o crescimento exponencial da organocatálise em geral), que este derivado demonstrou o seu poder catalítico enantiosseletivo. Em 2007, o grupo de Cheng e Deng¹¹⁹ deu-nos a conhecer o papel-chave desta molécula em adições de Michael ao passo que o grupo de Melchiorre¹²⁰ no mesmo ano aplicou o mesmo organocatalisador em alquilações de Friedel-Crafts (Esquema 1.18). Ambos os estudos demonstraram excelentes enantiosseletividades e rendimentos.



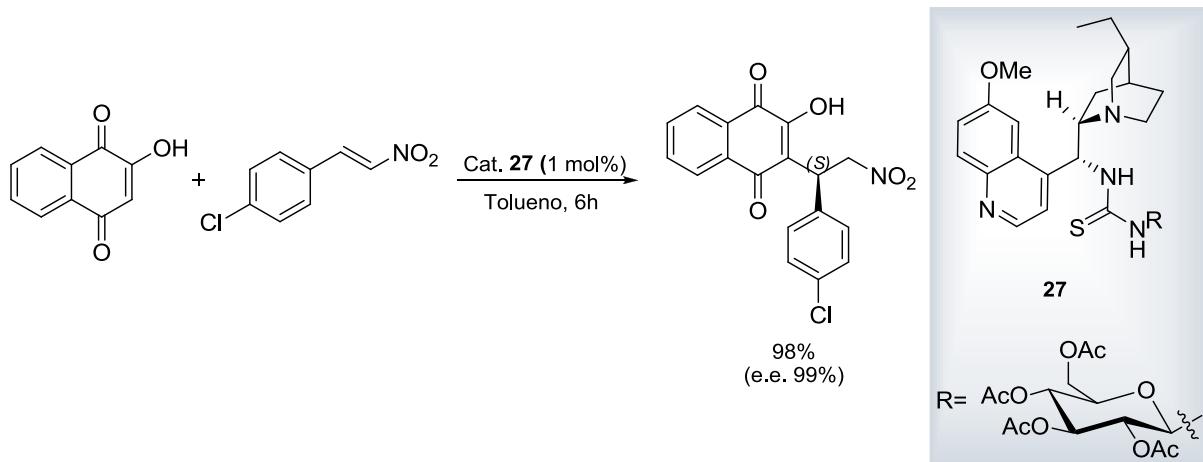
Esquema 1.18 - Alquilações de Friedel-Crafts de elevadas enantiosseletividades publicadas por Melchiorre.¹²⁰

Com os anos seguintes apareceu um imenso volume de trabalho envolvendo os derivados destes alcalóides em diversas reações catalíticas das mais variadas vertentes mecanísticas, entre elas reações Diels-Alder, rearranjos, reações de substituição, epoxidações (Esquema 1.19), nitropropanações, α -funcionalizações de compostos carbonílicos, reações de aza-Michael e de muitas outras envolvendo compostos carbonílicos e iminas como substratos.¹²¹⁻¹²⁵



Esquema 1.19 - Epoxidação assimétrica de chalconas com um dímero de quinina como catalisador de transferência de fase num estudo liderado por Jew e Park.¹²⁵

A chamada “idade de ouro”¹²⁶ da organocatálise despertou na década passada e com ela trouxe o desenvolvimento desta área como um todo, o que tem proporcionado até ao dia de hoje diversas e novas estratégias conceptuais para o projeto de organocatalisadores que têm sido amplamente implementadas na catálise com alcalóides de *Cinchona*. Um breve olhar sobre exemplos mais recentes na literatura dão-nos a indicação da criatividade, inovação e entusiasmo partilhado pelos químicos orgânicos sintéticos na tentativa de construir organocatalisadores relativamente simples, de baixo custo, eficazes e versáteis para a obtenção de produtos enantiomericamente puros (Esquema 1.20), como também no estudo de novas reações catalíticas.^{82,83,127-133}



Esquema 1.20 - Adição de Michael assimétrica estudada por Reddy⁸³ em 2013, na qual aplicou um açúcar derivado de alcalóides de *Cinchona* como organocatalisador.

Com tamanha aplicação, a extração para o seu uso na química medicinal não se fez esperar, temática que será discutida mais à frente na secção 1.1.6.

1.1.5. Classificação da Organocatálise moderna

Imensos têm sido os esforços de numerosos grupos de investigação ao longo da última década no sentido de compreender e estabelecer formas genéricas de ativação de substratos, de indução e de reatividade. Estes modos genéricos de ativação (ou mecanismos de ativação) descrevem a forma como os catalisadores são capazes de interagir com os reagentes transmitindo-lhes a informação quiral com elevada enantiosseletividade e de forma consistente para uma grande gama de reações. A descoberta destes modos de ativação serviram basicamente para que a maior parte dos autores pudesse dividir e classificar de forma universal os diversos catalisadores em organocatálise.^{134,135}

Para um conhecimento mais completo, são descritos de forma sucinta os principais sistemas organocatalíticos até aqui desenvolvidos e os modos de ativação descobertos durante a última década que, de forma grosseira, se podem dividir em catálise covalente e não covalente, tendo em conta a ativação dos substratos (Figura 1.9).

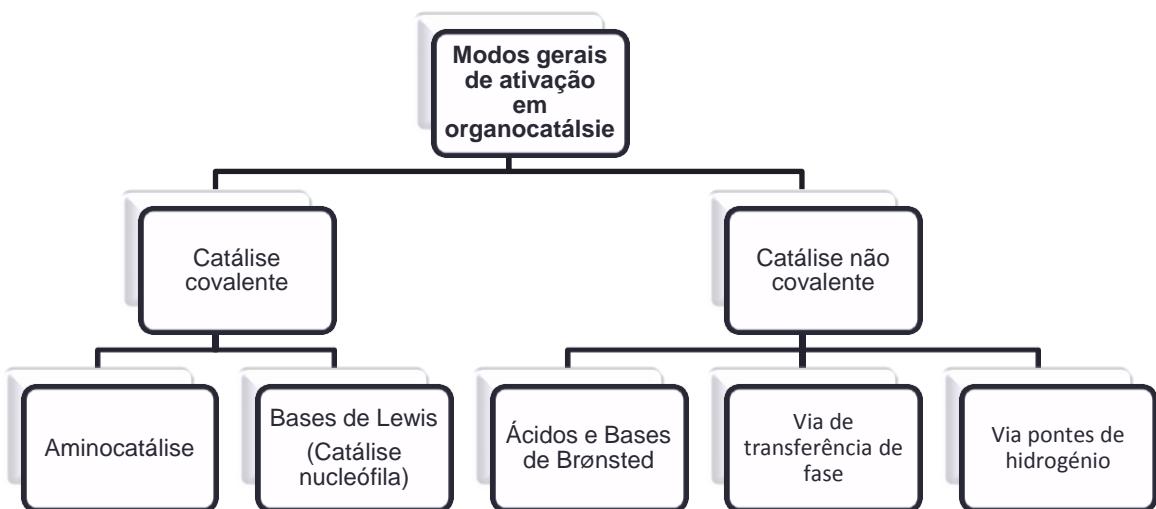


Figura 1.9 - Diagrama sumário e geral sobre a classificação da organocatálise moderna tendo em conta a forma de ativação do substrato.

1.1.5.1. Catálise covalente

A primeira classe de catalisadores é aquela cuja forma de ativação do substrato passa pela formação de uma ligação covalente entre o organocatalisador e o substrato, aumentando assim a interação entre catalisador e substrato durante a reação. Este tipo de catálise, a via de ativação de substrato pela qual a grande maioria das reações organocatalíticas prossegue, contempla duas subcategorias que são mais especificamente, a aminocatálise e a catálise com bases de Lewis (ou catálise nucleófila) (Figura 1.10).^{19,134,135}

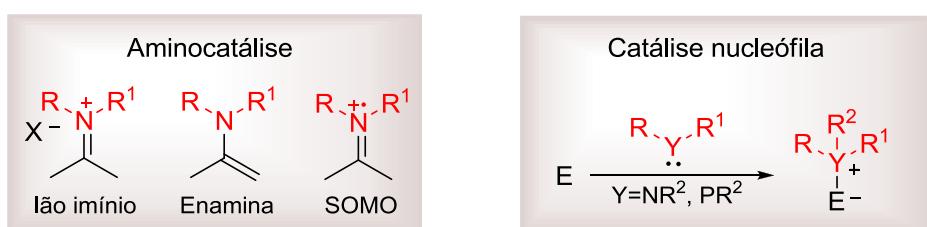


Figura 1.10 - Representação esquemática das vias mecanísticas componentes da catálise covalente e respectivas subdivisões (estrutura do organocatalisador indicada a vermelho).

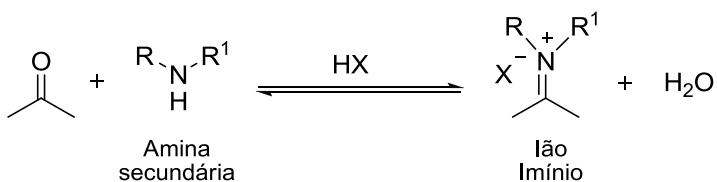
Aminoácidos, péptidos, alcalóides e moléculas sintéticas azotadas são exemplos comuns de estruturas que normalmente se classificam nesta classe da organocatálise por estabelecerem ligações covalentes de ativação com os substratos.^{19,134,135}

1.1.5.1.1. Aminocatálise

Nos últimos anos a aminocatálise, ou a catálise mediada por aminas nucleófilas, tem atraído muita atenção no domínio da organocatálise e imensos investigadores de todo o mundo têm centrado os seus esforços neste tema através de um ponto de vista sintético e mecanístico.

Tendo em conta toda a avalanche de conhecimento obtida nos últimos anos, atualmente a aminocatálise merece o seu sistema de classificação particular. Os modos de ativação inicialmente conhecidos - catálise via ião imínio¹² e via enamina¹¹ - foram sendo expandidos a novos modos de ativação que incluem uma extensão da catálise via enamina (catálise dienamina¹³⁶ e trienamina¹³⁷) e uma recente forma de ativação, a ativação SOMO¹³⁸ (*Singly Occupied Molecular Orbital*) que se caracteriza pela formação de um radical catiônico da enamina.

Embora os intermediários reativos, característicos destas formas de ativação distintas, sejam também eles diferentes, mecanisticamente todas elas estão interrelacionadas e têm como ponto de partida uma condensação reversível entre a função amina (primária ou secundária) do catalisador e o carbonilo do substrato, formando desta forma um ião imínio (Esquema 1.21).



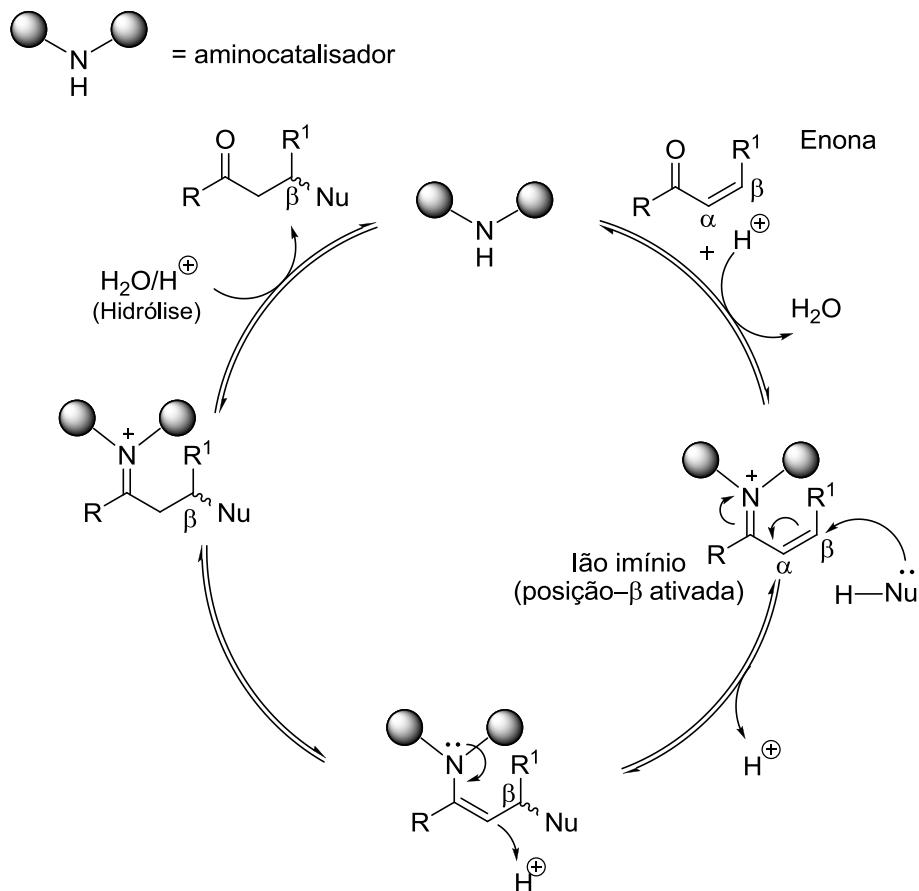
Esquema 1.21 - Formação generalista de um ião imínio através de uma condensação reversível entre uma cetona e uma amina secundária.

Consoante a natureza do composto carbonilo (saturado ou insaturado) e do meio reacional envolvente, a reação segue a via enamina, a via ião imínio ou ativação SOMO do substrato.

As diferenças sobre as condições reacionais, tipo de substrato e tipo de produtos geralmente formados, assim como o respetivo mecanismo destas formas de ativação são aqui retratadas.

a) Catálise via ião imínio^{13,139-141}

A catálise via ião imínio foi a primeira forma de ativação organocatalítica a ser desenvolvida e introduzida como estratégia geral na síntese orgânica assimétrica introduzida por MacMillan e o seu grupo¹² em 2000. Esta via catalítica é baseada na capacidade que certas aminas quirais (primárias ou secundárias) têm para ativar determinados substratos carbonílicos, anteriormente catalisados por ácidos de Lewis em diversas transformações químicas. Este conceito baseia-se na capacidade que um ião imínio, formado reversivelmente a partir da condensação de aminas quirais com aldeídos ou cetonas α,β -insaturadas (enais ou enonas respetivamente), tem para ativar a ligação dupla C=C, funcionalizando o carbono- β mediante um ataque nucleófilo, devido ao seu acentuado carácter eletrófilo (Esquema 1.22).



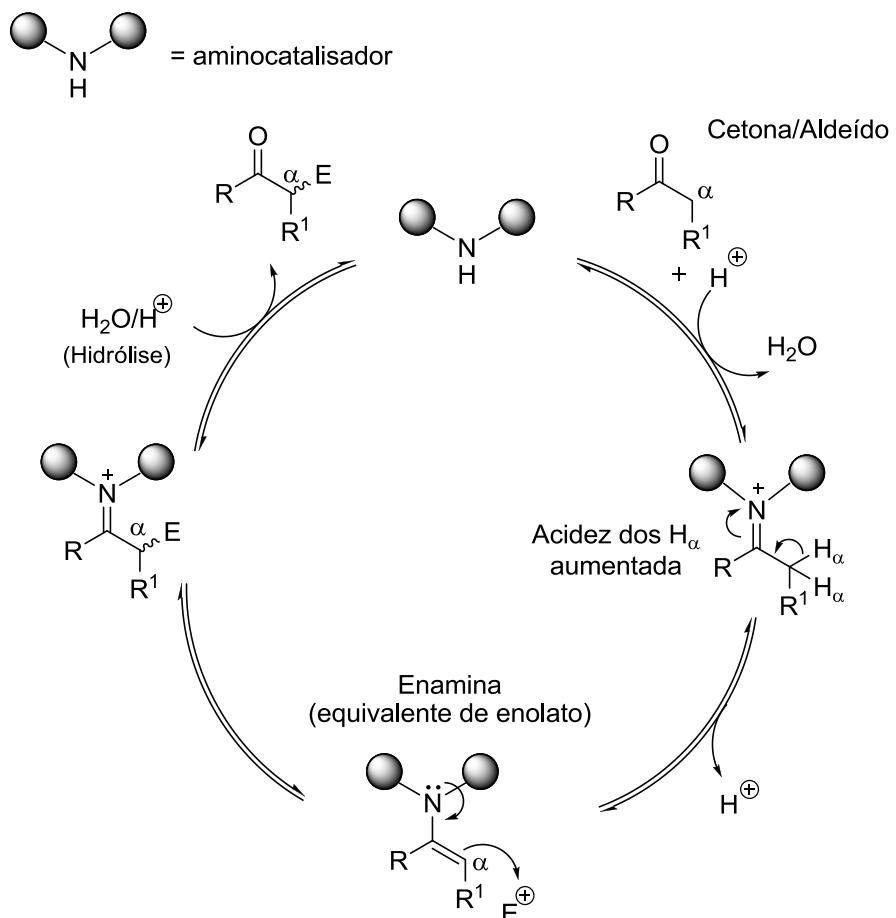
Esquema 1.22 - Ciclo organocatalítico geral de β -funcionalização de compostos carbonílicos α,β -insaturados, envolvendo como intermediário reativo um ião imínio.

A transformação de um composto carbonílico (neutro) num ião imínio (catiônico) leva a que a energia da orbital molecular não ocupada de menor energia - LUMO - do substrato diminua, e no caso de sistemas- π conjugados, a redistribuição electrónica induzida pelo ião imínio faz com que este intermediário atue como um eletrófilo ativado no carbono- β , suscetível a um ataque nucleófilo em diversas reações, tais como adições conjugadas, cicloadições e alquilações de Friedel-Crafts, entre outras transformações.¹⁴¹

b) Catálise via enamina, dienamina e trienamina

Embora a primeira aplicação de uma catálise via enamina tivesse sido em 1971 por Hajos e Parrish, a verdade é que foi apenas em 2000 que conceptualmente esta via catalítica foi introduzida através do trabalho de Barbas, Lerner e List¹¹ que usaram a catálise via enamina para funcionalizar o carbono- α de vários aldeídos. Mecanicamente, também através desta via se forma um ião imínio inicial devido à condensação de aminas quirais (primária ou secundárias) com aldeídos ou cetonas enolizáveis saturadas. Contudo, e em contraste com o ião imínio, nesta via mecanística os substratos não possuem nenhuma ligação dupla conjugada com o carbonilo, ou seja, estamos na presença de

sistemas- π isolados. Nestes casos de sistemas- π isolados, a diminuição de energia da orbital LUMO leva a um aumento da acidez dos H_α , induzindo o intermediário a uma rápida desprotonação no sentido de estabilizar eletronicamente o ião imínio, que gera assim o intermediário enamina (um equivalente de enolato) (Esquema 1.23). Ao contrário do ião imínio, a enamina formada aumenta a energia da orbital molecular ocupada de maior energia - HOMO - conferindo assim carácter nucleófilo à enamina que, na presença de um eletrófilo adequado, funcionaliza enantiosseletivamente o carbono- α do composto carbonílico.^{13,138,139,142}



Esquema 1.23 - Ciclo organocatalítico geral de α -funcionalização de compostos carbonílicos, envolvendo como intermediário reativo uma enamina.

Já as catálises via dienamina e trienamina ocorrem quando estamos da presença de compostos carbonílicos insaturados com uma ligação dupla conjugada (gera uma dienamina) ou duas (gera uma trienamina), nos quais teremos que ter forçosamente carbonos- γ e ε , respectivamente (Figura 1.11).

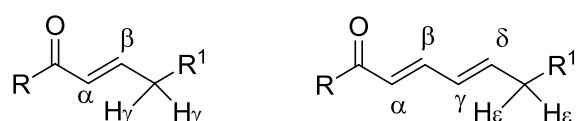
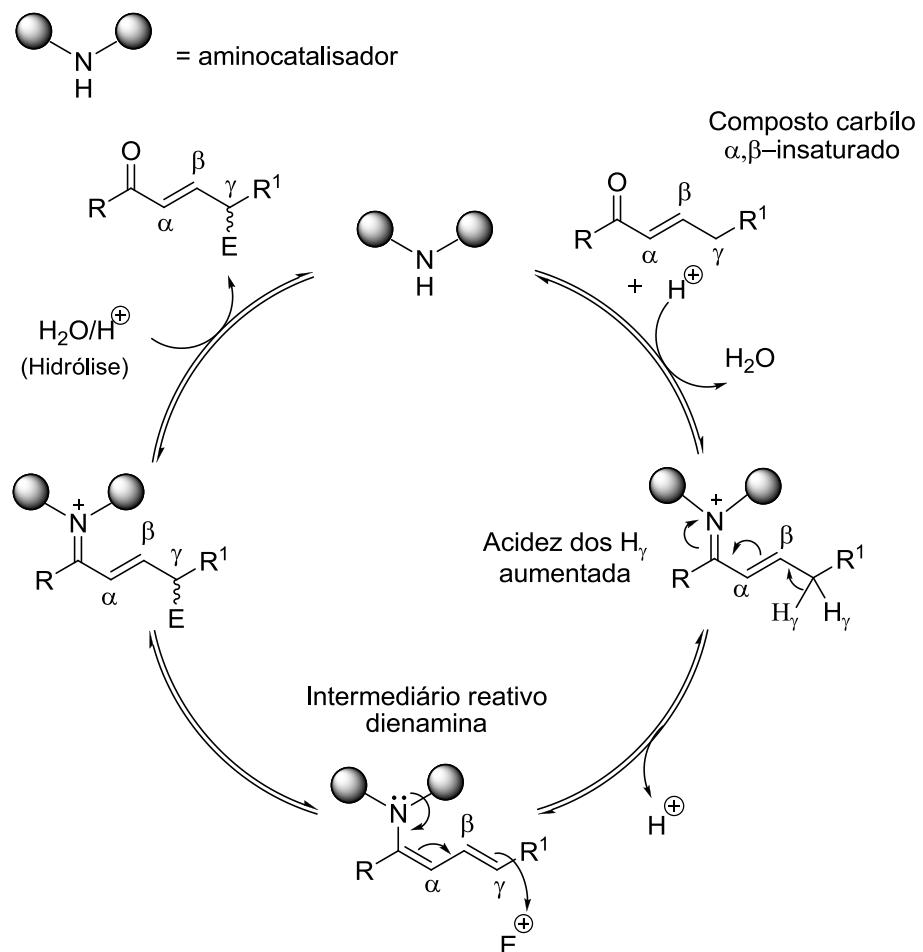


Figura 1.11 - Ilustração de compostos carbonílicos insaturados, com uma e duas ligações duplas, respectivamente.

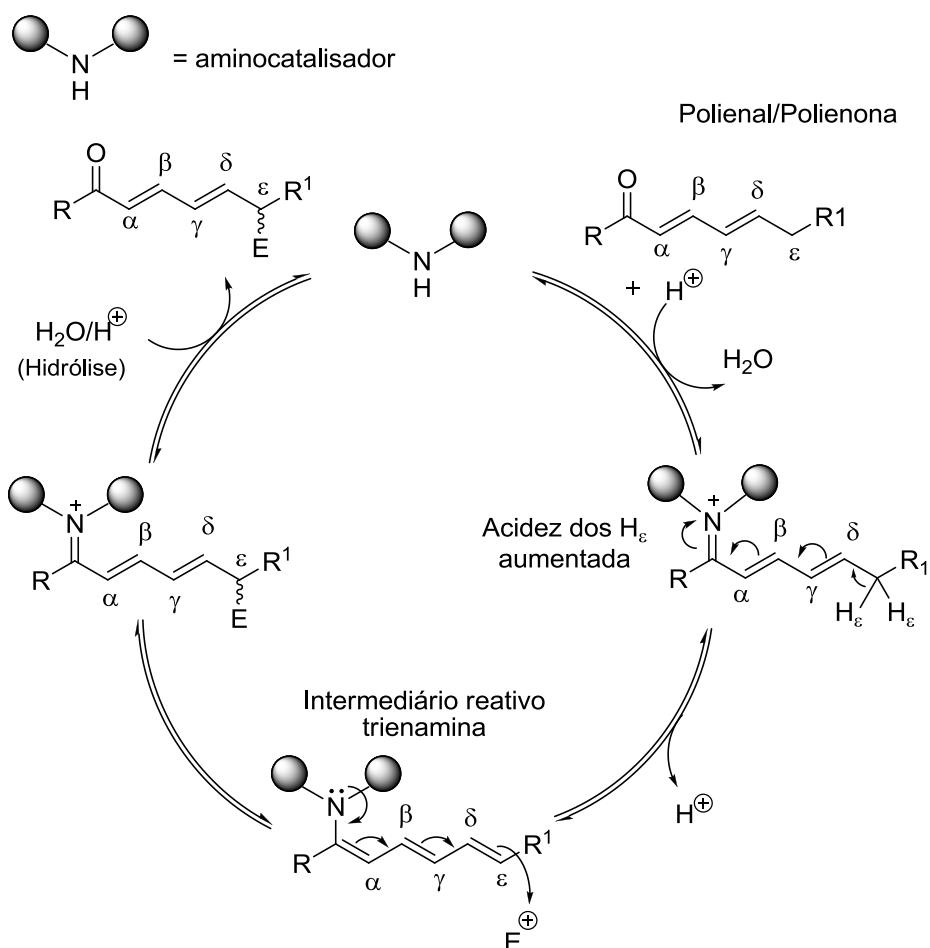
A primeira referência a esta via mecanística foi feita em 2006 e deve-se ao trabalho desenvolvido por Jørgensen e a respetiva equipa¹³⁶ no qual documentaram a primeira γ -funcionalização assimétrica em aldeídos α,β -insaturados com excessos enantioméricos até 97% utilizando aminas quirais como organocatalisadores. O conceito para a formação destes intermediários é semelhante ao apresentado para a enamina comum, embora estas necessitem de ligações duplas conjugadas com o carbonilo à semelhança da via ião imínio.¹³⁶ Consideremos um composto carbonílico α,β -insaturado (Figura 1.11) que possua um carbono- γ . Mecanicamente, e tal como explicado na via ião imínio, a condensação de uma amina quiral com o carbonilo leva à formação do imínio originando a diminuição energética da orbital LUMO. A diferença para esta consiste no facto de termos agora presente no intermediário carbonos- γ cujos hidrogénios se encontram mais acidificados devido à diminuição de energia da orbital LUMO (à semelhança do mecanismo enamina), sendo estes também facilmente induzidos a uma desprotonação levando à formação de uma dienamina conjugada (Esquema 1.24).



Esquema 1.24 - Ciclo organocatalítico geral de γ -funcionalização de compostos carbonílicos α,β -insaturados envolvendo como intermediário reativo uma dienamina.

Tal como a enamina, também a dienamina conjugada apresenta carácter nucleófilo devido ao aumento energético da orbital HOMO do intermediário e, quando na presença de um eletrófilo suave é-lhe permitido funcionalizar a posição γ devido ao seu carácter nucleofílico.^{136,143-145}

Mais recente é a via mecanística da trienamina. Introduzida na comunidade científica em 2011 com as publicações quase simultâneas de Chen e Jørgensen¹³⁷ e de Melchiorre,¹⁴⁶ foi demonstrada a capacidade que algumas aminas quirais têm como catalisadores enantioseletivos em reações de Diels-Alder utilizando polienais ou polienonas como substratos. Através desta forma de ativação, estes autores conseguiram obter resultados impressionantes com excessos enantioméricos entre 94-99% para a citada reação. Suportada nos mesmos pilares mecanísticos da dienamina, este modo de ação requer aminas quirais como aminocatalisador e polienais ou polienonas como substratos mas que possuam necessariamente um carbono- ϵ na sua estrutura (Esquema 1.25).

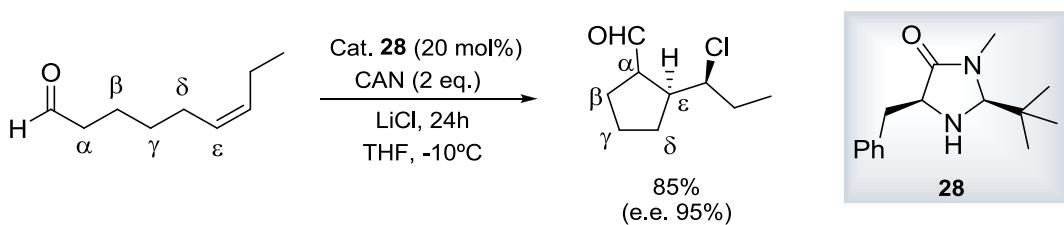


Esquema 1.25 - Ciclo organocatalítico geral de ϵ -funcionalização de polienais ou polienonas, envolvendo como intermediário reativo uma trienamina.

Seguindo o mesmo mecanismo reacional que é observado para a espécie reativa dienamina, a ativação via trienamina leva a uma ϵ -funcionalização do polienal ou da polienona quando na presença de um eletrófilo adequado.

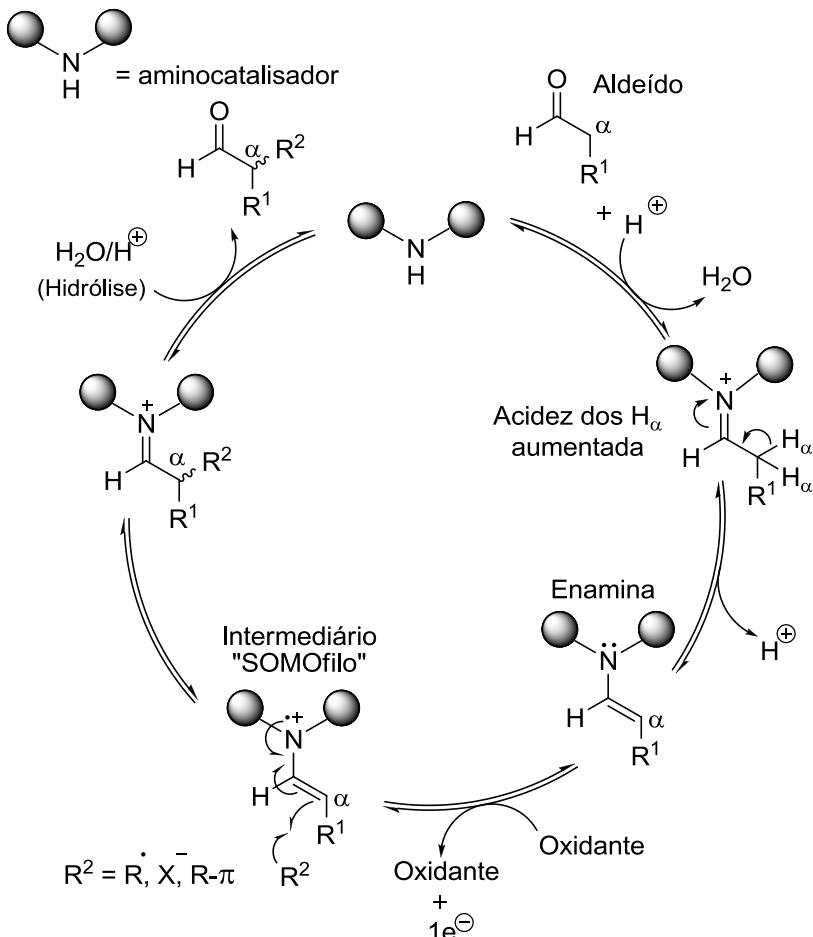
c) Catálise SOMO^{13,138}

Em 2007, um novo conceito sobre formas de ativação organocatalíticas foi identificado pelo grupo de MacMillan¹³⁸ numa publicação, onde ele próprio demonstrou a sua aplicação na α -alilação de aldeídos utilizando CAN (acrónimo em inglês de nitrato de amónio de cério) como oxidante, reação na qual obteve excelentes rendimentos e enantiosseletividades até 95% (Esquema 1.26).



Esquema 1.26 - Trabalho pioneiro desenvolvido por MacMillan o seu grupo¹³⁸ em 2007, na adição- α assimétrica a aldeídos utilizando a ativação SOMO.

Este novo método de ativação de substratos com organocatalisadores consiste na oxidação radicalar de uma enamina eletronicamente rica (derivada da condensação de aldeídos com aminocatalisadores quirais) levando à formação de radicais catiônicos e à formação da chamada *Singly Occupied Molecular Orbital*. Estes radicais catiônicos, formados através da chamada ativação SOMO, são espécies reativas caraterizadas por possuírem três eletrões- π na sua estrutura e pelo carácter eletrófilo associado à orbital SOMO. Esta caraterística eletrónica permite que estes radicais reajam rapidamente com uma ampla gama de reagentes radicalares de fraco carácter nucleófilo, até aqui inacessíveis nas restantes vias organocatalíticas, denominados de “SOMÓfilos” (Esquema 1.27).



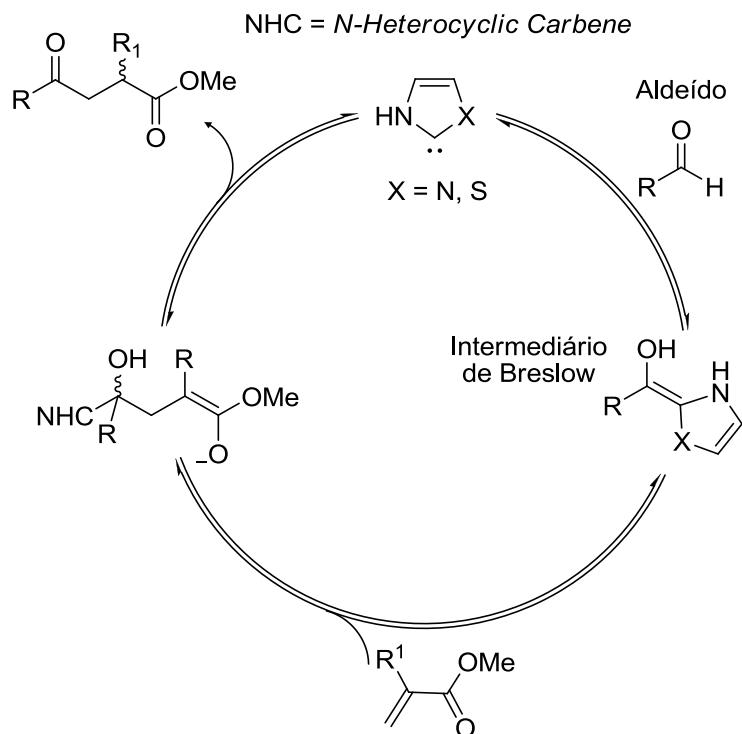
Esquema 1.27 - Ciclo organocatalítico geral de uma α -funcionalização de aldeídos através da ativação do substrato via catálise SOMO.

Através desta ativação SOMO, os substratos carbonílicos são alvo de α -funcionalizações¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ (por exemplo α -alilações, α -vinilações, α -arilações, cicloadições ou α -halogenações) mas desta vez atuando como eletrófilos. Mecanicamente este intermediário reativo tem um comportamento eletrófilo semelhante ao verificado no ião imínio, contudo, este é atacado no carbono- α e não no carbono- β , seguindo o hipotético mecanismo radicalar proposto por Flowers e MacMillan¹⁵⁰ em 2010.

1.1.5.1.2. Bases de Lewis

Além da aminocatálise, a outra classe de organocatálise que envolve a formação de uma ligação covalente para a ativação do substrato é a catálise com bases de Lewis (ou catálise nucleófila). De uma forma geral, os catalisadores cujo modo de ação se enquadra nesta classe partilham a característica comum de possuir na sua estrutura um átomo com carácter extremamente nucleófilo como por exemplo um átomo de nitrogénio, oxigénio, enxofre, fósforo ou até mesmo de carbono para a formação da ligação covalente com o respetivo substrato.¹⁰ Embora haja inúmeros exemplos na literatura envolvendo heteroátomos nucleófilos, um dos exemplos mais interessantes é talvez o

representado por organocatalisadores funcionalizados com carbenos, uma vez que são baseados em modelos enzimáticos devido à mimetização de um co-enzima, a tiamina, que é um sal de tiazólio natural utilizado em imensas catálises enzimáticas.¹⁵¹ O carbono, “centro ativo” de vários organocatalisadores, é formado *in situ* por desprotonação do seu precursor, um tiazol. Mecanicamente, a espécie ativa resultante desta desprotonação acopla com o carbonilo de um aldeído e leva à formação de um aduto ativo com carácter nucleófilo, chamado de intermediário de Breslow⁴⁷ e que representa o carbonilo com reatividade invertida (Esquema 1.28).



Esquema 1.28 - Ciclo organocatalítico geral de um carbono quirial em catálise nucleófila.

Esta estratégia sintética é denominada de *umpolung* e é um método usado para induzir a reatividade de moléculas orgânicas de forma inversa quando comparada com a sua reatividade inata, isto é, altera a polaridade natural de cada átomo numa molécula orgânica, ou seja, a sua polaridade latente.¹⁵² Após a inversão da reatividade do carbonilo do aldeído, este fica então apto para reagir com eletrófilos como por exemplo com um segundo aldeído (a condensação da benzoína é um exemplo clássico) ou com olefinas eletrodeficientes (reação de Stetter).⁴⁷

Vários exemplos da aplicação deste tipo de catalisadores podem ser encontrados no artigo de revisão publicado em 2012 por Bugaut e Glorius¹⁵² no qual podemos destacar a reação de Stetter assimétrica, reação que pode ser utilizada para sintetizar derivados de aminoácidos. Para esta reacção, e ao utilizar organocatalisadores com carbenos na sua estrutura, conseguiram alcançar resultados excepcionais, com enantiosseletividades até 99% de excesso enantiomérico.¹⁵³

1.1.5.2. Catálise não-covalente

A segunda classe de catalisadores que podemos distinguir na organocatálise são aqueles cujo modo de ativação envolve interações não-covalentes (fracas) entre catalisador e substrato e de que faz parte a catálise mediada por pontes de hidrogénio, a catálise de transferência de fase e ainda a catálise com ácidos e bases de Brønsted (Figura 1.12).^{134,135}

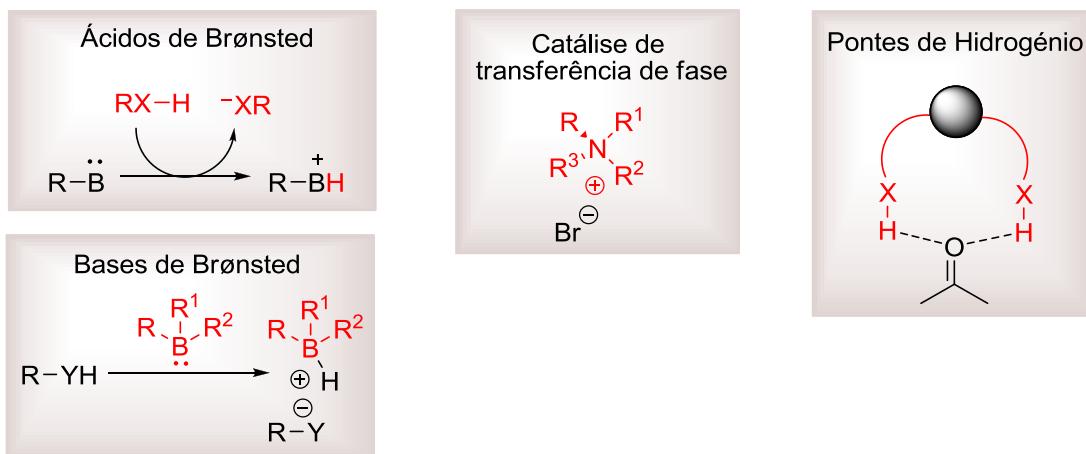


Figura 1.12 - Representação esquemática das vias mecanísticas componentes da catálise não-covalente e respetivas subdivisões (estrutura do organocatalisador indicada a vermelho).

1.1.5.2.1. Ácidos e bases de Brønsted-Lowry

Ácidos e bases de Brønsted são um grupo extremamente importante de organocatalisadores no que respeita à catálise não-covalente, em função das imensas aplicações catalíticas que apresenta assim como os próprios bons resultados na síntese assimétrica que lhe estão associados.

No que respeita às bases de Brønsted, os alcalóides de *Cinchona* são certamente os membros mais representativos desta subclasse de organocatalisadores. Um exemplo pioneiro nesta subclasse foi documentada em 1981 por Wynberg¹¹⁶ quando este químico, juntamente com Hiemstra, utilizaram a cinchonidina como organocatalisador na adição assimétrica de derivados de tiofenol a cetonas cíclicas α,β -insaturadas. Nestas reações, o nucleófilo é criado *in situ* por desprotonação do seu precursor (no caso da cinchonidina por meio da amina terciária da quinuclidina) e a enantioseletividade da reação deve-se maioritariamente à forte interação iônica entre o catalisador e o substrato (Esquema 1.17). Ao nível de características estruturais relativamente comuns entre catalisadores desta classe, destacam-se as várias funcionalizações contendo nitrogénio na sua constituição usadas para o projeto deste tipo de catalisadores. De entre as várias funcionalizações possíveis, as aminas terciárias, guanidinas, amidinas e imidazóis emergem como sendo das mais utilizadas, e quanto às aplicações desta subclasse de catalisadores podemos destacar as reações de Mannich, de (hetero)Michael, de (aza)Henry, assim como rearranjos enantioseletivos como o

rearranjo Kornblum–DeLaMare¹⁵⁴ (com enantiosseletividades obtidas até 99% de e.e.) e processos de resolução cinética.¹⁵⁵

Dentro desta subclasse temos ainda os organocatalisadores que comportam ácidos de Brønsted na sua constituição. Um exemplo de grande sucesso entre a comunidade química são os organocatalisadores desenvolvidos por Terada e Akiyama. Tratam-se de ácidos fosfóricos derivados do BINOL (referido no ponto 1.1.4.1) que apresentam elevado caráter ácido ($pK_a < 1$) e que foram aplicados com sucesso em diversas transformações organocatalíticas tão distintas como em reações de Mannich,⁵² alquilações de aza-Friedel-Crafts,⁵⁴ reações de Biginelli,¹⁵⁶ de Diels-Alder,¹⁵⁷ entre outras. Tal como para a catálise com bases de Brønsted, também a ativação com estes organocatalisadores ácidos se deve à forte interação iônica resultante da protonação do substrato (de caráter básico) por parte do catalisador ácido, sendo esta interação claramente essencial para a enantiosseletividade desta subclasse de organocatalisadores.

1.1.5.2.2. Catálise via transferência de fase

Outro poderoso método da organocatálise é a catálise de transferência de fase, na qual se utilizam sais orgânicos quirais para a obtenção enantiosseletiva de compostos orgânicos. Em 1971, Straks introduziu o termo “catalisador de transferência de fase” para explicar o papel fundamental de sais de tetra-alquilamónio (ou fosfónio) em reações entre duas substâncias que se encontram solvatadas em diferentes fases de uma mistura bifásica.¹⁵⁸

De uma forma geral, este modo de ação baseia-se na interação de pares iónicos entre um anião nucleófilo e o catalisador carregado positivamente, frequentemente um sal de amónio quaternário. Também nesta subclasse os alcalóides de *Cinchona* assumem um papel de destaque, uma vez que são umas das estruturas mais importantes a serem usadas como catalisadores de transferência de fase devido à extrema facilidade de *N*-alquilação do nitrogénio da quinuclidina.¹⁵⁹ O interesse nos alcalóides de *Cinchona* como catalisadores de transferência de fase ao longo dos anos, resultou numa crescente procura e desenvolvimento de estruturas que pudessem ser cada vez mais eficazes em diversas transformações assimétricas. Devido ao grande número de sais de amónio quaternário derivados destes alcalóides sintetizados até aos dias de hoje, é-nos permitido dividir estes catalisadores segundo a sua geração.

Sucintamente, os catalisadores mais simples - os sais de amónio de primeira geração - são resultantes da *N*-benzilação dos diversos alcalóides de *Cinchona* **CD**, **CN**, **QD** e **QN**. Mais tarde, estes foram alterados através da O-proteção com grupos alilos e benzilos (proteção do hidroxilo no C9) dos quais resultaram os sais de amónio *N*-benzil-O-protégidos e que constituem os catalisadores de segunda geração. Mais recentemente, foram sintetizados os alcalóides *N*-9-antracenilmetil-O-protégidos que demonstraram ser mais eficientes em catálises de transferência de fase e que são os constituintes da terceira geração deste tipo de catalisadores¹⁰² (Figura 1.13).

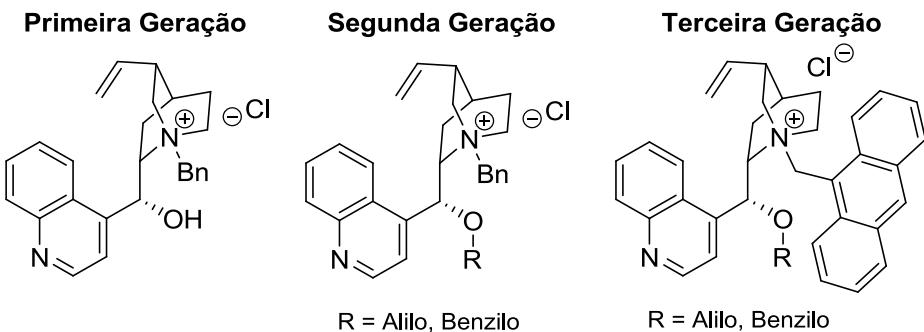


Figura 1.13 - Exemplos de alguns catalisadores derivados da CD e da respetiva geração.

Outra estrutura muito apreciada pelos químicos como base estrutural de vários organocatalisadores de transferência de fase são os derivados do BINOL. Introduzidos por Maruoka¹⁶⁰ em 1999, estes catalisadores quirais de fase mostraram desde logo excelentes resultados para a alquilação catalítica assimétrica de derivados de aminoácidos. O aumento progressivo no número e tipo de organocatalisadores de transferência de fase permitiu que fossem estudadas variadas aplicações destas estruturas no que respeita à catálise assimétrica. Até ao dia de hoje são conhecidas imensas reações assimétricas distintas onde estes catalisadores apresentam grande eficiência organocatalítica e de entre as quais podemos destacar reações de alquilação assimétricas, de Michael, de Mannich, aldólicas, de ciclopropanação, de epoxidação, de aziridinação, de oxidação e de redução, de cianação, de Strecker, entre outras.^{59,161-163} O mecanismo geral deste tipo de catálise envolve a desprotonação do nucleófilo por uma base inorgânica, por exemplo numa fase aquosa. A este ião formado é-lhe agora permitido emparelhar com o sal de amónio do catalisador através de uma troca aniónica, e, após esta troca aniónica, o nucleófilo pode então ser transferido para a fase orgânica (devido ao facto de o catião ser agora um esqueleto carbonado) e aí reagir na presença do eletrófilo adequado (Figura 1.14).

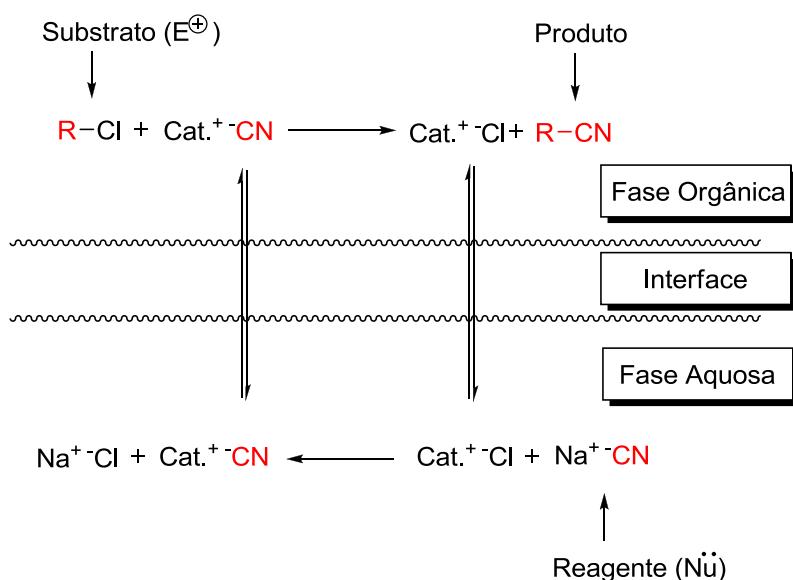


Figura 1.14 - Figura ilustrativa do mecanismo geral de uma catálise de transferência de fase.

Neste caso, a enantiosseletividade do produto é obtida pelo controlo estereoquímico do catalisador quiral através de interações eletroestáticas entre catalisador e substrato, pontes de hidrogénio e em alguns casos interações π - π .¹⁶⁴

1.1.5.2.3. Catálise via pontes de hidrogénio

O último tipo de catálise aqui abordado é a catálise por pontes de hidrogénio (nesta tese abreviada para pontes-H). As pontes-H são responsáveis por grande parte das estruturas que por todo o mundo nos rodeiam. Manifestações desta importante interação não-covalente são facilmente exemplificadas através das invulgares e complexas propriedades da água, pela capacidade de enrolamento especial das proteínas (*folding*) na formação da sua estrutura tridimensional estável, na especificidade de emparelhamento das bases complementares na molécula de ADN essencial para a dupla hélice ou ainda no reconhecimento de ligandos pelos receptores biológicos. Além da competência comprovada deste tipo de interações não-covalentes como determinantes estruturais, as ligações por pontes-H desempenham um papel crucial na catálise assimétrica. O princípio mecanístico deste modo de ativação baseia-se na diminuição da densidade eletrónica dos eletrófilos devido à interação por pontes-H dos organocatalisadores com estas espécies, ativando-os desta forma para sofrerem um ataque nucleófilo.¹⁶⁵

Como já foi referido nesta tese, as primeiras reações catalíticas de elevada enantiosseletividade baseadas neste modo de ativação foram publicadas 1998 e 1999 por Jacobsen³³ e Corey³⁴ respetivamente, que utilizaram um organocatalisador funcionalizado com tioureias (grupo doador de pontes de hidrogénio) na vertente assimétrica da reação de Strecker. Eles demonstraram que estes organocatalisadores ativavam de forma eficaz iminas eletrófilas através de pontes-H bem definidas. Quatro anos mais tarde, o mesmo Jacobsen¹⁶⁶ demonstrou o potencial destes organocatalisadores de ureias e derivados, aplicando-os em outras reações sintéticas com excelentes resultados e proporcionando assim o uso generalizado da catálise enantiosseletiva mediada por pontes de hidrogénio como uma vasta e dinâmica área. Desde então, várias estratégias foram sendo aplicadas na síntese de novos e mais robustos organocatalisadores, com a inserção de diversos grupos funcionais que mimetizassem de certa forma os modelos enzimáticos no que respeita à interação com substrato através de fracas ligações não-covalentes. Ureias, tioureias, dióis, guanidinas, hidroxiácidos, ácidos fosfóricos e β -lactamas são alguns dos exemplos de derivatização dos mais diversos catalisadores que podemos destacar pelo seu importante papel doador de pontes-H na organocatálise e que podem ser classificados consoante o número de pontes de hidrogénio estabelecidas na ativação do eletrófilo.^{165,167} A enantiosseletividade conferida pelo organocatalisador deve-se às fracas interações não-covalentes extremamente ordenadas entre nucleófilo, catalisador e eletrófilo. A bifuncionalidade num organocatalisador que tenha na sua estrutura um grupo doador de pontes de hidrogénio é muito comum e normalmente tem associada uma amina terciária básica. Ao passo que, por exemplo, uma ureia orienta espacialmente o eletrófilo e lhe reduz a sua densidade

eletrônica ativando-o, a amina básica (por norma próxima da ureia) ativa o nucleófilo geralmente por desprotonação deste, permitindo assim um ataque nucleófilo enantioseletivo (Figura 1.15).

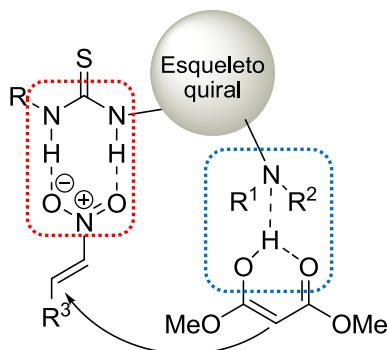


Figura 1.15 - Ilustração de dupla ativação por parte de um organocatalisador bifuncional (ativação de eletrófilo a vermelho com a tioureia e a azul a ativação do nucleófilo por desprotonação).

Este tipo de organocatalisadores são hoje comumente utilizados e apresentam uma grande versatilidade a nível de aplicações catalíticas, de entre as quais podemos salientar as reações de Strecker, de Mannich, de Biginelli, de Pictet-Spengler, cianosililações de cetonas ou ainda em aminações redutivas, todas elas, reações evidentemente assimétricas e com excelentes resultados com estes organocatalisadores.¹⁶⁷

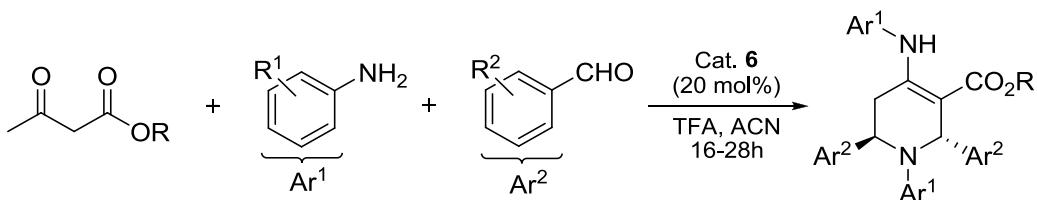
1.1.6. Aplicação da organocatálise em Química Medicinal e na indústria

Todo este crescendo de conhecimento e fenomenal leque de organocatalisadores desenvolvidos até ao momento, faz deste ramo da catálise assimétrica uma tecnologia de ponta que tem ganho muita importância na indústria farmacêutica. Contudo, o desenvolvimento de processos catalíticos viáveis à escala industrial não é de todo uma tarefa simples, pelo contrário, é uma tarefa árdua e que requer uma estreita colaboração entre diversas áreas, tratando-se assim de um grande desafio multidisciplinar.

Nos últimos anos, a aplicação industrial da organocatálise tem sido uma aposta real, em muito devido às várias vantagens já aqui referidas face à catálise organometálica e à dispendiosa biocatálise, pelo que imensos têm sido os esforços quer da indústria química e farmacêutica como também dos académicos no sentido de ultrapassar algumas barreiras associadas ao *scale-up* da organocatálise. Para tal têm sido abordadas diversas questões como seja a quantidade de catalisador aplicado no processo, a inibição do produto, a gama de substratos a utilizar ou ainda a disponibilidade de especialistas no projeto dos catalisadores.⁴⁶ Atualmente estão a ser dados importantes passos do que podemos denominar a afirmação definitiva da organocatálise na indústria química e farmacêutica, no sentido a que o seu uso seja cada vez mais generalizado. A busca pelo “catalisador ideal” que forneça enantioseletividades com 100% de excesso enantiomérico e com o qual se utilizem

reagentes e meios reacionais mais suaves (no que chamamos “química verde”), parece passar quase que “obrigatoriamente” pelo uso de organocatalisadores. E se há uns 20 anos se colocava a pergunta “Qual é a indústria química ou farmacêutica que utiliza organocatalisadores nos seus processos?”, hoje talvez se deva antes perguntar: “Qual é a indústria química ou farmacêutica que atualmente não utiliza organocatalisadores em pelo menos um dos seus processos?”

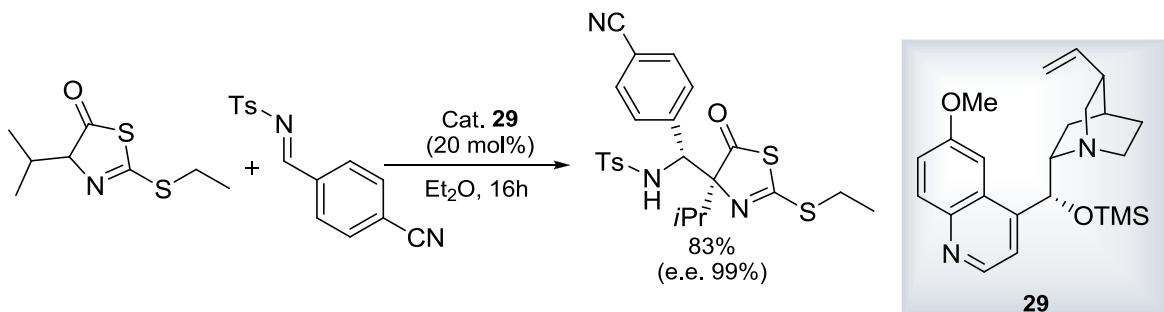
Seguidamente são apresentados alguns exemplos selecionados da literatura da aplicação industrial dos organocatalisadores em passos-chave de obtenção de moléculas com propriedades terapêuticas. Um dos exemplos em química medicinal está no uso de organocatalisadores na síntese de agentes antimaláricos. Por ser uma das mais importantes doenças dos países subdesenvolvidos, com 665.000 mortes e 216 milhões de pessoas infetadas anualmente, a malária é uma doença cujo foco científico é bastante acentuado no sentido da descoberta de novos, mais potentes e mais baratos fármacos. Atualmente, existe uma grande quantidade de fármacos conhecidos para o tratamento desta doença, no entanto, apenas um pequeno número são fármacos seguros. Os derivados de tetra-hidropiridinas (THP) são uma dessas famílias de compostos conhecidos por o seu potencial antimalárico. Recentemente, uma biblioteca de vinte e duas tetra-hidropiridinas foram sintetizadas numa reação sequencial *one-pot* (reação sequencial em apenas um vaso reacional), utilizando uma reação organocatalítica (L-prolina/TFA) e reagentes de partida pouco dispendiosos (Esquema 1.29): β -cetoésteres, aldeídos aromáticos e anilinas.¹⁶⁸



Esquema 1.29 - Tetra-hidropiridinas sintetizadas e testadas pelo grupo de Tripathi¹⁶⁸ como candidatos a agentes antimaláricos em 2009.

Esta biblioteca de compostos foi testada *in vitro* contra o parasita *Plasmodium falciparum*, cujos bons resultados permitiram estabelecer uma relação entre a estrutura e a sua atividade antimalárica. Os autores verificaram que de entre as várias modificações nos produtos, a inserção de um grupo metoxilo na posição *para* do arilo Ar¹ levava a uma potenciação da atividade antimalárica destas moléculas, apresentando até 91% de inibição contra a estirpe *P. falciparum* 3D7.¹⁶⁸ Um outro exemplo na síntese de moléculas com atividade antimalárica vem descrito na publicação de Brown e a respetiva equipa¹⁶⁹ em 2011. Estes autores publicaram a síntese de uma biblioteca de noventa e seis guanidinas derivadas de dihidropirimidinonas, utilizando um passo organocatalítico chave para a síntese assimétrica destes compostos, reações onde usaram cinchonina ou cinchonidina (consoante a configuração absoluta final pretendida) e onde três dos compostos sintetizados apresentaram elevada atividade antimalárica.

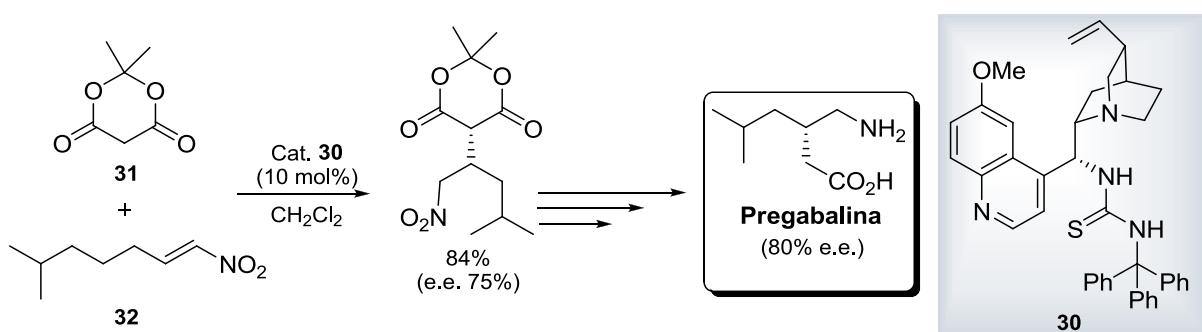
Um outro exemplo sobre a aplicação de organocatalisadores em química medicinal é o trabalho publicado por Wang e os respectivos colaboradores¹⁷⁰ em 2011. Neste estudo, Wang¹⁷⁰ demonstrou que organocatalisadores derivados de alcalóides de *Cinchona*, nomeadamente derivados da quinina, quando aplicados em reações assimétricas de adição aza-Mannich de 2-(etiltio)-tiazolonas a *N*-tosil iminas se comportam como catalisadores extremamente eficientes, fornecendo bons rendimentos, diastereosseletividades até 98:2 e enantiosseletividades até 99% de e.e. (Esquema 1.30).



Esquema 1.30 - Trabalho desenvolvido pelo grupo de Wang¹⁷⁰ em 2011 para aplicação anticancerígena.

A importância desta aplicação reside no facto dos produtos provenientes destas adições mostrarem atividades anticancerígenas contra cinco linhas celulares cancerígenas distintas.

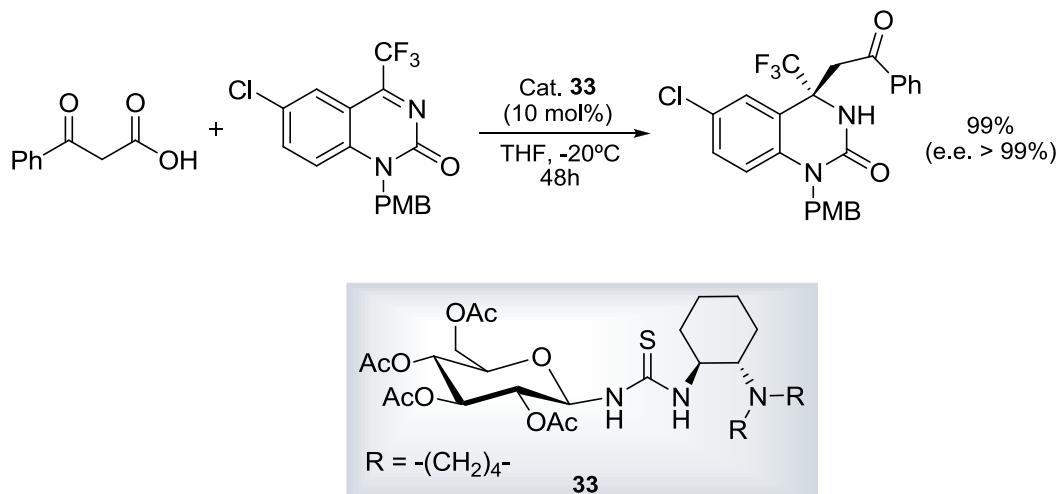
Em 2009, Koskinen e a sua equipa¹⁷¹ descreveram uma nova síntese enantiosseletiva do importante fármaco anticonvulsivo e antiepileptico usado no tratamento da epilepsia e da dor neuropática, a Pregabalina, comercializada pela Pfizer com o nome comercial de Lyrica®. Nesta síntese, estes autores usaram uma tioureia derivada da quinidina **30** numa adição de Michael assimétrica do ácido de Meldrum **31** a uma nitro-olefina **32**, naquele que é o passo-chave desta síntese, com bons rendimentos e com excesso enantiomérico de 75% (Esquema 1.31).¹⁷¹



Esquema 1.31 - Síntese enantiosseletiva da Pregabalina desenvolvida por Koskinen e o restante grupo.¹⁷¹

Também existem estudos com organocatalisadores para a síntese de compostos com atividade anti-VIH, estudos de entre os quais podemos destacar o recente artigo de Ma e sua equipa¹⁷² publicado este ano. Este grupo desenvolveu uma reação de Mannich descarboxilativa assimétrica entre β -

cetoácidos e cetiminas, na qual aplicaram uma aminotioureia derivada de monossacáridos como organocatalisador, o que permitiu alcançar rendimentos e enantiosseletividades verdadeiramente elevados, ambos de 99% (Esquema 1.32).¹⁷²



Esquema 1.32 - Trabalho desenvolvido por Ma e o seu grupo¹⁷² em 2013 na síntese de intermediários para a obtenção de compostos com atividade anti-VIH.

Esta importante reação demonstrou tratar-se de um passo-chave essencial numa nova e eficiente síntese assimétrica do fármaco anti-VIH, o DPC 083¹⁷² (Figura 1.16).

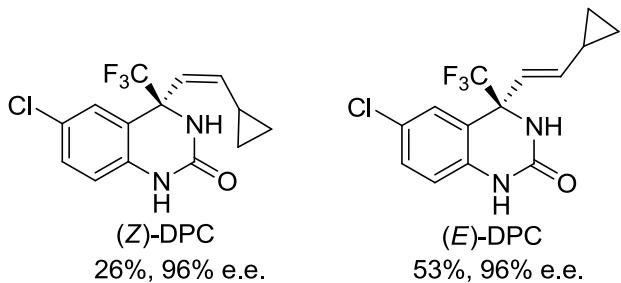


Figura 1.16 - Estrutura química dos isómeros *Z* e *E* do DPC 083 e os respetivos resultados de síntese.

Muitas outras aplicações tanto na química medicinal como na indústria em geral, utilizando organocatalisadores em pelo menos uma fase do processo, estão disponíveis e descritas na literatura.^{68,134,173,174} Os organocatalisadores atualmente já se estendem à obtenção enantiosseletiva de, por exemplo, neuroprotetores, agentes antitumorais ou ainda antipiréticos. É conhecida a utilização destes catalisadores orgânicos na síntese total de fármacos bem conhecidos na comunidade química tais como o Oseltamivir¹⁷⁵ (de nome comercial Tamiflu® e comercializado pela Roche), a Varfarina¹⁷⁶ (anticoagulante), a Paroxetina¹⁷⁷ (um antidepressivo), o Blacofeno¹⁷⁸ (um relaxante muscular) e o Maraviroc¹⁷⁹ (anti-viral).

1.2. Reações assimétricas alvo

Já aqui foi referido nesta tese um imenso número de transformações químicas nas quais diversos organocatalisadores, devidamente funcionalizados, são aplicados eficientemente em catálise assimétrica, desde reações aldólicas, reações de Diels-Alder, de Mannich, Michael, reações multicomponente, reações de oxidação, reação de redução, de Strecker, alquilações de Friedel-Crafts, entre tantas outras. Todas elas desempenham papéis relevantes devido aos grandes avanços na síntese de compostos biologicamente ativos em determinados passos-chave da sua obtenção. Existem esqueletos carbonados quirais mais privilegiados para certos tipos de transformações, assim como determinadas funcionalizações como vimos nos pontos anteriores desta tese.

Neste trabalho, tendo em conta o composto de partida utilizado para a síntese de novos organocatalisadores – a cinchonidina – assim como as respetivas funcionalizações planeadas, foram escolhidas como reações de teste quatro reações *benchmark* (reações padrão ou de referência) para a avaliação do potencial catalítico enantioseletivo dos nossos candidatos a organocatalisadores, a reação multicomponente Biginelli, a adição de Michael, a hidrossililação de cetiminas (síntese de aminas por redução de cetiminas) e por último a reação aldólica. Todas estas reações estão bem documentadas na literatura e são largamente utilizadas em passos-chave na síntese quer de compostos naturais ou de fármacos como pudemos constatar na secção 1.1.6. De seguida, as reações alvo deste trabalho serão abordadas de forma sucinta nos pontos que se seguem.

1.2.1. Reação de Biginelli

A reação de Biginelli, descoberta em 1893 por Pietro Biginelli,¹⁸⁰ consiste numa reação de condensação de aldeídos, ureias (ou tioureias) e de β -cetoésteres, que fornece dihidropirimidinonas (DHPMs) como produtos resultantes. Esta reação, por consistir numa reação convergente entre três reagentes, os quais reagem entre eles num processo concertado e em apenas um balão reacional para a formação de um único produto que incorpora características estruturais dos três reagentes, denomina-se uma reação multicomponente. Por definição, uma reação multicomponente (MCR do inglês *multicomponent reaction*) são processos químicos convergentes, que envolvem a reação de mais do que dois reagentes para a formação, num único passo, de um produto que comporta, idealmente, elevada eficiência atómica (incorporação do maior número de átomos possível). Estas reações permitem-nos portanto, a obtenção de estruturas com algum grau de complexidade com formação de mais do que uma ligação covalente em apenas um passo, evitando perdas de tempo em isolamentos e purificações indesejáveis dos intermediários sintéticos em reações como a reação de Biginelli, de Passerini, de Ugi ou de Strecker, todas elas reações multicomponente.¹⁸¹

Estas dihidropirimidinonas resultantes da reação de Biginelli são estruturas de grande interesse do ponto de vista biológico, uma vez que existem imensos compostos que comportam derivados destas DHPMs na sua estrutura e que exibem importantes propriedades tais como atividades antivirais,

antibacterianas, anti-inflamatórias e até mesmo antitumorais. Um exemplo claro deste tipo de moléculas é o caso do monastrol (Figura 1.17), como também de outros produtos naturais que contém DHPMs na sua estrutura, que nos fornecem importantes pistas no desenvolvimento de novos fármacos anticancerígenos.¹⁸²

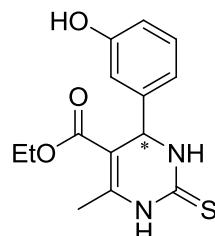
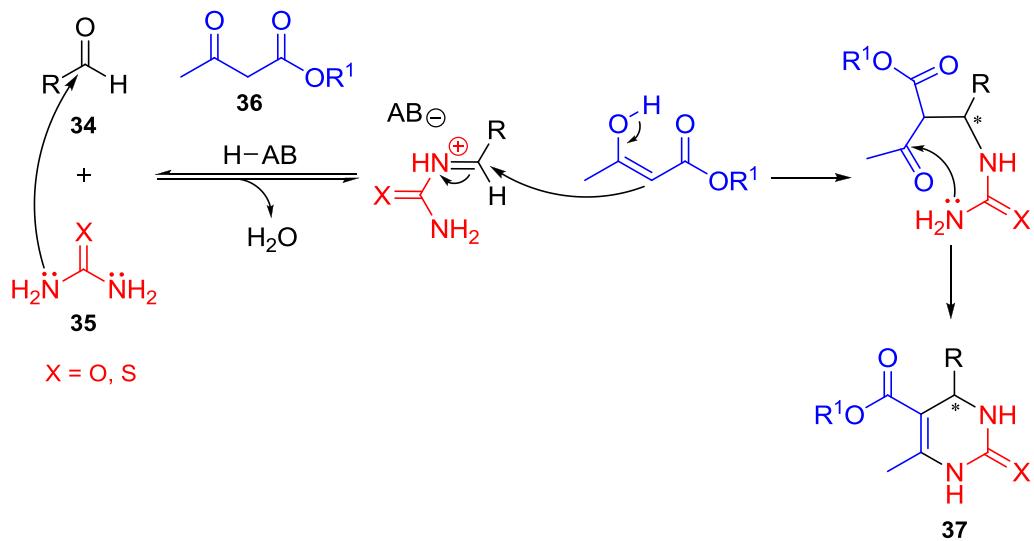


Figura 1.17 - Representação da estrutura química do Manostrol.

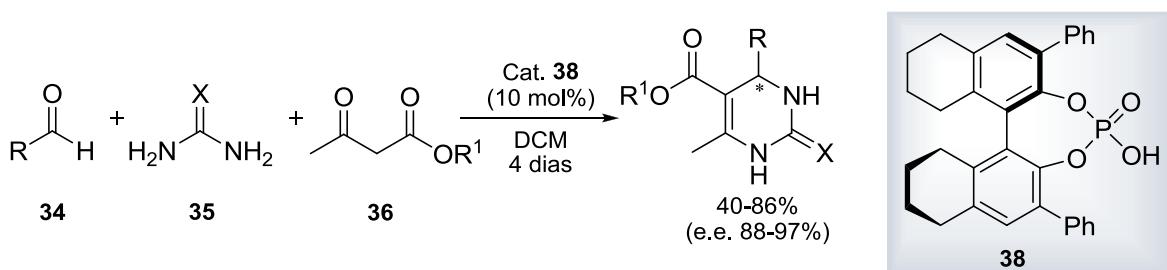
O mecanismo aceite para a reação multicomponente de Biginelli, envolve a formação de um intermediário imínio por condensação entre o aldeído **34** e a (tio)ureia **35** na presença de um ácido de Lewis (ou de Brønsted), seguida de uma reação de Mannich com o derivado enol do β -cetoéster **36** (nucleófilo) e o respectivo imínio intermediário (eletrófilo) (Esquema 1.33). O passo final envolve nova condensação, agora entre o resíduo de amina da ureia e o carbonilo do β -cetoéster, resultando assim na desejada dihidropirimidinona **37**.¹⁸³⁻¹⁸⁵



Esquema 1.33 - Mecanismo geral para a reação multicomponente Biginelli.

As propriedades biológicas associadas às DHPMs são determinadas pela configuração absoluta do carbono quiral C4, pelo que a obtenção das DHPMs opticamente puras é altamente desejável. Embora até 2006 a obtenção destas DHPMs na sua forma enantiopura tenha sido realizada maioritariamente por resolução química de racematos e por síntese assimétrica com auxiliares quirais, a abordagem mais direta para a obtenção destes compostos é através da versão catalítica da reação de Biginelli com catalisadores quirais.¹⁸²

No que respeita à primeira reação de Biginelli organocatalítica assimétrica, esta teve o seu “nascimento” no ano 2006 por Gong e restante equipa.¹⁸⁶ Os autores presumiram que ácidos fosfóricos quirais podiam funcionar como organocatalisadores na reação de Biginelli assimétrica, atuando através da formação de um par iónico quiral de fosfato *N*-acilimínio. Nesse trabalho, foi feito um screening de vários ácidos fosfóricos nesta reação assimétrica e verificaram que ao empregar um ácido fosfórico derivado do BINOL, substituído com fenilos nas posições 3 e 3’ conseguiam obter resultados muito entusiasmantes (Esquema 1.34).¹⁸⁶

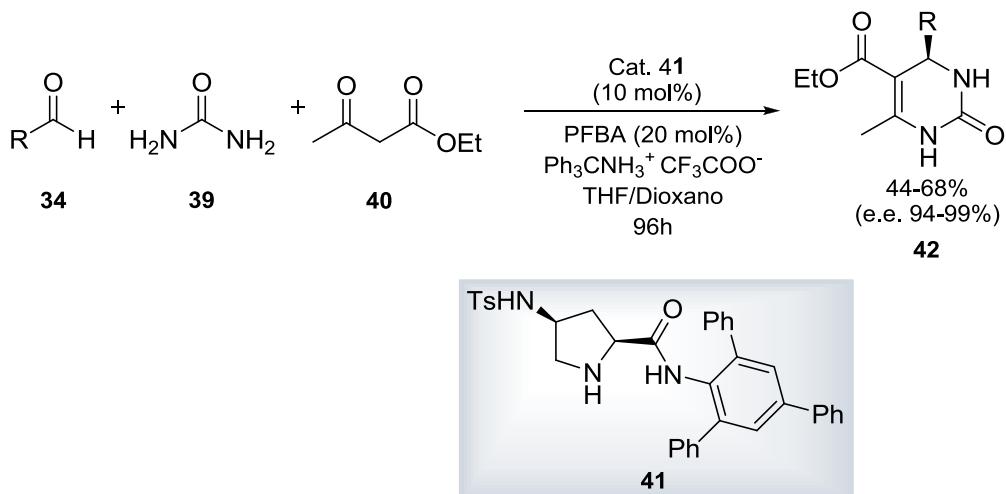


Esquema 1.34 - Primeira reação organocatalítica de Biginelli assimétrica, catalisada por um ácido fosfórico derivado do BINOL.¹⁸⁶

Gong e o seu grupo¹⁸⁶ demonstraram que uma ampla gama de aldeídos (quer com grupos eletrodoadores ou eletroaceitadores) pode ser utilizada na reação, assim como também é tolerada uma variedade de β -cetoésteres na vertente assimétrica da reação de Biginelli, alcançando as dihidropirimidinonas com rendimentos até 86% e excessos enantioméricos de 97%.

Em 2008, Goss e Schaus¹⁸⁷ publicaram um artigo no qual comunicaram o desenvolvimento de uma via de síntese enantiosseletiva de SNAP-7941, um potente antagonista do receptor da hormona de concentração da melanina, empregando para isso, como passo-chave na síntese do composto alvo, uma reação de Biginelli assimétrica na presença de um ácido fosfórico derivado do BINOL.

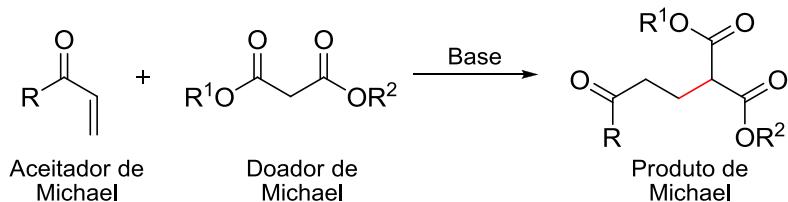
Um exemplo mais recente é o trabalho desenvolvido por Saha e Moorthy¹⁸⁸ em 2010, que sintetizaram derivados de prolina e que os aplicaram em reações de Biginelli assimétricas obtendo rendimentos moderados (44-68%) mas excessos enantioméricos bastante elevados (94-99% e.e.) (Esquema 1.35).



Esquema 1.35 - Reações de Biginelli assimétricas estudadas por Saha e Moorthy.¹⁸⁸

1.2.2. Adição de Michael

A adição de Michael, uma das reações mais importantes para a formação de ligações carbono-carbono, é comumente caracterizada pela adição conjugada de nucleófilos (denominados doadores de Michael) a carbonos de olefinas ativadas (eletrófilos conhecidos como aceitadores de Michael eletrodeficientes)¹⁸⁹ (Esquema 1.36).

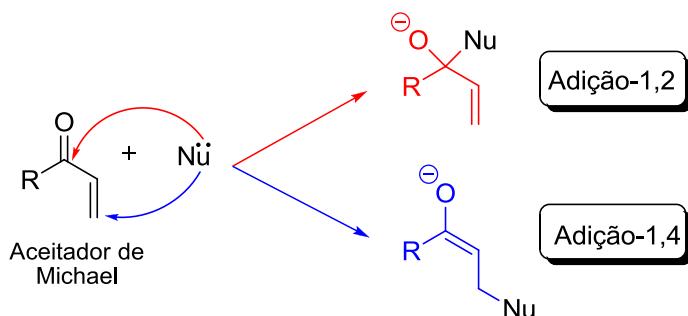


Esquema 1.36 - Esquema geral de uma reação de Michael, com a nova ligação covalente marcada a vermelho.

A reação de Michael foi introduzida na comunidade científica em 1887 por Arthur Michael¹⁹⁰ através dos seus intensos estudos nas adições de malonatos a cetonas α,β -insaturadas (enonas) na presença de base (catalisador da reação) em solventes próticos. Desde então esta reação ganhou notoriedade devido às imensas aplicações associadas, sendo que atualmente também é conhecida como reação de adição-1,4 ou reação de adição conjugada.¹⁸⁹

Devido à grande variedade de aceitadores e doadores utilizados, como também à enorme versatilidade dos métodos empregues, a adição de Michael é largamente utilizada quer na síntese orgânica como também na obtenção de produtos naturais. Além disso é usada para o desenvolvimento de protocolos catalíticos enantiosseletivos¹⁹¹ que são de extrema importância na preparação de compostos naturais enantiopuros e na obtenção de fármacos.

Como atrás mencionado, esta reação trata-se de uma adição-1,4, no entanto existe uma reação concorrente com esta e trata-se na reação de adição-1,2 (Esquema 1.37).¹⁹⁰



Esquema 1.37 - Representação das duas reações possíveis na presença de um aceitador de Michael.

Esta competição deve-se à natureza dos reagentes empregues, nomeadamente do nucleófilo, uma vez que é o carácter nucleófilo deste que determina o mecanismo reacional. Este facto é explicado pelo princípio de Ralph Pearson¹⁹² (1963) de ácidos e bases fortes e suaves – HSAB (acrónimo de “Hard and Soft Acids and Bases”) conjuntamente com a teoria proposta por Klopman¹⁹³ em 1967 que acrescenta informação sobre as orbitais de fronteira na reatividade das reações. Sabe-se que a atração entre eletrófilos e nucleófilos é baseada fundamentalmente em dois tipos de interação – atração eletrostática entre cargas opostas e sobreposição de orbitais entre a orbital de fronteira HOMO do nucleófilo e LUMO do eletrófilo. De uma forma geral, reações bem-sucedidas resultam da combinação destes dois fatores, no entanto, a reatividade pode ser determinada por um ou por outro, que por seu turno depende da natureza do nucleófilo e eletrófilo envolvidos. De uma forma simplista, nucleófilos que contêm átomos electronegativos de pequena dimensão (como oxigénio ou o flúor) tendem a reagir predominantemente através de controlo eletrostático, ao passo que nucleófilos que contêm átomos de maiores dimensões (como o enxofre dos tióis, mas também fósforo e iodo) são maioritariamente sujeitos ao controlo por sobreposição das orbitais de fronteira. Os nucleófilos fortes possuem uma maior densidade de carga, ao passo que os nucleófilos suaves ou não são carregados ou possuem átomos de maiores dimensões com orbitais mais difusas (Figura 1.18).¹⁹⁴

Nucleófilos fortes e suaves		
Nucleófilos fortes	Nucleófilos intermédios	Nucleófilos suaves
F^- , HO^- , RO^- , SO_4^{2-} NH_3 , RMgBr , RLi	N_3^- , CN^- , Br^-	I^- , RS^- , S^{2-} , R_3P

Figura 1.18 - Ilustração de alguns nucleófilos e a respetiva classificação de acordo com o seu caráter nucleófilo.

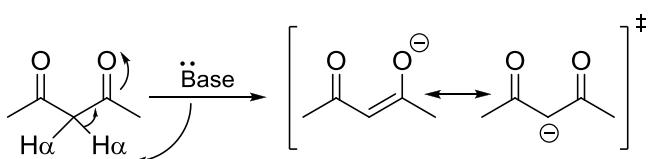
No que respeita aos eletrófilos o conceito é semelhante. Por exemplo o H^+ é um eletrófilo (muito) forte devido à sua pequena dimensão e por ser carregado positivamente. Já o Br_2 é um eletrófilo suave: as suas orbitais são difusas e é não carregado. De acordo com este princípio sabe-se hoje que

“nucleófilos fortes tendem a reagir com eletrófilos fortes e nucleófilos suaves tendem a reagir com eletrófilos suaves”.¹⁹⁴

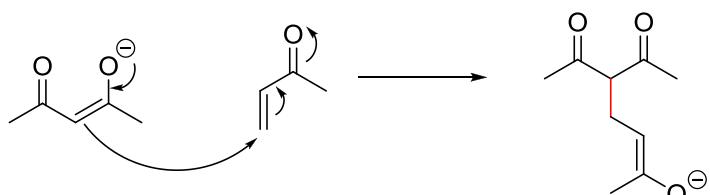
Se nos focarmos nesta reação, verificamos que estamos perante um composto carbonílico α,β -insaturado. Este tipo de molécula é especial uma vez que possui dois locais eletrófilos: um local suave (carbono- β) e outro forte (carbono do carbonilo). Como o carbono do carbonilo possui uma elevada carga parcial irá reagir preferencialmente com nucleófilos fortes, como por exemplo reagentes de Grignard que possuem uma elevada carga negativa parcial no átomo de carbono. Por seu turno o carbono- β , que não possui elevada carga parcial, vai reagir com nucleófilos suaves como tióis e malonatos.¹⁹⁴ Assim, de modo a evitar reações concorrentes, nomeadamente a adição-1,2, devem ser usados nucleófilos suaves de modo a minimizar a formação de produtos secundários, de acordo com o princípio HSAB de Pearson¹⁹² e da teoria de Klopman.¹⁹³

Relativamente ao mecanismo reacional, este baseia-se essencialmente em três passos. A desprotonação do doador por parte de uma base leva à formação de um enolato que de seguida reage com o aceitador de Michael através de um ataque nucleófilo no carbono- β , sendo este ataque o passo lento da reação. O intermediário aniónico recentemente formado é depois protonado, regenerando deste modo a base (Esquema 1.38). Este mecanismo é bem conhecido e foi demonstrado experimentalmente através de estudos cinéticos, como por exemplo os estudos de Markisz e Gettler.¹⁹⁵

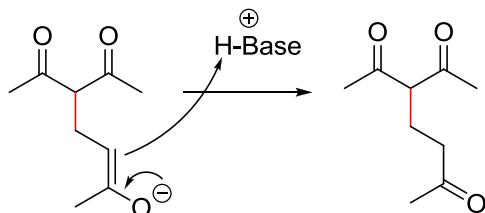
1º Passo - Desprotonação



2º Passo (passo lento da reação) - Ataque nucleófilo

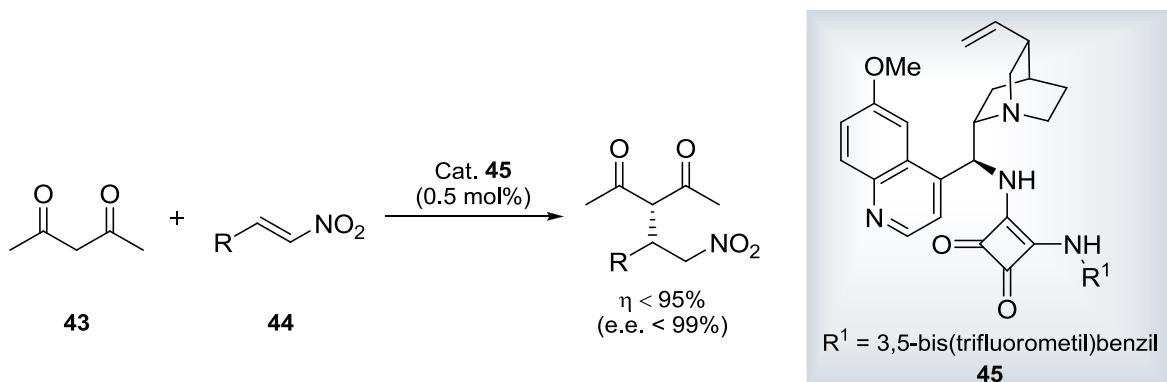


3º Passo - Protonação do produto



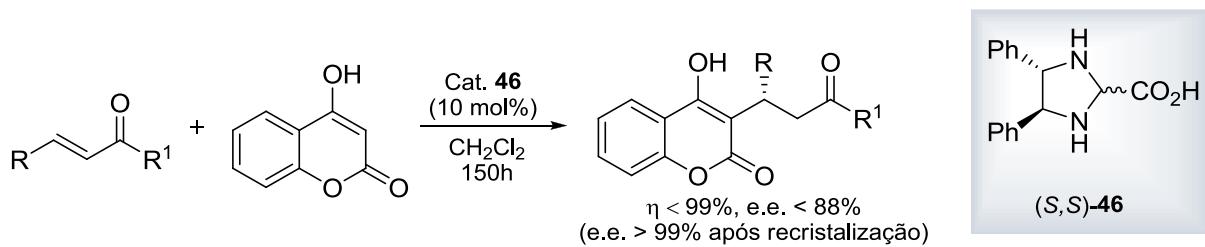
Esquema 1.38 - Mecanismo geral da adição de Michael catalisado por bases.

Relativamente à utilização da adição de Michael na síntese assimétrica, vastos são os exemplos encontrados na literatura nos quais utilizam organocatalisadores com bastante sucesso. A título de exemplo podemos citar o trabalho elaborado por Xu e a sua equipa¹⁹⁶ em 2012. O seu estudo baseou-se na funcionalização de alcalóides de *Cinchona* com esquaramidas (**45**) e posterior aplicação em adições de Michael assimétricas, nomeadamente na adição conjugada de compostos 1,3-dicarbonílicos e de β -cetoésteres a nitro-olefinas, reações nas quais obtiveram bons rendimentos (63-95%) e excelentes enantiosseletividades (91-99% de excesso enantiomérico) (Esquema 1.39).¹⁹⁶



Esquema 1.39 - Adições de Michael assimétricas realizadas por Xu e o seu grupo¹⁹⁶ em 2012.

Outra utilização organocatalítica da adição de Michael de extrema importância é o exemplo do trabalho publicado por Jørgensen¹⁹⁷ na síntese organocatalítica assimétrica da já mencionada varfarina. Através de uma adição de Michael entre derivados da benzilidenoacetona com a 4-hidroxicumarina na presença do organocatalisador apropriado, consegue-se obter a varfarina e os seus análogos com rendimentos até 99% e excessos enantioméricos de 88%, cujo resultado se optimiza a uns impressionantes 99% de excesso enantiomérico com uma simples recristalização em acetona/água (Esquema 1.40).¹⁹⁷



Esquema 1.40 - Reação de Michael assimétrica organocatalítica estudada pelo grupo de Jørgensen¹⁹⁷ para a síntese enantiosseletiva do anticoagulante varfarina.

Já em 2012, Dong e Du¹⁹⁸ desenvolveram o organocatalisador **47** que demonstrou ser extremamente eficiente na síntese assimétrica da varfarina (Figura 1.19). Trata-se de um catalisador bifuncional contendo uma amina primária e uma fosfinamida vicinal na sua constituição que, quando aplicado na

mesma reação assimétrica anteriormente ilustrada, permite obter o produto desejado com rendimentos de 99% e excessos enantioméricos também de 99%.¹⁹⁸

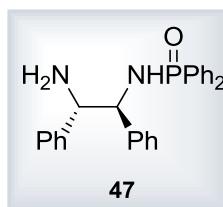


Figura 1.19 - Estrutura química do catalisador desenvolvido por Dong e Du¹⁹⁸ para a síntese assimétrica da varfarina.

Muitos outros exemplos de adições de Michael assimétricas com excelentes resultados se encontram disponíveis na literatura sob a forma de comunicações ou de artigos de revisão, seja com organocatalisadores derivados da prolina,^{199,200} do BINOL,¹⁹¹ de alcalóides de *Cinchona*,²⁰¹ entre outras estruturas.²⁰²

1.2.3. Hidrossililação de cetiminas

Através de uma breve passagem pela literatura podemos facilmente verificar que existem imensos métodos com os quais os químicos orgânicos podem reduzir iminas e compostos carbonílicos a aminas ou álcoois quirais, que vão desde a hidrogenação catalítica assimétrica até à hidrossililação assimétrica de carbonilos ou iminas, utilizando para isso catalisadores organometálicos ou puramente orgânicos. O termo hidrossililação (ou hidrosilação) refere-se à reação de adição de hidretos provenientes de silanos orgânicos ou inorgânicos a ligações- π , em particular a ligações duplas carbono-carbono e a ligações duplas carbono-heteroátomo (normalmente carbonilo e iminas ou cetiminas).²⁰³

O primeiro exemplo de uma hidrossililação data de 1947, quando Sommer fez reagir 1-octeno com triclorosilano (fonte de hidretos) na presença de acetil peróxido para a obtenção do respetivo alcano. Desde esta descoberta, o desenvolvimento da hidrossililação como método fiável e funcional de redução de ligações duplas tornou-se num método elegante e amplamente aplicado em síntese orgânica.²⁰³ Devido à obtenção de conhecimento proveniente da redução de cetonas através de hidrossililação, amplamente estudada e até ao momento já muito bem desenvolvida, até há oito anos atrás as cetiminas pareciam estar um pouco esquecidas na comunidade química devido ao seu limitado portfólio de métodos de redução eficientes documentados até a essa altura.²⁰⁴ Dessa forma, têm sido desenvolvidos vários catalisadores tendo como objetivo principal a redução catalítica assimétrica de cetiminas proquirais, sendo esta via sintética bastante atrativa para a obtenção de aminas quirais uma vez que muitas delas servem como blocos de construção quirais, quer para a indústria farmacêutica quer para a indústria química em geral.²⁰⁵

Uma grande variedade de agentes redutores têm sido usados nas reduções assimétricas de cetiminas, no entanto continua a ser importante a investigação de novos métodos que possam ser realizados com reagentes de mais baixo custo e sob condições reacionais mais suaves. Um reagente que se enquadra nesse perfil é o triclorosilano (HSiCl_3), um reagente líquido facilmente disponível pela indústria do silício, embora seja necessária a utilização de um ativador do HSiCl_3 para uma redução eficiente de cetonas e iminas/cetiminas.²⁰⁶ Conhecendo-se atualmente o mecanismo de ativação do triclorosilano através do uso de bases de Lewis,²⁰⁷ vários organocatalisadores quirais foram desenhados contendo na sua estrutura bases de Lewis, normalmente aminas terciárias quirais, sulfonamidas, oxazolinas, amidoálcoois, derivados de imidazóis, picolinamidas e *N*-formamidas, sendo estas últimas das mais documentadas.⁷⁶ A nível mecanístico, Malkov e os restantes investigadores²⁰⁸ propuseram um estado de transição com os seus organocatalisadores derivados da L-valina (Figura 1.20).

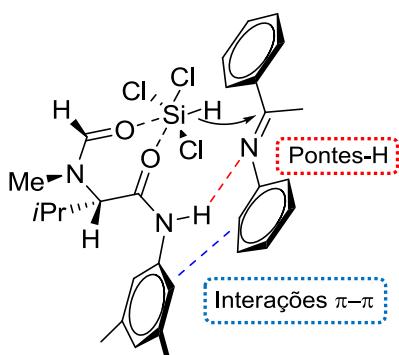


Figura 1.20 - Estado de transição proposto pelo grupo de Malkov²⁰⁸ na hidrossililação de cetiminas, catalisada por derivados da L-valina.

Nesta proposta mecanística, a ativação nucleófila dos hidretos de silano por bases de Lewis ocorre devida a uma coordenação dos carbonilos através dos oxigénios ao silício, atuando desta forma o catalisador como “um ligando bidentado”, levando assim à formação de um complexo de hidridosilicato hexacoordenado e à libertação de hidretos para o meio reacional. O estado de transição proposto por Malkov também considera interações $\pi-\pi$ e pontes-H entre o organocatalisador e a cetamina, determinando assim o controlo enantioseletivo da reação.^{204,208}

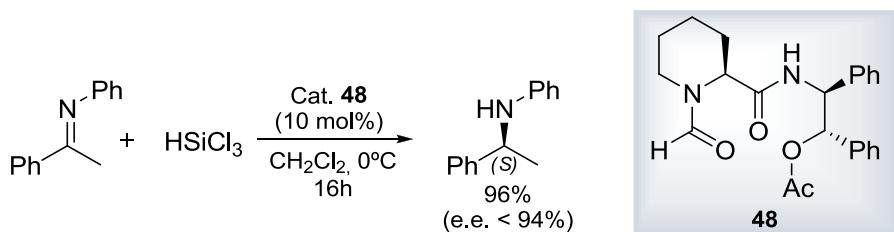
A redução organocatalítica assimétrica de cetiminas é ainda uma área de estudo relativamente recente para a qual se esperam novos e estimulantes desenvolvimentos num futuro próximo. O primeiro exemplo de uma hidrossililação de cetiminas organocatalítica pertence ao trabalho desenvolvido pelo grupo de Matsumura²⁰⁹ em 2001, no qual demonstraram que *N*-formamidas derivadas da L-prolina catalisavam de forma eficiente a redução assimétrica de cetiminas com triclorosilano com excesso enantioméricos moderados até 66%, contudo a versatilidade da reação abrangia uma considerável gama de substratos.

O contributo de Malkov e a restante equipa de investigação no campo das hidrossililações de cetiminas foi determinante para o desenvolvimento de novos organocatalisadores por vários grupos de investigação espalhados por todo mundo, que foi desde estados de transição propostos para

compreensão do controlo enantioseletivo até ao desenvolvimento de organocatalisadores eficientes. Em 2004 publicou um artigo no qual nos dá a conhecer a síntese de novos organocatalisadores derivados da L-valina que demonstraram ser extremamente eficientes nesta reação e permitiram alcançar enantioseletividades com e.e. até 92%.²⁰⁸

Nos anos seguintes, muitas outras publicações surgiram nesta área.^{204-206,210-214} Mais recentemente, Benaglia e o seu grupo⁷⁶ publicaram este ano um artigo no qual documentam a síntese de uma biblioteca de derivados de prolina que seguidamente testaram da redução enantioseletiva de cetiminas na presença de triclorosilano, com bons rendimentos e enantioseletividades até 77% de excesso enantiomérico (secção 1.1.4.3, Esquema 1.12).

Também este ano, Wang e os restantes autores²¹⁵ publicaram o desenvolvimento de N-formamidas derivadas do ácido L-pipecolínico, que aplicaram na hidrossililação de cetiminas e com as quais obtiverem resultados excepcionais (Esquema 1.41).



Esquema 1.41 - Hidrossililação assimétrica de cetiminas com derivados do ácido L-pipecolínico num estudo liderado por Wang²¹⁵.

Com todos os recentes desenvolvimentos e excelentes resultados obtidos, espera-se um futuro próspero no que à hidrossililação de cetiminas diz respeito. Contudo, o TOF e TON associados a estes processos continuam modestos quando comparados com os obtidos na catálise organometálica, o que se torna em mais desafio para a área da organocatálise.

1.2.4. Reação Aldólica

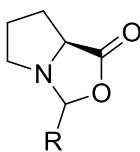
A reação aldólica, descoberta em 1872 por Wurtz,²¹⁶ é uma das mais poderosas transformações em química orgânica. Este processo traduz-se na reação entre duas moléculas contendo grupos carbonilos (uma atua como doador contendo obrigatoriamente H_α, e outro como receptor) para formar compostos β-hidroxicarbonílicos característicos (β-hidroxicetonas ou β-hidroxialdeídos) desta reação, que pode criar até dois centros quirais apenas num passo – a título de curiosidade o termo “aldol” é uma abreviação de **aldeído** e **álcool**.

A reação aldólica apresenta inúmeros desafios, incluindo questões de químio-, regio-, diastero- e de enantioseletividade para o químico orgânico sintético, o que tem estimulado o desenvolvimento de muitos processos no sentido de resolver algumas destas questões. O desenvolvimento de métodos catalíticos que evitem a formação de produtos secundários e que mantenham altos os níveis de

controlo dos processos estequiométricos fornece uma economia atómica alternativa para estas importantes transformações. De facto, inúmeros são os catalisadores que têm sido documentados em reações aldólicas nos últimos anos, incluindo enzimas, anticorpos catalíticos, complexos organometálicos e organocatalisadores.²¹⁷

A nível mecanístico, o modelo com maior aceitação entre os químicos orgânicos sintéticos no que respeita à organocatálise, foi o proposto por List e a sua equipa¹¹ em 2000 num estudo e desenvolvimento notáveis da organocatálise que colocou esta área da catálise assimétrica no topo do interesse da química orgânica moderna (juntamente com o trabalho da equipa de MacMillan). Nesse trabalho, como já aqui foi referido nesta tese, List e o seu grupo estudaram a L-prolina em reações aldólicas intermoleculares baseadas num mecanismo que envolvia um intermediário reativo que mais tarde se generalizou como um mecanismo extremamente versátil para diversas transformações organocatalíticas, o mecanismo via enamina (secção 1.1.5.1.1, Esquema 1.23).

Desde então, e apesar da grande utilidade da prolina para catalisar uma imensa variedade de reações aldólicas, têm sido exercidos imensos esforços para o desenvolvimento de novos organocatalisadores. Longos tempos de reação e fracos resultados para certos substratos, como por exemplo para aldeídos não ramificados no carbono- α , levou a que um grande número de investigadores desenvolvesse catalisadores mais reativos e que evitassem a formação de uma oxazolidinona **49** (originada por condensação de um aldeído com a L-prolina e posterior anelação), esta que é a via principal de desativação do catalisador na reação aldólica (Figura 1.21).²¹⁷



49

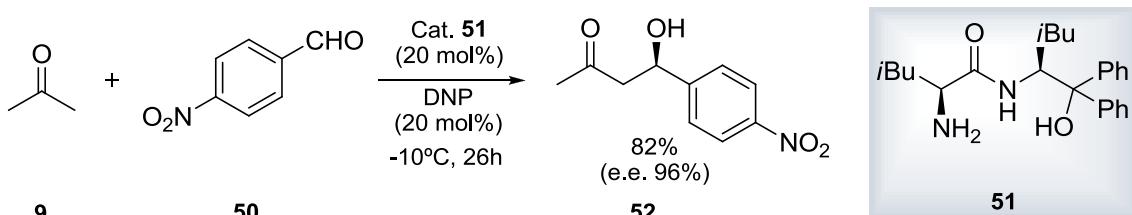
Figura 1.21 - Representação de uma oxazolidinona, proveniente da condensação da L-prolina com um aldeído.

A necessidade de grandes quantidades de catalisador, grandes excessos de cetona e longos tempos de reação aquando da utilização de prolina como organocatalisador, algumas vezes justificadas pela baixa solubilidade da mesma em determinados meios reacionais, levou a que o projeto de muitos organocatalisadores incorporasse certos grupos funcionais que melhorassem a solubilidade do catalisador.²¹⁷

Ao longo dos anos foram sendo desenvolvidos novos organocatalisadores que não derivam da prolina. Por exemplo, em 2005 Maruoka²¹⁸ sintetizou um organocatalisador bifuncional, derivado da estrutura do BINOL, que catalisa a reação aldólica entre o *p*-nitrobenzaldeído e a acetona (utilizando apenas 5 mol% de catalisador na reação) com bons rendimentos (até 82%) e excelentes excessos enantioméricos (até 95%) durante 24 horas de reação.

Outro exemplo de sucesso foi o organocatalisador com aminas primárias quirais usado na mesma reação em 2009 num artigo publicado por Da e a restante equipa de investigação.²¹⁹ Neste estudo, os

autores chegaram à conclusão que, a utilização de 20 mol% deste organocatalisador juntamente com o co-catalisador DNP (2,4-dinitrofenol) na reação aldólica entre o *p*-nitrobenzaldeído e a acetona, resultava na obtenção do produto desejado com bons rendimentos e excelentes enantiosseletividades (até 96% e.e.), após 26 horas de reação (Esquema 1.42).²¹⁹



Esquema 1.42 - Reação aldólica enantiosseletiva estudada por Jia²¹⁹ e o seu grupo em 2009.

A aplicação da reação aldólica assimétrica também se estende à obtenção de moléculas biologicamente ativas. Um de entre os muitos exemplos na literatura é o trabalho publicado em 2011 por Bhanushali e Zhao,²²⁰ no qual nos apresentaram a síntese (com elevadas enantiosseletividades) de várias moléculas orgânicas que possuem, sendo que outras potencialmente possuirão, atividades biológicas bem interessantes como é o caso dos derivados de α -hidroxicarboxilatos, α -hidroxifosfinatos, α -hidroxifosfonatos, entre outros.

1.3. Referências Bibliográficas

- (1) Mohr, J. T.; Krout, M. R.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, *455*, 323-332.
- (2) Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1-42.
- (3) Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, J. *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, *1*, 753-768.
- (4) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8-27.
- (5) Trost, B. M. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, *101*, 5348-5355.
- (6) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*; Wiley-VCH, Weinheim, 1996.
- (7) Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 2024-2032.
- (8) Knowles, W. S. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 1998-2007.
- (9) Noyori, R. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 2008-2022.
- (10) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- (11) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 2395-2396.

- (12) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 4243-4244.
- (13) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304-308.
- (14) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chemical Society Reviews* **2009**, 38, 2178-2189.
- (15) Tempelaar, S.; Barker, I. A.; Truong, V. X.; Hall, D. J.; Mespouille, L.; Dubois, P.; Dove, A. P. *Polymer Chemistry* **2013**, 4, 174-183.
- (16) Kiesewetter, M. K.; Shin, E. J.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *Macromolecules* **2010**, 43, 2093-2107.
- (17) Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Christmann, M. *Natural Product Reports* **2010**, 27, 1138-1167.
- (18) Dondoni, A.; Massi, A. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47, 4638-4660.
- (19) Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis*; Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- (20) Pasteur, L. *Liebigs Annalen der Chemie* **1853**, 88, 209.
- (21) Hanson, J. R. In *The Chemistry of Fungi*; The Royal Society of Chemistry: 2008, p 177.
- (22) Toussaint, A. In *Boron-bridged Bis(oxazolines) and Their Use in Copper-catalyzed Reactions*; Cuvillier Verlag: 2008, p 3.
- (23) Rosenthaler, L. *Biochemische Zeitschrift* **1908**, 14, 232.
- (24) Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochemische Zeitschrift* **1912**, 46, 7-13.
- (25) Pracejus, H. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1960**, 634, 9-22.
- (26) Pracejus, H. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1960**, 634, 23-29.
- (27) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *Journal of Organic Chemistry* **1974**, 39, 1615-1621.
- (28) Eder, U.; Sauer, G.; Weichert, R. *Angewandte Chemie-International Edition* **1971**, 10, 496-497.
- (29) Tu, Y.; Wang, Z. X.; Shi, Y. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 9806-9807.
- (30) Denmark, S. E.; Wu, Z. C.; Crudden, C. M.; Matsuhashi, H. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 8288-8289.
- (31) Yang, D.; Yip, Y. C.; Tang, M. W.; Wong, M. K.; Zheng, J. H.; Cheung, K. K. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 491-492.
- (32) Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 4910-4911.
- (33) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, 4901-4902.
- (34) Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Organic Letters* **1999**, 1, 157-160.
- (35) Miller, S. J.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Horstmann, T. E.; Ruel, E. M. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, 1629-1630.
- (36) Marcelli, T.; Hiemstra, H. *Synthesis* **2010**, 1229-1279.

- (37) Akiyama, T. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 5744-5758.
- (38) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 999-1010.
- (39) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Lay, L.; Poletti, L. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 3295-3302.
- (40) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.
- (41) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Vedejs, E. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 13368-13369.
- (42) Denmark, S. E.; Fu, J. *Organic Letters* **2002**, *4*, 1951-1953.
- (43) Lu, L. Q.; Cao, Y. J.; Liu, X. P.; An, J.; Yao, C. J.; Ming, Z. H.; Xiao, W. J. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 6946-6948.
- (44) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, *40*, 3726-3748.
- (45) Marson, C. M. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 7712-7722.
- (46) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, *353*, 1825-1864.
- (47) Seayad, J.; List, B. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, *3*, 719-724.
- (48) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.
- (49) Brunel, J. M. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 4233-4233.
- (50) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saa, J. M. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *2385*-2400.
- (51) McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 12094-12095.
- (52) Uraguchi, D.; Terada, M. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 5356-5357.
- (53) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angewandte Chemie-International Edition* **2004**, *43*, 1566-1568.
- (54) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 11804-11805.
- (55) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M. *Organic Letters* **2005**, *7*, 3781-3783.
- (56) Rueping, M.; Sugiono, E.; Moreth, S. A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349*, 759-764.
- (57) Kundu, D. S.; Schmidt, J.; Bleschke, C.; Thomas, A.; Blechert, S. *Angewandte Chemie-International Edition* **2012**, *51*, 5456-5459.
- (58) Han, W.; Wu, Z.; Zhang, X.; Yuan, W. *Organic Letters* **2012**, *14*, 976-979.
- (59) Hashimoto, T.; Sakata, K.; Tamakuni, F.; Dutton, M. J.; Maruoka, K. *Nature Chemistry* **2013**, *5*, 240-244.

- (60) Zhang, Y.; Li, N.; Qu, B.; Ma, S.; Lee, H.; Gonnella, N. C.; Gao, J.; Li, W.; Tan, Z.; Reeves, J. T.; Wang, J.; Lorenz, J. C.; Li, G.; Reeves, D. C.; Premasiri, A.; Grinberg, N.; Haddad, N.; Lu, B. Z.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Organic Letters* **2013**, 15, 1710-1713.
- (61) Brenet, S.; Baptiste, B.; Philouze, C.; Berthiol, F.; Einhorn, J. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, 1041-1045.
- (62) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10279-10317.
- (63) Seebach, D.; Beck, A. K.; Imwinkelried, R.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Helvetica Chimica Acta* **1987**, 70, 954-974.
- (64) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, 40, 92-138.
- (65) Seebach, D.; Beck, A. K.; Bichsel, H. U.; Pichota, A.; Sparr, C.; Wunsch, R.; Schweizer, W. B. *Helvetica Chimica Acta* **2012**, 95, 1303-1324.
- (66) Gratzer, K.; Waser, M. *Synthesis* **2012**, 44, 3661-3670.
- (67) Belokon, Y. N.; Gugkaeva, Z. T.; Maleev, V. I.; Moskalenko, M. A.; North, M.; Tsaloev, A. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1793-1796.
- (68) Kumar, P.; Dwivedi, N. *Accounts of Chemical Research* **2013**, 46, 289-299.
- (69) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Ley, S. V. *Synlett* **2004**, 558-560.
- (70) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, 3, 84-96.
- (71) Kumarn, S.; Shaw, D. M.; Ley, S. V. *Chemical Communications* **2006**, 3211-3213.
- (72) Marigo, M.; Fielenbach, D. I.; Braunton, A.; Kjaersgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, 44, 3703-3706.
- (73) Franzen, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjaersgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 18296-18304.
- (74) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, 44, 4212-4215.
- (75) Belot, S.; Quintard, A.; Krause, N.; Alexakis, A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, 352, 667-695.
- (76) Bonsignore, M.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Orlandi, M.; Celentano, G. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, 9, 633-640.
- (77) Liu, L. Y.; Zhu, Y. N.; Huang, K. M.; Chang, W. X.; Li, J. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, 2634-2645.
- (78) Agarwal, J.; Peddinti, R. K. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 6390-6406.
- (79) Shen, C.; Shen, F. Y.; Xia, H. J.; Zhang, P. F.; Chen, X. Z. *Tetrahedron-Asymmetry* **2011**, 22, 708-712.
- (80) Agarwal, J.; Peddinti, R. K. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76, 3502-3505.
- (81) Wong, O. A.; Shi, Y. *Chemical Reviews* **2008**, 108, 3958-3987.
- (82) Becker, C.; Hoben, C.; Kunz, H. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, 349, 417-424.
- (83) Reddy, B. V. S.; Reddy, S. M.; Swain, M. *RSC Advances* **2013**, 3, 930-936.

- (84) De Nisco, M.; Pedatella, S.; Bektas, S.; Nucci, A.; Caputo, R. *Carbohydrate Research* **2012**, 356, 273-277.
- (85) Liu, K.; Cui, H.; Nie, J.; Dong, K.; Li, X.; Ma, J. *Organic Letters* **2007**, 9, 923-925.
- (86) Agarwal, J.; Peddinti, R. K. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 117-121.
- (87) Shen, C.; Shen, F. Y.; Zhou, G. B.; Xia, H. J.; Chen, X. Z.; Liu, X. G.; Zhang, P. F. *Catalysis Communications* **2012**, 26, 6-10.
- (88) Song, C. E. In *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*; Wiley-VCH, Weinheim: 2009, p 1-10.
- (89) Kaufman, T. S.; Rúveda, E. A. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44, 854-885.
- (90) Pelletier, P.; Caventou, J. *Annales de Chimie et de Physique* **1820**, 15, 291.
- (91) Pelletier, P.; Caventou, J. *Annales de Chimie et de Physique* **1820**, 15, 337.
- (92) Delondre, A.; Henry, H. *J. Pharm.* **1833**, 19, 623.
- (93) Delondre, A.; Henry, H. *J. Pharm.* **1834**, 20, 157.
- (94) Winckler, F. L. *Jahresbericht* **1847**, 620.
- (95) Verpoorte, R.; Schripsema, J.; Van der Leer, T.; Arnold, B. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Academic Press: 1989; Vol. 34, p 331-398.
- (96) Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. In *Chirality in Industry II: Developments in the Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*; Wiley: 1997, p 22.
- (97) Lammerhofer, M.; Peters, E. C.; Yu, C.; Svec, F.; Frechet, J. M. J.; Lindner, W. *Analytical Chemistry* **2000**, 72, 4614-4622.
- (98) Salvadori, P.; Pini, D.; Rosini, C.; Bertucci, C.; Uccellobarretta, G. *Chirality* **1992**, 4, 43-49.
- (99) Tille, A.; Pracejus, H. *Chemische Berichte-Recueil* **1967**, 100, 196-210.
- (100) Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric organic reactions*; Prentice-Hall: Englewood Cliffs, 1971.
- (101) Wynberg, H. *Topics in Stereochemistry* **1986**, 16, 87-129.
- (102) Kacprzak, K.; Gawroński, J. *Synthesis* **2001**, 2001, 961-998.
- (103) Rabe, P. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1907**, 40, 3655-3658.
- (104) Rabe, P. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1908**, 41, 62-70.
- (105) Prelog, V.; Zalan, E. *Helvetica Chimica Acta* **1944**, 27, 545-547.
- (106) Prelog, V.; Zalan, E. *Helvetica Chimica Acta* **1944**, 27, 535-545.
- (107) Caner, H.; Biedermann, P. U.; Agranat, I. *Chirality* **2003**, 15, 637-645.
- (108) Braje, W. M.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Angewandte Chemie-International Edition* **1999**, 38, 2540-2543.
- (109) France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chemical Reviews* **2003**, 103, 2985-3012.
- (110) Bürgi, T.; Baiker, A. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, 12920-12926.

- (111) Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1989**, *108*, 195-204.
- (112) Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H. *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55*, 6121-6131.
- (113) Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H.; Svendsen, J. S.; Marko, I.; Sharpless, K. B. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111*, 8069-8076.
- (114) Olsen, R. A.; Borchardt, D.; Mink, L.; Agarwal, A.; Mueller, L. J.; Zaera, F. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 15594-15595.
- (115) Fredriksen, K. A.; Kristensen, T. E.; Hansen, T. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2012**, *8*, 1126-1133.
- (116) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 417-430.
- (117) Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *Journal of the American Chemical Society* **1982**, *104*, 166-168.
- (118) Brunner, H.; Bugler, J.; Nuber, B. *Tetrahedron-Asymmetry* **1995**, *6*, 1699-1702.
- (119) Xie, J. W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y. C.; Wu, Y.; Zhu, J.; Deng, J. G. *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, *46*, 389-392.
- (120) Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaioli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Organic Letters* **2007**, *9*, 1403-1405.
- (121) Russo, A.; De Fusco, C.; Lattanzi, A. *Chemcatchem* **2012**, *4*, 901-916.
- (122) Cassani, C.; Martin-Rapun, R.; Arceo, E.; Bravo, F.; Melchiorre, P. *Nature Protocols* **2013**, *8*, 325-344.
- (123) Liu, W.; Mei, D.; Wang, W.; Duan, W. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 3791-3793.
- (124) Melchiorre, P. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 9748-9770.
- (125) Jew, S.; Lee, J.; Jeong, B.; Yoo, M.; Kim, M.; Lee, Y.; Lee, J.; Choi, S.; Lee, K.; Lah, M. S.; Park, H. *Angewandte Chemie* **2005**, *117*, 1407-1409.
- (126) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angewandte Chemie-International Edition* **2004**, *43*, 5138-5175.
- (127) Kacprzak, K.; Gierczyk, B. *Tetrahedron-Asymmetry* **2010**, *21*, 2740-2745.
- (128) Kong, S. S.; Fan, W. D.; Wu, G. P.; Miao, Z. W. *Angewandte Chemie-International Edition* **2012**, *51*, 8864-8867.
- (129) Lee, H.; Cho, C. *Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 3306-3312.
- (130) Wang, D.; Liang, J.; Feng, J.; Wang, K.; Sun, Q.; Zhao, L.; Li, D.; Yan, W.; Wang, R. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, *355*, 548-558.
- (131) Xie, H.; Song, A.; Song, X.; Zhang, X.; Wang, W. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 1409-1411.
- (132) Xie, H.; Song, A.; Zhang, X.; Chen, X.; Li, H.; Sheng, C.; Wang, W. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 928-930.

- (133) Quintavalla, A.; Lombardo, M.; Sanap, S. P.; Trombini, C. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, 355, 938-946.
- (134) Alemán, J.; Cabrera, S. *Chemical Society Reviews* **2013**, 42, 774-793.
- (135) Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chemical Society Reviews* **2012**, 41, 1696-1707.
- (136) Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Diner, P.; Jørgensen, K. A. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 12973-12980.
- (137) Jia, Z. J.; Jiang, H.; Li, J. L.; Gschwend, B.; Li, Q. Z.; Yin, X. A.; Groueff, J.; Chen, Y. C.; Jorgensen, K. A. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133, 5053-5061.
- (138) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, 316, 582-585.
- (139) Giacalone, F.; Gruttaduria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chemical Society Reviews* **2012**, 41, 2406-2447.
- (140) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angewandte Chemie-International Edition* **2008**, 47, 6138-6171.
- (141) Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 5416-5470.
- (142) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 5471-5569.
- (143) Bencivenni, G.; Galzerano, P.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2010**, 107, 20642-20647.
- (144) Bergonzini, G.; Vera, S.; Melchiorre, P. *Angewandte Chemie-International Edition* **2010**, 49, 9685-9688.
- (145) Stiller, J.; Marques-Lopez, E.; Herrera, R. P.; Frohlich, R.; Strohmann, C.; Christmann, M. *Organic Letters* **2011**, 13, 70-73.
- (146) Liu, Y. K.; Nappi, M.; Arceo, E.; Vera, S.; Melchiorre, P. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133, 15212-15218.
- (147) Jang, H.; Hong, J.; MacMillan, D. W. C. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129, 7004-7005.
- (148) Vesely, J.; Rios, R. *Chemcatchem* **2012**, 4, 942-953.
- (149) Jui, N. T.; Garber, J. A.; Finelli, F. G.; MacMillan, D. W. C. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, 134, 11400-11403.
- (150) Devery, J. J., III; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C.; Flowers, R. A., II *Angewandte Chemie-International Edition* **2010**, 49, 6106-6110.
- (151) Enders, D.; Balensiefer, T. *Accounts of Chemical Research* **2004**, 37, 534-541.
- (152) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chemical Society Reviews* **2012**, 41, 3511-3522.
- (153) Jousseau, T.; Wurz, N. E.; Glorius, F. *Angewandte Chemie-International Edition* **2011**, 50, 1410-1414.
- (154) Staben, S. T.; Xin, L.; Toste, F. D. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 12658-12659.

- (155) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Lopez, R. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 632-653.
- (156) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L. *Accounts of Chemical Research* **2011**, *44*, 1156-1171.
- (157) Schenker, S.; Zamfir, A.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 2209-2222.
- (158) Starks, C. M. *Journal of the American Chemical Society* **1971**, *93*, 195-199.
- (159) Novacek, J.; Waser, M. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, 637-648.
- (160) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 6519-6520.
- (161) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 5656-5682.
- (162) Maruoka, K. *Organic Process Research & Development* **2008**, *12*, 679-697.
- (163) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, *46*, 4222-4266.
- (164) Martins, E. F.; Pliego, J. R. *Acs Catalysis* **2013**, *3*, 613-616.
- (165) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angewandte Chemie-International Edition* **2006**, *45*, 1520-1543.
- (166) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 12964-12965.
- (167) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 5713-5743.
- (168) Misra, M.; Pandey, S. K.; Pandey, V. P.; Pandey, J.; Tripathi, R.; Tripathi, R. P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 625-633.
- (169) Brown, L. E.; Cheng, K. C. C.; Wei, W. G.; Yuan, P. W.; Dai, P.; Trilles, R.; Ni, F.; Yuan, J.; MacArthur, R.; Guha, R.; Johnson, R. L.; Su, X. Z.; Dominguez, M. M.; Snyder, J. K.; Beeler, A. B.; Schaus, S. E.; Inglese, J.; Porco, J. A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2011**, *108*, 6775-6780.
- (170) Liu, X.; Deng, L.; Song, H.; Jia, H.; Wang, R. *Organic Letters* **2011**, *13*, 1494-1497.
- (171) Bassas, O.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, 1340-1351.
- (172) Yuan, H.; Wang, S.; Nie, J.; Meng, W.; Yao, Q.; Ma, J. *Angewandte Chemie-International Edition* **2013**, *52*, 3869-3873.
- (173) King, H. D.; Meng, Z. X.; Denhart, D.; Mattson, R.; Kimura, R.; Wu, D. D.; Gao, Q.; Macor, J. E. *Organic Letters* **2005**, *7*, 3437-3440.
- (174) Figueiredo, R. M.; Christmann, M. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 2575-2600.
- (175) Rehak, J.; Hutka, M.; Latika, A.; Brath, H.; Almassy, A.; Hajzer, V.; Durmis, J.; Toma, S.; Sebesta, R. *Synthesis-Stuttgart* **2012**, *44*, 2424-2430.
- (176) Rogozinska, M.; Adamkiewicz, A.; Mlynarski, J. *Green Chemistry* **2010**, *13*, 1155-1157.
- (177) Jensen, K. L.; Poulsen, P. H.; Donslund, B. S.; Morana, F.; Jørgensen, K. A. *Organic Letters* **2012**, *14*, 1516-1519.

- (178) Tsakos, M.; Kokotos, C. G.; Kokotos, G. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, 354, 740-746.
- (179) Zhao, G.; Lin, S.; Korotvicka, A.; Deiana, L.; Kullberg, M.; Cordova, A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, 352, 2291-2298.
- (180) Biginelli, P. *Gazzetta Chimica Italiana* **1893**, 23, 360-416.
- (181) Gong, L.; Chen, X.; Xu, X. *Chemistry - A European Journal* **2007**, 13, 8920-8926.
- (182) Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chemical Society Reviews* **2012**, 41, 3969-4009.
- (183) Kappe, C. O. *Accounts of Chemical Research* **2000**, 33, 879-888.
- (184) Kappe, C. O. *Qsar & Combinatorial Science* **2003**, 22, 630-645.
- (185) Aron, Z. D.; Overman, L. E. *Chemical Communications* **2004**, 253-265.
- (186) Chen, X. H.; Xu, X. Y.; Liu, H.; Cun, L. F.; Gong, L. Z. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 14802-14803.
- (187) Goss, J. M.; Schaus, S. E. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73, 7651-7656.
- (188) Saha, S.; Moorthy, J. N. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, 76, 396-402.
- (189) Mattos, M. C.; Marzorati, L. *Química Nova* **1999**, 22, 710-714.
- (190) Poon, T.; Mundy, B. P.; Shattuck, T. W. *Journal of Chemical Education* **2002**, 79, 264-267.
- (191) Kwon, B. K.; Kim, D. Y. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2009**, 30, 1441-1442.
- (192) Pearson, R. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, 85, 3533-3539.
- (193) Klopman, G. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, 90, 223-234.
- (194) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 1st ed.; OUP Oxford, 2000.
- (195) Markisz, J. A.; Gettler, J. D. *Canadian Journal of Chemistry* **1969**, 47, 1965-1979.
- (196) Wang, Y.; Chen, R.; Wang, K.; Zhang, B.; Li, Z.; Xu, D. *Green Chemistry* **2012**, 14, 893-895.
- (197) Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angewandte Chemie-International Edition* **2003**, 42, 4955-4957.
- (198) Dong, J.; Du, D. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, 10, 8125-8131.
- (199) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Najera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 299-365.
- (200) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angewandte Chemie-International Edition* **2009**, 48, 1304-1307.
- (201) Chauhan, P.; Chimni, S. S. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2012**, 1, 138-141.
- (202) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, 12672-12673.
- (203) Marciniec, B. *Hydrosilylation - A Comprehensive Review on Recent Advances*; Springer, 2009; Vol. 1.
- (204) Malkov, A. V.; Stoncius, S.; MacDougall, K. N.; Mariani, A.; McGeoch, G. D.; Kocovský, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 264-284.
- (205) Malkov, A. V.; Vrankova, K.; Sigerson, R. C.; Stoncius, S.; Kocovský, P. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9481-9486.

- (206) Onomura, O.; Kouchi, Y.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 3751-3754.
- (207) Jones, S.; Warner, C. J. A. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, 10, 2189-2200.
- (208) Malkov, A. V.; Mariani, A.; MacDougall, K. N.; Kocovský, P. *Organic Letters* **2004**, 6, 2253-2256.
- (209) Iwasaki, F.; Onomura, O.; Mishima, K.; Kanematsu, T.; Maki, T.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 2525-2527.
- (210) Malkov, A.; Figlus, M.; Stoncius, S.; Kocovský, P. *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 1315-1325.
- (211) Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Annunziata, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6354-6363.
- (212) Wang, Z. Y.; Ye, X. X.; Wei, S. Y.; Wu, P. C.; Zhang, A. J.; Sun, J. *Organic Letters* **2006**, 8, 999-1001.
- (213) Wu, P.; Wang, Z.; Cheng, M.; Zhou, L.; Sun, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11304-11312.
- (214) Gautier, F.; Jones, S.; Li, X.; Martin, S. J. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, 9, 7860-7868.
- (215) Wang, Z. Y.; Wang, C.; Zhou, L.; Sun, J. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, 11, 787-797.
- (216) Wurtz, A. *Bulletin de la Société Chimique de France* **1872**, 17, 436-442.
- (217) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39, 1600-1632.
- (218) Kano, T.; Takai, J.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, 44, 3055-3057.
- (219) Da, C. S.; Che, L. P.; Guo, Q. P.; Wu, F. C.; Ma, X.; Jia, Y. N. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74, 2541-2546.
- (220) Bhanushali, M.; Zhao, C. *Synthesis-Stuttgart* **2011**, 1815-1830.

2 Síntese e Aplicação de 1,2,3-triazóis Derivados da Cinchonidina em Reações Catalíticas Assimétricas

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas.”

Carl Sagan

2.1. Introdução

Os triazóis, estruturas heterocíclicas aromáticas de cinco elementos que contêm três átomos de nitrogénio e dois de carbono na sua estrutura, pertencem à classe dos azóis (na qual o pirrol é o representante mais simples) e de acordo com a posição de um nitrogénio estes existem sob a forma de dois isómeros estruturais, os 1,2,3-triazóis e os 1,2,4-triazóis (Figura 2.1).¹

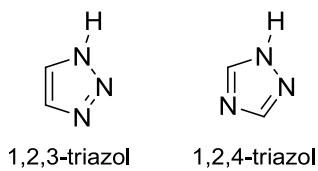


Figura 2.1 - Estruturas químicas dos isómeros estruturais dos triazóis.

Indiscutível é a importância que os compostos heterocíclicos em geral, e em particular os triazóis, assumem no contexto da química atual. As aplicações de compostos que tenham na sua composição subunidades de triazóis são imensas e diversas. Até hoje são conhecidas desde interessantes aplicações medicinais²⁻⁹ (deste compostos anticonvulsivos, antibióticos, antivirais, antitumorais, antimaláricos, antifúngicos, anti-inflamatórios, analgésicos, entre outros), a explosivos^{10,11} (devido ao elevado conteúdo em nitrogénio e à densidade dos compostos em geral), a corantes vários¹²⁻¹⁴ até a catalisadores metálicos^{15,16} e organocatalisadores,¹⁷ entre outras aplicações¹⁸ (Figura 2.2).

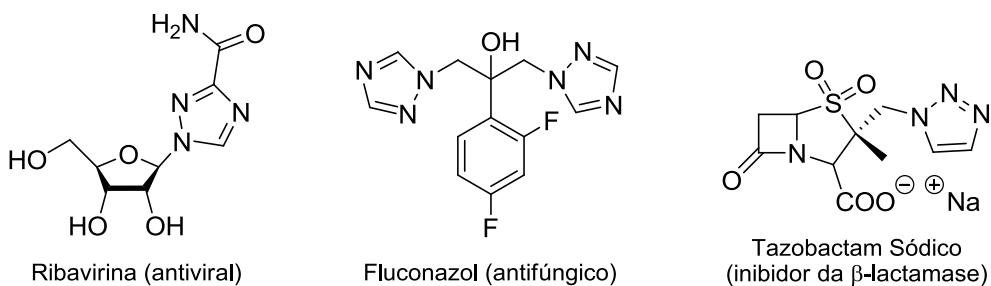
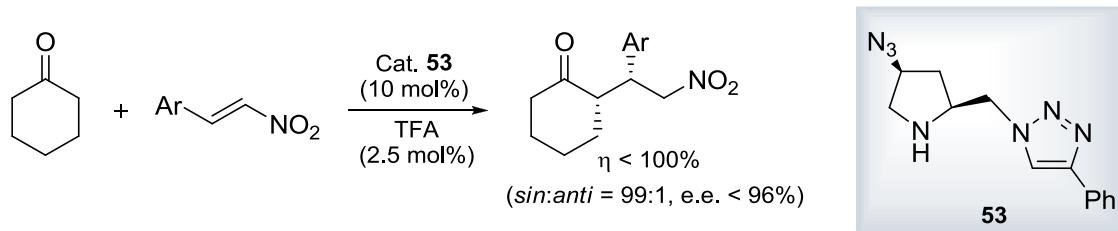


Figura 2.2 - Exemplos de compostos triazólicos com aplicações medicinais.^{2,4,5}

O amplo e diversificado leque de aplicações referente a compostos que ostentam triazóis na sua estrutura (e que os torna dos compostos heterocíclicos com uma das mais “coloridas bibliografias”), dá-nos azo não apenas à inclusão deste “grupo funcional” em diversas moléculas de forma a maximizar a sua eficácia, como também reduzir os possíveis efeitos tóxicos associados devido ao seu elevado índice terapêutico.

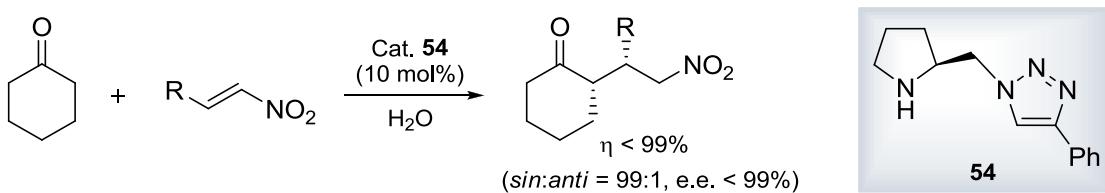
Além da aplicação bem-sucedida como ligandos em catálise assimétrica com metais,^{15,16} compostos albergando 1,2,3-triazóis quirais foram também já aplicados em reações organocatalíticas com sucesso. Um exemplo disso são os catalisadores triazólicos derivados da L-prolina desenvolvidos em

2006 pelo grupo de Luo¹⁷ e aplicados na adição de Michael de cetonas a nitro-olefinas que demonstraram boas atividades catalíticas e enantiosseletivas (Esquema 2.1).



Esquema 2.1 - Reação de Michael enantiosseletiva estudada por Luo¹⁷ com o catalisador 53.

Um outro exemplo de êxito na aplicação de derivados 1,2,3-triazólicos em reações assimétricas organocatalíticas é dado pelo trabalho de Liang e o respetivo grupo¹⁹ que, no mesmo ano de 2006, publicaram a síntese de organocatalisadores análogos do composto 53 na mesma transformação catalítica, com a diferença de terem utilizado água como solvente nos seus estudos, condições com as quais conseguiram atingir enantiosseletividades e rendimentos notáveis (Esquema 2.2).



Esquema 2.2 - Representação esquemática do trabalho desenvolvido por Liang¹⁹ em reações de Michael enantiosseletivas.

Já o grupo de Chandrasekhar²⁰ aplicou outro catalisador (Figura 2.3) da mesma família de compostos derivados de pirrolidina em condensações aldólicas e em adições de Michael assimétricas, registando elevadas enantiosseletividades na reação de Michael entre a ciclohexanona e o β-nitroestireno (e.e. < 94%).

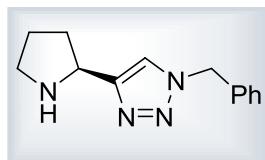


Figura 2.3 - Representação do organocatalisador desenvolvido pelo grupo de Chandrasekhar²⁰ para aplicação em reações de Michael enantiosseletivas.

No entanto, nas condensações aldólicas realizadas com aldeídos aromáticos, Chandrasekhar²⁰ apenas alcançou moderadas enantiosseletividades (e.e. < 28%) apesar de obter elevadas diastereoseletividades.

Certos sais de 1,2,3-triazólio derivados da prolina foram também aplicados pelo grupo de Liebscher²¹ em reações aldólicas e adições de Michael assimétricas, reações nas quais demonstraram competência catalítica para a obtenção dos produtos reacionais com elevados excessos enantioméricos.

Tendo em conta os excelentes resultados obtidos para 1,2,3-triazóis derivados da L-prolina essencialmente em adições de Michael, definimos como principal objetivo neste capítulo a síntese de uma família de 1,2,3-triazóis derivados da cinchonidina com substituintes de diferentes naturezas (Figura 2.4) e o seu estudo como novos organocatalisadores para reações de Michael baseados em estudos de DFT (acrônimo do inglês *Density Functional Theory*).

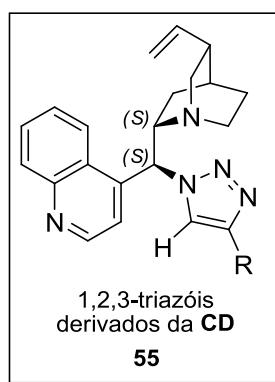


Figura 2.4 - Estrutura genérica dos triazóis derivados da cinchonidina abordados nesta tese.

Após uma cuidada pesquisa bibliográfica sobre o corrente tópico, pudemos constatar que até ao momento apenas se conhece o trabalho de Hoffmann,⁶ que em 2003 estudou a síntese de triazóis intramoleculares em alcalóides de *Cinchona* (estrutura **56**, Figura 2.5) e o de Kacprzak,²² que em 2005 utilizou a **QN** e a **QD** como compostos de partida para a construção de uma biblioteca de 1,2,3-triazóis derivados destes alcalóides e que foram alvo de detalhados estudos conformacionais (estrutura **57**, Figura 2.5).

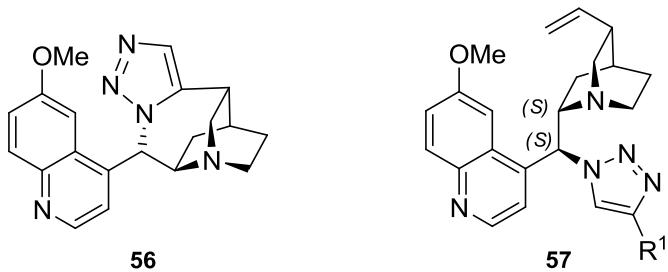
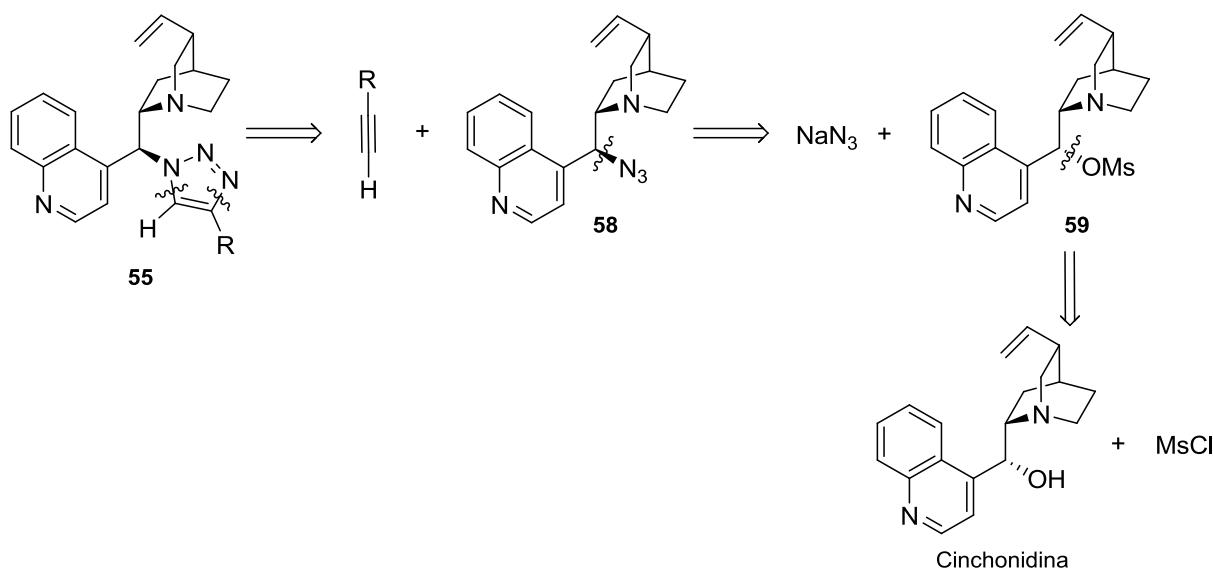


Figura 2.5 - Estruturas sintetizadas e estudadas por Hoffmann⁶ (56) e Kacprazak²² (57).

Com os estudos conformacionais de Kacprzak,²² foi possível ao autor concluir que as preferências conformacionais de **57** são convergentes ao comportamento conformacional observado para os alcalóides de *Cinchona* naturais com a mesma configuração, prevendo assim uma possível

conservação ou potenciação das atividades biológicas destes alcalóides modificados. No entanto não são conhecidos até ao momento qualquer estudo das propriedades catalíticas deste tipo de compostos, assim como nenhum ensaio biológico que os envolva como objetos de estudo.

Desta forma, começámos por efetuar uma análise retrosintética geral para os triazóis derivados da **CD**, que nos permitiu definir uma estratégia de síntese simples e com poucos passos reacionais para a obtenção dos produtos desejados (Esquema 2.3).



Esquema 2.3 - Análise retrosintética (total) dos derivados de triazol e representação dos respetivos equivalentes sintéticos até ao composto de partida.

Delineada a síntese, ficámos em condições de avançar para a síntese da biblioteca de compostos a que nos propusemos, cujos métodos e resultados alcançados serão apresentados e discutidos na próxima secção.

No que respeita à potencial aplicação organocatalítica destes candidatos propomos que, de acordo com a premissa defendida também por Luo,¹⁷ a subunidade de triazol planar deverá atuar como uma "saliência molecular" ou um "grupo de proteção espacial" que definirá, juntamente com a quinuclidina, uma espécie de cavidade quiral que durante o estado de transição de uma adição de Michael, juntamente com interações π - π e pontes de hidrogénio entre os alcalóides modificados e os reagentes da mistura, seja responsável pela indução de enantioseletividade no produto final (Figura 2.6).

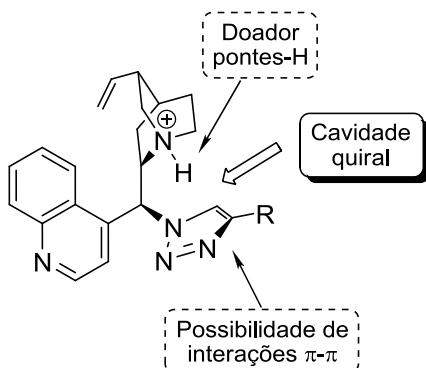


Figura 2.6 - Modelo de orientação espacial da molécula proposto neste trabalho.

Uma análise e comparação cuidada entre os triazóis alvo neste trabalho e os triazóis derivados da L-prolina já aqui citados permite-nos presumir, tendo agora ao nosso dispor um vasto conhecimento sobre a organocatálise, que o comportamento destas estruturas não será certamente semelhante relativamente ao modo de ativação do doador de Michael por uma simples razão: no caso dos derivados de L-prolina, estes possuem uma amina secundária na sua estrutura e portanto, na presença de um doador de Michael carbonílico este será ativado via enamina. Já nos nossos compostos alvo verificamos que não temos qualquer amina secundária presente na molécula. No entanto, a presença de uma amina terciária leva-nos a supor uma possível ativação por desprotonação do doador de Michael através das já mencionadas bases de Brønsted, que por seu turno transforma esta amina terciária num “grupo” doador de pontes-H.

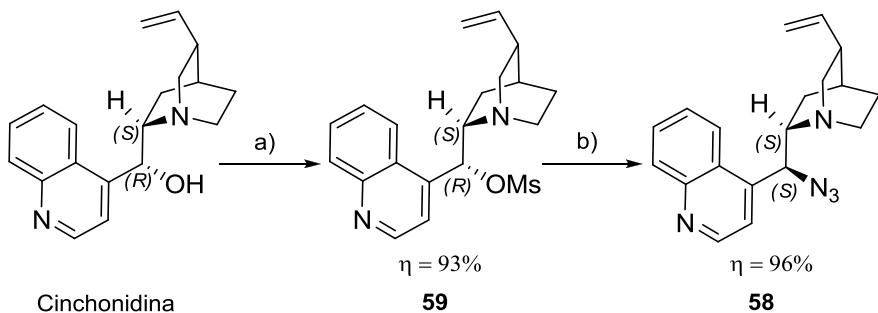
Assim, e resumidamente, a nossa abordagem para o desenho desta família de compostos baseou-se na construção de moléculas simples que utilizassem não só pontes de hidrogénio como também interações $\pi-\pi$ para controlar a enantioseletividade da reação. Foi ainda testada a potencial aplicação desta biblioteca de compostos em diferentes reações catalíticas de modo a avaliar a sua versatilidade para diferentes transformações químicas.

2.2. Resultados e discussão

Os resultados alcançados para a biblioteca de triazóis proposta assim como a respetiva discussão dos mesmos foram divididos em dois pontos distintos. Primeiramente são apresentados os resultados obtidos na síntese dos compostos assim como os métodos por nós utilizados, seguindo-se a aplicação organocatalítica dos mesmos em reações de Michael assimétricas suportada por estudos de DFT e um ensaio exploratório na reação de Biginelli e na hidrossililação de cetiminas.

2.2.1. Síntese de candidatos a organocatalisadores

Estabelecida a estratégia de síntese da família de 1,2,3-triazóis através da análise retrossintética efetuada (Esquema 2.3), partimos da cinchonidina comercial e começámos por transformar quimicamente o hidroxilo presente no composto comercial num grupo mesilato (Esquema 2.4). Esta reação química muito bem conhecida pelos químicos orgânicos resume-se à transformação de um mau grupo abandonante (hidroxilo) num bom grupo abandonante (mesilato), sendo este um passo bastante útil para quando queremos substituir grupos hidroxilos por nucleófilos de outra natureza. Uma vez que a mesilação da cinchonidina já havia sido previamente realizada pelo grupo de Hoffmann²³ em 2003, optámos por utilizar as mesmas condições reacionais para a obtenção do composto **59**, cujo rendimento obtido foi de 93% (ligeiramente superior aos 84% obtidos por Hoffmann²³).



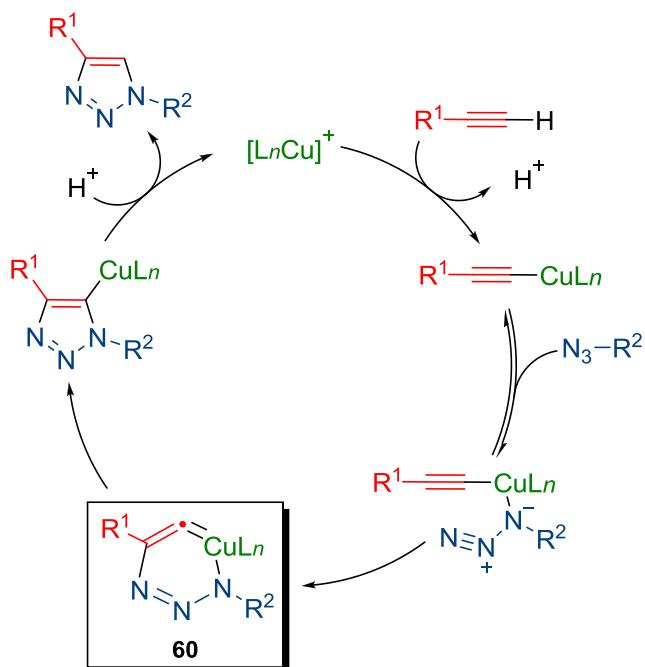
Esquema 2.4 - Via de síntese da 9-azido-(9-desoxi)-epi-cinchonidina **58**. Condições reacionais: a) MsCl, NEt₃, THF, 0°C; b) NaN₃, DMF, 80-85°C.

Sintetizado com êxito o composto **59**, partimos para a síntese do precursor de todos os 1,2,3-triazóis, o 9-azido-(9-desoxi)-epi-cinchonidina **58**. Também este passo reacional se trata de uma reação clássica em química orgânica, uma substituição nucleófila bimolecular (S_N2). Na presença de um nucleófilo como o N₃⁻ e na presença de um composto orgânico com um bom grupo abandonante num carbono primário ou secundário, ocorre uma substituição nucleófila com inversão de configuração no carbono eletrófilo. Existem vários métodos de azidação descritos na literatura para a síntese de azidas orgânicas, nos quais principalmente variam as suas fontes do anião azido tais como azida de sódio, trimetilsilil azida, difenilfosforil azida, ácido hidrazóico, entre outros.²⁴ De entre as várias opções metodológicas disponíveis, tendo em conta aspetos tais como simplicidade operacional e menor exposição a reagentes tóxicos e perigosos, optámos por adaptar um método existente na literatura em derivados de alcalóides de *Cinchona*,²⁵ com o qual obtivemos o composto desejado com elevado rendimento (96%).

Com a obtenção bem-sucedida do composto **58**, ficaram criadas as condições necessárias para a síntese da biblioteca de 1,2,3-triazóis derivados da cinchonidina a que nos propusemos. Para tal,

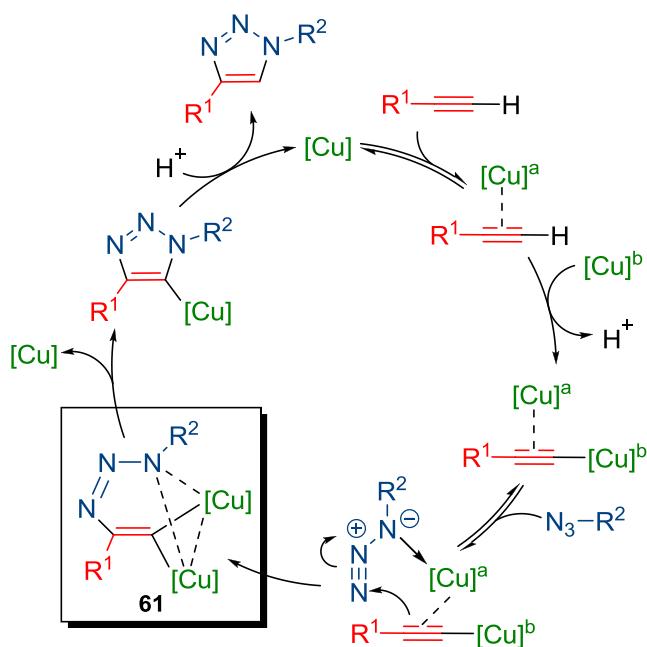
utilizou-se uma das reações bem conhecidas da química orgânica clássica e contemporânea. Referimo-nos à reação de cicloadição 1,3-dipolar de azidas a alcinos, reação que tem sido estudada desde o século XIX e que também é conhecida por cicloadição de Huisgen, devido ao contributo de Rolf Huisgen²⁶ em 1963 na investigação do mecanismo reacional da cicloadição 1,3-dipolar. Recentemente, Sharpless²⁷ redescobriu a cicloadição 1,3-dipolar como uma poderosa ferramenta de eleição para a síntese ou imobilização de variadas moléculas.²⁸⁻³⁶ Utilizando condições bastante suaves como baixas temperaturas e diminutas quantidades de metal, associadas a resultados de grande qualidade que envolvem elevados rendimentos reacionais e excelentes regiosseletividades para alcinos terminais, a reação 1,3-dipolar catalisada por Cu(I), inserida na comunidade química por Sharpless,³⁷ revelou ser uma das reações de “elite” da química moderna e teve na origem da chamada *Click Chemistry* tendo em conta a rapidez e simplicidade com que ocorrem estas transformações químicas. O conceito de *Click Chemistry* como o próprio Sharpless²⁷ definiu, abrange determinados e restritos critérios: “Uma *click reaction* deve ser versátil e decorrer sob condições suaves e aeróbias, fornecer elevados rendimentos, os produtos secundários devem ser inofensivos e facilmente removidos por métodos não cromatográficos e [...] ser estereoespecífica”.

Mecanicamente, Sharpless³⁷ propôs em 2002 (e que em 2004 acabou por complementar com estudos teóricos de DFT³⁸) um ciclo catalítico para a reação de cicloadição 1,3-dipolar com Cu(I) entre um alcino terminal (o dipolarófilo – um sistema π) e uma azida orgânica (o dipolo), que envolve a formação de um intermediário mononuclear de cobre **60** e que fornece regioespecificamente 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos em detrimento dos regiosímeros 1,5-dissubstituídos (Esquema 2.5).



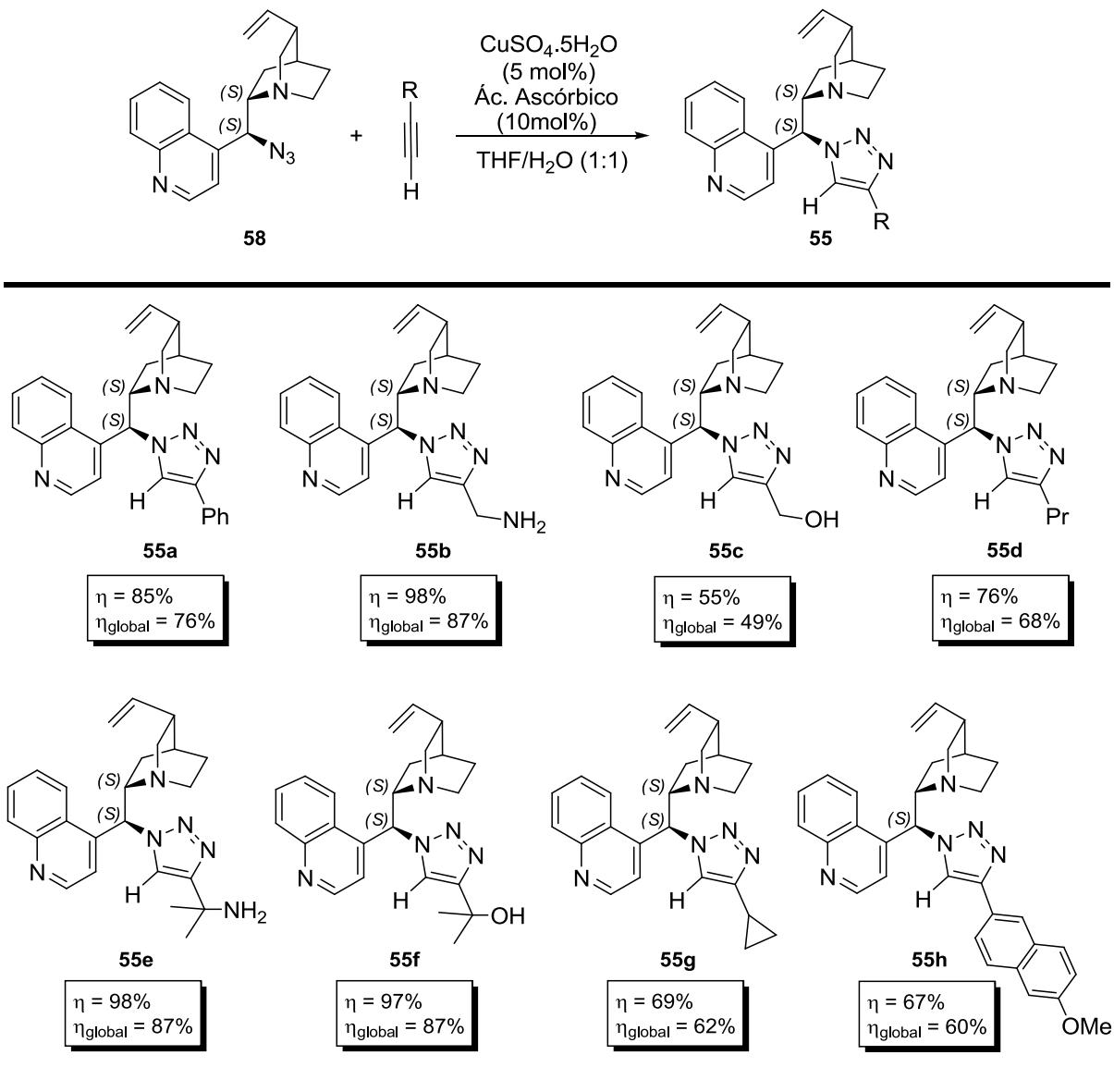
Esquema 2.5 - Ciclo catalítico propostos por Sharpless³⁷ em 2002 para reação de cicloadição 1,3-dipolares com cobre(I).

Contudo, recentes estudos realizados por Fokin³⁹ com cobre marcado (⁶⁵Cu) na cicloadição de azidas a alcinos e através de métodos de análise calorimétrica da reação *in situ*, vieram-nos facultar novas evidências sobre o mecanismo desta reação. Com base nos seus ensaios e juntamente com os estudos anteriores, Fokin e o seu grupo³⁹ sugeriram em 2013 um novo ciclo catalítico que envolve um intermediário dinuclear de cobre (**61**) em que ambos os átomos equivalentes de cobre atuam concertadamente para a formação regiosseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (Esquema 2.6).



Esquema 2.6 - Ciclo catalítico sugerido por Fokin³⁹ em 2013 para a reação de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo um intermediário dinuclear de cobre.

Para a síntese da biblioteca de compostos desejada, foi utilizado a azida orgânica **58** e oito diferentes alcinos terminais, com substituintes distintos e de diferentes naturezas tais como grupos aromáticos, cadeias alifáticas lineares funcionalizadas e não funcionalizados ou ainda cadeias alifáticas ramificadas funcionalizadas. O interesse por detrás da variação da natureza no substituinte do alcino teve como intuito o estudo e análise do efeito que grupos com determinadas características presentes na posição-4 dos 1,2,3-triazóis de cinchonidina poderiam exercer nas aplicações catalíticas dos mesmos. Tivemos o cuidado de utilizar alcinos cujos substituintes pudessem de certa forma estabelecer algum tipo de interação com os reagentes da mistura como interações π-π, repulsões estereoquímicas ou pontes de hidrogénio. Desta forma, com o propósito de sintetizar de forma simples e sob condições suaves os 1,2,3-triazóis derivados da cinchonidina, foi aplicado o método catalítico de Sharpless³⁷ com o qual conseguimos obter com êxito a biblioteca desejada destes derivados heterocíclicos, alcançando moderados a excelentes rendimentos reacionais (55-98%) e rendimentos globais igualmente elevados (49-87%) para três passos reacionais (Esquema 2.7).



Esquema 2.7 - Representação geral da cicloadição empregue neste trabalho acompanhada dos respetivos resultados obtidos para os diferentes triazóis.

De acordo com o procedimento e conclusões de Sharpless sobre a regiospecificidade da reação, podemos observar que, tal como Kacprzak²² comprovara para os seus derivados, a síntese das nossas estruturas alvo forneceu apenas um regiosíomero (1,4-dissubstituído), de acordo com a análise por espectroscopia de RMN dos vários alcalóides modificados.

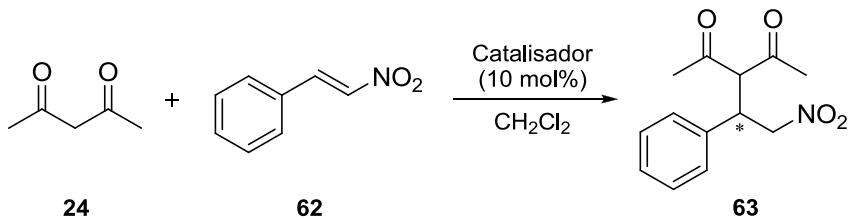
Todos os candidatos a organocatalisadores sintetizados foram purificados através de uma simples filtração, não sendo submetidos a qualquer purificação cromatográfica. Nos casos em que o produto não demonstrou graus de pureza apreciáveis realizaram-se simples recristalizações ou lavagens com solventes voláteis para uma purificação célere e simplificada dos produtos reacionais, cumprindo-se assim um dos requisitos básicos da *click chemistry*.

Atingidos com êxito os objetivos referentes à síntese dos candidatos a organocatalisadores, demos inicio à avaliação do seu potencial catalítico assimétrico em reações de Michael e ao estudo do seu mecanismo por cálculos de DFT. Testou-se ainda a potencial aplicação destas estruturas em outras reações catalíticas, nomeadamente em reações multicomponente de Biginelli e na reação de hidrossililação de cetiminas, de forma a verificar a versatilidade destas estruturas.

2.2.2. Aplicação catalítica

2.2.2.1. Adição de Michael

Tendo em conta o papel de destaque que subunidades de 1,2,3-triazóis assumem em estruturas quirais tais como nos organocatalisadores de Luo,¹⁷ Liang¹⁹ e Chandrasekhar²⁰ já citados neste capítulo (nomeadamente em adições de Michael assimétricas organocatalisadas) e de acordo com o modelo por nós proposto para a orientação espacial das estruturas da classe de triazóis derivados da cinchonidina sintetizados neste trabalho (Figura 2.6), debruçámo-nos sobre hipotéticos estados de transição que pudessem conferir enantiosseletividade ao produto alvo para as reações de Michael assimétricas. Como reação de Michael padrão para avaliação do potencial catalítico enantiosseletivo dos compostos em estudo, optámos pela adição da 2,4-pentadiona **24** ao *trans*-β-nitroestireno **62**, uma reação *benchmark* bem conhecida e utilizada por doutos da organocatálise como Benaglia,⁴⁰ Takemoto⁴¹ ou Dixon⁴² (Esquema 2.8).



Esquema 2.8 - Representação genérica da adição de Michael estudada para os derivados 1,2,3-triazólicos.

Após reflexão sobre possíveis estados de transição que os nossos candidatos a organocatalisadores 1,2,3-triazólios pudessem assumir na reação de Michael supracitada, sugerimos duas vias distintas para o composto **55a** (modelo 1 e 2) fundamentadas nos tipos de interação prováveis que as estruturas destes alcalóides modificados podem estabelecer com os reagentes, doador de Michael **24** e aceitador de Michael **62**, durante o ataque nucleófilo (Figura 2.7).

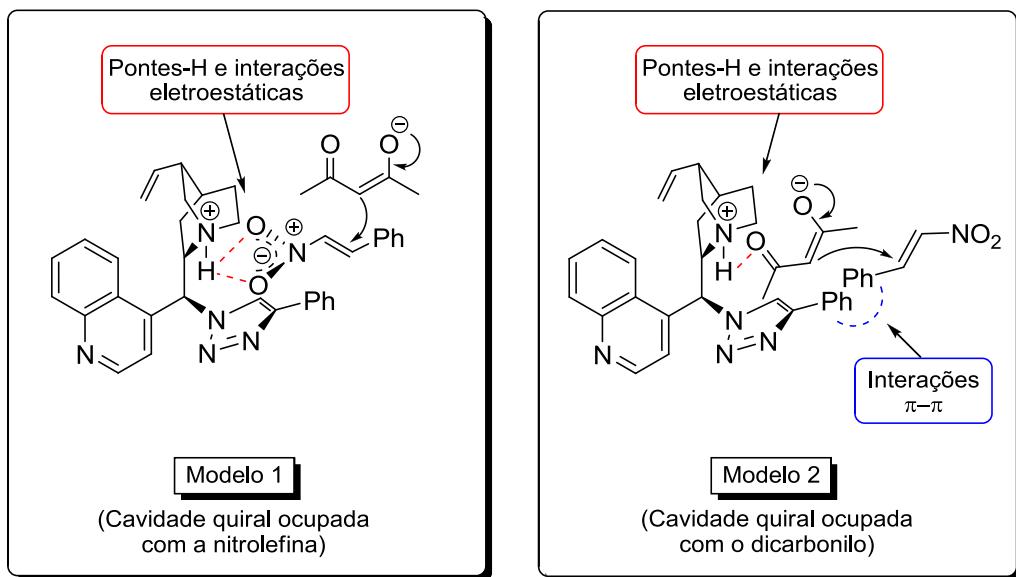


Figura 2.7 - Representação de dois modelos de estados de transição propostos para a reação de Michael atrás ilustrada com 1,2,3-triazóis derivados da **CD**.

No modelo 1 encontra-se representada uma proposta de um estado de transição que envolve o “reconhecimento” do β -nitrostireno pela cavidade quiral do candidato a organocatalisador. Este hipotético reconhecimento deve-se a uma possível interação por pontes de hidrogénio entre o nitrogénio da quinuclidina protonado e os oxigénios do grupo nitro juntamente com interações eletroestáticas entre as cargas opostas dos intervenientes, atuando a subunidade de triazol como um suporte molecular para o aceitador de Michael. Por seu turno, reconhecemos no segundo modelo do estado de transição proposto a possibilidade de uma estabilização do enolato formado através de pontes de hidrogénio com a amina da quinuclidina protonada além das evidentes interações eletroestáticas. Neste modelo, é o doador de Michael que ocupa a cavidade quiral do alcalóide alterado funcionando a estrutura do triazol mais uma vez como suporte molecular (agora da 2,4-pentadiona) podendo ainda estabelecer interações $\pi-\pi$ com o aceitador de Michael, o β -nitrostireno. Para qualquer um dos modelos propostos, previu-se que o preenchimento da cavidade quiral por parte de um dos reagentes fosse razão suficiente e necessária para facultar enantioseletividade ao produto de Michael, sem no entanto nos ser possível prever qual a estereoquímica do enantiómero maioritário.

Nesse sentido, foram investigados os dois modelos propostos através de cálculos de DFT de forma a averiguar qual dos estados de transição seria energeticamente mais favorável de ocorrer e, para cada um deles, foram ainda investigadas as duas orientações relativas dos dois reagentes (Figura 2.8, Figura 2.9).

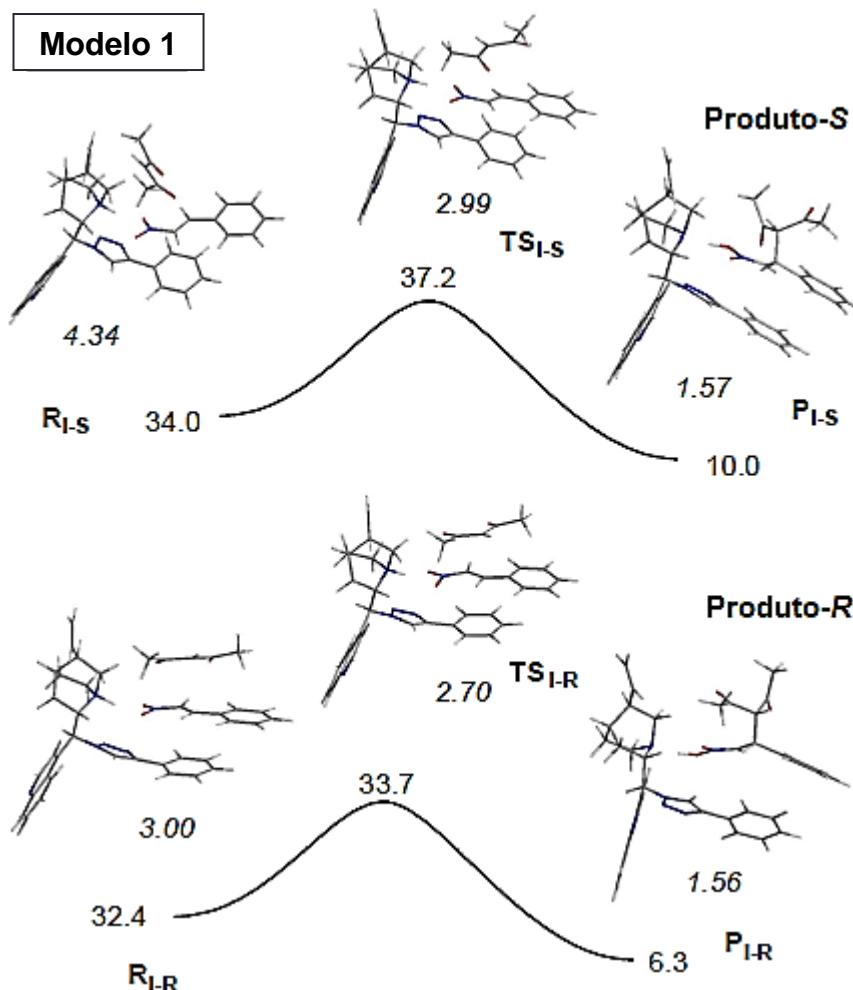


Figura 2.8 - Perfil de energia livre (kcal/mol) calculado para o passo da formação da ligação C-C da adição de Michael, de acordo com o modelo 1 proposto, para ambos produtos enantioméricos (Parte superior: produto-S; Parte inferior: produto-R. Os valores de energia são referentes aos reagentes isolados e os valores em itálico representam as distâncias da ligação C-C (Å).

Com a realização deste estudo teórico para o composto **55a** (representante da biblioteca de 1,2,3-triazóis sintetizados), o qual totalizou quatro perfis energéticos investigados, foi-nos possível prever não só qual dos modelos propostos era mais viável como também qual a configuração absoluta esperada dos produtos de Michael, cujos resultados foram gentilmente cedidos por o Professor Luís Veiros do CQE-IST.

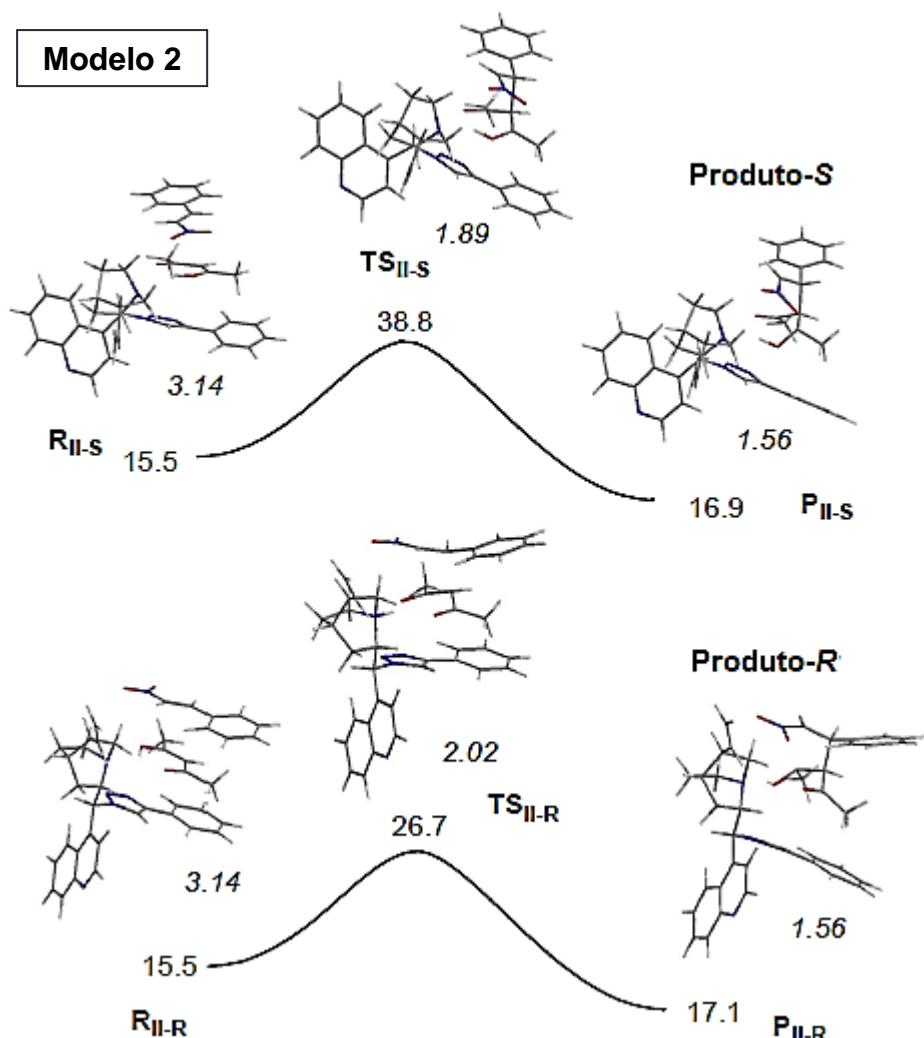


Figura 2.9 - Perfil de energia livre (kcal/mol) calculado para o passo da formação da ligação C-C da adição de Michael, de acordo com o modelo 2 proposto, para ambos produtos enantioméricos (Parte superior: produto-S; Parte inferior: produto-R. Os valores de energia são referentes aos reagentes isolados e os valores em itálico representam as distâncias da ligação C-C (Å).

Ao analisarmos os resultados obtidos e ao calcularmos os valores da barreira energética necessária para formação do estado de transição dos modelos propostos ($\Delta G^{\ddagger}_{R-TS}$), verificamos facilmente que o modelo 1 (cavidade quiral preenchida com a nitro-olefina, Figura 2.7) é o que representa um mecanismo energeticamente mais favorável uma vez que apresenta os valores da barreira energética mais baixos (Tabela 2.1).

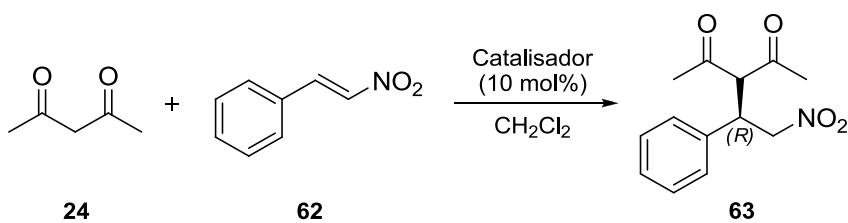
Tabela 2.1 - Valores da variação da energia livre necessária para alcançar os estados de transição dos modelos propostos (barreira energética).

	Modelo 1		Modelo 2	
	Enantiómero-S	Enantiómero-R	Enantiómero-S	Enantiómero-R
$\Delta G^{\ddagger}_{R-TS}$ (kcal/mol)	3.2	1.3	23.3	11.2

Utilizando o mesmo critério energético, podemos prever que segundo o modelo 1 proposto nesta tese se formará preferencialmente o enantiómero-*R* do produto da adição de Michael. Esta afirmação fundamenta-se no facto de os resultados obtidos por DFT demonstrarem que a formação do estado de transição que leva à formação do enantiómero-*R* requer valores de energia livre mais reduzidos que os necessários para se alcançar o enantiómero-*S*. Um olhar mais atento no estado de transição **TS_{I-R}** (Figura 2.8) permite-nos visualizar não só as previstas pontes-H e interações eletroestáticas (Figura 2.7) mas também interações π-π entre o β-nitroestireno e o substituinte do 1,2,3-triazol da cavidade quiral do candidato a organocatalisador **55a**.

Encorajados pelos cálculos teóricos obtidos por DFT com o 1,2,3-triazol **55a** na reação de adição de Michael, prosseguimos com o estudo experimental dos vários candidatos na referida transformação química de forma a aferir o potencial catalítico assimétrico destas estruturas (Tabela 2.2).

Tabela 2.2 - Resultados obtidos para a variação de catalisador na reação de Michael enantiosseletiva.



Entrada ^[a]	Catalisador	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	55a	36	18
2	55b	44	Rac.
3	55c	38	Rac.
4	55d	17	10
5	55e	20	12
6	55f	21	Rac.
7	55g	45	Rac.
8	55h	90	Rac.

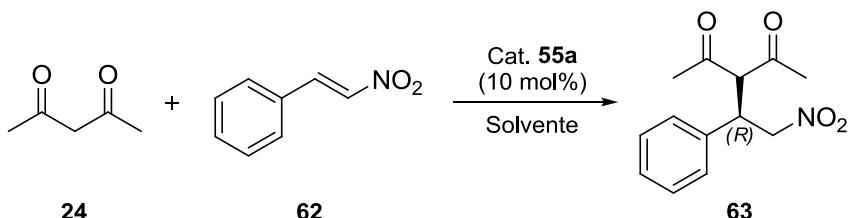
[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.54 mmol de nitro-olefina **62**, 1.08 mmol de 2,4-pentadiona, 10 mol% de catalisador e 1 mL de CH_2Cl_2 durante 24h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral.

Os resultados experimentais obtidos corroboram a previsão dos cálculos teóricos no que à configuração absoluta do produto da reação catalítica diz respeito, embora com valores de enantiosseletividade surpreendentemente reduzidos (e.e. < 18%). Apenas três das oito estruturas (**55a**, **55d** e **55e**) apresentaram enantiosseletividade no produto reacional e com rendimentos moderados. Todos os outros compostos, embora com rendimentos reacionais associados superiores, demonstraram não possuir potencial catalítico enantiosseletivo para a presente transformação química. Os fracos resultados não permitem estabelecer relações sustentáveis entre os diferentes substituintes e as respetivas enantiosseletividades, no entanto os resultados sugerem que

substituintes mais volumosos como o verificado na estrutura **55h** fornecem o produto final com excelentes rendimentos reacionais.

Na tentativa de se optimizar os resultados catalíticos com estas estruturas, resolvemos testar a variação do solvente utilizado na reação catalítica para o catalisador **55a** (Tabela 2.3).

Tabela 2.3 - Resultados obtidos para a variação de solvente e temperatura na adição de Michael enantiosseletiva de **24** a **62**, na presença do candidato a organocatalisador **55a**.



Entrada ^[a]	Solvente	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	CH₂Cl₂	36	18
2	THF	14	Rac.
3	DMF	15	Rac.
4	DMSO	78	Rac.
5	Tolueno	4	Rac.
6	Sem solvente	16	Rac.
7 ^[d]	CH₂Cl₂	5	13
8 ^[e]	CH₂Cl₂	10	22

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.54 mmol de nitro-olefina **62**, 1.08 mmol de 2,4-pentadiona, 10 mol% de catalisador e 1 mL de solvente durante 24h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral. [d] A reação decorreu à temperatura de 0°C. [e] A reação decorreu à temperatura de -50°C.

Com o estudo da variação do solvente (Entradas 2-6, Tabela 2.3) observou-se que a enantiosseletividade da reação para as condições testadas foi inexistente para todos eles e que apenas se registou melhorias no rendimento reacional (78%) aquando da utilização de DMSO (Entrada 4, Tabela 2.3). Este facto sugere que aquando do uso dos solventes testados, nomeadamente THF, DMF, DMSO e tolueno, a reação ocorre fora da “cavidade quiral” devido ao seu hipotético preenchimento pelo solvente, o que provoca a formação do produto sob a forma de mistura racémica. Esta ocupação da “cavidade quiral” pelos referidos solventes estará possivelmente relacionada com interações não-covalentes entre estes e as subunidades quinuclidina e triazólica, provavelmente por interações por pontes-H e interações π - π , conforme a natureza do solvente (Figura 2.10).

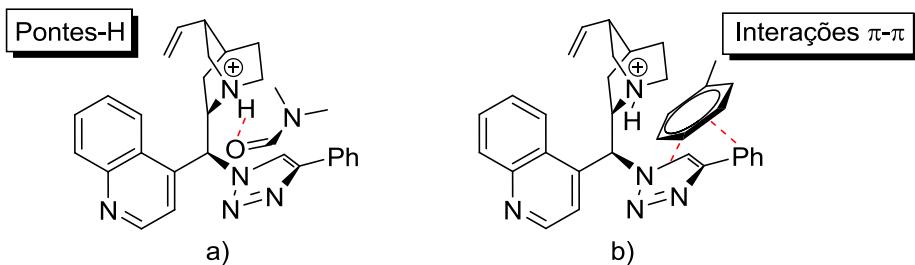


Figura 2.10 - Representação de um hipotético preenchimento da "cavidade quiral" por moléculas de solventes: a) ocupação com DMF por estabelecimento de pontes-H entre as estruturas; b) ocupação com tolueno por estabelecimento de interações π - π entre o solvente e o triazol e o fenilo.

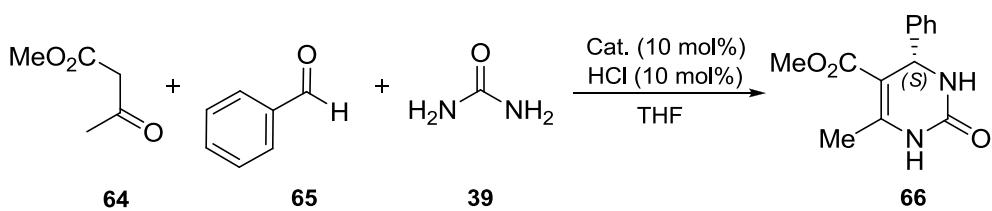
Sem aumento registado na enantioseletividade resolvemos testar a diminuição da temperatura utilizando CH_2Cl_2 como solvente (Entradas 7 e 8, Tabela 2.3). A execução da reação organocatalítica a -50°C permitiu subir ligeiramente a enantioseletividade até aos 22% mas este ténue aumento de enantioseletividade veio acompanhado da redução do rendimento reacional para os 10% (Entrada 8, Tabela 2.3), muito longe dos excelentes resultados alcançados por Luo¹⁷ e Liang¹⁹ (99 e 96% de e.e. respetivamente).

Os resultados obtidos para as variáveis testadas, demonstram que embora estes 1,2,3-triazóis derivados da **CD** atuem como organocatalisadores nesta reação de adição de Michael, não assumem um papel enantioseletivo de destaque no processo de obtenção do produto quiral, ficando muito aquém das expectativas. Não parece ser assim viável o estudo da mesma reação com variação dos doadores/aceitadores de Michael, uma vez que a limitação enantioseletiva da reação é elevada e dá indicação de a razão para estes resultados estar presente na estrutura do catalisador, nomeadamente na cavidade quiral demasiado grande e/ou na fraca/inexistente interação entre o organocatalisador e o doador de Michael. Porém, os resultados fornecidos pelos estudos de DFT para estes triazóis dão-nos uma noção das interações moleculares que os reagentes estabelecem na cavidade quiral do catalisador, o que nos abre portas e alarga horizontes no que respeita ao projeto de novas estruturas a estudar como organocatalisadores, como por exemplo com a *N*-alquilação no nitrogénio da quinuclidina. Uma modificação como esta na estrutura do alcalóide irá certamente ser acompanhada da perda de pontes-H no estado de transição, mas poderá fornecer um maior impedimento estereoquímico durante o ataque do dicarbonilo ao aceitador de Michael, ao mesmo tempo que se mantêm as atrações eletroestáticas entre os intervenientes. Outra possibilidade poderá residir na modificação do C6 da quinuclidina, nomeadamente com a inserção de substituintes volumosos que, segundo as conclusões retiradas dos estudos de DFT, podem promover uma melhoria da enantioseletividade nesta reação catalítica assimétrica.

2.2.2.2. Ensaios exploratórios em reações catalíticas de Biginelli e em hidrossililações de cetiminas

Inicialmente prevista a aplicação destas estruturas em outras transformações catalíticas de forma a averiguar a versatilidade dos compostos sintetizados, criou-se agora a expectativa de aplicar com êxito a biblioteca de 1,2,3-triazóis sintetizada. Nesse sentido, e baseados nas semelhanças estruturais com os reagentes aplicados na reação de Michael, virámos as nossas atenções para a reação multicomponente de Biginelli assimétrica entre o metilacetooacetato **64**, o benzaldeído **65** e a ureia **39**, reação na qual foram testados todos os derivados triazólicos sintetizados neste trabalho (Tabela 2.4).

Tabela 2.4 - Resultados obtidos para a variação de catalisador na reação de Biginelli enantioseletiva.



Entrada ^[a]	Catalisador	Conversão (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	55a	35	Rac.
2	55b	18	Rac.
3	55c	36	Rac.
4	55d	48	Rac.
5 ^[d]	55e	n.r.	n.d.
6	55f	21	15
7	55g	69	18
8	55h	45	16

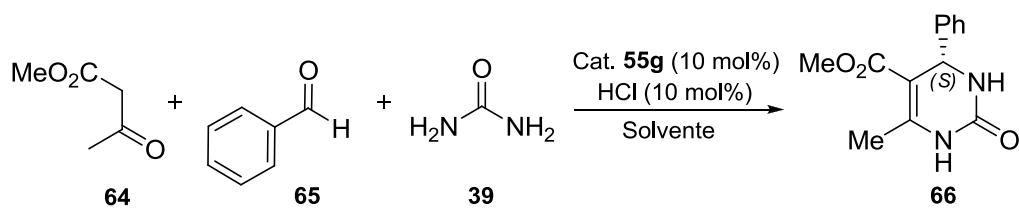
[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 1.29 mmol de metilacetooacetato, 1.94 mmol de benzaldeído, 1.94 mmol de ureia, 10 mol% de catalisador, 10 mol% de HCl e 1.5 mL de THF durante 6 dias. [b] Percentagem de substrato convertido em produto calculada com os respetivos coeficientes de absorvividade molar tomados em consideração. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral. [d] Não ocorreu reação.

Analizando os resultados obtidos e tendo em linha de conta resultados obtidos por outros grupos sumarizados numa recente revisão de Heravi⁴³ sobre o tema (com organocatalisadores a fornecerem o produto final com e.e.'s até 99%),⁴⁴ facilmente deduzimos que os resultados obtidos são verdadeiramente fracos e não competitivos com o que a literatura atual nos oferece visto não se ter alcançado enantioseletividades além dos 18% e.e., isto apesar dos bons rendimentos reacionais obtidos com estas estruturas (até 69%).

Observámos ainda que a alteração do solvente aplicado na transformação catalítica não revelou melhorias nos resultados experimentais obtidos, assim como a redução de temperatura reacional do sistema (Tabela 2.5). Os resultados sugerem que estes derivados estão a desempenhar um papel

minoritário nesta reação catalítica, o que nos leva a presumir que a grande maioria do produto obtido se deve à ação do ácido como catalisador da reação (que providencia a mistura racémica do produto). Desta forma, pudemos concluir que esta família de compostos não se assume como uma classe de catalisadores enantioseletivos funcionais para esta reação de Biginelli, não se descurando no entanto, num futuro próximo, um estudo mais detalhado desta reação, nomeadamente no efeito que a variação dos vários substratos e do próprio ácido podem ter na enantioseletividade desta importante reação catalítica.

Tabela 2.5 - Resultados obtidos para a variação de solvente e temperatura na reação de Biginelli estudada com o candidato a organocatalisador **55g**.



Entrada ^[a]	Solvente	Conversão (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	THF	69	18
2	CH ₂ Cl ₂	9	10
3	DMF	37	14
4	Acetonitrilo	6	13
5	Dioxano	53	11
6	Metanol	17	14
7	Tolueno	9	14
8 ^[d]	THF	4	13
9 ^[e]	THF	3	13

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 1.29 mmol de metilacetacetato, 1.94 mmol de benzaldeído, 1.94 mmol de ureia, 10 mol% de catalisador, 10 mol% de HCl e 1.5 mL de solvente durante 6 dias. [b] Percentagem de substrato convertido em produto calculada com os respetivos coeficientes de absorvividade molar tomados em consideração. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral. [d] A reação decorreu à temperatura de 0°C. [e] A reação decorreu à temperatura de -50°C.

Demonstrando-se infrutífera a aplicação desta família de compostos na reação de Biginelli, tentou-se numa última instância a aplicação destes compostos na hidrossililação assimétrica de cetiminas proquirais. O conhecimento inerente a esta reação catalítica a muito se deve a autores como Malkov^{45,46} e Benaglia⁴⁷ relativamente aos seus estudos e avanços científicos sobre o tema. Baseados nas premissas destes autores sobre a necessidade da presença de uma base de Lewis na estrutura do organocatalisador para a ativação de reagentes de silano, como o triclorosilano, e refletindo sobre a possibilidade que o anel de 1,2,3-triazol teria para desempenhar esse mesmo papel (devido à imensa disponibilidade eletrónica dos nitrogénios da subunidade triazólica) desenhámos um modelo hipotético duplo de ativação do HSiCl₃ na “cavidade quiral” da família de triazóis desenvolvida.

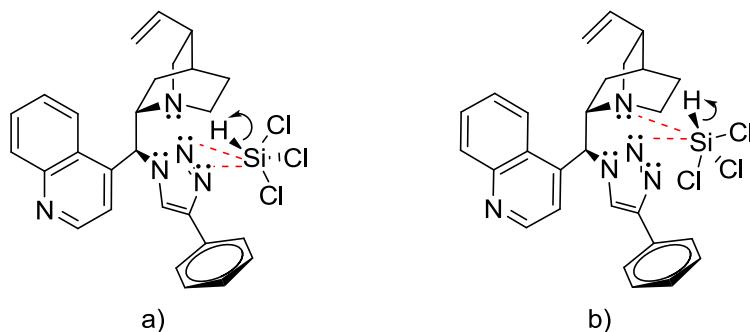
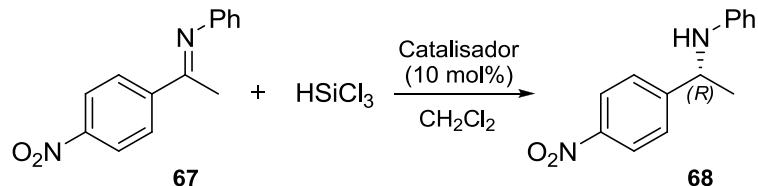


Figura 2.11 - Ativação prevista do HSiCl_3 por parte da estrutura **55a**: a) ativação pela subunidade triazólica; b) ativação conjunta pelas subunidades triazólica e quinuclidina.

Com três pares de eletrões não partilhados por estes nitrogénios, a estrutura do triazol pode facilmente atuar sobre reagentes de silano como base de Lewis ativando-os, proporcionando desta forma a execução da referida reação catalítica, ou em conjunto com o nitrogénio básico da quinuclidina (Figura 2.11).

Sustentados por este pressuposto, prosseguimos assim com um *screening* dos triazóis na redução assimétrica de cetiminas com HSiCl_3 (Tabela 2.6).

Tabela 2.6 - Resultados obtidos para a variação de catalisador na reação de hidrossililação da cetimina **67**.



Entrada ^[a]	Catalisador	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	55a	61	3
2	55b	64	Rac.
3	55c	60	Rac.
4	55d	58	Rac.
5	55e	74	Rac.
6	55f	80	Rac.
7	55g	27	10
8	55h	23	10

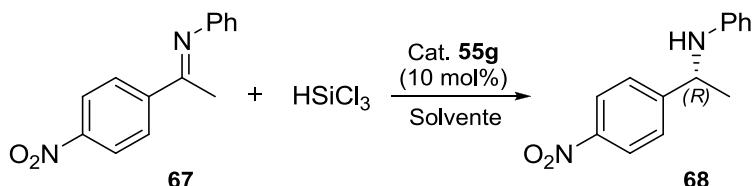
[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.33 mmol de **67**, 0.99 mmol de HSiCl_3 e 10 mol% de catalisador em 1 mL de CH_2Cl_2 durante 24h.

[b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral.

Mais uma vez os resultados não foram animadores. As enantiosseletividades alcançadas não foram além dos 10% e.e., e cinco das oito estruturas (Entradas 2-6, Tabela 2.6) demonstraram não possuir competência enantiosseletiva para a transformação química em estudo, apesar dos elevados

rendimentos. Nem mesmo a aplicação de outros solventes na reação assimétrica teste utilizando a estrutura **55g** leva a aumentos de enantiosseletividades significativas (Tabela 2.7).

Tabela 2.7 - Resultados obtidos para a variação de solvente na reação de hidrossililação da cetimina **67**.



Entrada ^[a]	Solvente	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	CH_2Cl_2	27	10
2	THF	54	11
3 ^[d]	DMSO	n.r.	n.d.
4	DMF	52	10
5	Tolueno	4	12
6	Dioxano	74	10

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.33 mmol de **67**, 0.99 mmol de HSiCl_3 e 10 mol% de catalisador X em 1 mL de solvente durante 24h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral. [d] Não ocorreu reação.

De acordo com os resultados alcançados com estas estruturas, podemos assumir que também para a reação de redução de cetiminas com triclorosilano estes candidatos não reúnem os requisitos necessários para a obtenção enantiosseletiva dos respetivos produtos, não se projetando assim a sua aplicação futura nestas transformações catalíticas.

Em suma, a aplicação catalítica da biblioteca de 1,2,3-triazóis derivados da cinchonidina elaborada neste trabalho, revelou não corresponder às expectativas após ensaios realizados em reações de adição de Michael, de Biginelli e em hidrossililações de cetiminas, reações para as quais estas estruturas demonstraram não possuir potencial enantiosseletivo significativo.

2.3. Conclusão

Na elaboração deste capítulo definimos como estratégia a síntese de uma nova biblioteca de compostos derivados da cinchonidina, nomeadamente 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos para aplicação em reações de adição de Michael assimétricas.

A síntese da biblioteca de oito compostos a que nos propusemos envolveu como passo-chave de síntese dos 1,2,3-triazóis a reação de cicloadição 1,3-dipolar de azidas a alcinos, também conhecida por cicloadição de Huisgen, através do protocolo catalítico regioespecífico inserido por Sharpless³⁷

em 2002. Através de três passos reacionais, partimos da cinchonidina comercial e obtivemos com sucesso a família de compostos desejada com moderados a elevados rendimentos globais 49-87%. Antecipando a sua aplicação em adições de Michael assimétricas, realizaram-se estudos teóricos por DFT do composto **55a** considerando dois modelos propostos para um estado de transição que conferisse enantiosseletividade ao produto final. Os resultados indicaram ser o modelo 1 o mais energeticamente favorável e que correspondeu à ocupação da cavidade quiral (definida pela subunidade triazólica e a quinuclidina) por parte do β -nitroestireno através de interações electroestáticas, pontes-H e interações π - π . Além desta informação, os cálculos teóricos previram que o enantiómero preferencialmente formado no produto da reação de Michael seria o enantiómero-*R*, isto relativamente ao valor de energia livre necessário para se atingir o respetivo estado de transição que revelou ser inferior ao necessário para o enantiómero-*S*.

As condições simuladas foram então testadas experimentalmente e comprovaram a configuração absoluta do enantiómero maioritário obtido com os estudos de DFT. No entanto, as enantiosseletividades obtidas para esta família de compostos em adições de Michael assimétricas, mesmo após optimizações de solventes e temperaturas, ficaram bastante aquém do desejado visto não terem passado dos 22% de e.e., apesar dos bons rendimentos reacionais (até 90%).

Na tentativa de aplicar com sucesso esta biblioteca de compostos em reações assimétricas, optámos por realizar um *screening* destas estruturas nas reações de Biginelli e na hidrossililação de cetiminas, tendo em conta as características estruturais específicas desta família de derivados. Este esforço revelou ser inútil, uma vez que após variações no solvente e na temperatura para ambas as reações catalíticas estas não foram além dos 18% de e.e. na reação de Biginelli e dos 12% na hidrossililação de cetiminas.

Posto isto, os resultados indicam-nos que a incorporação de 1,2,3-triazóis (1,4-dissubstituídos) na estrutura da cinchonidina não representa uma mais-valia nas reações assimétricas aqui abordadas. A subunidade triazólica não é por si só um factor determinante na indução de enantiosseletividade nos produtos das reações catalíticas. Alternativas como a alquilação dos nitrogénios do triazol, a incorporação de triazóis 1,4,5-trissubstituídos, ou “apenas” a alquilação do nitrogénio da quinuclidina assim como a modificação do C6 da mesma, podem representar um avanço inesperado na aplicação destas estruturas em diversas reações assimétricas organocatalíticas.

2.4. Referências Bibliográficas

- (1) Bele, D. S.; Singhvi, I. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research* **2011**, *1*, 88-101.
- (2) Bailey, E. M.; Krakovsky, D. J.; Rybak, M. J. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* **1990**, *10*, 146-153.
- (3) Chai, X.; Yu, S.; Jiang, Y.; Zou, Y.; Wu, Q.; Zhang, D.; Jiang, Y.; Cao, Y.; Sun, Q. *Archives of Pharmacal Research* **2012**, *35*, 1895-1901.

- (4) Gin, A.; Dilay, L.; Karlowsky, J. A.; Walkty, A.; Rubinstein, E.; Zhan, G. G. *Expert Review of Anti-infective Therapy* **2007**, 5, 365-383.
- (5) Parker, W. B. *Virus Research* **2005**, 107, 165-171.
- (6) Röper, S.; Franz, M. H.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Organic Letters* **2003**, 5, 2773-2776.
- (7) Siddiqua, N.; Ahsana, W.; Alama, M. S.; Alia, R.; Jainb, S.; Azada, B.; Akhtara, J. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* **2011**, 8, 161-169.
- (8) Singhal, N.; Sharma, P. K.; Dudhe, R.; Kumar, N. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **2011**, 3, 126-133.
- (9) Guantai, E. M.; Ncokazi, K.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, 18, 8243-8256.
- (10) Rui-Zhou, Z.; Xiao-Hong, L.; Xian-Zhou, Z. *Journal of Chemical Sciences* **2012**, 124, 995-1006.
- (11) Chavez, D. E.; Parrish, D. A. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2009**, 46, 88-90.
- (12) Duan, T.; Fan, K.; Fu, Y.; Zhong, C.; Chen, X.; Peng, T.; Qin, J. *Dyes and Pigments* **2012**, 94, 28-33.
- (13) Khanmohammadi, H.; Erfanlalab, M. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2012**, 86, 39-43.
- (14) Smith, N. W.; Alonso, A.; Brown, C. M.; Dzyuba, S. V. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2010**, 391, 1455-1458.
- (15) Cambeiro, X. C.; Pericàs, M. A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, 353, 113-124.
- (16) de la Fuente, V.; Marcos, R.; Cambeiro, X. C.; Castillón, S.; Claver, C.; Pericàs, M. A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, 353, 3255-3261.
- (17) Luo, S.; Xu, H.; Mi, X.; Li, J.; Zheng, X.; Cheng, J. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, 71, 9244-9247.
- (18) Bektaş, H.; Karaali, N.; Şahin, D.; Demirbaş, A.; Karaoglu, Ş. A.; Demirbaş, N. *Molecules* **2010**, 15, 2427-2438.
- (19) Yan, Z.; Niu, Y.; Wei, H.; Wu, L.; Zhao, Y.; Liang, Y. *Tetrahedron-Asymmetry* **2006**, 17, 3288-3293.
- (20) Chandrasekhar, S.; Tiwari, B.; Parida, B. B.; Reddy, C. R. *Tetrahedron-Asymmetry* **2008**, 19, 495-499.
- (21) Shah, J.; Khan, S. S.; Blumenthal, H.; Liebscher, J. *Synthesis-Stuttgart* **2009**, 3975-3982.
- (22) Kacprzak, K.; Migas, M.; Plutecka, A.; Rychlewska, U.; Gawronski, J. *Heterocycles* **2005**, 65, 1931-1938.
- (23) Röper, S.; Franz, M. H.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, 4944-4946.
- (24) Haase, J. In *Organic Azides*; John Wiley & Sons, Ltd: 2010, p 29-51.

- (25) He, W.; Liu, P.; Le Zhang, B.; Li Sun, X.; Zhang, S. Y. *Applied Organometallic Chemistry* **2006**, 20, 328-334.
- (26) Huisgen, R. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1963**, 2, 633-645.
- (27) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40, 2004-2021.
- (28) El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39, 1388-1405.
- (29) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chemical Society Reviews* **2007**, 36, 1249-1262.
- (30) Golas, P. L.; Matyjaszewski, K. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39, 1338-1354.
- (31) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128-1137.
- (32) Nwe, K.; Brechbiel, M. W. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* **2009**, 289-302.
- (33) Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Medicinal Research Reviews* **2008**, 28, 278-308.
- (34) Liu, W.; Wang, L.; Jiang, R. *Topics in Catalysis* **2012**, 55, 1146-1156.
- (35) Sun, S.; Cao, Y.; Feng, J.; Wu, P. *Journal of Materials Chemistry* **2010**, 20, 5605-5607.
- (36) Wang, L.; Ran, Q.; Tian, Y.; Xu, J.; Xian, Y.; Peng, R.; Jin, L. *Journal of Colloid and Interface Science* **2010**, 350, 544-550.
- (37) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, 41, 2596-2599.
- (38) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noddleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 127, 210-216.
- (39) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, 340, 457-460.
- (40) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Lay, L.; Poletti, L. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, 9, 3295-3302.
- (41) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 127, 119-125.
- (42) Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chemical Communications* **2005**, 4481-4483.
- (43) Heravi, M. M.; Asadi, S.; Lashkariani, B. M. *Molecular Diversity* **2013**, 17, 389-407.
- (44) Wang, Y.; Yang, H.; Yu, J.; Miao, Z.; Chen, R. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, 351, 3057-3062.
- (45) Malkov, A. V.; Stoncius, S.; MacDougall, K. N.; Mariani, A.; McGeoch, G. D.; Kocovský, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 264-284.
- (46) Malkov, A. V.; Vrankova, K.; Sigerson, R. C.; Stoncius, S.; Kocovský, P. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9481-9486.
- (47) Bonsignore, M.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Orlandi, M.; Celentano, G. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, 9, 633-640.

3 Síntese e Aplicação de Híbridos de Aminoácidos Derivados da Cinchonidina em Reações Catalíticas Assimétricas

“Um dos requisitos fundamentais do verdadeiro cientista é a humildade. Ela se baseia na certeza de que as nossas mais sólidas convicções se diluirão em algum momento do futuro.”

Flávio Gikovate

3.1. Introdução

Ao longo das décadas, os enzimas têm prendido as atenções e fascinado tremendamente a comunidade química nos mais variados aspectos, com especial destaque para o poder catalítico assimétrico extremamente específico que estas estruturas naturais apresentam nas mais diversas transformações. Neste contexto, os aminoácidos, as unidades estruturais básicas constituintes das proteínas (também designados de blocos de construção quirais), surgiram como estruturas químicas de eleição já que permitiram à comunidade química fundar as bases de variados e elegantes métodos de síntese assimétrica, utilizando estes compostos nomeadamente como auxiliares quirais, ligandos e até como catalisadores orgânicos.^{1,2} De entre os vários aminoácidos que a natureza nos disponibiliza, desde o trabalho pioneiro de List e Barbas já mencionado nesta tese, a L-prolina é sem dúvida o aminoácido mais explorado e melhor conhecido. Não espanta portanto que, ao longo dos anos, se tenha assistido a uma imensa variedade de funcionalizações da L-prolina, com um foco especial nas prolinamidas, as quais diferem apenas na natureza da amina que é incorporada no terminal carboxilo do aminoácido, permitindo assim a obtenção de numerosas moléculas derivadas da L-prolina.³

Vários são os exemplos que podemos encontrar na literatura sobre a transformação de aminoácidos ou a incorporação destes em outras estruturas carbonadas, assim como as diversas aplicações bem-sucedidas em organocatálise assimétrica que estes derivados apresentam, nomeadamente em reações de Michael,⁴ de redução de cetiminas com triclorosilano,^{5,6} reações multicomponente de Biginelli⁷ (Secção 1.2.1, Esquema 1.35) e em reações aldólicas cruzadas.^{3,8-11}

A incorporação de aminoácidos em esqueletos carbonados quirais, além de fornecer um novo centro quiral ao produto final devido à presença do C_α do aminoácido, permite um maior número de interações entre catalisador e os diversos substratos tendo em conta os diversos grupos funcionais presentes no resíduo aminoacídico assim como a sua cadeia lateral, seja por pontes de hidrogénio, por bases de Lewis ou pela formação de estados de transição através de ligações covalentes (por exemplo a ativação de substratos via enamina ou ião imínio). Toda esta versatilidade demonstrada quer por aminoácidos transformados ou pela incorporação destes em estruturas carbonadas quirais, facilita-nos as ferramentas necessárias para o desenho e projeto de organocatalisadores que possam ser cataliticamente eficazes em diferentes transformações assimétricas, ou por outras palavras, que sejam verdadeiramente versáteis e robustos para várias reações catalíticas assimétricas.

Dentro desta linha de investigação, e após uma cuidada revisão bibliográfica, verificámos que existe uma pequena lacuna na área da organocatálise no que à incorporação de aminoácidos em alcalóides de *Cinchona* e respetiva aplicação em catálise assimétrica diz respeito. Os exemplos de publicações atualmente encontrados na literatura sobre este tipo de estruturas e a sua aplicação em catálise assimétrica, além de relativamente recentes são de limitado número.

A primeira publicação que envolveu a síntese de derivados de alcalóides de *Cinchona* contendo aminoácidos na sua estrutura, nomeadamente péptidos híbridos derivados da quinidina, foi em 2003 por Beller e a respetiva equipa de investigação.¹² Os autores tiveram como objetivo a síntese desta nova classe de derivados de alcalóides de *Cinchona* e a sua análise conformacional através de

espectroscopia de RMN para uma melhor compreensão dos fatores que podiam influenciar o seu poder catalítico em transformações químicas. Beller e o seu grupo¹² concluíram que os derivados de alcalóides de *Cinchona* testados que mantêm a configuração absoluta “nativa” deste tipo de alcalóides (*8R,9S*) preferem uma conformação “fechada” quando numa solução de clorofórmio. Em contraste, os epímeros não-naturais destes alcalóides (*8R, 9R*) adotam preferencialmente a conformação “aberta” (Figura 3.1).

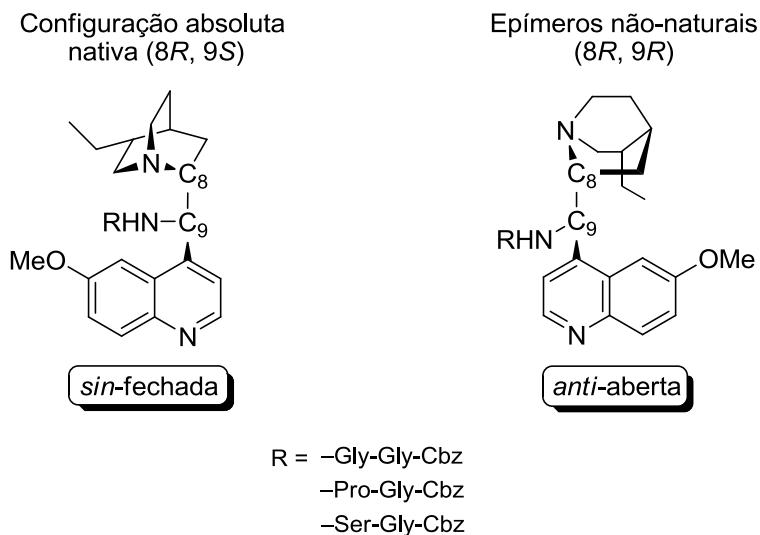


Figura 3.1 - Representação das conformações preferenciais dos péptidos derivados da quinidina em CHCl_3 estudados pelo grupo de Beller,¹² de acordo com a configuração absoluta dos mesmos.

Os resultados obtidos levaram os autores a sugerir que, ligados destes derivados que possuam configuração absoluta “natural” não teriam propensão para coordenar a metais, tais como por exemplo ósmio e ferro, devido ao forte impedimento estereoquímico causado pela conformação “fechada”. Por outro lado, os epímeros não-naturais resultantes destes alcalóides, por adotarem uma conformação “aberta”, deveriam facilmente se coordenar a um centro metálico, teoria essa, comprovada pelos mesmos autores após estudos preliminares de RMN na presença de OsO_4 .¹²

O primeiro exemplo de aplicação organocatalítica deste tipo de compostos data de 2008, quando Xiao e o seu grupo de investigação¹³ se tornaram pioneiros ao sintetizar pela primeira vez uma nova classe de organocatalisadores derivados da combinação racional de alcalóides de *Cinchona* (**CN**, **CD**, **QN**, **QD**), em particular a cinchonidina, com L-prolina e D-prolina. A estratégia delineada pelo grupo de Xiao¹³ baseou-se na síntese de organocatalisadores bifuncionais que utilizassem o mesmo conceito catalítico que a L-prolina, mas que pudessem ativar eletrófilos através de duas pontes de hidrogénio no que hipoteticamente resultaria num estado de transição mais estabilizado e enantiosseletivo (Figura 3.2).

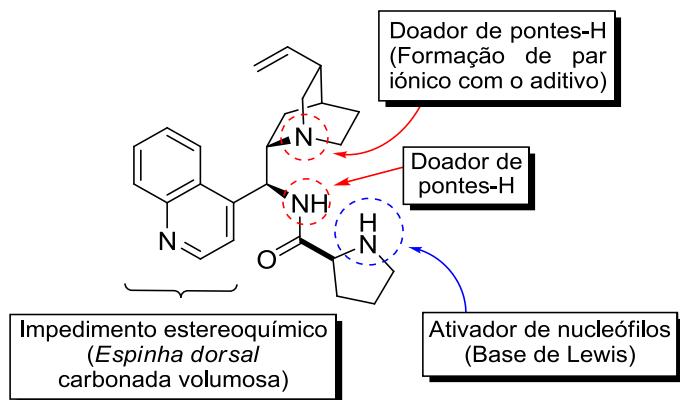
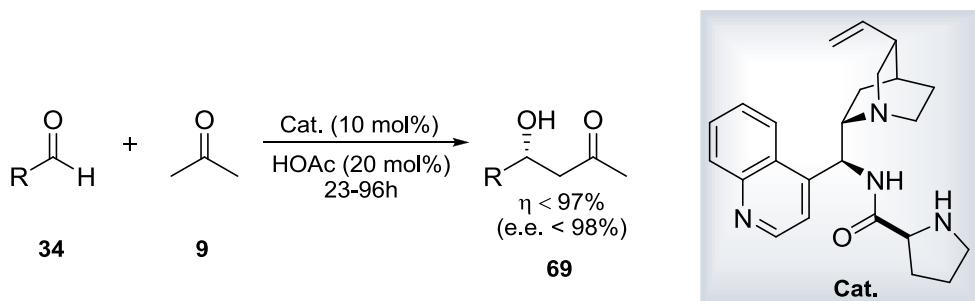


Figura 3.2 - Catalisador bifuncional desenvolvido pelo grupo de Xiao¹³ e respetivas características estereoquímicas.

Após aplicação destas prolinamidas em reações aldólicas cruzadas assimétricas, Xiao¹³ demonstrou a viabilidade da sua estratégia uma vez que conseguiu alcançar não apenas excelentes rendimentos (até 97%) como também notáveis enantiosseletividades para ambos os enantiómeros com excessos enantioméricos até 98% (Esquema 3.1).



Esquema 3.1 - Representação esquemática do trabalho realizado por Xiao¹³ em reações aldólicas assimétricas na presença do respetivo catalisador.

Um ano depois, em 2009, foi publicado um artigo baseado no trabalho de Xiao¹³ pelo grupo de Liu¹⁴, que igualmente utilizaram prolinamidas derivadas de cinchonina em reações aldólicas assimétricas e cujo trabalho os levou a concluir e a reiterar que a configuração absoluta da prolina é essencial e responsável pela configuração absoluta dos produtos aldol obtidos, assim como se alcançavam elevadas enantiosseletividades quando as configurações absolutas do alcalóide em C9 e da prolina eram coincidentes. Nesta publicação, o grupo de Liu¹⁴ foi um pouco mais longe e sugeriu um possível estado de transição que envolve a ativação do nucleófilo (cetona) através de um mecanismo via enamina e a estabilização do eletrófilo por estabelecimento de pontes-H entre o organocatalisador protonado e o eletrófilo (aldeído) da reação, de modo a proporcionar um ataque enantiosseletivo na face-*Si* do aldeído (Figura 3.3).

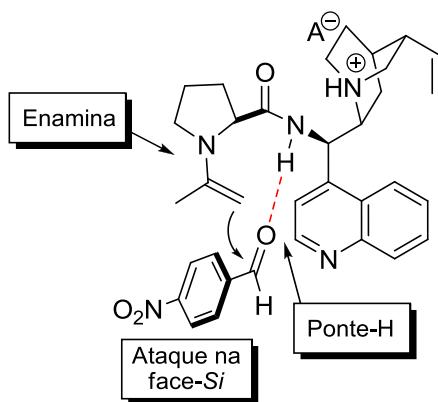
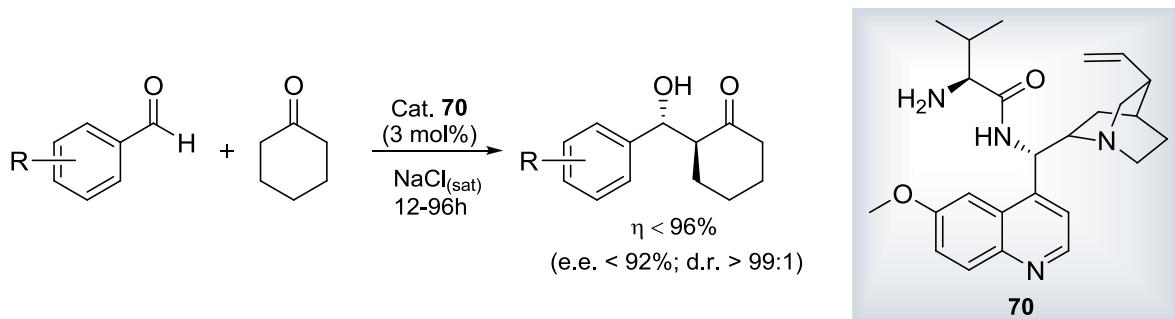


Figura 3.3 - Figura ilustrativa do estado de transição de uma reação aldólica assimétrica na presença de uma prolinamida derivada da cinchonina, proposto por Liu e o seu grupo de investigação¹⁴ em 2009.

Mais recentemente, em 2011, Zhang e o seu grupo de investigação¹⁵ publicaram a síntese e aplicação em reações aldólicas assimétricas de uma pequena biblioteca de derivados de alcalóides de *Cinchona* (**CN** e **QN**), que incorporavam na sua estrutura um aminoácido (Ala, Val ou Leu) e que eram cataliticamente ativos em *brine* (solução aquosa saturada de NaCl). Com este estudo, Zhang¹⁵ abriu uma via sem precedentes no que toca a combinações entre alcalóides de *Cinchona* e os mais diversos aminoácidos. Mais, demonstraram ser possível, não apenas com L-prolina mas com outros aminoácidos, a funcionalização destes alcalóides tornando-os organocatalisadores bastante competentes. Através da combinação da L-valina e da amina derivada da quinina e da sua aplicação extremamente bem-sucedida (Esquema 3.2), os autores conseguiram obter os produtos aldol com excelentes rendimentos (até 96%) e elevadas enantiosseletividades (até 92% e.e.) com pequenas quantidades de organocatalisador (3 mol%).¹⁵



Esquema 3.2 - Representação esquemática do trabalho realizado por Zhang¹⁵ em reações aldólicas assimétricas na presença do organocatalisador **70**.

Tendo em conta a limitada bibliografia disponível quer de síntese, quer de aplicação organocatalítica sobre esta classe de péptidos híbridos de alcalóides de *Cinchona*, estabelecemos como objetivos para a elaboração do corrente capítulo, a síntese de três novas subclasses de candidatos a organocatalisadores, assim como a sua aplicação em catálise assimétrica, particularmente em reações aldólicas, para avaliação do seu perfil catalítico.

Começámos por identificar as subclasses alvo de síntese de forma a poderem ser estudadas e avaliadas características típicas dos compostos pertencentes às três subclasses (Figura 3.4). As referidas subclasses dividiram-se em aminoácidos híbridos derivados da cinchonidina (subclasse A), *N*-formamidas dos correspondentes aminoácidos híbridos (subclasse B) e dipéptidos derivados da cinchonidina (subclasse C).

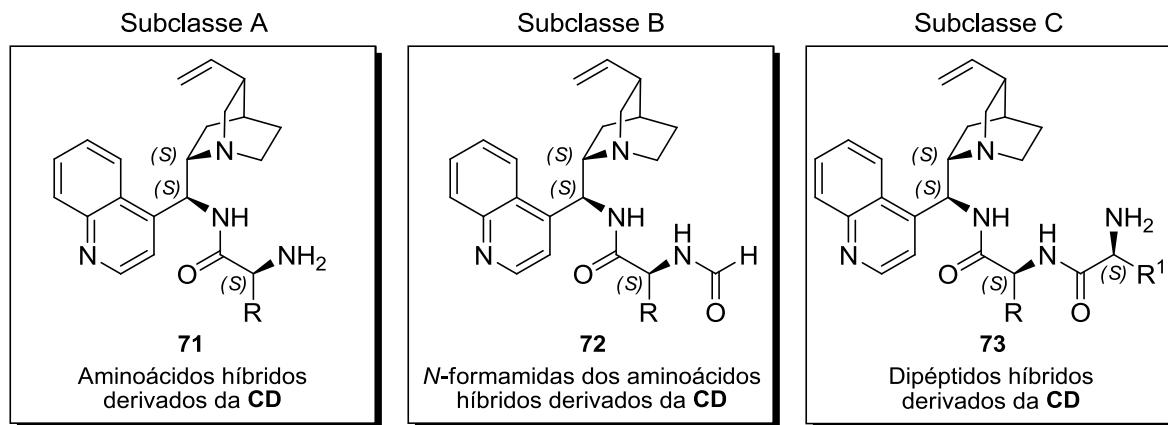
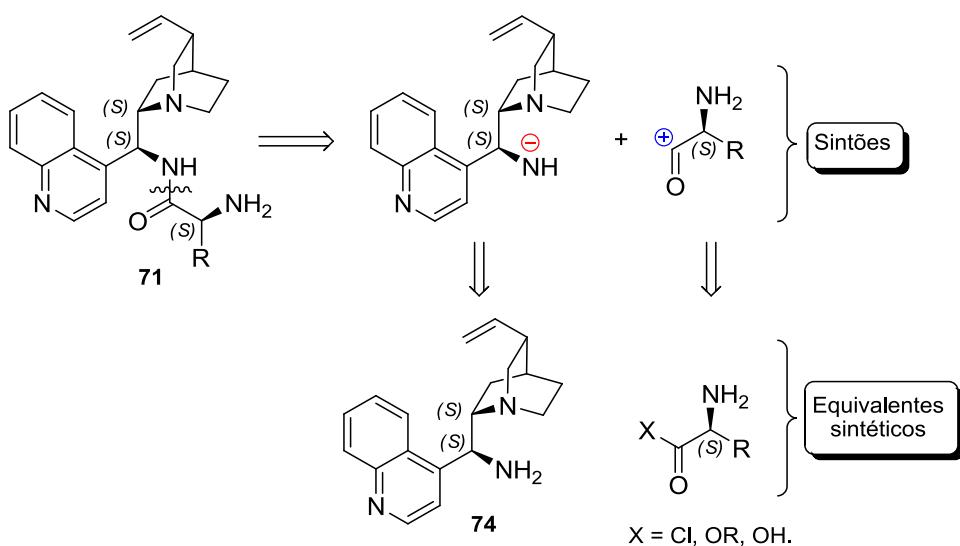


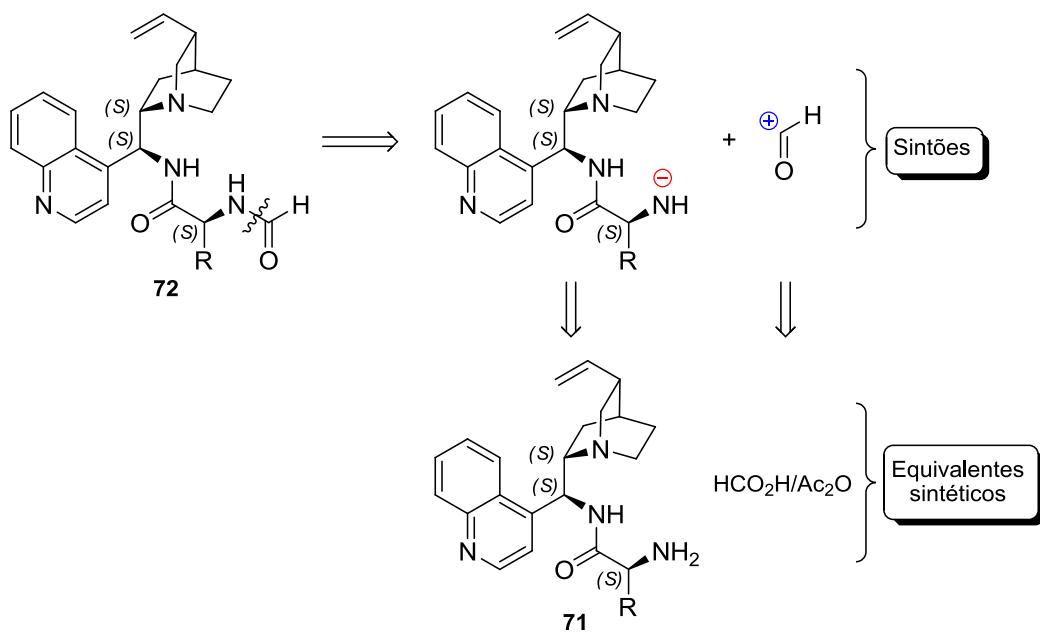
Figura 3.4 - Subclasses alvo de síntese na presente tese.

De acordo com a literatura disponível, e como atrás pudemos constatar, a presença de unidades aminoacídicas no esqueleto carbonado de alcalóides de *Cinchona* permite a obtenção de bons resultados na vertente assimétrica da reação aldol,¹³⁻¹⁵ contudo não existe até à data um estudo que englobe um maior número de derivados para uma melhor compreensão das relações entre a natureza da cadeia lateral do aminoácido usado e os respetivos resultados. No que respeita à cinchonidina em particular, na literatura consultada apenas existe descrita a prolinamida sintetizada por o grupo de Xiao¹³ em 2008, sendo os restantes exemplos derivados da cinchonina, quinina e quinidina. Planificou-se assim, a partir de uma análise retrossintética geral para os aminoácidos híbridos derivados da **CD**, uma via de síntese que nos permitisse a obtenção dos derivados de alcalóides desejados, sob condições reacionais suaves e num reduzido número de passos reacionais a partir da 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (Esquema 3.3).¹⁶⁻¹⁹



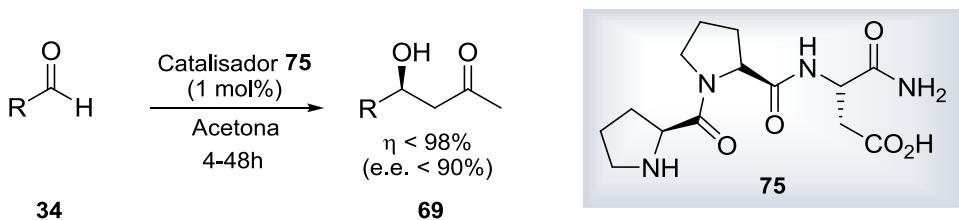
Esquema 3.3 - Análise retro sintética desenhada para as estruturas da subclasse A com os respetivos sintões e equivalentes sintéticos gerais.

Por seu turno, a elaboração da subclasse B foi uma estratégia proposta que teve como finalidades observar a influência que a *N*-formilação de estruturas da subclasse A poderiam ter nos resultados catalíticos das reações aldólicas e, por outro lado, tentar através de uma simples modificação química obter novos compostos que pudessem também ser utilizados noutras transformações químicas assimétricas. Esta tentativa de aplicabilidade variada advém do facto de estarem documentadas na literatura prolinamidas cataliticamente ativas não só em reações aldólicas assimétricas, mas também em reações de Biginelli,⁷ de Michael⁴ e em hidrossililações de cetiminas²⁰ e cetonas proquirais.²¹ Como efetuado para a subclasse anterior, realizámos uma análise retro sintética geral para esta subclasse de compostos para delineamento da sua síntese que à qual, apenas se acrescenta um passo reacional à síntese anterior dos compostos da subclasse A (Esquema 3.4). A incorporação de um segundo resíduo de aminoácido na molécula serviu para avaliar o impacto que uma maior complexidade destas estruturas pode ter, quer no rendimento, quer na enantioseletividade das referidas transformações catalíticas, uma vez que à medida que a complexidade das estruturas aumenta, regista-se igualmente um aumento no número e tipo de interações possíveis entre substratos e organocatalisadores, além de as estruturas poderem adquirir várias conformações quando em solução.



Esquema 3.4 - Análise retrossintética desenhada para as estruturas da subclasse B com os respetivos sintões e equivalentes sintéticos gerais.

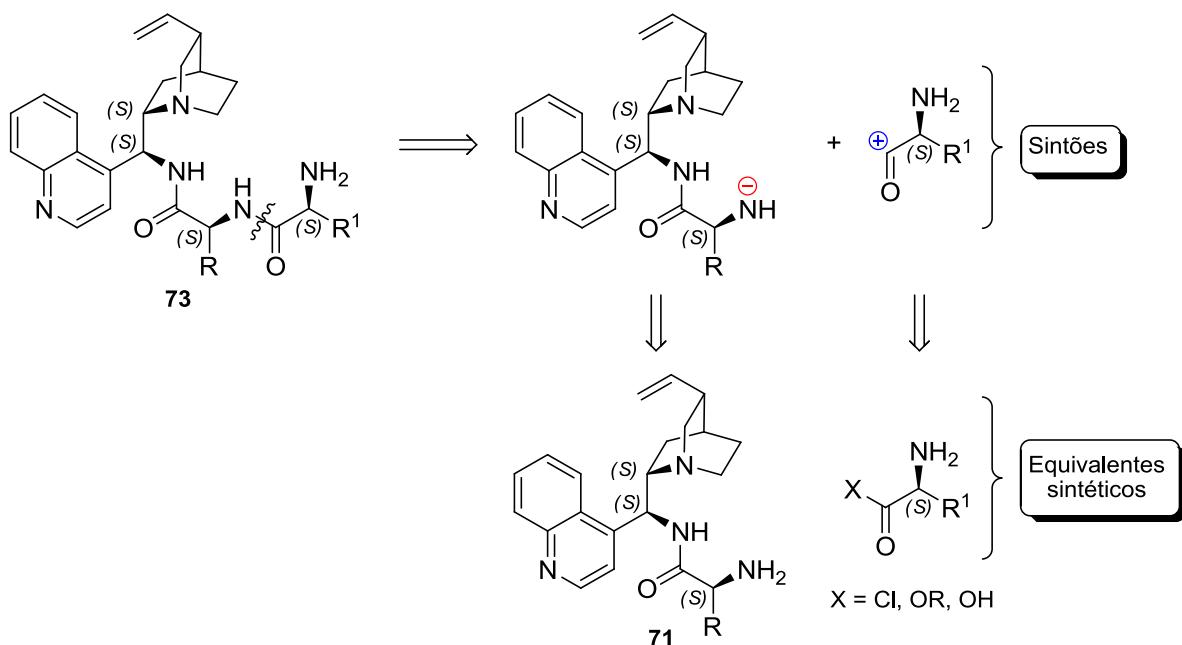
O trabalho publicado por Wennemers^{22,23} em 2005 e 2007 sobre o desenvolvimento de tripéptidos e a sua aplicação em reações aldólicas catalíticas assimétricas é exemplo disso. Com base nesse estudo, Wennemers²² concluiu que os tripéptidos por si desenvolvidos eram cataliticamente mais ativos em reações aldólicas assimétricas quando comparados com a L-prolina (Esquema 3.5).



Esquema 3.5 - Representação da aplicação em reações aldólicas assimétricas dos tripéptidos desenvolvidos e publicados por Wennemers²² em 2005.

Além dos seus resultados demonstrarem que o aumento da complexidade estrutural do organocatalisador levava a uma maior atividade catalítica do mesmo, revelaram ainda ser possível alterar a enantioseletividade do catalisador peptídico para uma determinada configuração absoluta do produto (*R* ou *S*) através de simples modificações na estrutura secundária do mesmo.²²

A análise retrossintética realizada para a subclasse C encontra-se de seguida representada e permite-nos, com uma nova reação entre estruturas da subclasse A e um segundo aminoácido, obter facilmente dipéptidos derivados destes alcalóides de *Cinchona* (Esquema 3.6).



Esquema 3.6 - Análise retrossintética desenhada para as estruturas da subclasse C com os respetivos sintões e equivalentes sintéticos gerais.

A potencial versatilidade de aplicação que estas três subclasses de compostos poderão apresentar deve-se às diferentes e hipotéticas interações passíveis de ocorrer entre estas estruturas e os substratos, isto porque teoricamente, estas estruturas possuem grupos funcionais que permitem que estas interajam de forma suficientemente coesa para que se observe enantioseletividade em diferentes transformações químicas. Senão ora vejamos:

- 1) A presença de (pelo menos) uma amina primária ou secundária permite que estes compostos ativem carbonilos, de um modo geral através da via enamina ou ião imínio (consoante a natureza dos substituintes dos carbonilos) permitindo que, hipoteticamente, estes derivados possam ser aplicados como organocatalisadores em reações do tipo aldol, Michael ou Biginelli. Todas estas reações têm em comum a formação de uma enamina ou de um ião imínio durante o processo de obtenção do produto desejado, e desta forma, os compostos das três subclasses alvo possuem os requisitos necessários para serem cataliticamente ativos nestas transformações químicas;
- 2) A existência de um ou dois carbonilos nas moléculas alvo, em conjunto com as já referidas aminas, confere a possibilidade de estas subunidades atuarem como bases de Lewis e consequentemente ativarem reagentes como o triclorosilano, através da coordenação dos oxigénios dos carbonilos ou até dos nitrogénios das aminas ao silício. Vários são os exemplos descritos na literatura de bisamidas quirais^{5,6,24-26} que são cataliticamente ativas em reações assimétricas que envolvam reagentes de silano tais como nas reações de alilação assimétrica com alil triclorosilano ou na redução assimétrica com triclorosilano;

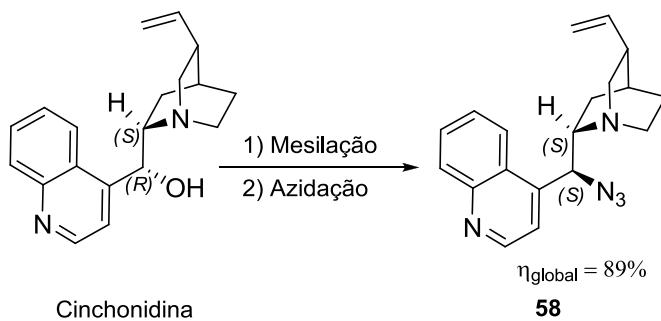
A síntese desta biblioteca de compostos permite-nos não apenas estudar de forma mais completa e objetiva a influência das cadeias laterais dos resíduos aminoacídicos incorporados na cinchonidina em reações aldólicas assimétricas, como também avaliar o efeito que a *N*-formilação ou a inserção de um segundo aminoácido na molécula provoca na referida reação assimétrica, além de podermos aferir a versatilidade destas estruturas através da sua aplicação em diferentes reações catalíticas, como a reação de Michael, de Biginelli e a hidrossililação de cetiminas.

3.2. Resultados e discussão

À semelhança do capítulo anterior, os resultados obtidos assim como a devida discussão dos mesmos foram divididos em dois pontos distintos. Primeiro a síntese dos compostos constituintes das três subclasses é apresentada, assim como os respectivos resultados, seguida da aplicação desta biblioteca de compostos em organocatálise assimétrica.

3.2.1. Síntese de candidatos a organocatalisadores

De acordo com os esquemas anteriores relativos às análises retrossintéticas elaboradas, facilmente o leitor observa que o precursor comum a todos os derivados alvo é a amina quiral 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina **74**. Para a síntese desta amina foi utilizada a azida orgânica derivada da cinchonidina **58** cuja síntese se encontra descrita detalhadamente no capítulo 2, e para a qual foram necessários dois passos reacionais desde a cinchonidina comercial (um álcool secundário) até à obtenção do produto final com um rendimento global de 89% (Esquema 3.7).

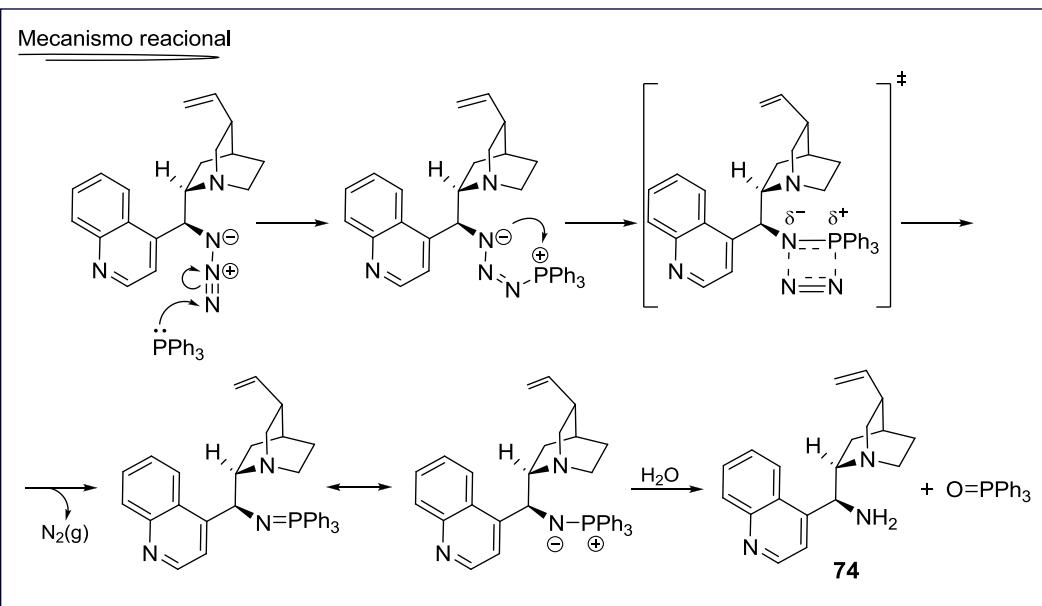
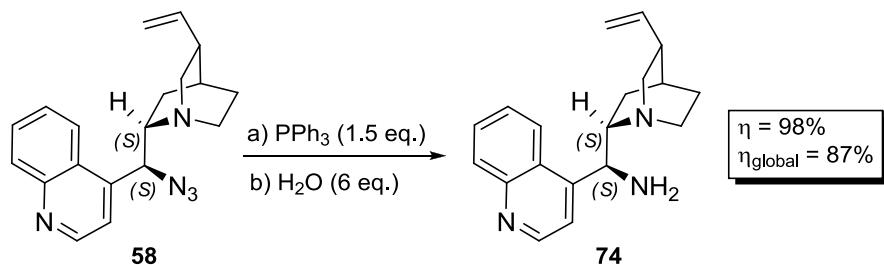


Esquema 3.7 - Representação geral para a obtenção da azida orgânica **58**.

Sintetizado com êxito a azida **58**, partimos para a obtenção da amina **74**. Já anteriormente sintetizada e aplicada em inúmeros processos organocatalíticos assimétricos por outros grupos de investigação, a 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina é uma amina secundária bem conhecida entre os eruditos da organocatálise. A primeira síntese desta amina quiral, devidamente caracterizada, que existe

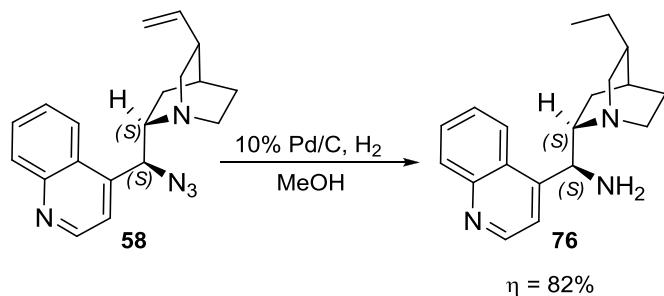
documentada na literatura consultada faz referência a Brunner¹⁶ e data de 1995. Anteriormente, em 1968, Pettit²⁷ havia publicado a síntese de aminas derivadas dos alcalóides de *Cinchona*, contudo, Brunner e a sua equipa de investigação questionaram os resultados de Pettit uma vez que os produtos por ele obtidos mostraram uma rotação óptica específica diminuta, o que o levou Brunner a suspeitar que possivelmente se tratava de uma mistura de diastereómeros.

Com base no trabalho realizado por Brunner¹⁶ optámos por efetuar uma redução quimiosseletiva da azida utilizando a reação de Staudinger²⁸ (Esquema 3.8).



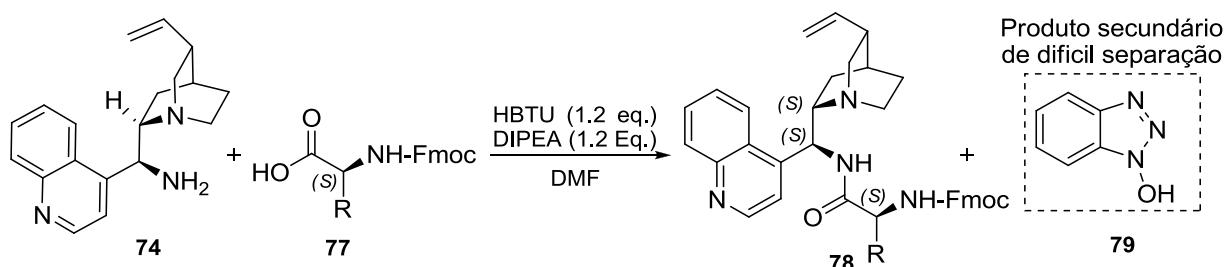
Esquema 3.8 - Reação de Staudinger realizada para a obtenção da amina **74**.

A opção de não se efetuar a redução da azida a amina através de uma hidrogenólise com paládio deveu-se ao facto de, embora o grupo de Zhang¹⁸ tenha utilizado este método de redução para a mesma molécula (com resultados de síntese questionáveis), a possibilidade de redução da ligação dupla do vinilo da quinuclidina é bem real. A título de curiosidade, após a obtenção com êxito da amina desejada quimiosseletivamente através da reação de Staudinger, realizou-se uma hidrogenólise da azida **58** com 10% de paládio sob carvão ativado (Esquema 3.9).



Esquema 3.9 - Hidrogenólise da azida **58**.

Com tempos reacionais relativamente longos, a redução da azida foi acompanhada, como seria expectável, da redução da ligação dupla a ligação simples. A análise de ^1H -RMN do composto **76** indicou-nos de forma indiscutível a redução do grupo vinilo, facilmente identificada pela ausência dos sinais característicos na gama dos 4-6 ppm. O produto **76**, fruto da ausência de quimiosseletividade do método, impede-nos de realizar futuras reações neste local da molécula, nomeadamente reações para imobilização dos catalisadores no caso da atividade catalítica dos mesmos o justificar, pelo que a utilização deste método não foi sequer equacionada, tratando-se de um método ineficiente para a obtenção da amina desejada. Através da reação de Staudinger foi-nos permitido obter a amina **74** em condições suaves, com tempos reacionais reduzidos e com rendimentos bastante elevados (98%). Para a obtenção dos aminoácidos híbridos derivados da cinchonidina, foi inicialmente testada a reação de acoplamento entre a amina **74** e o aminoácido de interesse **77** utilizando HBTU como reagente de acoplamento (Esquema 3.10).²⁹



Esquema 3.10 - Representação do acoplamento com a amina **74** e o aminoácido **77** na presença de HBTU.

Produtos secundários bastante polares como o HOBr (composto **79**), provenientes da reação com este reagente de acoplamento tornaram a purificação do produto desejado num processo extremamente moroso e de elevada dificuldade (Figura 3.5), o que se traduz numa via sintética inapropriada para a obtenção destes compostos em fase homogénea.

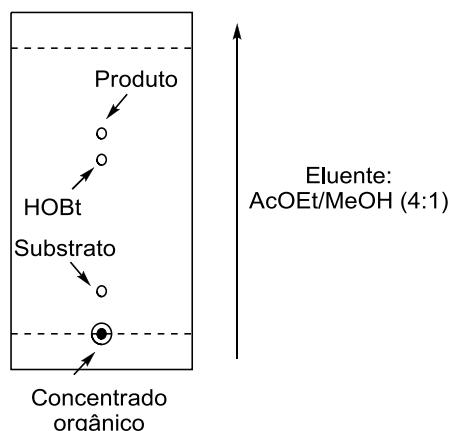
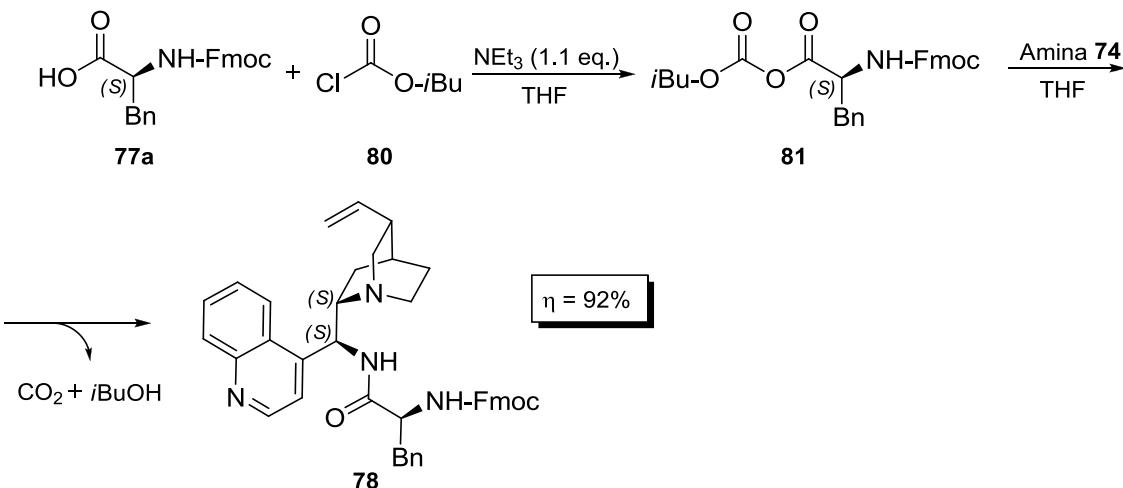


Figura 3.5 - Figura representativa da TLC do concentrado orgânico da reação anteriormente citada.

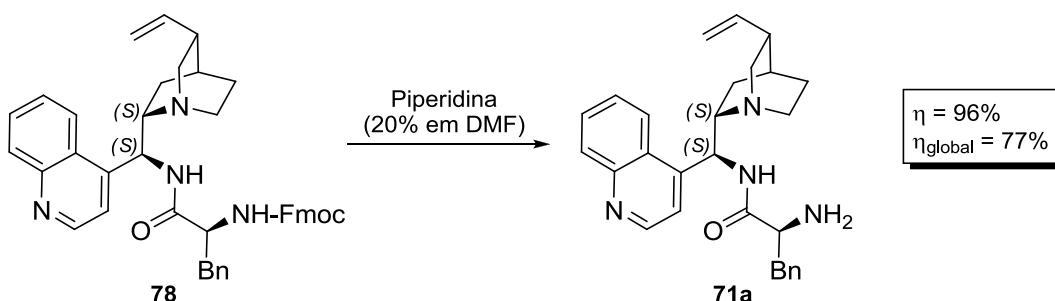
Falhada a primeira tentativa de síntese, resolvemos aplicar um outro método cujo processo não originasse a formação de produtos secundários de elevada polaridade, tendo em vista uma purificação do produto alvo mais rápida e eficiente. De entre os vários métodos existentes na literatura para formação de ligações amida,³⁰⁻³³ optámos por aplicar o método dos anidridos mistos³⁴ na síntese desta subclasse de compostos, um método no qual são utilizadas condições reacionais suaves e onde os produtos secundários são facilmente separáveis do produto desejado, simplificando desta forma a sua purificação. Começámos por sintetizar um híbrido da L-fenilalanina derivado da 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina, síntese que envolveu dois passos: a reação de acoplamento com a formação da ligação amida seguida de uma desproteção do terminal amina com uma solução de piperidina a 20% em DMF³⁵ (Esquema 3.11).

O primeiro passo desta reação consistiu na ativação do terminal carboxilo do aminoácido através da formação de um anidrido misto, seguido de um ataque nucleófilo da amina ao intermediário formado através de uma substituição acíclica nucleófila (SAN). Este passo envolveu a libertação de dióxido de carbono e isobutanol como produtos secundários da reação, o que nos permitiu isolar com sucesso e com alguma facilidade o composto **78**, com um rendimento de 92%. Para obtenção da amina livre na molécula final, procedeu-se a uma desproteção com remoção do grupo Fmoc com um rendimento reacional de 96%. Temos então, no conjunto destas duas transformações químicas, um rendimento do produto alvo de 88% e um rendimento global de 77% (num total de cinco passos reacionais). Devido aos bons resultados de síntese obtidos, foi aplicado o mesmo método nas mesmas condições reacionais para diferentes aminoácidos com a função amina protegida. A utilização de aminoácidos *N*-protegidos teve como finalidade evitar a formação de produtos secundários, uma vez que a amina do aminoácido no caso de se encontrar “livre” poderia facilmente reagir com o cloroformato de isobutilo ou até mesmo com o anidrido misto formado pela ativação do terminal carboxilo, o que levaria à formação de vários produtos secundários que além de reduzir substancialmente o rendimento do produto alvo levaria a um isolamento dificultado do mesmo.

1º Passo - Reação de acoplamento



2º Passo - Desproteção



Esquema 3.11 - Representação geral para síntese dos compostos da subclasse A através do método dos anidridos mistos.

Desta forma, foram sintetizados um total de oito estruturas orgânicas candidatas a organocatalisadores com moderados a excelentes rendimentos (51-97%) e com rendimentos globais elevados (45-85%), que assim completam a primeira subclasse de compostos a testar em catálise assimétrica (Figura 3.6).

A variação do aminoácido na estrutura final do composto, permite-nos relacionar não apenas a influência da cadeia lateral do resíduo aminoacídico (alifática ou aromática) nas reações assimétricas escolhidas, como também permite avaliar o efeito da natureza do nitrogénio proveniente do aminoácido (amina primária, amina secundária cíclica ou secundária linear) nas respetivas transformações químicas.

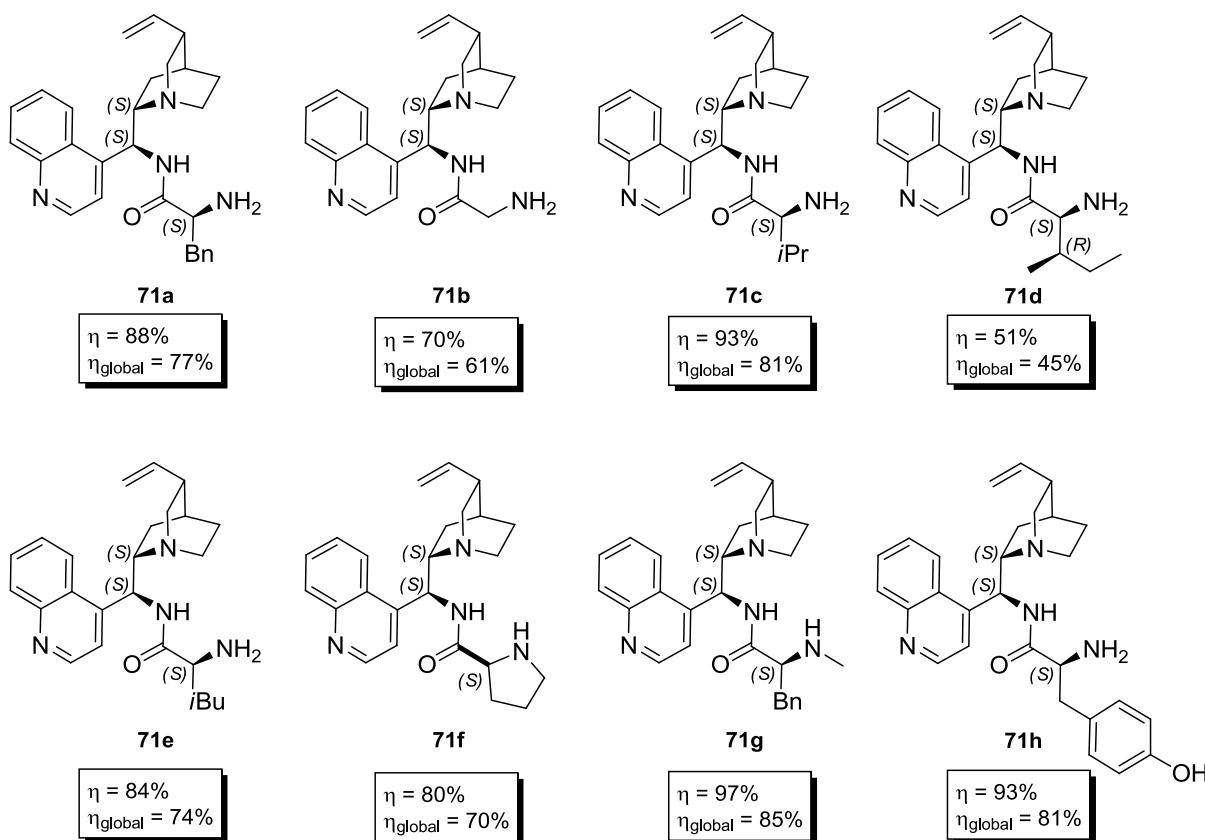
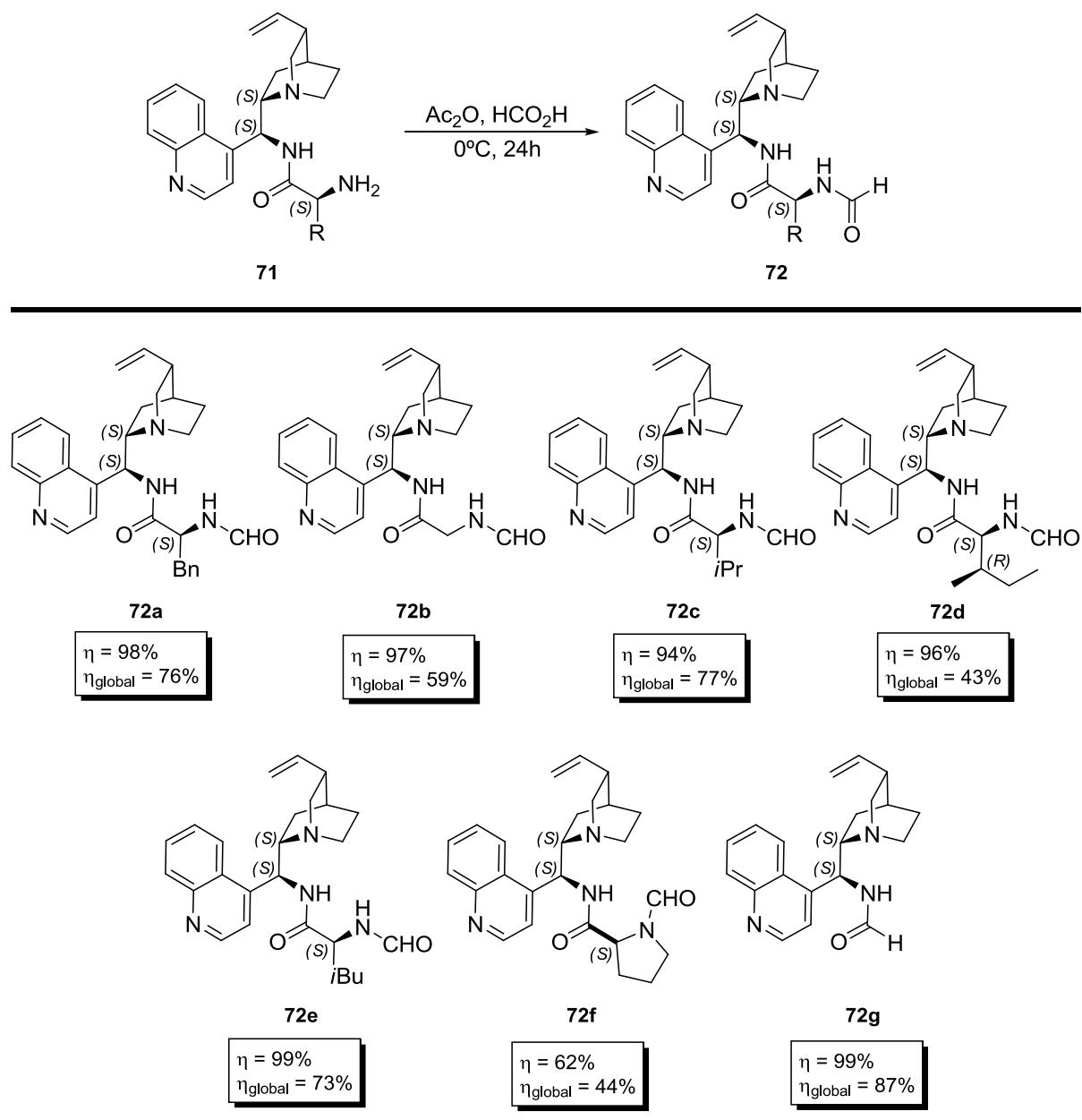


Figura 3.6 - Estruturas sintetizadas constituintes da subclasse A com os respectivos rendimentos.

Concluída com êxito a síntese da subclasse A (compostos **71a-h**), avançámos para a obtenção das respetivas *N*-formamidas (à exceção dos compostos **71g** e **71h**) através de reações de *N*-formilação, como ainda foi sintetizada a *N*-formamida derivada da 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina. A construção desta biblioteca de compostos teve como finalidade verificar se com a derivatização da função amina numa amida terminal, os compostos candidatos a organocatalisadores se tornariam estruturas mais robustas e versáteis, tendo como referência as *N*-formamidas descritas na literatura e já referidas neste capítulo, cujo potencial organocatalítico é extremamente variado.

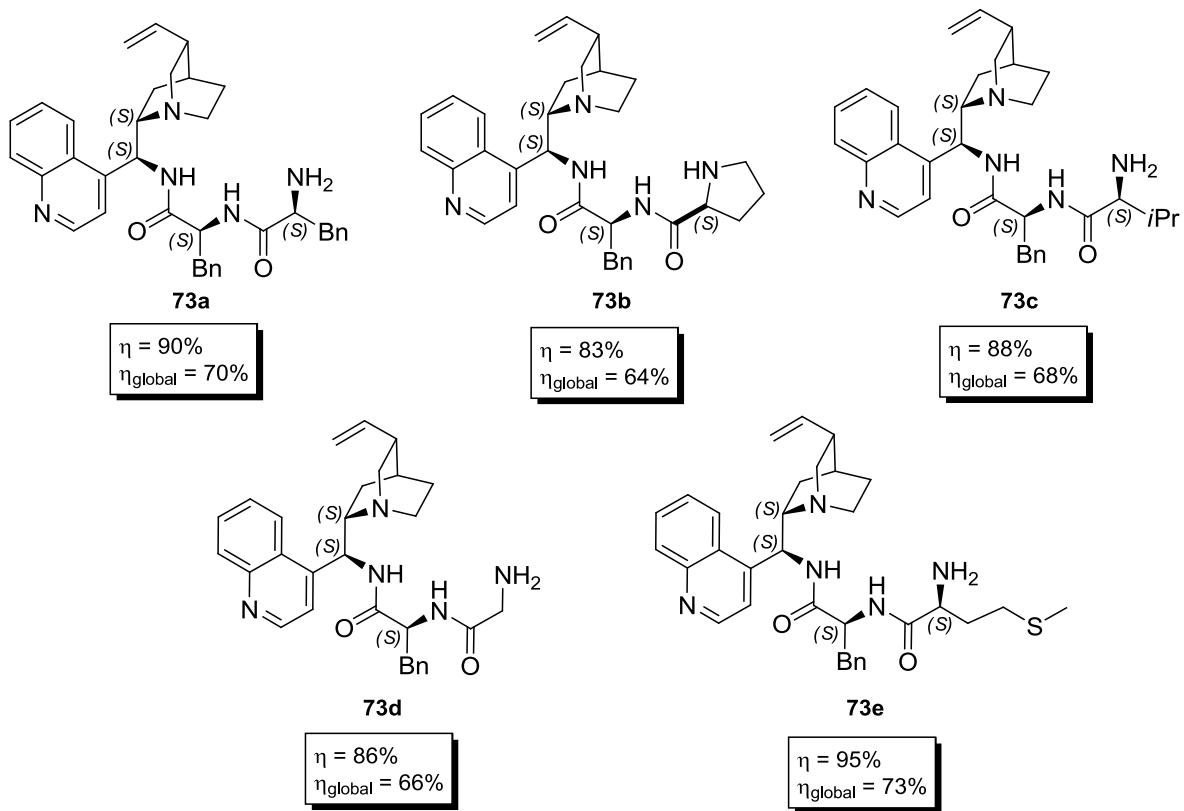
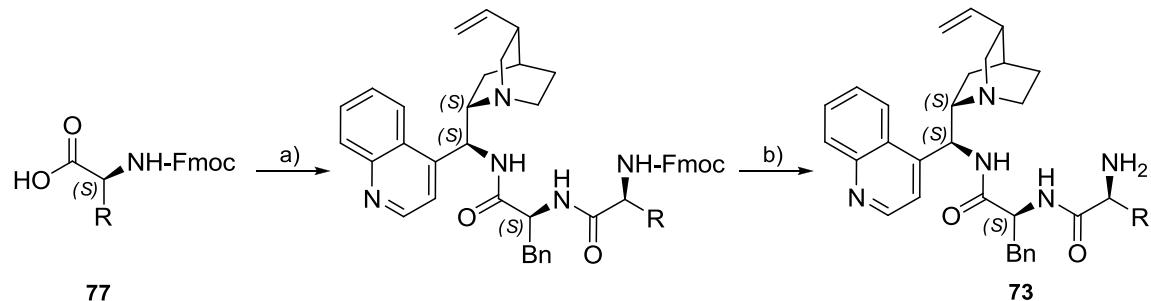
Nesse sentido, e com base no método utilizado por Malkov e Kocovský²⁴ na *N*-formilação de derivados da L-valina, elaborou-se uma biblioteca de *N*-formamidas dos aminoácidos híbridos derivados da **CD** para as quais se obtiveram bons a excelentes rendimentos (62-99%) e rendimentos globais de 43% a 77% constituindo assim a subclasse B de compostos alvo (Esquema 3.12).



Esquema 3.12 - Estruturas sintetizadas constituintes da subclasse B com os respetivos rendimentos.

Terminada com sucesso a elaboração da subclasse de *N*-formamidas que nos propusemos a sintetizar e posteriormente a testar em reações catalíticas assimétricas, passámos à síntese química da subclasse de dipéptidos híbridos derivados da cinchonidina novamente pelo método dos anidridos mistos³⁴ já aqui descrito neste capítulo. Foi utilizado como composto de partida para estas sínteses um aminoácido híbrido derivado da **CD** aleatório, uma vez que a finalidade da elaboração desta subclasse foi avaliar o efeito de uma segunda unidade aminoacídica na estrutura do catalisador. Assim, foi escolhido o composto **71a** por ser aquele que nos garante uma maior disponibilidade no seu acesso e, como qualquer outro aminoácido híbrido derivado da **CD** previamente sintetizado, também nos facilita um ponto de comparação relativamente à atividade catalítica na ausência de um

segundo resíduo aminoacídico. De acordo com os métodos já aqui mencionados, mais uma vez se conseguiu obter com sucesso a subclasse de dipéptidos que se estabeleceu como objetivo de síntese para posterior aplicação em catálise assimétrica (Esquema 3.13), para os quais se alcançaram rendimentos reacionais elevados (83-95%) e moderados a bons rendimentos globais para estes compostos (64-73%).



Esquema 3.13 - Estruturas sintetizadas constituintes da subclasse C com os respetivos rendimentos: a) (i) NEt_3 , cloroformato de isobutilo, THF; (ii) composto **71a**, THF; b) Piperidina a 20% em DMF.

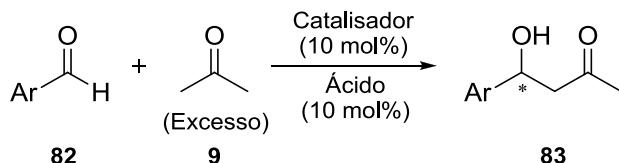
Alcançados com êxito os objetivos delineados para a síntese dos candidatos a organocatalisadores, foi dado início à avaliação do potencial organocatalítico destas estruturas. Começou por se realizar um *screening* destes candidatos na vertente assimétrica da reação aldólica cruzada e respetiva otimização do processo para a(s) estrutura(s) que registe(m) uma atividade organocatalítica assimétrica acentuada. Foi ainda testada a versatilidade das estruturas destas três subclasses por

aplicação destes compostos em diferentes reações assimétricas tais como na reação de Michael, de Biginelli e na redução de cetiminas com triclorosilano.

3.2.2. Aplicação catalítica

3.2.2.1. Condensação aldólica

Tendo como base o trabalho pioneiro de Xiao¹³ que um ano depois fora “completado” por Liu¹⁴ sobre a síntese e aplicação de prolinamidas derivadas de alcalóides de *Cinchona* em reações aldólicas assimétricas, ambos devidamente citados no presente capítulo, começámos por estudar a influência que diferentes aminoácidos acoplados à molécula de cinchonidina podiam ter na referida transformação química (Esquema 3.14).



Esquema 3.14 - Representação geral da reação aldólica estudada neste capítulo.

Um estado de transição proposto em 2009 por Liu¹⁴ (Figura 3.3) para a reação aldólica genérica acima representada envolvia a formação de uma enamina durante a ativação da cetona e a concomitante estabilização do aldeído através de uma ponte de hidrogénio fornecida pela amida, justificando desta forma a excelente enantiosseletividade obtida (95% de excesso enantiomérico de produto-*R*) e os elevados rendimentos (até 90%). Contudo, na nossa opinião, e após reflexão cuidada sobre o mecanismo, o estado de transição proposto por Liu¹⁴ apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, a ponte de hidrogénio estabelecida entre a amida e o carbonilo do aldeído que o autor propõe, parece não ser suficiente para justificar uma orientação específica do aldeído uma vez que, como se trata de uma ponte de hidrogénio sobre “apenas” um aceitador (oxigénio do carbonilo), nada impede que ocorra uma rotação em torno do seu próprio eixo e dessa forma, não justifique a enantiosseletividade de forma plausível. Uma outra limitação no modelo proposto assenta na falta de informação sobre um hipotético efeito que o hidrogénio da amina protonada poderia ter na exposição específica do aldeído para que ocorresse um ataque nucleófilo enantiosseletivo. Segundo os autores,¹³ a protonação do nitrogénio da quinuclidina através do uso de aditivos ácidos, iria promover a formação de um par iónico responsável pelo estabelecimento de uma nova ponte de hidrogénio com o aldeído, justificando assim o aumento significativo do excesso enantiomérico do produto aldol quando usado ácido acético a 20 mol%. Essa interação foi infelizmente esquecida no estado de transição proposto por Liu¹⁴ que além desse lapso, se precipitou na atribuição da face enantiotópica

do aldeído que seria alvo de ataque nucleófilo (que o próprio afirmou ser a face-*Re*), para que o produto desejado tivesse configuração absoluta *R*.

Em oposição ao estado de transição de Liu,¹⁴ propomos um ataque nucleófilo da cetona (ativada via enamina) a um aldeído hipoteticamente estabilizado por um maior número de interações e de outra natureza (Figura 3.7). De acordo com este modelo hipotético, o organocatalisador forma uma espécie de cavidade quiral (*Chiral Pocket*) definida pela perpendicularidade entre a quinolina e a prolinamida. Contrariamente à estabilização do aldeído defendida por Liu,¹⁴ nós sugerimos uma interação dupla por pontes-H com o grupo nitro do aldeído simultaneamente com interações π - π entre o anel aromático do substrato e a quinolina, resultando na exposição da face-*Si* do aldeído à enamina formada e consequentemente na formação do produto com configuração absoluta *R*.

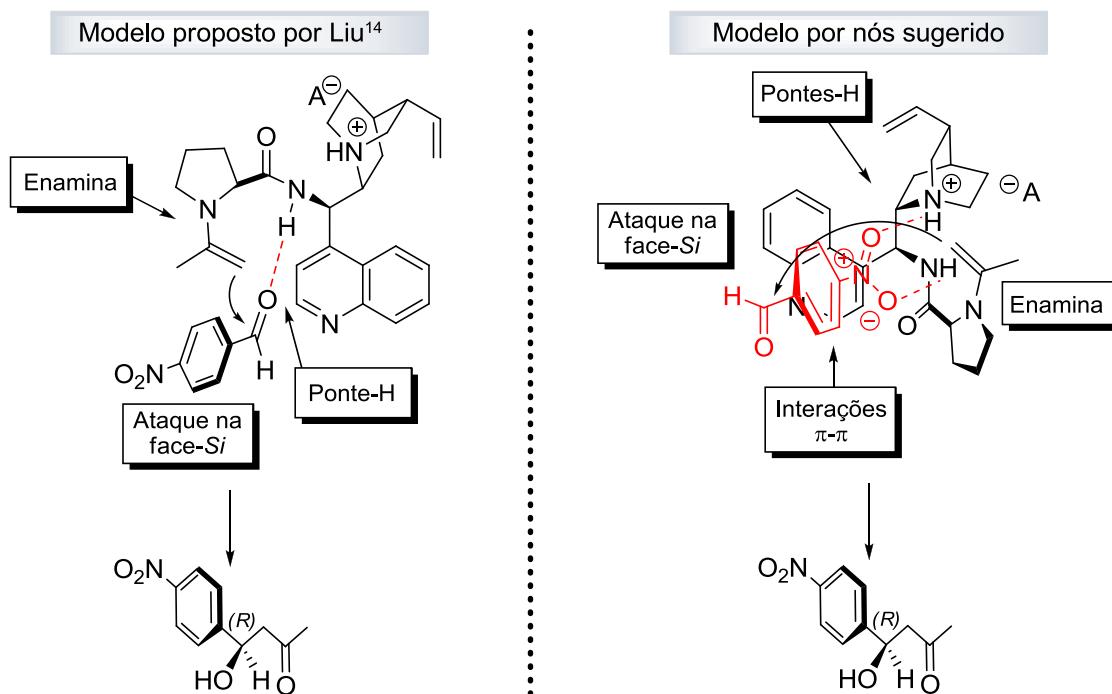
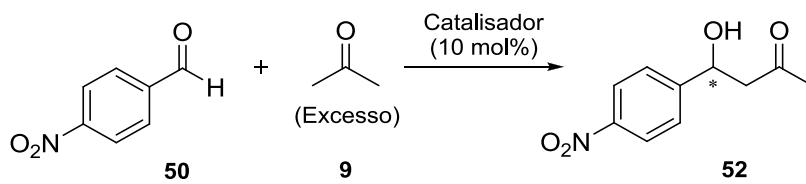


Figura 3.7 - Comparação entre o modelo proposto por Liu¹⁴ e o sugerido por nós relativo ao trabalho levado a cabo por Liu¹⁴ e Xiao.¹³

Desta forma, o substrato será orientado através de um plano perpendicular à prolinamida, não permitindo assim a rotação em torno do seu eixo. Podemos legitimamente interrogar-nos qual a razão que leva o aldeído a expor a sua face-*Si* e não a *Re*, isto porque a diferença seria a rotação de 180° fora do seu plano e com a qual manteria as mesmas interações π - π e as mesmas pontes-H supracitadas. No entanto, ao inverter o aldeído de forma a expor a face-*Re* à enamina formada, o oxigénio da função aldeído ficaria espacialmente muito próximo do anel de quinolina, no que provavelmente resultariam forças de repulsão electrónica entre os eletrões não-compartilhados do oxigénio e o anel da quinolina de elevada densidade electrónica, inviabilizando assim esse arranjo espacial devido à sua elevada instabilidade.

Suportados por esta proposta mecanística, começámos por realizar um teste dos candidatos a organocatalisadores das três subclasses de compostos na reação aldólica cruzada entre o *p*-nitrobenzaldeído **50** e a acetona **9**, na presença de 10 mol% de catalisador (Tabela 3.1). A realização deste *screening* teve como finalidade a avaliação e compreensão da importância da natureza da cadeia lateral do resíduo aminoacídico, como também observar o impacto que modificações posteriores nestas estruturas (como a *N*-formilação ou a inserção de outro aminoácido na molécula) poderão ter nos respetivos resultados na reação catalítica assimétrica acima citada. Os resultados obtidos para este *screening* encontram-se presente na seguinte tabela.

Tabela 3.1 - Resultados obtidos para o *screening* de candidatos a organocatalisadores na reação aldólica entre o aldeído **50** e a cetona **9**. Entradas 1-8: subclasse A; Entradas 9-15: subclasse B; Entradas 16-20: subclasse C.



Entrada ^[a]	Catalisador	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	71a	89	36 (<i>R</i>)
2	71b	28	11 (<i>S</i>)
3	71c	42	42 (<i>R</i>)
4	71d	49	74 (<i>R</i>)
5	71e	42	77 (<i>R</i>)
6	71f	96	44 (<i>R</i>)
7	71g	74	28 (<i>R</i>)
8	71h	59	Rac.
9	72a	6	12 (<i>S</i>)
10	72b	28	12 (<i>S</i>)
11	72c	20	12 (<i>S</i>)
12	72d	6	10 (<i>S</i>)
13	72e	44	13 (<i>S</i>)
14	72f	13	33 (<i>R</i>)
15	72g	9	11 (<i>S</i>)
16	73a	35	34 (<i>R</i>)
17	73b	89	37 (<i>R</i>)
18	73c	13	45 (<i>R</i>)
19	73d	14	10 (<i>S</i>)
20	73e	16	Rac.

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.53 mmol de aldeído, 10 mol% de catalisador e 1 mL de acetona durante 24h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral.

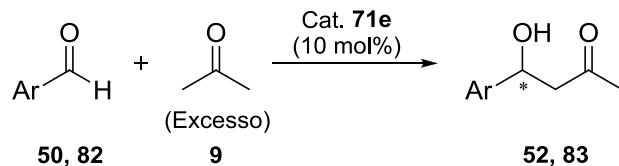
Em primeiro lugar pudemos verificar a fiabilidade dos resultados obtidos, nomeadamente com base na entrada 6 (Tabela 3.1) que se refere à prolinamida derivada da cinchonidina também sintetizada e aplicada na mesma reação catalítica por o grupo de Xiao.¹³ Nas mesmas condições, Xiao e o seu grupo¹³ obtiveram o produto aldol **52** com um rendimento de 79% e com excesso enantiomérico de 49% para o enantiómero-*R*, resultados corroborados pelos alcançados neste trabalho (rendimento de 96% e 44% e.e.). Após uma leitura atenta dos resultados obtidos, podemos verificar que a natureza da cadeia lateral do aminoácido incorporado na 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina é de extrema importância no que se refere à enantiosseletividade obtida nesta transformação química. Nas entradas 1-8 estão os resultados referentes às estruturas mais simples, os aminoácidos híbridos de derivados da **CD** (subclasse A). Comparando os resultados referentes às estruturas da subclasse A (entradas 1-8, Tabela 3.1), podemos facilmente observar que o único candidato cujo produto aldol se obteve sob a forma de racemato foi aquele que possuía uma cadeia lateral funcionalizada com um hidroxilo, mais concretamente a estrutura **71h** (entrada 8, Tabela 3.1). Uma possível interação por pontes-H por parte deste hidroxilo, em conjunto com interações π-π entre o anel aromático da cadeia lateral e o substrato, levam a uma “competição interna” no catalisador pelo substrato que poderá originar dois estados de transição diastereoméricos distintos e ser a causa da ausência de enantiosseletividade com esta estrutura. Outra ilação que podemos tirar ao analisar estes resultados reside na importância da presença da cadeia lateral no resíduo aminoacídico, ou se quisermos, na presença de quiralidade no aminoácido. Esta dedução deve-se à fraca enantiosseletividade registada (11% e.e.) para a estrutura **71b** (entrada 2, Tabela 3.1), por ser o único candidato que comporta na sua estrutura um aminoácido aquiral, a glicina. No entanto, não é apenas a cadeia lateral do aminoácido que tem papel vital na enantiosseletividade do produto, mas também a natureza do nitrogénio do aminoácido. Podemos verificar que o derivado **71g** que comporta L-fenilalanina *N*-metilada na sua estrutura (entrada 7, Tabela 3.1), confere uma enantiosseletividade inferior quando comparado com o seu homólogo **71a** não metilado (entrada 1, Tabela 3.1), com 28 e 36% de e.e. respetivamente e ambos com elevados rendimentos. Podemos assim assumir que a metilação dos nitrogénios dos aminoácidos não é uma estratégia viável na melhoria dos resultados no que se refere a excessos enantioméricos e rendimentos nesta transformação catalítica, levando mesmo a uma diminuição de ambos. Quanto às estruturas **71c**, **71d** e **71e**, correspondentes às entradas 3, 4 e 5 a conclusão parece ser óbvia. Os candidatos a organocatalisadores que contêm cadeias laterais alifáticas e volumosas apresentam os melhores resultados de enantiosseletividade. É o caso da estrutura **71e** (entrada 5, Tabela 3.1) com a qual se obteve o produto aldol desejado com um rendimento moderado de 42%, mas com enantiosseletividade elevada (77% e.e.), superando mesmo os resultados catalíticos alcançados com a utilização da prolinamida derivada da **CD** sintetizada por Xiao¹³ nas referidas condições.

Estudada a relação entre a natureza da cadeia lateral do resíduo aminoacídico e os respetivos resultados, fomos observar o efeito de posteriores modificações nestas estruturas como a como a *N*-formilação (entradas 9-15, Tabela 3.1) ou a inserção de outro aminoácido na molécula (entradas 16-20, Tabela 3.1) na referida reação aldólica assimétrica. Testadas as estruturas da subclasse de *N*-

formamidas (entradas 9-15, Tabela 3.1), foi-nos possível verificar e concluir que a incorporação de um carbonilo nas estruturas de aminoácidos híbridos de derivados da **CD** não se trata de uma vantagem estrutural para a obtenção enantiosseletiva de produtos aldol, uma vez que os excessos enantioméricos registaram quedas abruptas e se situaram abaixo 33% acompanhados de diminutos rendimentos reacionais que não passaram dos 44%. O melhor exemplo é o caso das entradas 5 e 13 (Tabela 3.1) que representam a incorporação da L-Leu livre e N-formilada respetivamente, cujos excessos enantioméricos variaram 64% devido a esta transformação estrutural!

Também a incorporação de uma segunda unidade aminoacídica não demonstrou potencial organocatalítico suficiente na reação aldólica estudada para que se pudesse fazer uma aposta nestas estruturas para otimização dos correspondentes resultados (entradas 16-20, Tabela 3.1). Todos os resultados obtidos para estes dipéptidos híbridos foram inferiores aos observados nas estruturas híbridas mais simples. De acordo com o modelo proposto por nós para a obtenção enantiosseletiva do produto aldol e da respetiva importância das interações do substrato com a estrutura do alcalóide, podemos justificar os resultados obtidos com relativa facilidade. A incorporação de uma segunda unidade aminoacídica na estrutura do catalisador, que aumenta naturalmente a sua complexidade, possibilita a ativação da cetona agora através da formação de uma enamina (nucleófilo da reação) com a amina primária do segundo resíduo aminoacídico. Rapidamente se deduz que esta ativação do nucleófilo ocorre a uma maior distância do centro quiral C9 do que aquela que seria desejável e consequentemente da quinolina do alcalóide, o que reduz a possibilidade de um ataque nucleófilo enantiosseletivo eficaz da enamina formada ao aldeído eletrófilo. O aumento da cadeia carbonada da estrutura cria também a possibilidade de esta adquirir várias conformações e múltiplos estados de transição concorrentes que podem estar na origem do decréscimo da enantiosseletividade registada. Efetuado o *screening* dos candidatos a organocatalisadores das três subclasses de compostos na reação aldólica cruzada entre o *p*-nitrobenzaldeído **50** e a acetona **9**, verificámos que os melhores resultados são obtidos aquando da utilização dos aminoácidos híbridos mais simples. Este estudo permitiu-nos eleger o composto **71e** (entrada 5, Tabela 3.1) como o candidato com maior potencial organocatalítico enantiosseletivo para a transformação catalítica supracitada. Com o intuito de otimizar as condições reacionais para o organocatalisador **71e**, foram realizados vários estudos nos quais se fizeram variar diversos parâmetros reacionais tais como o tipo eletrófilo, a presença e a natureza de aditivos ácidos na reação catalítica (ácidos de Brønsted), solventes e temperaturas. Prosseguimos assim com a avaliação da versatilidade que este composto **71e** apresenta para diferentes tipos de aldeídos (Tabela 3.2).

Tabela 3.2 - Resultados obtidos para a variação do arilo do aldeído **50** e **82** na reação aldólica entre a cetona **9** na presença do catalisador **71e**.



Entrada ^[a]	Aldeído	Arilo	Produto	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	50	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	52	42	77 (<i>R</i>)
2	82a	Ph	83a	25	Rac.
3	82b	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	83b	2	44 (<i>R</i>)
4	82c	<i>o</i> -MeO-C ₆ H ₄	83c	71	Rac.
5	82d	2,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	83d	5	49 ^[d]
6	82e	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	83e	19	56 (<i>R</i>)
7	82f	<i>m</i> -Me-C ₆ H ₄	83f	11	35 (<i>R</i>)
8	82g	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	83g	2	Rac.
9	82h	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	83h	14	22 (<i>R</i>)
10	82i	<i>p</i> -BnO-C ₆ H ₄	83i	11	27 ^[d]

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.53 mmol de aldeído, 10 mol% de catalisador e 1 mL de acetona durante 24-72h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral. [d] Sem referência da literatura relativamente à estereoquímica do produto nas condições de separação enantiomérica utilizadas.

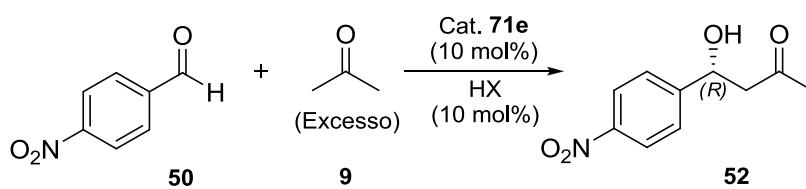
Aplicados os substratos **50** e **82a-i** na presença de um excesso da cetona **9** e de 10 mol% do catalisador **71e**, verificamos que a presença de um substituinte no anel aromático é um fator determinante para a obtenção de enantiosseletividade no produto alvo, uma vez que a utilização de benzaldeído como substrato eletrófilo (entrada 2, Tabela 3.2) se traduz na obtenção do respetivo produto na forma de mistura racémica. No entanto, além da presença de substituintes no anel aromático, também a posição que estes ocupam assume um papel de destaque na enantiosseletividade do respetivo produto. De acordo com os resultados da tabela 3.2, podemos verificar que os substratos cuja posição que fornece melhores resultados de enantiosseletividade nos produtos alvo é a posição *para* do anel aromático. Além de este catalisador atuar preferencialmente e de forma mais eficaz sobre aldeídos *p*-substituídos, outra indicação que este ensaio nos facultou foi a preferência por substituintes que fossem aceitadores de pontes-H como o grupo nitro (entrada 1, Tabela 3.2), em contraste com grupos mais volumosos e que simultaneamente não possuíssem esta característica electrónica (entradas 3, 5 e 10, Tabela 3.2). O efeito da posição do substituinte parece ser claro. Os substituintes em posições *ortho* deverão atuar como uma espécie de escudo que impede a interação eficiente do carbonilo com a cavidade quiral do catalisador por impedimento estereoquímico e forças de van der Waals, refletindo-se na obtenção do produto sob a forma de mistura racémica (entradas 4 e 8, Tabela 3.2). Exceção feita quando o substituinte é um halogéneo (entradas 6 e 9, Tabela 3.2) e deverá estar certamente relacionada com a propensão que estes

substituintes têm para atuarem como aceitadores de pontes de hidrogénio, permitindo assim ao aldeído interagir com o catalisador de forma mais coesa e favorável à enantiosseletividade.³⁶ Em suma, este ensaio permitiu-nos verificar que substituintes desativadores do anel aromático fornecem melhores valores de enantiosseletividade (NO_2 , Br), que as posições mais próximas do carbonilo (*ortho* e *meta*) quando substituídas têm um efeito negativo no excesso enantiomérico do produto e ainda que o grupo nitro foi aquele que demonstrou ser o melhor candidato para reações enantiosseletivas (entrada 1, Tabela 3.2).

Tendo em linha de conta que o substrato **50** foi aquele que nos permitiu alcançar os melhores resultados até ao momento (aldeído de eleição também para Xiao,¹³ Liu¹⁴ e Zhang¹⁵ nas reações aldólicas assimétricas realizadas), resolvemos testar o uso de aditivos ácidos na referida reação catalítica de forma a maximizar o excesso enantiomérico, adotando assim a estratégia delineada nos trabalhos realizados por Xiao¹³ e Liu.¹⁴

Sustentados nestes trabalhos, e com o intuito de verificar se uma protonação do nitrogénio da quinuclidina poderia de facto melhorar o excesso enantiomérico do produto final devido a uma nova interação por pontes de hidrogénio, propusemo-nos a testar diferentes ácidos de Brønsted orgânicos e inorgânicos com contra-aníões de diferentes tamanhos e basicidades (Tabela 3.3). Num ensaio semelhante, Xiao e o seu grupo¹³ testemunharam um aumento de cerca de 25% no excesso enantiomérico do produto da mesma transformação catalítica, utilizando a prolinamida **71f** como organocatalisador e na presença 10 mol% de aditivo ácido, mais especificamente de ácido acético. Surpreendentemente, os nossos resultados não foram de encontro ao esperado e revelaram ainda que, a utilização de qualquer dos aditivos ácidos testados reduzem bruscamente o excesso enantiomérico obtido na ausência deste, chegando mesmo a não ocorrer reação na presença do ácido fosfórico (entrada 5, Tabela 3.3).

Tabela 3.3 - Estudo do efeito da presença de ácido na reação aldólica entre o aldeído **50** e a cetona **9** na presença do catalisador **71e**.



Entrada ^[a]	Ácido (HX)	$\text{p}K_a^{37}$	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	HCl	< 1	36	Rac.
2	AcOH	4.75	46	37
3	TFA	< 1	15	20
4	<i>p</i> -TsOH	< 1	40	5
5 ^[d]	H_3PO_4	2.12	n.r.	n.d.
6	HClO_4	< 1	42	5

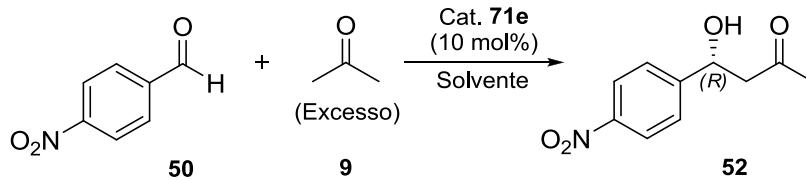
[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.53 mmol de aldeído, 10 mol% de catalisador, 10 mol% de ácido e 1 mL de acetona durante 24h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral [d] Não houve reação.

Com base nos resultados obtidos, verificámos que na utilização do organocatalisador **71e** em transformações aldólicas catalíticas assimétricas, a presença de um aditivo ácido além de não nos permitir melhorar os excessos enantioméricos e rendimentos reacionais como desejado, provoca ainda uma diminuição dos mesmos provando não se tratar de uma estratégia vantajosa na melhoria dos resultados até aqui alcançados.

Encontrado o candidato mais competente na reação aldólica assimétrica e o aldeído com maior afinidade para o catalisador, fomos observar se a variação do solvente infere nos resultados obtidos e para tal utilizámos vários solventes próticos e apróticos com diferentes polaridades (Tabela 3.4). Apenas a título de lembrança do leitor, os ensaios até aqui realizados foram na presença de um excesso de acetona que obviamente desempenhara um duplo papel nesta transformação, reagente nucleófilo e solvente.

Ao analisarmos os resultados obtidos para os diferentes solventes, pudemos observar que a natureza do solvente aplicado na reação catalítica não assume papel de destaque acentuado no que se refere aos excessos enantioméricos do produto obtido, sem que haja uma relação direta dos resultados e natureza do solvente. À exceção do metanol, da DMF e da água, todos os outros solventes nos permitem obter o produto desejado com excessos enantioméricos entre 70-79%. O THF (entrada 3, Tabela 3.4) foi o solvente que nos forneceu o produto aldol com melhor enantioseletividade (79% e.e.), mas com um modesto rendimento. Interessante também foi verificar que o catalisador é ativo em solução aquosa para esta transformação química, com o qual se alcançou um e.e. de 49% e rendimento de 45%, o que possibilita a execução de estudos posteriores desta reação em soluções aquosas saturadas como os realizados por Zhang¹⁵ com compostos semelhantes. Embora tenham sido alcançados bons resultados utilizando THF como solvente (36% rendimento e 79% e.e.), não podemos descurar os resultados obtidos anteriormente utilizando apenas acetona como reagente e solvente (42% rendimento e 77% e.e.).

Tabela 3.4 - Estudo do efeito do solvente na reação aldólica entre o aldeído **50** e a cetona **9** na presença do catalisador **71e**.

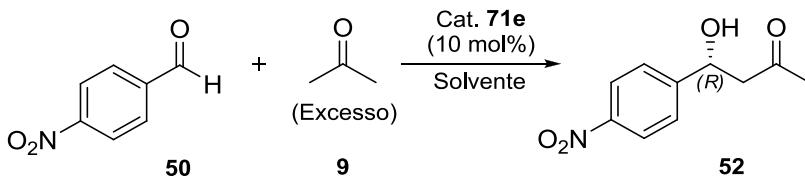


Entrada ^[a]	Solvente	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	CH ₂ Cl ₂	20	73
2	CHCl ₃	20	70
3	THF	36	79
4	Et ₂ O	30	73
5	MeOH	57	59
6	Tolueno	30	73
7	DMF	42	Rac.
8	DMSO	27	70
9	H ₂ O	45	49
10	Sem solvente	42	77

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.53 mmol de aldeído, 10 mol% de catalisador, 0.5 mL de acetona e 0.5 mL de solvente durante 24h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral

A utilização de um reagente que possa atuar simultaneamente como solvente, em detrimento da adição de um outro solvente à reação, pode ser considerada como uma vantagem ambiental e económica uma vez que é diminuída a quantidade e tipo de resíduos inerentes a este processo que, à escala industrial, implicaria quantidades bem superiores de resíduos assim como de custos. No entanto, resolvemos observar qual o comportamento do catalisador a temperaturas mais reduzidas na ausência e na presença de THF e a influência que este teria nos respetivos resultados (Tabela 3.5).

Tabela 3.5 - Estudo da variação da temperatura na reação aldólica entre o aldeído **50** e a cetona **9** na presença do catalisador **71e**.



Entrada ^[a]	Solvente	T (°C)	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	Acetona	0	50	78
2	THF	0	47	68
3	Acetona	-40	24	92
4	THF	-40	29	87

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.53 mmol de aldeído, 10 mol% de catalisador, 0.5 mL de acetona e 0.5 mL de solvente durante 24-72h.

[b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral

Com a diminuição da temperatura reacional pudemos constatar que, como era esperado, o excesso enantiomérico para ambos os solventes aumenta, acompanhado de um decréscimo expectável do rendimento reacional para ambas as condições testadas. No entanto, estes resultados mostram-nos que para diferentes temperaturas os dois solventes testados fornecem diferentes resultados, embora com pequenas variações. Podemos assim comprovar que utilizando o organocatalisador **71e** e acetona como solvente a -40°C, conseguimos obter o produto aldol desejado com um e.e. de 92% e rendimento moderado (entrada 3, Tabela 3.5).

Ao alcançarmos estes resultados para a reação aldólica assimétrica, cumprimos com sucesso o objetivo traçado para otimização dos respetivos parâmetros reacionais, utilizando para tal uma nova estrutura por nós desenvolvida, composto **71e**, que atua eficazmente como organocatalisador nesta transformação química. A não-dependência da L-prolina enquanto aminoácido prioritário em organocatálise assimétrica parece ser uma realidade, o que nos dá motivação e perspetivas de investigação sobre outros derivados aminoacídicos como sejam aminoácidos não-naturais, D-aminoácidos e derivados dos mesmos.

Como já referido nesta tese, e considerando as várias funcionalizações e hipotéticas interações que os derivados pertencentes às três subclasses elaboradas neste capítulo podem efetuar com diferentes substratos, fomos testar a versatilidade destas estruturas para diferentes reações catalíticas. Realizámos assim breves ensaios de forma a rastrear a capacidade destas estruturas para as reações assimétricas de Biginelli, de Michael e na redução de cetiminas proquirais com triclorosilano, de forma a avaliar uma futura aplicação destes candidatos nas reações catalíticas mencionadas.

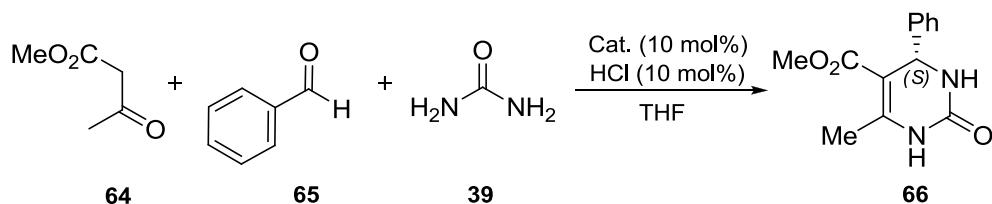
3.2.2.2. Ensaios exploratórios em reações catalíticas de Biginelli, de Michael e em hidrossililações de cetiminas

As reações aldólicas, de Biginelli³⁸ e de Michael³⁹⁻⁴¹ têm em comum a possibilidade de os seus reagentes serem ativados segundo modos de ativação semelhantes, nestes casos através de aminocatálise, mais especificadamente via enamina ou ião imínio. Desta forma, e como em todos os nossos derivados está presente uma amina primária ou secundária na sua estrutura (requisito fundamental em aminocatálise) resolvemos realizar um *screening* dos candidatos a organocatalisadores para as reações citadas, e começámos pela reação de Biginelli assimétrica tendo como referência o modelo proposto por Zhao³⁸ para um possível estado de transição que envolve a formação de uma enamina no composto dicarbonílico **64** (Tabela 3.6).

De acordo com os resultados obtidos para as reações com os vários candidatos a organocatalisadores, pudemos constatar que além de se obterem fracas enantiosseletividades (e.e. $\leq 23\%$) o tempo reacional associado é extremamente elevado tendo em conta o rendimento máximo obtido para esta transformação química ($\eta_{\text{máx}}$ de 44%). A complexidade inerente a estas estruturas pode ser responsável pela baixa capacidade enantiosseletiva das mesmas, uma vez que para obtenção do produto da reação de Biginelli são necessários vários passos envolvendo mais que duas estruturas. É assim provável que catalisadores que possam adotar diversas conformações em solução não se apresentem como alternativas viáveis à obtenção do produto com enantiosseletividades consideráveis, devido às diversas interações e impedimentos espaciais que moléculas com esta natureza podem estabelecer.

Tendo como ponto de comparação os resultados de Zhao³⁸ que utilizou aminas primária de alcalóides de *Cinchona*, ou os de Saha e Moorthy⁷ que utilizaram derivados de L-prolina em reações de Biginelli assimétricas (com excessos enantioméricos de 78% e 99% respetivamente), verificamos que as estruturas aqui testadas mostraram não possuir uma capacidade catalítica assimétrica aceitável na reação de Biginelli, o que nos permitiu concluir que não será viável a sua aplicação futura nesta transformação química.

Tabela 3.6 - Resultados para aplicação tese dos compostos das subclasses A, B e C na reação de Biginelli assimétrica.

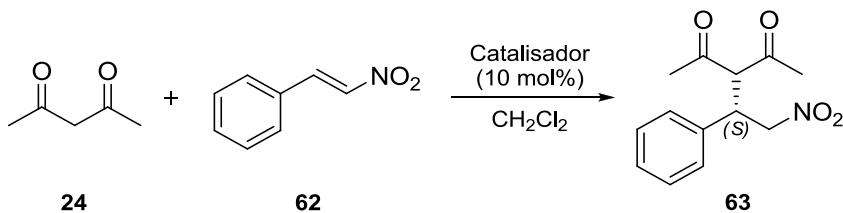


Entrada ^[a]	Catalisador	Conversão (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	71a	22	Rac.
2	71b	44	18
3	71c	41	6
4	71d	20	Rac.
5	71e	25	Rac.
6	71f	19	Rac.
7	71g	n.r.	n.d.
8	71h	10	6
9	72a	38	20
10	72b	21	14
11	72c	9	18
12	72d	32	19
13	72e	13	17
14	72f	8	12
15	72g	10	16
16	73a	24	16
17	73b	23	Rac.
18	73c	17	18
19	73d	23	23
20	73e	14	12

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 1.29 mmol de metilacetato, 1.94 mmol de benzaldeído, 1.94 mmol de ureia, 10 mol% de catalisador, 10 mol% de HCl e 1.5 mL de THF durante 6 dias. [b] Percentagem de substrato convertido em produto calculada com os respetivos coeficientes de absorvividade molar. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral.

Após a aplicação destes compostos na reação Biginelli, fomos observar o comportamento dos mesmos candidatos agora na adição de Michael assimétrica entre o composto dicarbonílico **24** e a nitro-olefina **62** (Tabela 3.7).

Tabela 3.7 - Resultados para aplicação tese dos compostos das subclasses A, B e C na reação de Michael assimétrica.



Entrada ^[a]	Catalisador	Conversão (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	71a	36	5
2	71b	46	15
3	71c	83	12
4	71d	68	Rac.
5	71e	74	7
6	71f	61	15
7	71g	27	Rac.
8	71h	42	5
9	72a	42	6
10	72b	39	21
11	72c	63	7
12	72d	41	Rac.
13	72e	49	Rac.
14	72f	55	12
15	72g	37	Rac.
16	73a	85	9
17	73b	49	12
18	73c	54	Rac.
19	73d	34	32
20	73e	45	21

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.54 mmol de nitro-olefina **62**, 1.04 mmol de 2,4-pentadiona, 10 mol% de catalisador e 1 mL de CH_2Cl_2 durante 24h. [b] Percentagem de substrato convertido em produto calculada com os respetivos coeficientes de absorvividade molar. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral.

Ao observarmos os resultados obtidos para esta transformação catalítica, podemos facilmente verificar que esta biblioteca de compostos não é cataliticamente ativa como o desejado. Embora se consigam atingir rendimentos elevados (até 85%), as enantiosseletividades não vão além dos 32% de excesso enantiomérico. Estes resultados ficam bem distantes dos alcançados por Dixon⁴² aquando da aplicação em reações de Michael das tioureias derivadas de alcalóides de *Cinchona* por si desenvolvidas, com as quais conseguiu alcançar excessos enantioméricos elevados (97% e.e.) acompanhados de excelentes rendimentos. O arranjo espacial destas estruturas, assim como os

múltiplos pontos de interação possíveis de ocorrer com os substratos, parece ser um fator determinante para os fracos resultados. Quer o exemplo do catalisador de Dixon⁴² como o de Takemoto⁴³ demonstram a simplicidade que catalisadores eficientes nesta transformação catalítica apresentam (Figura 3.8). A utilização de catalisadores bifuncionais simples, que contenham na sua estrutura uma subunidade básica e outra ácida, permite que a enantioseletividade da reação seja controlada maioritariamente através de pontes de hidrogénio e por impedimento estéreo.

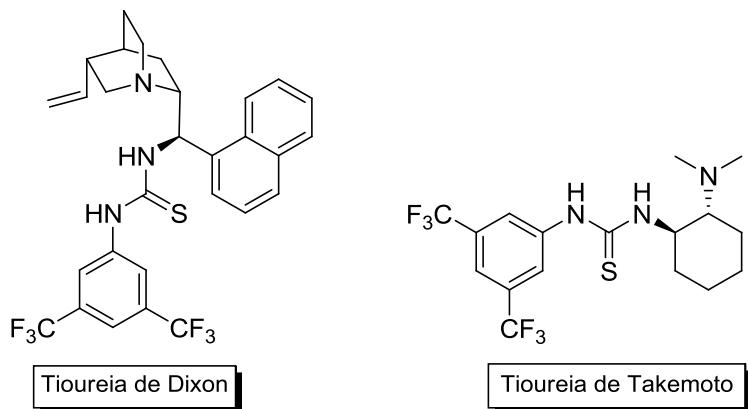
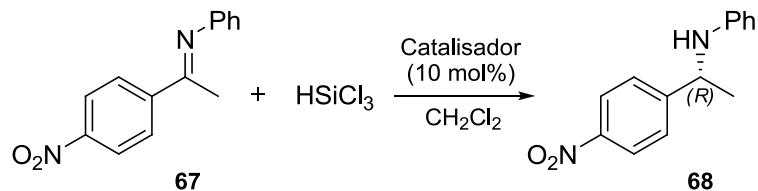


Figura 3.8 - Organocatalisadores desenvolvidos e aplicados com êxito em reações de Michael assimétricas, por Dixon⁴² e Takemoto⁴³ respectivamente.

Após esta simples comparação torna-se evidente que os resultados obtidos para as nossas estruturas ficam um pouco aquém do desejável para que se pudesse desenvolver estudos posteriores para otimização das condições reacionais, excluindo-se assim esta aplicação catalítica para os compostos derivados de aminoácidos e da cinchonidina.

Por último, e tendo por base os estudos e conclusões de vários autores como Tsogoeva,⁵ Benaglia⁶ e Malkov^{24-26,44} sobre a presença de bases de Lewis (nomeadamente de bisamidas quirais) na ativação de reagentes de silano como o triclorosilano, realizou-se um estudo preliminar sobre a aplicação dos derivados sintetizados em reações de redução assimétrica de cetiminas com HSiCl_3 (Tabela 3.8).

Tabela 3.8 - Resultados para aplicação tese dos compostos das subclasses A, B e C na reação de hidrossililação da cetimina **67**.



Entrada ^[a]	Catalisador	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	71a	64	12
2	71b	72	31
3	71c	56	12
4	71d	45	Rac.
5	71e	74	9
6	71f	74	37
7	71g	49	8
8	71h	71	14
9	72a	62	33
10	72b	66	13
11	72c	56	35
12	72d	76	27
13	72e	74	29
14	72f	64	11
15	72g	64	7
16	73a	42	12
17	73b	25	19
18	73c	40	18
19	73d	84	45
20	73e	76	20

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.33 mmol de **67**, 0.99 mmol de HSiCl₃ e 10 mol% de catalisador em 1 mL de CH₂Cl₂ durante 24h.

[b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral.

Como podemos verificar, de entre as várias estruturas testadas neste ensaio preliminar na hidrossililação assimétrica da cetimina **67**, o dipéptido **73d** derivado da cinchonidina foi o candidato que apresentou uma melhor performance enantioseletiva (45% e.e.) acompanhada de um elevado rendimento reacional de 84%. Os resultados obtidos neste ensaio foram de encontro às teses defendidas pelos autores previamente citados, uma vez que o composto que nos facultou o melhor resultado catalítico continha dois grupos carbonilos na sua estrutura. Convém notar que no catalisador **73d**, o segundo aminoácido incorporado foi a glicina, um aminoácido desprovido de quiralidade. Assim, os resultados obtidos dão-nos a indicação que a incorporação de um segundo aminoácido aquiral na estrutura destas moléculas é um factor benéfico para a capacidade

enantiosseletiva das mesmas na hidrossililação de cetiminas. Interessante também foi observar que o único candidato que não demonstrou enantiosseletividade na referida transformação catalítica foi a estrutura **71d**, aquela cujo resíduo aminoacídico comporta um centro quiral adicional na sua cadeia lateral com configuração absoluta (*R*) inversa à do C8 e C9 do esqueleto carbonado do alcalóides e do C_α do resíduo aminoacídico (*mismatched pair*⁴⁵). Esta quiralidade na cadeia lateral do aminoácido demonstrou ser uma desvantagem na atividade enantiosseletiva do catalisador, muito provavelmente por poder adquirir um diverso número de possíveis conformações em solução.

Este resultado de enantiosseletividade moderada mas motivador, permite-nos num futuro próximo não só tentar desenvolver estratégias de optimização dos parâmetros reacionais para a transformação catalítica em causa, como também desenhar ou alterar a estrutura do organocatalisador **73d** de forma a melhorar a sua performance na hidrossililação de cetiminas proquirais, o que nos abre perspectivas de uma possível e interessante versatilidade desta classe de compostos.

3.3. Conclusão

Para realização deste estudo, propusemo-nos a realizar a síntese de uma nova biblioteca de compostos derivados da combinação entre vários L-aminoácidos e a cinchonidina (à exceção prolinamida **71f**), para aplicação em reações aldólicas assimétricas.

Para a obtenção dos vários candidatos a organocatalisadores, utilizaram-se estratégias e métodos de síntese simples em condições suaves que nos permitiram alcançar com sucesso as vintes moléculas pretendidas compostas por L-aminoácidos e **CD**, com rendimentos gerais de moderados a elevados (43-87%) que envolveram entre cinco, seis e sete passos reacionais conforme a subclasse em causa. As estruturas foram aplicadas com sucesso em reações aldólicas cruzadas entre a acetona e uma gama de vários aldeídos, que nos permitiu obter enantiosseletivamente produtos aldol quirais com rendimentos moderados, em particular, o aminoácido híbrido derivado da cinchonidina **71e** que nos permitiu atingir excelentes enantiosseletividades do produto **52** (até 92% e.e.) ao reagir a uma temperatura de -40°C. Constatámos que a presença de uma cadeia lateral, não funcionalizada, volumosa e alifática aliada à presença de uma amina primária, ao invés de uma secundária, na estrutura do organocatalisador, são requisitos necessários para a obtenção do produto aldol com elevados excessos enantioméricos. Com estes resultados, cumprimos com êxito o objetivo traçado de desenhar um novo organocatalisador extremamente enantiosseletivo em reações aldólicas assimétricas, evitando ainda a utilização de condições reacionais menos suaves previamente utilizadas por outros grupos de investigação, como o uso de aditivos ácidos ou de solventes adicionais no processo. Os rendimentos moderados atingidos com este organocatalisador (24-42%) representam o ponto menos forte desta estrutura, no entanto, estratégias como a imobilização covalente do organocatalisador numa fase sólida para aplicação em catálise heterogénea pode ser

uma forma de contornar este resultado menos positivo, além da busca incessante por condições reacionais alternativas para melhoria do rendimento reacional.

Foi ainda testada a aplicação desta biblioteca de compostos nas vertentes assimétricas das reações de Biginelli, de Michael e na hidrossililação de cetiminas de forma a verificar a versatilidade desta classe de compostos. Verificámos que apenas se pode almejar uma nova potencial aplicação destes compostos na hidrossililação de cetiminas proquirais uma vez que a sua utilização nas reações de Biginelli e de Michael não sortiu os resultados desejáveis. A estrutura **73d** foi a que demonstrou maior potencial organocatalítico para a redução assimétrica da cetimina **67**, tendo-se obtido o produto desejado com 45% e.e. e 84% de rendimento reacional, comprovando-se assim as teses de vários autores que assentam na necessidade da presença de grupos funcionais que atuem como bases de Lewis para ativação de reagentes de silano como os grupos carbonilos e amina.

Com estes bons resultados, o pré-conceito geral sobre o domínio da L-prolina como principal α -aminoácido competente na área da organocatálise parece desvanecer-se já que podem ser igualmente alcançados bons resultados com outros aminoácidos ou derivados destes, o que nos proporciona a investigação e acoplamento a diferentes “estruturas privilegiadas”, como também a utilização de diferentes aminoácidos como aminoácidos não-naturais, D-aminoácidos e derivados dos mesmos. O intenso estudo efetuado para a elaboração deste capítulo permite-nos ambicionar um estudo mais pormenorizado deste tipo de estruturas de forma a melhorar as estruturas existentes, como também utilizar estratégias semelhantes para funcionalização de outros esqueletos carbonados quirais e aplicação em organocatálise assimétrica para que, num futuro próximo, se possa substituir definitivamente na indústria farmacêutica e química em geral os catalisadores metálicos pelos “mais verdes” e económicos organocatalisadores.

3.4. Referências Bibliográficas

- (1) Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 5759-5812.
- (2) Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481-2495.
- (3) Pedrosa, R.; Andres, J. M.; Manzano, R.; Rodriguez, P. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 5310-5319.
- (4) Meciarova, M.; Hubinska, K.; Toma, S.; Koch, B.; Berkessel, A. *Monatshefte Fur Chemie* **2007**, 138, 1181-1186.
- (5) Baudequin, C.; Chaturvedi, D.; Tsogoeva, S. B. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 2623-2629.
- (6) Bonsignore, M.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Orlandi, M.; Celentano, G. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, 9, 633-640.
- (7) Saha, S.; Moorthy, J. N. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, 76, 396-402.
- (8) Tang, G. K.; Gun, U.; Altenbach, H. J. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10230-10235.

- (9) Tang, G. T.; Hu, X. M.; Altenbach, H. J. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 7034-7037.
- (10) Tang, Z.; Cun, L. F.; Cui, X.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Gong, L. Z. *Organic Letters* **2006**, 8, 1263-1266.
- (11) He, L.; Tang, Z.; Cun, L. F.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Gong, L. Z. *Tetrahedron* **2006**, 62, 346-351.
- (12) Sundermeier, U.; Döbler, C.; Mehltretter, G. M.; Baumann, W.; Beller, M. *Chirality* **2003**, 15, 127-134.
- (13) Chen, J.; An, X.; Zhu, X.; Wang, X.; Xiao, W. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73, 6006-6009.
- (14) Zhao, J.; Chen, A. J.; Liu, Q. Z. *Chinese Journal of Chemistry* **2009**, 27, 930-936.
- (15) Huang, W.; Liu, Q.; Zheng, L.; Zhang, S. *Catalysis Letters* **2011**, 141, 191-197.
- (16) Brunner, H.; Bugler, J.; Nuber, B. *Tetrahedron-Asymmetry* **1995**, 6, 1699-1702.
- (17) He, W.; Liu, P.; Le Zhang, B.; Li Sun, X.; Zhang, S. Y. *Applied Organometallic Chemistry* **2006**, 20, 328-334.
- (18) He, W.; Zhang, B.; Liu, P.; Sun, X.; Zhang, S. *Chinese Journal of Catalysis* **2006**, 27, 527-531.
- (19) Cassani, C.; Martin-Rapun, R.; Arceo, E.; Bravo, F.; Melchiorre, P. *Nature Protocols* **2013**, 8, 325-344.
- (20) Onomura, O.; Kouchi, Y.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 3751-3754.
- (21) Chen, Z.; Zhang, A.; Zhang, L.; Zhang, J.; Lei, X. *Journal of Chemical Research* **2008**, 266-269.
- (22) Krattiger, P.; Kovasy, R.; Revell, J. D.; Ivan, S.; Wennemers, H. *Organic Letters* **2005**, 7, 1101-1103.
- (23) Revell, J. D.; Wennemers, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8420-8424.
- (24) Malkov, A.; Figlus, M.; Stoncius, S.; Kocovský, P. *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 1315-1325.
- (25) Malkov, A. V.; Figlus, M.; Cooke, G.; Caldwell, S. T.; Rabani, G.; Prestly, M. R.; Kocovský, P. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, 7, 1878-1883.
- (26) Malkov, A. V.; Stoncius, S.; MacDougall, K. N.; Mariani, A.; McGeoch, G. D.; Kocovský, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 264-284.
- (27) Pettit, G. R.; Gupta, S. K. *Journal of the Chemical Society (C) Organic* **1968**, 1208-1213.
- (28) Köhn, M.; Breinbauer, R. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43, 3106-3116.
- (29) Dubey, L. V.; Dubey, I. Y. *Ukrainica Bioorganica Acta* **2005**, 13-19.
- (30) Albericio, F. *Current Opinion in Chemical Biology* **2004**, 8, 211-221.
- (31) Joullié, M. M.; Lassen, K. M. *Arkivoc* **2010**, 189-250.
- (32) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, 471-479.

- (33) Valeur, E.; Bradley, M. *Chemical Society Reviews* **2009**, 38, 606-631.
- (34) Chaudhary, A.; Grgis, M.; Prashad, M.; Hu, B.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 5543-5546.
- (35) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. In *Protective Groups in Organic Synthesis*; 3rd ed.; John Wiley & Sons, Inc.: 2002, p 494-653.
- (36) Kovács, A.; Varga, Z. *Coordination Chemistry Reviews* **2006**, 250, 710-727.
- (37) Jencks, W. P.; Regenstein, J. In *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition*; CRC Press: 2010, p 595-635.
- (38) Ding, D. R.; Zhao, C. G. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 3802-3805.
- (39) Almási, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 299-365.
- (40) Dong, J.; Du, D. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, 10, 8125-8131.
- (41) Tsogoeva, S. B. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 1701-1716.
- (42) Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chemical Communications* **2005**, 4481-4483.
- (43) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 127, 119-125.
- (44) Malkov, A. V.; Vrankova, K.; Sigerson, R. C.; Stoncius, S.; Kocovský, P. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9481-9486.
- (45) Doyle, M. P.; Morgan, J. P.; Fettinger, J. C.; Zavalij, P. Y.; Colyer, J. T.; Timmons, D. J.; Carducci, M. D. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70, 5291-5301.

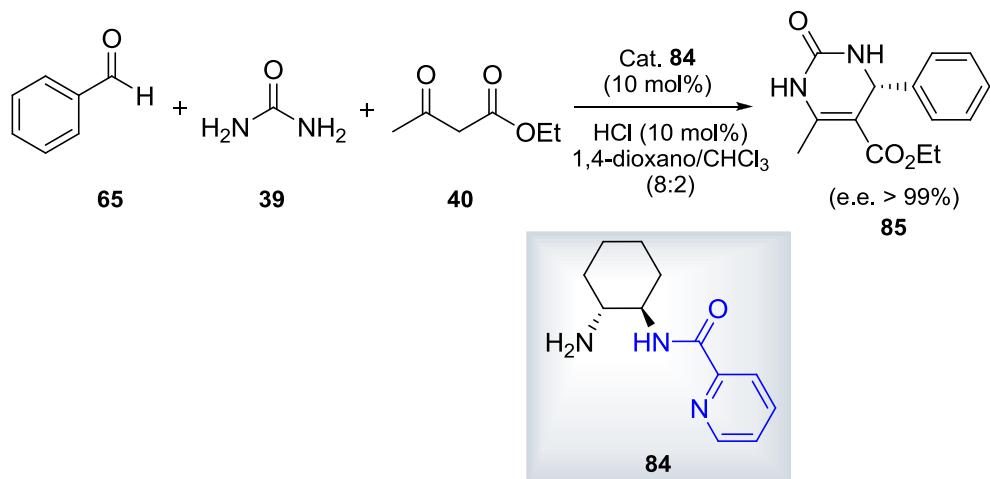
4 Síntese e Aplicação de Piridinacarboxamidas de Cinchonidina em Reações Catalíticas Assimétricas

A ciência não é uma ilusão, mas seria uma ilusão acreditar que poderemos encontrar outro lugar o que ela não nos pode dar.

Sigmund Freud

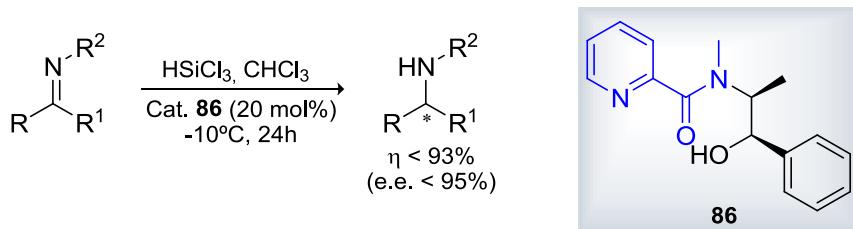
4.1. Introdução

As picolinamidas, amidas derivadas do ácido picolínico comercial, são estruturas que, até ao momento, têm sido incorporadas em vários esqueletos carbonados enquanto subunidades funcionais de alguns organocatalisadores e têm registado um sucesso acima da média no que se refere à organocatálise assimétrica. Exemplo disso são os organocatalisadores desenvolvidos e testados em várias reações até hoje. Um dos casos de sucesso é o trabalho desenvolvido por Wang e o seu grupo,¹ que em 2012 publicou uma reação de Biginelli assimétrica na qual aplicou um organocatalisador bifuncional (composto **84**) constituído por uma amina primária e uma subunidade de picolinamida e com o qual conseguiram obter os produtos desejados com bons rendimentos e excelentes enantioseletividades (Esquema 4.1).



Esquema 4.1- Reação Biginelli enantiosseletiva catalisada por um organocatalisador contendo uma subunidade de picolinamida publicada em 2012 por o grupo de Wang.¹

Outro exemplo de destaque é o trabalho realizado pelo grupo de Zhang,² que em 2007 publicou o desenvolvimento e aplicação de *N*-picolinoilaminoálcoois quirais em reações de redução de cetiminas com triclorosilano como agente redutor (Esquema 4.2).



Esquema 4.2 - Representação esquemática do trabalho de Zhang e respetiva equipa² na redução assimétrica de cetiminas.

Mais uma vez, e como se pode observar, foram obtidos excelentes resultados através da incorporação do ácido picolínico num composto quiral sob a forma de amida (picolinamida) desta feita

numa outra reação catalítica assimétrica. Contudo, muitos mais exemplos existem descritos na literatura como nas publicações de Benaglia,³⁻⁵ de Matsumura⁶ ou ainda no artigo de revisão de Jones.⁷

Inspirados por estes bons resultados, e após uma cuidada revisão bibliográfica termos verificado que até ao momento não havia sido publicado qualquer picolinamida derivada de alcalóides de *Cinchona*, resolvemos assim definir como objetivo de síntese a 9-picolinamida-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (Figura 4.1, composto **87**) para aplicação em catálise assimétrica, em particular na hidrossililação de cetiminas. Este composto, devido às suas características estruturais, permitiu-nos racionalizar a ativação conhecida do triclorosilano pela subunidade de picolinamida (a azul na Figura 4.1) e uma hipotética enantioseletividade na obtenção de aminas quirais, tendo em conta o arranjo espacial conferido à molécula final pelo alcalóide de *Cinchona*.

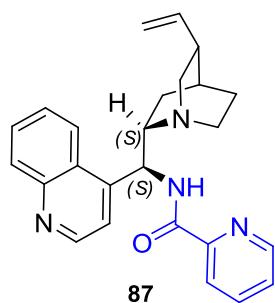
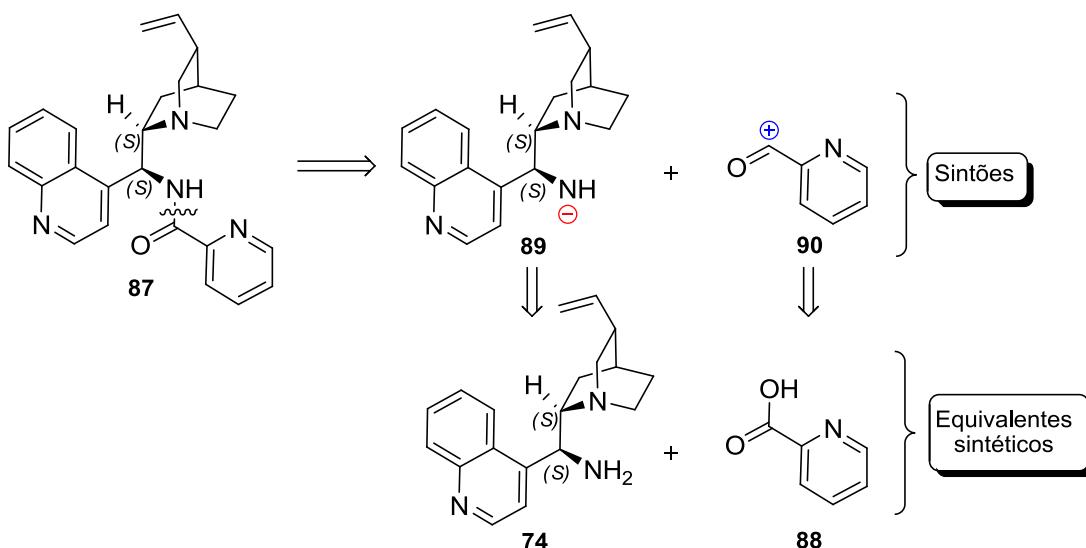


Figura 4.1 - Estrutura do composto alvo para síntese e candidato a organocatalisador, a 9-picolinamida-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina.

A presença do grupo amida, tal como nos derivados de cinchonidina do capítulo anterior, juntamente com o anel de piridina, permitem-nos prever algumas interações importantes entre catalisador e substratos que possivelmente poderão induzir quiralidade nos produtos da reação teste. Falamos da possibilidade de ocorrerem interações por pontes-H (devido à presença do N-H), na ativação do triclorosilano por bases de Lewis (o oxigénio do carbonilo ou os nitrogénios da piridina e da quinuclidina), interações π-π quer com a quinolina quer com a piridina ou ainda o impedimento estereoquímico criado pela “cavidade quiral” que estas estruturas apresentam.

Uma análise retrossintética do composto alvo **87** (Esquema 4.3), permitiu-nos desenhar uma estratégia de síntese relativamente simples através da reação da 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina **74** e o ácido picolínico comercial **88**.



Esquema 4.3 - Análise retrosintética da 9-picolinamida-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina e respetivos equivalentes sintéticos.

Depois da atribuição dos respetivos equivalentes sintéticos **74** e **88** dos sintões **89** e **90** (fragmentos moleculares) obtidos na análise retrosintética, foi-nos permitido avançar para a síntese do composto **87** para posterior avaliação do seu potencial organocatalítico assimétrico na reação supracitada. Foram ainda sintetizados alguns análogos e derivados do composto **87** (Figura 4.2).

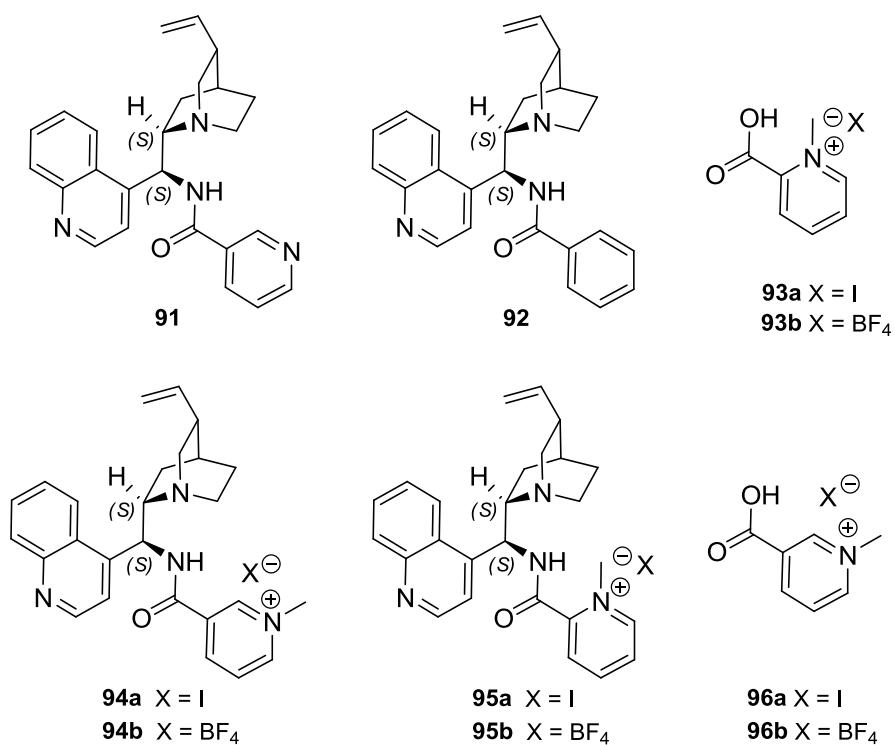


Figura 4.2 - Representação esquemática das estruturas dos análogos e derivados do composto **87** sintetizados neste trabalho.

A elaboração desta pequena biblioteca de compostos teve como finalidade o estudo de algumas características estruturais (posição do nitrogénio da piridinacarboxamida, ausência desse nitrogénio e a metilação do mesmo) e a atribuição de hipotéticas relações entre estas características dos candidatos a organocatalisadores e os correspondentes resultados obtidos. A síntese desta nova picolinamida abre assim uma janela de oportunidades no que à aplicação deste composto diz respeito.

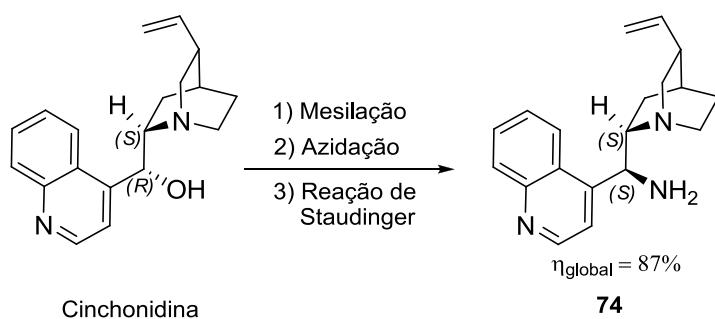
4.2. Resultados e discussão

Tal como nas secções anteriores, os resultados obtidos assim como a devida discussão dos mesmos foram divididos em dois pontos diferentes (na síntese dos catalisadores e na sua aplicação em catálise assimétrica).

4.2.1. Síntese de candidatos a organocatalisadores

Tendo como base a análise retrosintética do produto alvo desenhada (Esquema 4.3), verificamos que esta nos facilita a oportunidade de síntese de uma grande variedade de moléculas candidatas a organocatalisadores com diferentes propriedades quer electrónicas, quer estereoquímicas. É importante referir que, toda e qualquer via de síntese que nos disponibilize esta versatilidade ao nível da modificação estrutural de um certo composto com determinadas propriedades catalíticas ou biológicas, apresenta uma vantagem essencial no ajuste, ou se quisermos, na adaptação de organocatalisadores a processos catalíticos mais eficientes e seletivos, ou até à potenciação de um determinado efeito biológico de estruturas biologicamente ativas.

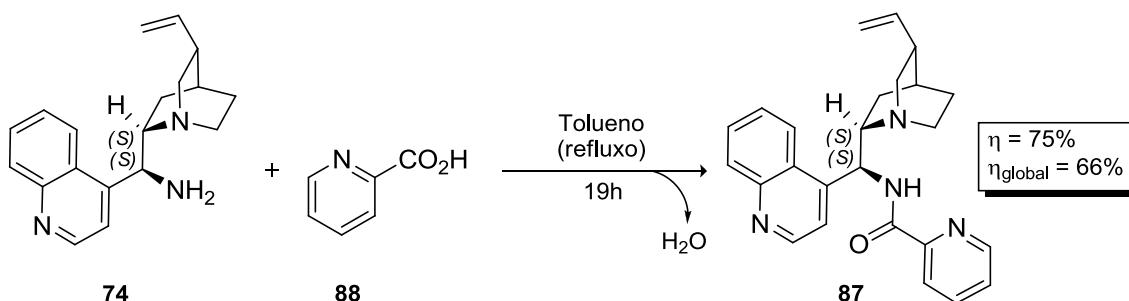
Começámos pela síntese do composto **74**, a 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (Esquema 4.4), à imagem das sínteses descritas no capítulo 3 desta tese para a obtenção dos organocatalisadores híbridos de aminoácidos, onde se encontra discutida a síntese deste precursor de forma mais detalhada.



Esquema 4.4 - Representação geral da síntese da 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina **74**.

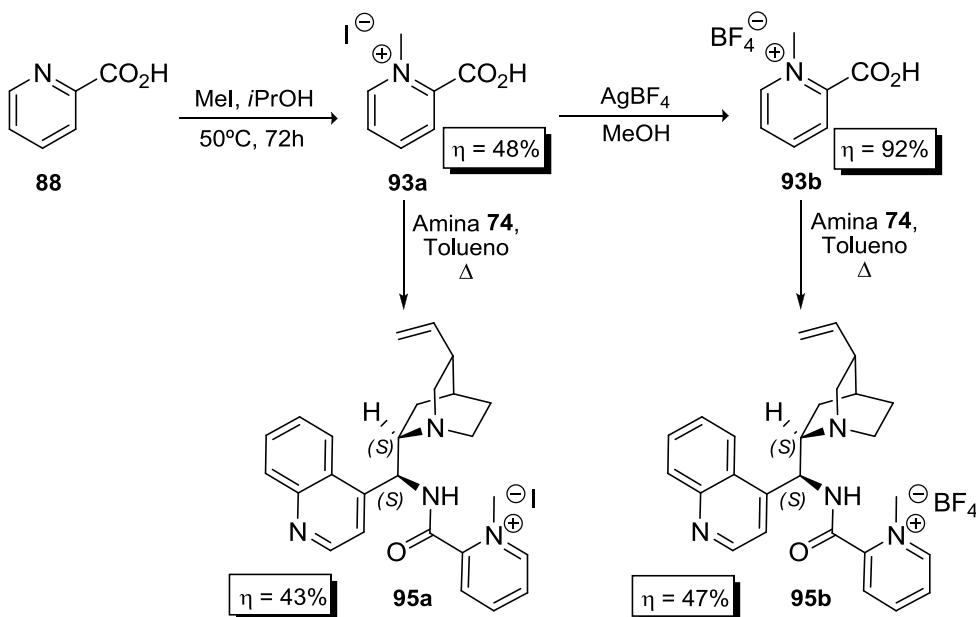
Após a obtenção bem-sucedida do composto **74**, com um rendimento global de 87%, partimos para a síntese da molécula alvo e dos seus derivados e análogos. O próximo passo reacional trata-se da formação de uma ligação amida (também denominada ligação peptídica), transformação para a qual a literatura nos oferece um leque bastante colorido e diversificado de métodos químicos para a sua obtenção. Dos mais simples métodos de condensação direta entre um carboxilo e uma amina a temperaturas elevadas⁸ (com a respetiva eliminação de uma molécula da água por cada ligação amida formada), à condensação catalítica com ácidos de Lewis^{8,9} ou através de reações de acoplamento após ativação do carboxilo,¹⁰⁻¹³ a escolha de qualquer um dos métodos é sempre suscetível de crítica, tendo em conta os produtos secundários da reação, as condições reacionais das mesmas, entre outros aspectos.

No que respeita ao composto **87**, foi pensada e realizada a sua síntese através da condensação direta da amina **74** e do ácido picolínico **88** em tolueno e sob refluxo, utilizando um aparelho de Dean-Stark para remoção da água libertada no meio reacional no decorrer da reação⁸ (Esquema 4.5). Após 19 horas de reação, purificou-se o produto através de cromatografia líquida em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de solventes composta por AcOEt/MeOH (4:1). Obteve-se assim o composto **87** sob a forma de um sólido branco em forma de espuma com um rendimento reacional de 75% e um rendimento global de 66%.



Esquema 4.5 - Representação esquemática da síntese do composto alvo **87** através de uma condensação direta.

Com base neste esqueleto carbonado, e tendo em vista a obtenção de uma pequena família destes compostos estruturalmente semelhantes com pequenas alterações na molécula, decidimos sintetizar dois sais de *N*-metilpiridínio desta estrutura através da metilação do ácido picolínico comercial e consequente condensação com a amina **74** (Esquema 4.6). As razões por detrás da síntese destes derivados consistiram no facto de possuirmos assim dois candidatos a organocatalisadores que, além de possuírem uma estrutura electrónica diferente e de poderem interagir com os substratos reacionais de uma outra forma (interações eletroestáticas) possam, devido ao metilo presente, conferir algum impedimento estereoquímico durante o estado de transição da reação catalítica e fornecer uma orientação favorável dos substratos, possibilitando assim o estudo do efeito dessa modificação estrutural, quer no rendimento das reações, quer nas enantioseletividades registadas. Importante também é a fácil recuperação que estes sais de amónio nos permitem realizar devido à sua elevada polaridade e afinidade para a água.



Esquema 4.6 - Vias sintéticas utilizadas para a obtenção dos compostos 93a, 93b, 95a e 95b.

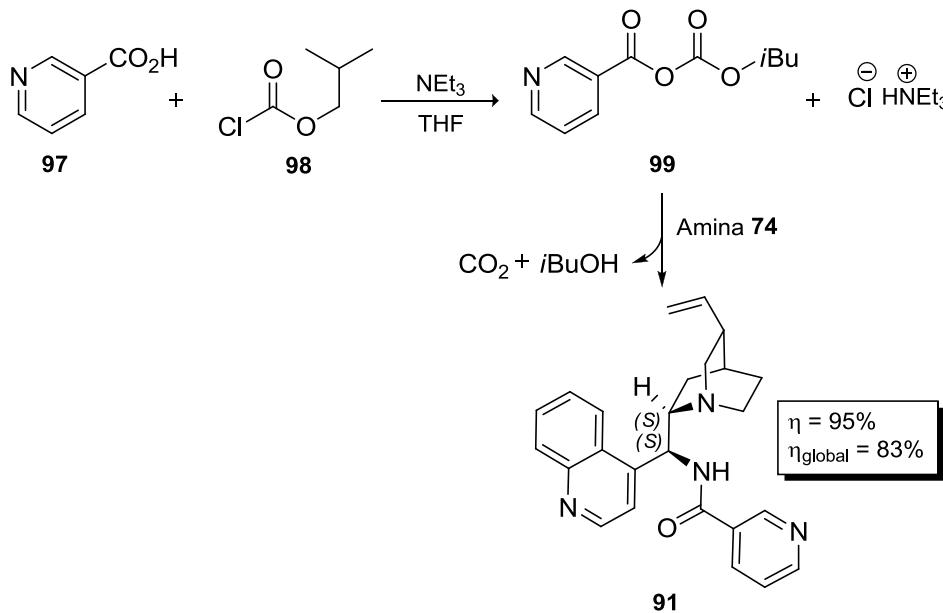
Face à simplicidade operacional na alteração do contra-anião presente na estrutura e no efeito que este pode ter em processos catalíticos, optámos também por estudar o efeito de dois diferentes contra-aniones na estrutura dos sais de amónio.

Primeiramente foi sintetizado o composto 93a. Através de uma reação de S_N2 (substituição nucleófila bimolecular) entre o ácido picolínico comercial e iodometano em *i*PrOH, conseguimos obter o composto desejado sob a forma de um sólido amarelo amorfo e com um rendimento de 48%, após lavagem a frio com o mesmo solvente, baseado no procedimento de Liebscher.¹⁴ Com o sal de amónio 93a sintetizado e com base numa reação semelhante realizada por Liebscher¹⁴ na metilação de triazóis, uma simples troca iônica com tetrafluoroborato de prata em metanol permitiu-nos obter o sal de amónio 93b com conversão total do substrato. A formação de AgI sob a forma de um precipitado ligeiramente amarelo durante a adição de AgBF₄ (dissolvido em metanol), serviu de indicador na monotorização da formação do composto 93b. Ao cessar a formação de precipitado, parou-se a adição de AgBF₄ e filtrou-se o sólido para remoção de AgI, que nos forneceu o composto desejado sob a forma de um sólido branco “sujo” com rendimento de 92% após remoção do solvente a vácuo.

No passo final para a obtenção dos compostos 95a e 95b (Esquema 4.6), efetuou-se uma condensação direta com a amina 74 à semelhança do realizado para a síntese da picolinamida 87, com os respetivos rendimentos de 43% e 47% e rendimentos globais de 18% para ambas as estruturas. Para uma caracterização mais completa e fiável destes compostos, e uma vez que a espectrometria de massa realizada para estes compostos era dúbia, resolvemos repetir o mesmo processo com iodometano marcado com ¹³C para uma visualização clara do metilo no espectro de ¹³C-RMN, o que se confirmou a 49-55 ppm.

Sintetizados os derivados da 9-picolinamida-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina sob a forma de sais de *N*-metilpiridínio, resolvemos sintetizar outras piridinacboxamidas sendo que desta vez optámos por utilizar ácido nicotínico como fonte de piridina. A diferença destes candidatos a organocatalisadores em relação às picolinamidas anteriormente descritas reside na posição do carbonilo que, nestes compostos, se encontra na posição-3 da piridina. A síntese destes novos derivados abre a possibilidade de um outro estudo aquando o uso das picolinamidas em reações assimétricas. É-nos deste modo permitida a comparação de resultados, quer de rendimentos e/ou de enantiosseletividades, em função da posição do nitrogénio da piridina de forma a compreendermos a importância da posição de um simples átomo na capacidade catalítica e enantiosseletiva de compostos candidatos a catalisadores orgânicos.

O primeiro composto a ser sintetizado foi a estrutura **91**, a 9-nicotinamida-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina. Na tentativa de redução do tempo reacional e no aumento do rendimento verificados na síntese da picolinamida **87**, experimentou-se não uma condensação direta da amina **74** com o ácido nicotínico **97** mas antes uma reação de acoplamento através do método dos anidridos mistos utilizando um método descrito na literatura¹⁵ (Esquema 4.7), tal como havia sido realizado para a síntese dos organocatalisadores híbridos de aminoácidos no capítulo 3.

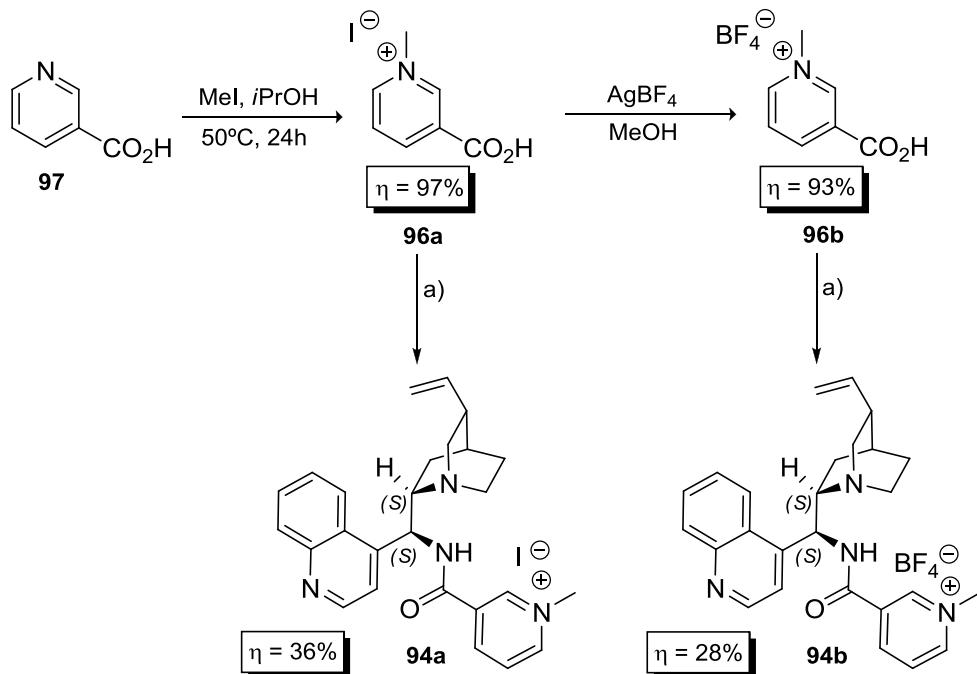


Esquema 4.7 - Via sintética utilizada para a síntese da nicotinamida **91**.

Tal como explicado detalhadamente no capítulo anterior, este método para a síntese de amidas comporta mais passos que a condensação direta dos dois reagentes (mais precisamente dois passos reacionais) e leva à formação de outros produtos secundários, no entanto são usadas condições reacionais mais suaves e tempos de reação mais reduzidos. O primeiro passo reacional centra-se na formação de um intermediário reativo **99**, um anidrido misto, obtido por ativação do ácido carboxílico **97** com cloroformato de isobutilo através de uma substituição acílica nucleófila (SAN). No segundo

passo, novamente através de uma SAN, ocorre a condensação da amina **74** com o anidrido misto previamente formado, com libertação de dióxido de carbono (indicador do decorrer da reação) e de isobutanol, resultando assim na obtenção da nicotinamida desejada, sob a forma de um sólido branco “sujo” com um rendimento de 95% e rendimento global de 83%. Embora este método comporte mais passos reacionais que a condensação direta, as mais-valias que lhe estão associadas, neste caso, referem-se ao melhor rendimento obtido (comparado com a síntese da picolinamida **87**) e à redução do tempo reacional para apenas quatro horas que são razões mais que suficientes para que doravante seja utilizada esta abordagem sintética.

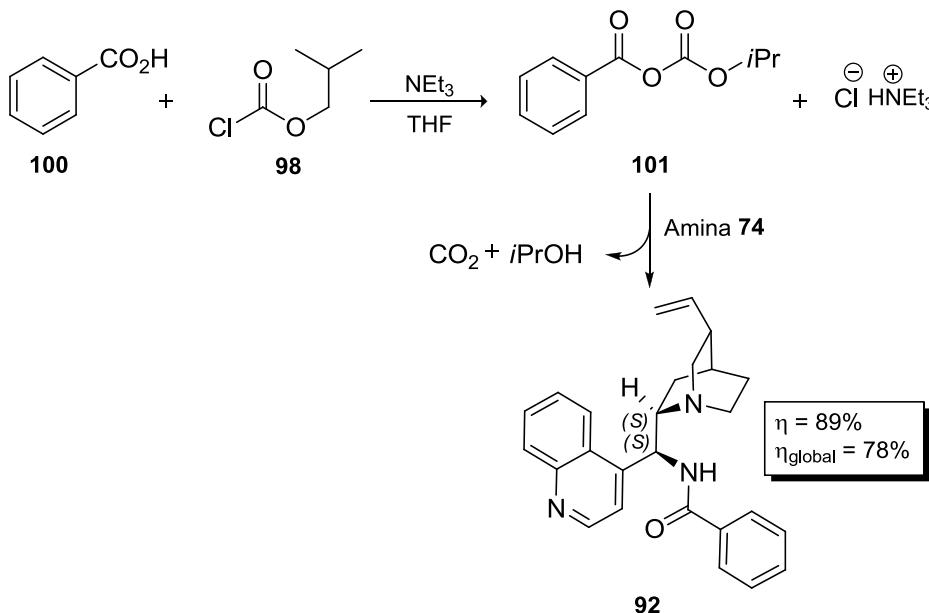
Seguindo a mesma estratégia usada para a metilação do ácido picolínico, aplicámos o mesmo procedimento¹⁴ na metilação do ácido nicotínico e no qual pudemos constatar algumas diferenças nos resultados obtidos, quer no tempo reacional, quer no rendimento obtido. Para o ácido nicotínico em particular, foram necessárias apenas 24 horas para uma metilação total do substrato resultando na obtenção do produto desejado sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 97% (Esquema 4.8). Esta acentuada diferença na reatividade do nitrogénio das estruturas do ácido picolínico e nicotínico deve-se essencialmente à posição do carboxilo no anel. Este influencia diretamente a reatividade do nitrogénio uma vez que se trata de um substituinte eletroaceitador e portanto, um desativador do anel, que se estabiliza retirando densidade electrónica do anel por efeito indutivo, diminuindo assim a disponibilidade electrónica do anel. Desta forma, quando na presença de um substituinte desativador do anel, este é responsável por ativar as posições *meta* da piridina e desativar as restantes posições da estrutura (*ortho* e *para*), resultando, neste caso, em *N*-metilações bem-sucedidas no ácido nicotínico devido à posição *meta* do nitrogénio, e não tão bem-sucedidas no ácido picolínico tendo em conta a posição *ortho* do nitrogénio da piridina.



Esquema 4.8 - Vias sintéticas utilizadas para a obtenção dos compostos **96a**, **96b**, **94a** e **94b**. Condições reacionais: a) (i) NEt_3 , cloroformato de isobutilo, THF; (ii) amina **74**.

De seguida, voltou-se a utilizar o método dos anidridos mistos¹⁵ na síntese das nicotinamidas metiladas **94a** e **94b** (Esquema 4.8), tendo em linha de conta os bons resultados obtidos na síntese da nicotinamida **91**. Podemos facilmente verificar a queda de rendimento registada na síntese destes sais de amónio das nicotinamidas **94a** e **94b** quando comparados com os 95% da nicotinamida **91**, embora os rendimentos globais destas nicotinamidas sejam de 31% e 22% respetivamente (valores superiores às picolinamidas **95a** e **95b**). Uma razão plausível para estes resultados estará relacionada com a natureza do ácido nicotínico aquando dos acoplamentos que, no caso dos nicotinatos metilados, apresentam obviamente uma solubilidade muito menor em solventes orgânicos devido ao facto de se tratar de sais de amónio quaternários. Esta menor solubilidade irá certamente reduzir a concentração destes substratos no meio reacional e consequentemente o número de colisões eficazes destas moléculas com os restantes reagentes, resultando assim num menor rendimento reacional. Fechada a síntese destas nicotinamidas derivadas da cinchonidina, ficaram criadas as condições para se testar e compreender o efeito da posição do nitrogénio nas piridinas destas moléculas.

Por último, resolveu-se conhecer e compreender a importância da presença do nitrogénio na piridina. Para tal, decidiu-se sintetizar um análogo dos compostos **87** e **91** no qual o nitrogénio da piridina se encontra substituído por um carbono ou, se quisermos por outras palavras, o último candidato a organocatalisador, a benzamida **92**, terá na sua estrutura um fenilo ao invés de uma piridina (Esquema 4.9).



Esquema 4.9 - Via sintética utilizada para a síntese do composto **92**.

Este composto **92** já fora sintetizado e devidamente caracterizado por Henri Brunner^{16,17} em 2000, o qual utilizou duas diferentes estratégias de síntese para sua obtenção, nomeadamente a condensação entre a amina e o cloreto de benzoílo e o outro método através da condensação da amina com o éster do ácido benzóico na presença de trimetilalumínio. É conhecida a aplicação desta

benzamida na descarboxilação enantioseletiva de derivados de naproxeno,¹⁶ no entanto, nenhuma outra aplicação desta benzamida em catálise assimétrica é conhecida até ao momento.

Neste trabalho, o composto **92** foi sintetizado utilizando novamente o método dos anidridos mistos¹⁵ com o qual se obteve, após purificação numa coluna cromatográfica, o produto desejado sob a forma de um sólido branco de aspeto esponjoso, com um rendimento de 89% e com rendimento global de 78%. A síntese deste derivado 9-benzamida-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina, permite-nos avaliar a importância da presença do anel de piridina na capacidade catalítica destas estruturas, uma vez que a única diferença das estruturas **87** e **91** para com a **92** é a presença de um átomo de nitrogénio. Na tabela 4.1 encontram-se resumidos os resultados de síntese obtidos neste capítulo.

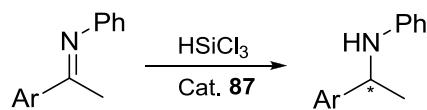
Tabela 4.1 - Resumo dos rendimentos reacionais e globais (desde a **CD** comercial) obtidos para os vários candidatos a organocatalisadores, assim como o método de síntese utilizado.

Entrada	Estrutura	η (%)	Método	η_{global} (%)
1	87	75	Condensação Direta	66
2	91	95	Anidridos Mistos	83
3	92	89	Anidridos Mistos	78
4	94a	36	Anidridos Mistos	31
5	94b	28	Anidridos Mistos	22
6	95a	43	Condensação Direta	18
7	95b	47	Condensação Direta	18

Sintetizada a biblioteca de compostos planeada, demos início ao estudo da avaliação da atividade catalítica destes candidatos a organocatalisadores através de diversas alterações reacionais, tais como a variação de catalisador, de substratos (cetiminas), de solventes, de temperatura, de conteúdo em catalisador e ainda variações dos tempos reacionais, tendo como finalidade a optimização das condições reacionais para esta biblioteca de compostos.

4.2.2. Aplicação em hidrossililações assimétricas de cetiminas

Num primeiro momento, e baseados na literatura existente sobre este tipo de reações, pensámos em como aplicar e como prever uma hipotética enantioseletividade em reduções de cetiminas proquirais com triclorosilano (Esquema 4.10).



Esquema 4.10 - Representação genérica da reação em estudo.

Em função dos modelos propostos existentes na literatura^{3,4,6,7,18-20} para um estado de transição que confira enantioseletividade à obtenção de aminas quirais através de hidrossililações, foram pensadas possíveis interações entre a picolinamida **87** e os restantes reagentes num hipotético estado de transição, tendo como base os modelos até aqui conhecidos (Figura 4.3). Num primeiro instante, é expectável a ativação do HSiCl_3 através da coordenação de duas das três bases de Lewis existentes na picolinamida e o silano, na qual resultará a libertação de hidretos no meio reacional. Simultaneamente, uma molécula da cetimina proquiral poderá interagir com este intermediário, quer através de interações $\pi-\pi$ entre os seus fenilos e os sistemas aromáticos da picolinamida, quer por meio de pontes de hidrogénio entre o nitrogénio da cetimina e hidrogénio acídico da picolinamida. Desta forma, é provável uma exposição acentuada da face-Si da cetimina para o “interior” deste intermediário que possibilita um ataque enantioseletivo do hidreto libertado.

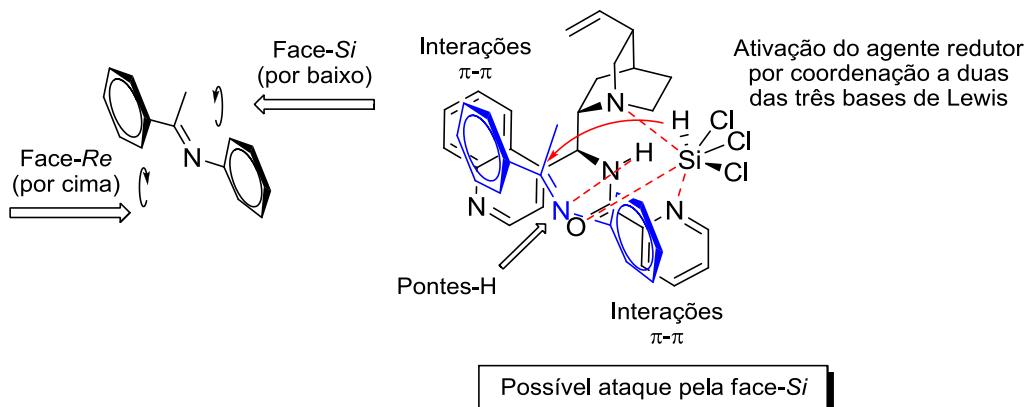
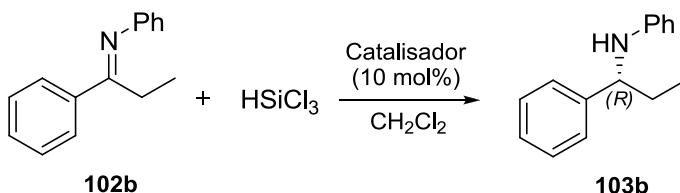


Figura 4.3 - Figura ilustrativa de um hipotético estado de transição que envolva a picolinamida **87**, uma cetimina proquiral e HSiCl_3 .

Com base nesta proposta mecanística, propusemo-nos a realizar um *screening* dos diferentes candidatos a organocatalisadores na redução enantioseletiva da cetimina **102b** com triclorosilano, na presença de 10 mol% de catalisador, em diclorometano. Com a elaboração deste ensaio pudemos compreender algumas vantagens estruturais que o candidato a organocatalisador deverá possuir para que tenha um poder catalítico enantioseletivo desejável nesta transformação química. Como referido anteriormente, fizemos variações na posição do nitrogénio na piridina, testámos a sua ausência no anel aromático e ainda os seus derivados *N*-metilpiridínio (Tabela 4.2).

Tabela 4.2 - Resultados obtidos no teste de candidatos a organocatalisadores na redução enantiosseletiva da cetimina **102b**.

Entrada ^[a]	Catalisador	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	87	77	81
2	91	89	Rac.
3	92	87	Rac.
4	94a	71	Rac.
5	94b	77	Rac.
6	95a	95	75
7	95b	86	84

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.33 mmol de **102b**, 0.99 mmol de HSiCl₃ e 10 mol% de catalisador em 1 mL de CH₂Cl₂ durante 18h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quirala.

Após a interpretação dos resultados obtidos para os diferentes candidatos a organocatalisadores, facilmente depreendemos uma estreita e importante relação entre a estrutura destas moléculas e os respetivos resultados, nomeadamente no que diz respeito à natureza do anel aromático de seis elementos. Numa primeira abordagem, verificamos que todos estes compostos demonstraram ser organocatalisadores efetivos na redução de cetiminas com HSiCl₃, contudo, apenas três destes candidatos apresentaram propriedades enantiosseletivas na obtenção de aminas quirais, as estruturas **87**, **95a** e **95b**. Embora estas três estruturas sejam distintas, todas elas têm em comum os mesmos precursores sintéticos, o ácido picolínico e a 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina, o que nos fornece algumas indicações sobre o efeito que pequenas modificações na estrutura destes compostos podem ter na enantiosseletividade da reação em estudo. Podemos assim desde já afirmar, com base nos resultados obtidos neste ensaio, que a presença da piridinacarboxamida nestes alcalóides de *Cinchona* é fundamental para a obtenção enantiosseletiva de aminas quirais, uma vez que a utilização do composto **92** nesta reação nos forneceu a amina **103b** na sua forma racémica, ao contrário das estruturas **87**, **95a** e **95b**. A ausência deste átomo de nitrogénio no anel aromático destas estruturas significa, muito provavelmente, a perda de uma possível coordenação do organocatalisador ao silano do HSiCl₃ que, ao que tudo indica, é essencial para o estabelecimento de um estado de transição que assuma um arranjo espacial favorável a um ataque nucleófilo diferenciado às duas faces da cetimina proquiral.

A discrepancia dos resultados no que respeita à enantiosseletividade é notória, não só para a presença/ausência do átomo de nitrogénio, como também para a posição que este ocupa no anel. A diferença de 75-84 unidades percentuais na enantiosseletividade da reação, ou se quisermos, a fronteira entre bons excessos enantioméricos e a total ausência deles é, de facto, bastante ténue. Ao

compararmos os resultados de enantiosseletividade obtidos para os catalisadores nos quais se fez variar apenas posição do nitrogénio no anel de piridina, verificamos que a discrepância é imensa. Para as três estruturas de nicotinamidas **91**, **94a** e **94b** (derivados do ácidos nicotínico), as quais comportam o nitrogénio na posição-3, pudemos verificar que estas não têm a capacidade de mediar esta transformação catalítica de forma enantiosseletiva, ao passo que as picolinamidas **87**, **95a** e **95b** permitem-nos obter o produto desejado com bons rendimentos e enantiosseletividades elevadas (valores de e.e. na gama de 75-84%). A interpretação destes resultados não se afigura uma tarefa simples, contudo uma das possíveis razões por detrás desta disparidade nas enantiosseletividades poderá ter a ver com a distância entre o carbonilo da amida e o nitrogénio da piridina, o que afetará a coordenação destas subunidades ao HSiCl_3 . Uma ativação do HSiCl_3 a maior distância do centro quiral do organocatalisador, poderá ser suficiente para que o hidreto resultante que é libertado nesta ativação não seja exposto ou direcionado convenientemente para uma das faces da cetimina e ataque indiscriminadamente o substrato, resultado assim na obtenção do produto racémico. Outra razão plausível para estes resultados pode passar por uma ativação preferencial do triclorosilano pelo nitrogénio da quinuclidina em detrimento da maior distância do nitrogénio da piridina. Desta forma, a orientação desta coordenação poderá não ser rígida e próxima o suficiente de uma das faces da cetimina proquiral para que o ataque do hidreto libertado seja enantiosseletivo.

No que respeita à subclasse das picolinamidas verificou-se que melhores rendimentos foram obtidos com os derivados metilados **95a** e **95b** (95 e 83% respetivamente) sendo que as enantiosseletividades registadas foram semelhantes. Curiosamente, o organocatalisador **95a** foi dos três o que forneceu melhor rendimento (95%) e no entanto enantiosseletividades mais baixas (e.e. de 75%). Relativamente às enantiosseletividades, o organocatalisador **95b** foi o que apresentou um excesso enantiomérico ligeiramente superior aos restantes (e.e. de 84%) com um rendimento elevado de 83%.

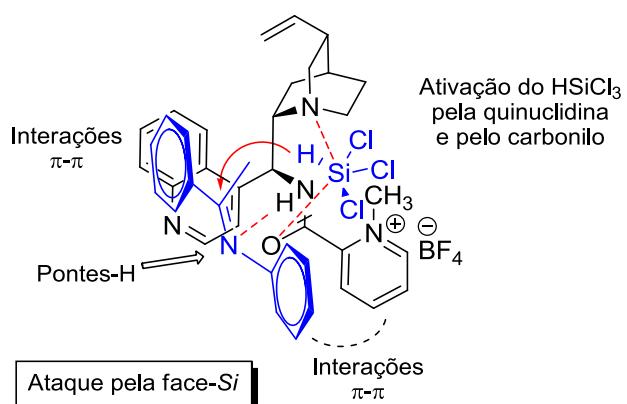


Figura 4.4 - Representação de um hipotético estado de transição que envolve a estrutura **95b**, uma cetimina proquiral e HSiCl_3 .

Percebe-se portanto que os compostos que possuem na sua estrutura uma picolinamida *N*-metilada registam melhores rendimentos e, no caso do composto **95b**, melhores excessos enantioméricos. A pequena diferença verificada na enantiosseletividade pode dever-se a um ligeiro impedimento

estereoquímico gerado pelo grupo metilo que, de certa forma, poderá “reforçar” a orientação adequada quer do substrato, quer do silano ativado durante o estado de transição enantiosseletivo proposto (Figura 4.4). No entanto, num futuro próximo serão necessários estudos teóricos (por exemplo por cálculos de DFT) para que possamos ter uma perspetiva e conhecimento mais completo e fundamentado sobre o mecanismo reacional associado ao processo catalítico com estas estruturas. Outro fator alvo de análise foi o efeito do contra-anião presente nas estruturas **95a** e **95b** nos rendimentos e enantiosseletividades da reação em estudo. Verificou-se que o uso de iodeto como contra-anião nestes compostos é adequado para a obtenção do composto alvo quando são desejados maiores rendimentos reacionais. Todavia, e muito provavelmente devido às grandes dimensões deste anião, ao impedimento que este pode gerar durante o “reconhecimento” do substrato pelo “centro ativo” destes catalisadores e à menor solubilidade apresentada em solventes orgânicos, as enantiosseletividades registadas para o catalisador **95a** (e.e. de 75%) foram mais reduzidas quando comparadas com as obtidas com o catalisador **95b** (e.e. de 84%), cujo contra-anião é o tetrafluoroborato. Este contra-anião, geralmente utilizado em moléculas orgânicas carregadas como anião de eleição na síntese de líquidos iónicos, confere aos sais uma maior solubilidade em solventes orgânicos e possui um carácter nucleófilo reduzido,²¹ fatores estes que, em conjunto, podem estar na origem dos melhores resultados de enantiosseletividade. Assim, e de acordo com os resultados obtidos, observámos que o composto **95b** foi a estrutura que demonstrou uma melhor performance enantiosseletiva pelo que se prosseguiu o seu estudo nestas reações para uma gama de diferentes substratos (Figura 4.5).

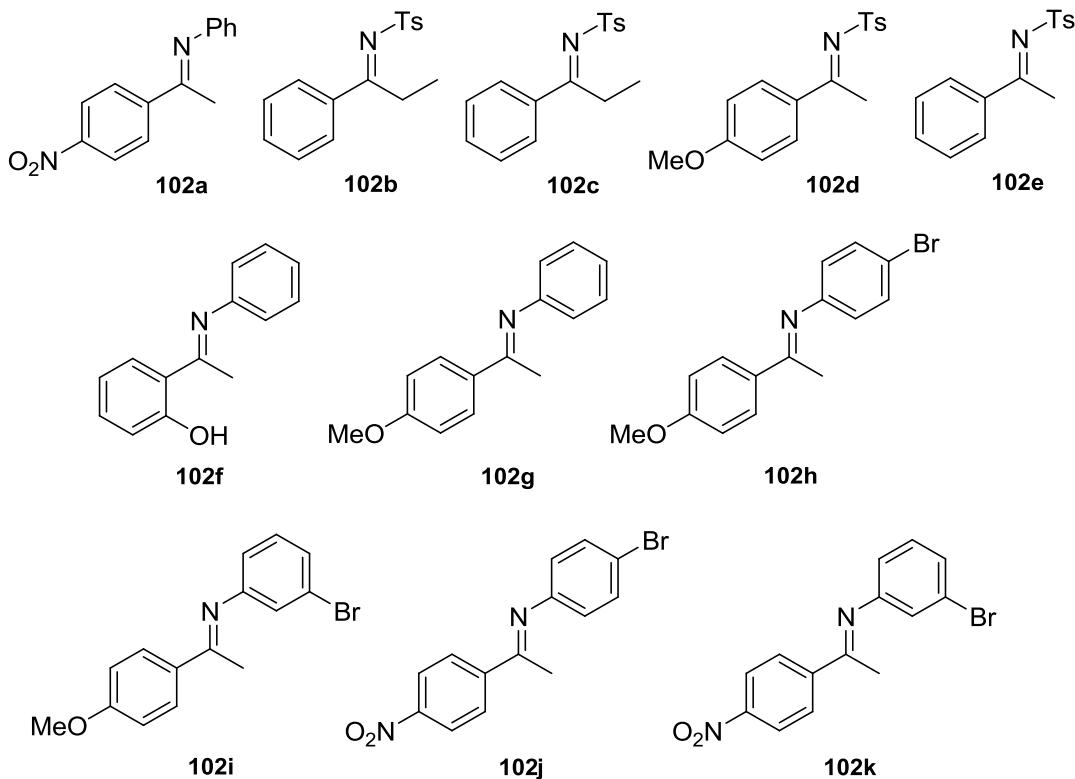
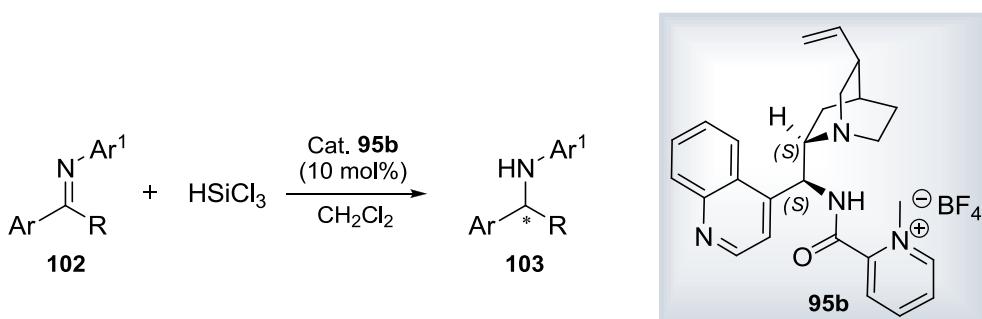


Figura 4.5 - Estruturas das cetiminas utilizadas como substratos neste estudo.

A utilização de diferentes substratos para realização deste ensaio na presença do organocatalisador **95b**, teve como objetivo uma melhor compreensão da reação em estudo no que respeita à natureza dos substituintes em torno da cetimina de forma a encontrarmos o substrato ideal para o catalisador em análise. Foram estudados diferentes substituintes nos anéis aromáticos destas estruturas, nomeadamente substituintes ativadores/desativadores do anel por efeito indutivo e/ou mesómero, assim como a posição que estes ocupam no respetivo anel. Foi ainda testado o melhor substituinte alifático no carbono trigonal da cetimina (metilo e etilo).

Nesse sentido, realizaram-se reações catalíticas com os substratos **102** na presença de triclorosilano e 10 mol% do organocatalisador **95b** à temperatura ambiente (Tabela 4.3).

Tabela 4.3 - Resultados obtidos na variação dos substituintes das cetiminas proquirais em reações de redução com HSiCl_3 , utilizando como organocatalisador a estrutura **95b**.



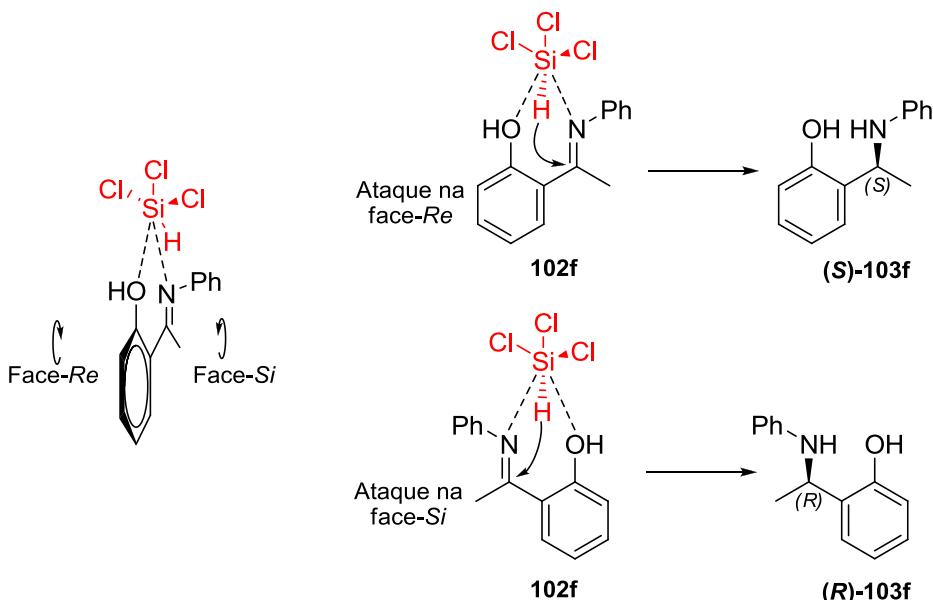
Entrada ^[a]	Cetimina	Ar	Ar ¹	R	Produto	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	102a	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	Metil	103a	68	80 (R)
2	102b	Ph	Ph	Etil	103b	86	84 (R)
3	102c	Ph	Tosil	Etil	103c	73	73 (R)
4	102d	4-MeO-C ₆ H ₄	Tosil	Metil	103d	30	55 (S)
5	102e	Ph	Tosil	Metil	103e	11	50 (R)
6	102f	2-OH-C ₆ H ₄	Ph	Metil	103f	38	10 ^[d]
7	102g	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	Metil	103g	58	84 (S)
8	102h	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	Metil	103h	10	69 ^[d]
9	102i	4-MeO-C ₆ H ₄	3-Br-C ₆ H ₄	Metil	103i	20	69 ^[d]
10	102j	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	Metil	103j	9	58 ^[d]
11	102k	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	3-Br-C ₆ H ₄	Metil	103k	75	76 ^[d]

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.33 mmol de cetimina, 0.99 mmol de HSiCl_3 e 10 mol% de catalisador em 1 mL de CH_2Cl_2 durante 18h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral. [d] Sem referência da literatura relativamente à estereoquímica do produto nas condições de separação enantiomérica utilizadas.

A utilização destes substratos permitiu-nos observar que a presença de um grupo tosilo (**102c-e**) ao invés de um fenilo em Ar¹ leva a uma redução quer no rendimento quer na enantioseletividade das correspondentes aminas. Uma justificação poderá ser uma hipotética ativação do reagente de silano pelos oxigénios presentes na estrutura do tosilo, uma vez que se trata de uma sulfona. Esta possível

ativação do reagente redutor pela sulfona do próprio substrato poderá ser razão suficiente para se verificar a diminuição do excesso enantiomérico do produto final.

Já outra característica importante parece ser o substituinte R. Embora não tenha sido estudado um grande número de cetiminas que possuíssem um etilo em R, a verdade é que quer seja a nível de rendimentos ou enantiosseletividades, os resultados mostram que este substituinte leva a valores mais elevados quando comparado com o metilo. Exemplo disso são as cetiminas **102c** e **102e** que apresentam diferenças na ordem dos 60% relativamente ao rendimento e de 20% no que respeita à enantiosseletividade. Um maior impedimento estereoquímico do substrato **102c** poderá estar na origem deste aumento de enantiosseletividade registada. Já a variação do Ar mostrou-nos que o fenilo é o melhor substituinte testado (excepto quando Ar¹=Tosil), e nem mesmo a presença de outros grupos no anel melhora os resultados obtidos para a cetimina **102b**, até pelo contrário. Ao testarmos a hidrossililação da cetimina **102f**, foi-nos permitido observar uma queda abrupta na enantiosseletividade na obtenção da amina. Pensamos que a presença de um –OH na posição *ortho* do anel leva a uma ativação do silano do HSiCl₃ por coordenação quer do oxigénio, quer do nitrogénio da cetimina (Esquema 4.11).



Esquema 4.11 - Representação de uma hipotética ativação do HSiCl₃ por parte da cetimina **102f**.

Esta hipotética ativação pelo substrato **102f**, provavelmente criará neste meio reacional uma competição entre a cetimina e o organocatalisador pela coordenação com o HSiCl₃ e a correspondente ativação do mesmo, no que resulta numa fraca interação dos reagentes da mistura com o organocatalisador, que tem como consequência um ataque nucleófilo não seletivo do hidreto em qualquer uma das faces *Si* e *Re* da cetimina proquiral, numa espécie de controlo da reação pelo substrato.

Testámos também a utilização de substratos com substituintes na posição-4 do Ar de carácter ativador ou desativador do anel, para os quais não obtivemos qualquer resultado superior ao observado para a cetimina **102b**. Verificámos ainda que para estes substratos com fenilos *p*-

substituídos, a utilização de um grupo Ar^1 que contenha grupos desativadores do anel nas posições-3 e 4 resulta num agravamento dos resultados, nomeadamente no rendimento obtido, com exceção para o composto **102k** (entradas 1 e 7-11, Tabela 4.3). Esta cetimina **102k**, quando comparada com as semelhantes **102a** e **102j**, apresenta uma ligeira melhoria de rendimento e um excesso enantiomérico dentro da mesma gama de valores registando apenas um pequeno decréscimo. Interessante ainda foi verificar que a presença de um metoxilo no Ar, nomeadamente na posição-4 (entradas 4 e 7, Tabela 4.3), origina a formação da respetiva amina com configuração absoluta contrária (*S*) às registadas para os restantes produtos (*R*). Factores electrónicos parecem ser a razão para esta inversão da enantiosseletividade registada, uma vez que apenas com a utilização de um ativador do anel (metoxilo) ocorreu a obtenção do produto maioritário com configuração absoluta oposta aos demais substratos conhecidos.

Com base nestes resultados, podemos afirmar que o composto **95b** se apresenta como um organocatalisador versátil com o qual, dentro da gama de cetiminas testadas, podemos obter excessos enantioméricos de 50-84%, com exceção feita para o composto **102f** pela razão anteriormente proposta. Para um conhecimento mais profundo sobre a influência dos substituintes do substrato no processo catalítico, seria mais uma vez importante a realização de cálculos teóricos cujos resultados poder-nos-iam ajudar a descortinar esse efeito eletrónico das estruturas.

Desta forma, o substrato escolhido para a continuação deste estudo foi a cetimina **102b**, uma vez que foi o substrato que apresentou os melhores resultados de rendimento e enantiosseletividade e, por esta razão, foi seguidamente submetido a variações de temperatura com diferentes solventes de forma a avaliar o comportamento reacional na presença do catalisador **95b** e de triclorosilano.

De acordo com várias publicações existentes na literatura,^{2,4,5,18,22-25} por norma os autores conseguem optimizar os seus resultados através da diminuição de temperatura dentro da gama de 0°C a -20°C, e com a alteração do solvente utilizado, maioritariamente solventes clorados (CH_2Cl_2 ou CHCl_3) ou então solventes aromáticos de reduzida polaridade, capazes de estabelecer interações π - π entre substratos e catalisadores. Com base nesses trabalhos, foi elaborado um pequeno teste de solventes e temperaturas de forma a avaliar o efeito de cada uma dessas variações na reação em estudo (Tabela 4.4). Os resultados deste ensaio demonstraram de forma direta e inequívoca que, de entre os solventes testados, o melhor solvente a utilizar nesta transformação química é o díclorometano. À temperatura ambiente não se observam variações bruscas de rendimento nem enantiosseletividades nos solventes clorados, mas quando se reduz a temperatura essas diferenças tornam-se evidentes, chegando mesmo a não ocorrer reação química com uma temperatura de banho de -20°C. Já para o tolueno, solvente aromático de baixa polaridade, os resultados não deixam de ser interessantes. Com o referido solvente conseguimos obter o produto desejado com 99% de rendimento, contudo o excesso enantiomérico demonstrou ser altamente influenciado pela utilização deste solvente. Uma das causas possíveis poderá residir nas interações que este solvente poderá estabelecer com a cetimina, nomeadamente as interações π - π já citadas neste trabalho. Outra das razões poderá ter a ver com a menor solubilidade do catalisador neste solvente, que naturalmente resulta numa menor interação entre o organocatalisador e os reagentes da mistura reacional. Em suma, a variação do

solvente tem um efeito direto no emparelhamento iônico do catalisador.²⁶ Quando realizada a reação em tolueno, a menor polaridade do solvente “obriga” a uma maior interação iônica entre o catião e o anião tornando-o mais compacto e enantiosseletivamente menos ativo. Por outro lado, a utilização de diclorometano como solvente reacional provoca uma maior dispersão do catalisador tornando-o menos compacto e enantiosseletivamente mais ativo.

Tabela 4.4 - Resultados obtidos para as variações de solvente e temperatura na redução do composto **102b** com HSiCl_3 , na presença do organocatalisador **95b**.

102b

$\xrightarrow[\text{Solvente}]{\text{Cat. 95b} (10 \text{ mol}\%)} \text{HSiCl}_3$

103b

95b

Entrada ^[a]	Solvente	T (°C)	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	CH_2Cl_2	25	86	84
2	CH_2Cl_2	0	80	80
3	CH_2Cl_2	-20	79	80
4	CHCl_3	25	47	65
5	CHCl_3	0	14	56
6 ^[d]	CHCl_3	-20	n.r.	n.d.
7	Tolueno	25	99	44
8	Tolueno	0	99	32
9	Tolueno	-20	54	6

[a] As reações decorreram às temperaturas indicadas, na presença de 0.33 mmol de **102b**, 0.99 mmol de HSiCl_3 e 10 mol% de catalisador em 1 mL de solvente durante 18h.

[b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral. [d] Não houve reação.

Embora não se tenha conseguido optimizar os resultados até aqui obtidos, estes não deixam de ser curiosos tendo em linha de conta que a diminuição da temperatura é acompanhada de forma inesperada pela diminuição da enantiosseletividade do produto. De um modo geral, a diminuição da temperatura de uma mistura reacional leva a um aumento do excesso enantiomérico, assim como de uma possível quebra de rendimento. Verificamos contudo, que com este catalisador **95b** em particular, não se verificou o que seria esperado, uma vez que em relação ao rendimento o catalisador mostrou-se eficiente a temperaturas mais baixas quando dissolvido em diclorometano acompanhado de uma pequena perda de enantiosseletividade à medida que diminuía a temperatura. Com base nos resultados obtidos, verificámos que, dos vários solventes e temperaturas testadas, as condições mais indicadas para a continuação do estudo seria a escolha de CH_2Cl_2 para solvente, prosseguindo a reação à temperatura ambiente. Foi sob estas condições reacionais que realizámos o

estudo da variação do conteúdo em catalisador na presente reação, bem como o respetivo tempo reacional.

O estudo da variação do conteúdo em catalisador (relação entre o número de moles do catalisador e do substrato, expresso em “mol%”) é de extrema importância, principalmente em catalisadores que apresentem bons rendimentos e elevadas enantiosseletividades.

No que respeita à organocatálise, e como temos visto ao longo desta tese, por norma, um organocatalisador é utilizado nas reações catalíticas numa gama de valores entre 10-20 mol%.⁷ Este intervalo percentual usualmente utilizado em organocatálise deve-se em grande parte à atividade catalítica mais reduzida destes catalisadores orgânicos quando comparados com os catalisadores metálicos, estes que são utilizados em quantidades de 1 mol% e inferiores. Assim, na tentativa de reduzir ao máximo a quantidade de organocatalisador utilizado em cada transformação química assimétrica, é essencial conhecer e compreender a robustez de um catalisador quando aplicado em quantidades bastante reduzidas, e a rapidez com que este consegue converter uma determinada quantidade de substrato no produto desejado. O primeiro “parâmetro” é facilmente avaliado aquando da perda significativa de rendimento ou enantiosseletividade que um catalisador numa determinada quantidade começa a evidenciar na obtenção do produto alvo. O segundo avalia-se pela determinação do TOF do catalisador (do inglês *Turnover Frequency*). Este TOF pode ser definido como o número de ciclos catalíticos completos que um catalisador consegue efetuar por unidade de tempo,^{27,28} ou se quisermos, é o número de moléculas de substrato que reagem por unidade ativa do catalisador e por unidade de tempo. A determinação deste parâmetro permite-nos comparar o poder catalítico de vários catalisadores em diversas transformações químicas. Esta “padronização” de atividade catalítica surge assim como unidade universal que nos permite avaliar o poder catalítico de um determinado catalisador e compará-lo com um outro aplicado na mesma reação do outro lado do mundo, apenas com os resultados facultados nos artigos científicos. Podemos matematicamente determinar o TOF de um catalisador sob condições reacionais fixas como temperatura, pressão e concentração de catalisador (Equação 4.1).

Equação 4.1 - Fórmula matemática para a determinação do TOF de um dado catalisador numa transformação química catalítica.

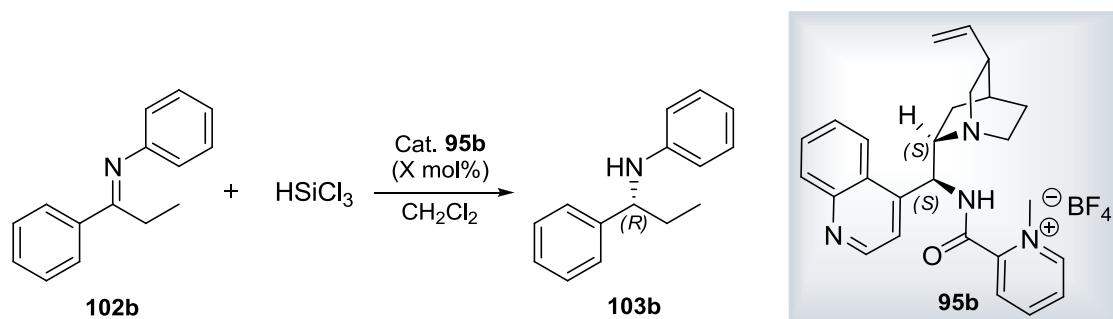
$$TOF \text{ (Turnover Frequency)} = \frac{n^{\text{o}} \text{ mol de produto obtido}}{n^{\text{o}} \text{ de mol de catalisador utilizado} \times t(h)}$$

De acordo com os resultados obtidos neste estudo (Tabela 4.5), pudemos verificar que a estrutura **95b** é cataliticamente ativa até à quantidade de 1 mol% em relação ao substrato, sem que o produto desta reação apresente quebras acentuadas de rendimento e enantiosseletividade. Estes resultados permitem-nos a utilização deste organocatalisador em quantidades similares às usadas na catálise organometálica e com rendimento isolado de 86% e e.e. de 80%. Quando a utilização deste organocatalisador se realiza com 0.5 mol%, já nos é possível verificar uma pequena diminuição do rendimento e da enantiosseletividade na ordem das 10 unidades percentuais. Já para quantidades

inferiores, nomeadamente 0.1 mol%, este catalisador torna-se praticamente ineficaz na reação em estudo, obtendo-se nessas condições 18% de e.e. e rendimento de 53%.

De seguida, e simultaneamente, pensámos em avaliar a rapidez com que este catalisador atuava nesta reação e verificar também o efeito da diminuição da quantidade de HSiCl_3 na reação, uma vez que são desejáveis processos que impliquem menores quantidades de resíduos que muitas das vezes acarretam problemas ambientais a médio e longo prazo. Foi testada a redução no tempo reacional em 17 horas para as quantidades de catalisador de 5 e 10 mol% devido ao facto de esta quantidade de catalisador (que não é demasiado elevada em organocatalise) ter apresentado os melhores resultados de rendimento e excesso enantiomérico.

Tabela 4.5 - Resultados obtidos para a variação do conteúdo em catalisador e do tempo de reacional na hidrossililação da cetimina **102b** na presença do organocatalisador **95b**.



Entrada ^[a]	Cat. (mol %)	t_{rx} (h)	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]	TOF (mol.mol ⁻¹ .h ⁻¹)	TOF _{máx} (mol.mol ⁻¹ .h ⁻¹)	ACE	ACES (h ⁻¹)
1	20	18	85	85	0.24	0.28	1.53	0.08
2	10	18	86	84	0.48	0.56	3.05	0.17
3	5	18	88	82	0.98	1.11	6.09	0.34
4	1	18	86	80	4.78	5.56	29.06	1.61
5	0.5	18	78	72	8.67	11.1	47.43	2.64
6	0.1	18	53	18	29.4	55.6	40.29	2.24
7 ^[d]	10	1	81	90	8.1	10	3.08	3.08
8 ^[d]	5	1	67	88	13.4	20	4.98	4.98
9 ^[d]	10	0.5	77	88	15.4	20	2.86	5.72
10 ^[d]	10	0.25	54	87	30.8	40	1.98	7.94

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.33 mmol de **102b** e 0.99 mmol de HSiCl_3 em 1 mL de CH_2Cl_2 durante o tempo indicado. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral. [d] Reação decorreu na presença de 1.5 equivalentes de HSiCl_3 .

Na entrada 7 da tabela 4.5 é possível verificar que houve uma pequena diminuição do rendimento da reação e um ligeiro aumento no excesso enantiomérico para os 90%. Este aumento de enantiosseletividade pode ser reflexo da diminuição da quantidade de triclorosilano em solução para 1.5 equivalentes. Este resultado leva-nos a refletir e a propor uma ativação secundária hipotética do HSiCl_3 que, ao estar presente em grandes quantidades, ser responsável pela diminuição do excesso enantiomérico do produto. Menores tempos de reação mostraram não ter influência no excesso enantiomérico nas condições testadas, apenas no rendimento reacional. Este estudo demonstrou que

o organocatalisador **95b** é um catalisador eficiente em quantidades bastante reduzidas e mostrou ser capaz de mediar a redução assimétrica de cetiminas proquirais em tempos reacionais reduzidos.

Tendo em conta estes resultados e utilizando a equação 4.1, foram determinados os TOF para cada uma das condições reacionais assim como os TOF máximos que poderíamos obter nas referidas condições. Com especial atenção para a entrada 7 (Tabela 4.5), onde se verificou um ligeiro aumento do excesso enantiomérico, o TOF para este processo foi de $8.1 \text{ mol.mol}^{-1}.\text{h}^{-1}$ muito em parte devido ao facto de alcançarmos elevados rendimentos reacionais em apenas uma hora de reação e com um baixo conteúdo de catalisador, o que nos permite distinguir este organocatalisador da grande maioria dos trabalhos publicados e existentes na literatura. Uma passagem atenta e cuidada pela literatura facilita-nos a informação que, até ao momento, não existe um organocatalisador capaz de mediar esta transformação catalítica com bons rendimentos e elevados excessos enantioméricos em apenas uma hora de reação na literatura consultada. Geralmente são praticados tempos reacionais até 120 horas e, para a obtenção de excessos enantioméricos elevados, geralmente a aplicação de baixas temperaturas que se costumam situar entre os -40 e os 0°C , no qual resultam reações mais dispendiosas energeticamente cujas condições não são tão suaves.

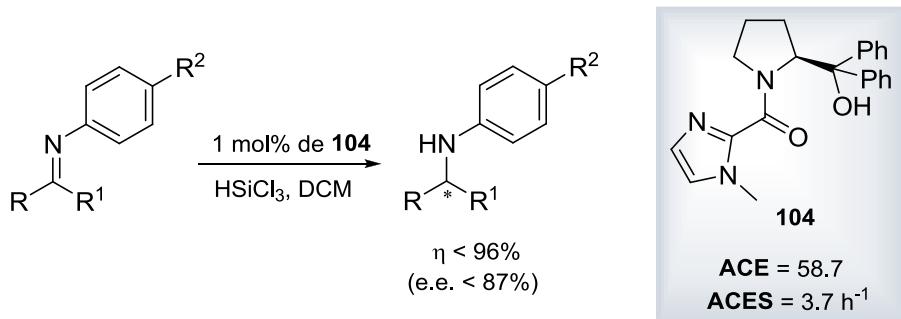
Ao consultarmos alguns exemplos de sucesso na literatura podemos verificar que os TOF obtidos neste trabalho estão consideravelmente acima da média. Os *N*-picolinoilaminoálcoois usados por Zhang² em 2007 (Esquema 4.2) que forneceram excelentes resultados de rendimento e excesso enantiomérico para vários substratos possuem um TOF de $0.91 \text{ mol.mol}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de acordo com as condições e resultados publicados, muito longe dos $8.1 \text{ mol.mol}^{-1}.\text{h}^{-1}$ atingidos com o organocatalisador **95b** neste trabalho. Em 2009 Benaglia³ publicou um organocatalisador derivado do ácido picolínico com o qual conseguiu alcançar excelentes resultados, cujos TOF foram calculados por nós de acordo com as condições descritas e demonstraram ser de $0.82 \text{ mol.mol}^{-1}.\text{h}^{-1}$. O mesmo Benaglia e o seu grupo⁵ em 2013, demonstraram que derivados da L-prolina são organocatalisadores efetivos em reações de hidrossililação assimétrica, cujos TOF são de $0.18 \text{ mol.mol}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Também em 2013, Wang e Sun²³ publicaram um organocatalisador derivado do ácido L-pipecolínico com o qual alcançaram excelentes enantioseletividades e rendimentos na mesma reação catalítica, cujo TOF associado a este catalisador foi de $0.6 \text{ mol.mol}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Enders e o seu grupo²⁵ em 2013 publicaram um artigo onde empregaram um organocatalisador na redução de cetiminas com triclorosilano com os quais obtiveram bons resultados, todavia, tempos reacionais dentro das 24 horas de reação levaram a que o TOF destes organocatalisadores fosse de $0.83 \text{ mol.mol}^{-1}.\text{h}^{-1}$.

Um parâmetro mais recente, veio permitir o cálculo matemático para avaliação da eficiência catalítica em reações químicas assimétricas através da chamada *Asymmetric Catalyst Efficiency* (ACE). Esta fórmula (Equação 4.2), proposta por Richards, Todd e El-Fayoumy²⁹ e ao dispor da comunidade científica desde 2009, permite-nos incluir uma variável de extrema importância em catálise assimétrica que até ao momento tinha sido de certa forma descurada pelas determinações existentes, em particular na determinação do TOF. Falamos do excesso enantiomérico, um dos fatores cruciais na definição daquelas que são “reações assimétricas de sucesso”.

Equação 4.2 - Fórmula matemática para determinação da ACE.

$$ACE = \frac{MM_{produto}}{MM_{cat.} \times mol\%} \times \frac{e.e.}{100} \times Rendimento$$

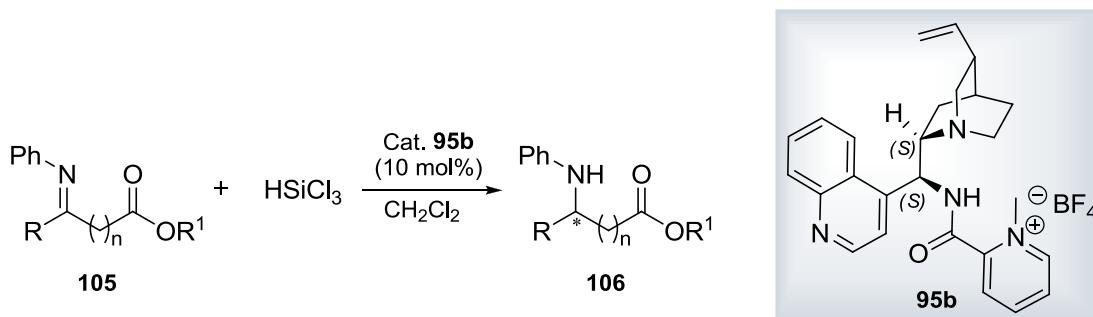
Esta fórmula matemática que inclui o excesso enantiomérico e o rendimento do produto, a quantidade de catalisador utilizada assim como o seu “tamanho” relativamente ao substrato no meio reacional, permite-nos não só calcular a eficiência do catalisador em estudo como também, através de mais um ou outro cálculo, determinar o custo do catalisador no próprio processo assim como na obtenção de um produto com determinado excesso enantiomérico.²⁹ No artigo de revisão de Jones e Warner⁷ publicado em 2012, é possível comparar alguns ACE e ACES (*Asymmetric Catalyst Efficiency Speed*), sendo que este último parâmetro inclui o tempo reacional utilizado no processo à semelhança do cálculo do TOF. Através desta determinação, é possível a comparação da eficiência catalítica assimétrica entre organocatalisadores, como também entre catalisadores de diferentes “naturezas”, como catalisadores organometálicos e enzimas. Após consulta e comparação de alguns exemplos de organocatalisadores utilizados em reduções assimétricas indicados no artigo de revisão de Jones,⁷ podemos verificar que os nossos melhores resultados de ACES obtidos entre 3.08-7.94 h⁻¹ (entradas 7-10, Tabela 4.5) para a hidrossililação de cetiminas com o catalisador **95b** estão acima da média dos conhecidos até à data para organocatalisadores (Esquema 4.12), chegando mesmo a superar alguns dos resultados referentes a catalisadores organometálicos. Desta forma, os resultados obtidos permitem-nos alargar horizontes no que à aplicação da estrutura **95b** diz respeito, já que a sua aplicação nas cetiminas aqui estudadas revelou ser um sucesso.



Esquema 4.12 - Representação do catalisador utilizado por Jones³⁰ em 2009 para hidrossililação de cetiminas e os respetivos valores de ACE e ACES.

De modo a alargar o leque de substratos passíveis de serem reduzidos enantioseletivamente com o catalisador **95b**, fomos avaliar o comportamento deste na presença de cetiminoésteres proquirais, substratos que ao serem reduzidos a aminas e com posterior transformação adequada (hidrólise ácida por exemplo) podem ser convertidos em aminoácidos. Foram testados quatro cetiminoésteres, três deles β -cetiminoésteres (substratos **105a-c**) e um α -cetiminoéster (substrato **105d**) cujos resultados da hidrossililação são apresentados na tabela 4.6.

Tabela 4.6 - Aplicação no organocatalisador **95b** na redução enantioseletiva de α e β -cetiminoésteres com HSiCl_3 a α e β -aminoésteres respetivamente.



Entrada ^[a]	Cetiminoéster	n	R	R ¹	Produto	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	105a	1	Metil	Metil	106a	73	23
2	105b	1	Metil	Etil	106b	82	23
3	105c	1	Fenil	Etil	106c	72	70
4	105d	0	Fenil	Etil	106d	77	51

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.33 mmol de **105** e 0.50 mmol de HSiCl₃ em 1 mL de CH₂Cl₂ durante 18h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quirial, sem referência da literatura relativamente à estereoquímica do produto nas condições de separação enantiomérica utilizadas.

Esta avaliação deste pequeno número de substratos permite-nos à partida relacionar quer a posição da ligação insaturada C=N relativamente à função éster, quer o substituinte em R. Parece ser essencial, para a obtenção de um bom excesso enantiomérico, a presença de um anel aromático em R, mais precisamente um grupo fenilo. Como anteriormente foi proposto, pensamos que a presença deste fenilo representa uma característica importante para o estabelecimento de interações π - π entre substrato e organocatalisador, e estes resultados reforçam essa nossa teoria uma vez que os substratos **105a** e **105b**, cujo R se encontra substituído por um grupo metilo, nos fornecem as respetivas aminas com excessos enantioméricos de 23%, mesmo variando o R¹ que ao que nos indica, não influencia a enantiosseletividade com estes substratos. Por seu turno, os substratos **105c** e **105d** fornecem os respetivos produtos reacionais com excessos enantioméricos mais elevados, de 70 e 51% respetivamente. Outra conclusão que podemos tirar nesta experiência é a posição da ligação a reduzir em relação ao éster. Comparando as estruturas **105c** e **105d** e as respetivas entradas 3 e 4 presentes na tabela 4.6, concluímos que quanto maior a proximidade do éster à cetimina, maior a influência direta no decréscimo da enantiosseletividade registada.

Tal resultado pode ser interpretado pela existência de grupos carbonilo no substrato que, como se sabe, se tratam de bases de Lewis e como tal podem facilmente ativar o triclorosilano (Figura 4.6).

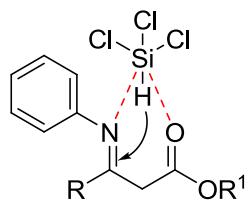


Figura 4.6 - Representação de uma hipotética ativação do HSiCl_3 pelo substrato.

Se esta ativação é possível por parte do próprio substrato, quanto maior a proximidade do carbonilo à cetimina, maior será a probabilidade de ocorrer uma redução indiferenciada do respetivo substrato. De qualquer forma, estes resultados não deixam de ser interessantes para um posterior e pormenorizado estudo tendo como objetivo a catálise enantiosseletiva para obtenção de aminoácidos com elevado grau de pureza enantiomérica.

Por fim, a título de curiosidade e embora prevendo os resultados obtidos tendo em conta a natureza deste organocatalisador, avaliou-se o potencial catalítico enantiosseletivo do composto **95b** nas vertentes assimétricas das reações de Michael, de Biginelli e aldólica e verificou-se que o mesmo não reúne os requisitos necessários para catalisar enantiosseletivamente as reações pretendidas.

4.3. Conclusão

Sumarizando este estudo, podemos concluir que foi sintetizada com sucesso uma família de sete compostos de piridinacarboxamidas derivadas da cinchonidina, com rendimentos reacionais de bons a moderados utilizando para isso estratégias de síntese facilmente acessíveis e de simples execução. Para alcançar com sucesso este objetivo de síntese foram necessários, dependentemente dos compostos alvo, entre quatro a seis passos reacionais, após os quais se obtiveram as moléculas com rendimentos gerais de elevados a moderados (18-83%).

Esta família de moléculas composta por picolinamidas, nicotinamidas e por uma benzamida, foi aplicada com êxito em reações de hidrossililação assimétrica de cetiminas proquirais. Em particular, o composto **95b** permitiu-nos obter enantiosseletivamente aminas quirais com um excesso enantiomérico até 90% acompanhado de bons rendimentos reacionais em apenas uma hora de reação, cujo TOF que lhe está associado (TOF de $8.1 \text{ mol} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) demonstrou, de acordo com a literatura consultada, ser cerca de dez vezes superior às reações organocatalíticas até aqui conhecidas neste tipo de transformações químicas, além de apresentar uma eficiência catalítica assimétrica elevada, com os melhores resultados de ACES obtidos a situarem-se entre $3.08-7.94 \text{ h}^{-1}$. Com este estudo foi possível demonstrar que o composto **95b** é cataliticamente ativo até à quantidade 1 mol%, fornecendo o produto desejado com 80% de excesso enantiomérico e 86% de rendimento isolado.

Como consequência dos bons resultados obtidos na redução assimétrica de cetiminas quirais, foi ainda testada a eficiência catalítica deste composto **95b** em hidrossililações α e β -cetiminoésteres de forma a fornecer enantiosseletivamente α e β -aminoésteres como via de obtenção assimétrica de aminoácidos, a qual revelou ser um sucesso ao serem alcançados excessos enantioméricos até 70% e rendimentos entre 72-82%.

Estes resultados permitem-nos ambicionar a aplicação deste catalisador na síntese catalítica assimétrica de compostos naturais, ou de fármacos quirais, que possuam na sua estrutura uma amina quiral que poderá possivelmente ser obtida num passo-chave do seu processo de síntese com este organocatalisador.

4.4. Referências Bibliográficas

- (1) Xu, D. Z.; Li, H.; Wang, Y. M. *Tetrahedron* **2012**, 68, 7867-7872.
- (2) Zheng, H.; Deng, J.; Lin, W.; Zhang, X. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 7934-7937.
- (3) Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Rossi, S. *Organic Letters* **2009**, 11, 2928-2931.
- (4) Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Annunziata, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6354-6363.
- (5) Bonsignore, M.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Orlandi, M.; Celentano, G. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, 9, 633-640.
- (6) Onomura, O.; Kouchi, Y.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 3751-3754.
- (7) Jones, S.; Warner, C. J. A. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, 10, 2189-2200.
- (8) Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. J. *Chemical Communications* **2012**, 48, 666-668.
- (9) Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. *Chemical Communications* **2010**, 46, 1813-1823.
- (10) Albericio, F. *Current Opinion in Chemical Biology* **2004**, 8, 211-221.
- (11) Valeur, E.; Bradley, M. *Chemical Society Reviews* **2009**, 38, 606-631.
- (12) Joullié, M. M.; Lassen, K. M. *Arkivoc* **2010**, 189-250.
- (13) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, 471-479.
- (14) Shah, J.; Khan, S. S.; Blumenthal, H.; Liebscher, J. *Synthesis-Stuttgart* **2009**, 3975-3982.
- (15) Chaudhary, A.; Grgis, M.; Prashad, M.; Hu, B.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 5543-5546.
- (16) Brunner, H.; Schmidt, P. *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, 2000, 2119-2133.
- (17) Brunner, H.; Schmidt, P.; Promesberger, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1501-1512.

- (18) Malkov, A. V.; Mariani, A.; MacDougall, K. N.; Kocovský, P. *Organic Letters* **2004**, 6, 2253-2256.
- (19) Malkov, A. V.; Stoncius, S.; MacDougall, K. N.; Mariani, A.; McGeoch, G. D.; Kocovský, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 264-284.
- (20) Wu, P.; Wang, Z.; Cheng, M.; Zhou, L.; Sun, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11304-11312.
- (21) Kosobucki, P.; Buszewski, B. *Talanta* **2008**, 74, 1670-1674.
- (22) Malkov, A.; Figlus, M.; Stoncius, S.; Kocovský, P. *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 1315-1325.
- (23) Wang, Z. Y.; Wang, C.; Zhou, L.; Sun, J. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, 11, 787-797.
- (24) Wang, Z. Y.; Ye, X. X.; Wei, S. Y.; Wu, P. C.; Zhang, A. J.; Sun, J. *Organic Letters* **2006**, 8, 999-1001.
- (25) Enders, D.; Rembiak, A.; Seppelt, M. *Tetrahedron Letters* **2013**, 54, 470-473.
- (26) Phipps, R. J.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Nature Chemistry* **2012**, 603-614.
- (27) Boudart, M. *Chemical Reviews* **1995**, 95, 661-666.
- (28) Leeuwen, P. W. N. M. v. *Homogeneous Catalysis*; Kluwer Academic Publishers: Netherlands, 2004.
- (29) El-Fayyoumy, S.; Todd, M. H.; Richards, C. J. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2009**, 5, 67.
- (30) Gautier, F. M.; Jones, S.; Martin, S. J. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, 7, 229-231.

5 Imobilização de Catalisadores para Catálise Heterogénea

“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas.”
Claude Lévi-Strauss

5.1. Introdução

Na teoria, um catalisador deverá emergir inalterado de uma reação por si promovida e a utilização perpétua do mesmo deverá ser teoricamente possível. Na prática estes factos são difíceis de se verificar em grande parte devido à sua (parcial) decomposição, à inibição do produto ou às perdas operacionais na sua recuperação.¹ Devido à incessante procura de compostos enantiopuros, responsável pela crescente instigação na catálise assimétrica, a catálise homogénea, que “se refere a um sistema catalítico no qual os substratos da reação e o catalisador estão reunidos numa única fase, na maioria das vezes a fase líquida”,² tem registado assinaláveis progressos nos últimos anos. Nesta área em constante expansão, a compreensão mecanicista e estrutural dos catalisadores, muitas vezes bem definidos a nível molecular, tem permitido a otimização e aperfeiçoamento dos sistemas catalíticos no que resulta elevados índices de enantiosseletividade e reatividade. Por outro lado, as desvantagens que a catálise assimétrica homogénea apresenta limitam em muito a sua aplicação industrial, tais como elevado custo dos catalisadores, pouca robustez e diminuta versatilidade. Aliadas ao dificultado manuseio, separação e reutilização dos catalisadores, a maioria dos catalisadores homogéneos não se encontram disponíveis para aplicações comerciais à escala industrial.³ Tendo em conta as limitações citadas, tem-se assistido a um crescente interesse na imobilização de organocatalisadores em suportes heterogéneos, fundamentado na ideia destes estáveis materiais serem facilmente separados de uma solução após uma reação catalítica por uma simples filtração, sendo consequentemente reutilizados.^{1,4-9}

A imobilização de um catalisador (também designada de heterogeneização de catalisadores homogéneos) pode ser definida como “a transformação de um catalisador homogéneo num catalisador heterogéneo, que pode ser separado da mistura reacional e de preferência reutilizado por diversas vezes sem perda de performance catalítica”. O objetivo principal para o desenvolvimento de catalisadores quirais imobilizados é combinar os aspetos positivos de um catalisador homogéneo (elevada atividade, elevada enantiosseletividade e boa reproduzibilidade) com as de um catalisador heterogéneo (fácil separação, estabilidade e reutilização).

Tabela 5.1 - Análise comparativa das características da catálise homogénea e heterogénea.¹⁰

Características	Catálise homogénea	Catálise heterogénea
Reutilização do catalisador	Difícil e dispendiosa	Simples e económica
Estabilidade térmica	Baixa	Elevada
Seletividade	Elevada	Geralmente diminuída
Estrutura/Mecanismo	Definida(o)	Geralmente indefinida(o)

Ao longo das últimas décadas diversas estratégias têm vindo a ser desenvolvidas com essa finalidade. Dependendo se as modificações são feitas na estrutura do catalisador ou no meio reacional,¹¹ as técnicas de imobilização podem ser categorizadas em duas classes gerais,

nomeadamente catalisadores enantioseletivos heterogeneizados e catálise multifásica em meios não convencionais (Figura 5.1).¹²

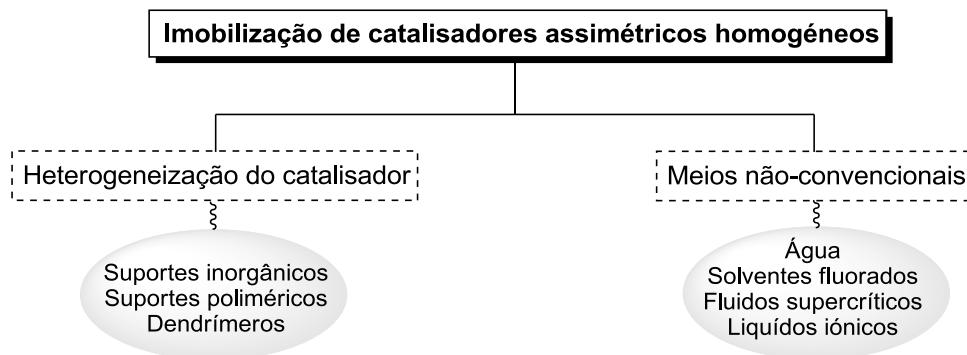


Figura 5.1 - Técnicas gerais de imobilização de catalisadores homogêneos.

Vários e distintos métodos que envolvem ligações covalentes e não-covalentes têm sido aplicados para a incorporação de diversos catalisadores em suportes sólidos, seja na superfície externa destes suportes ou mesmo no interior dos seus poros. Os métodos mais comuns para a imobilização de catalisadores assimétricos homogêneos (Figura 5.2) dividem-se em imobilização por: a) Ligação covalente, b) Adsorção c) Interações electrostáticas, e d) Encapsulamento nos poros do suporte (barco-na-garrafa do inglês *ship-in-the-bottle*).^{12,13}

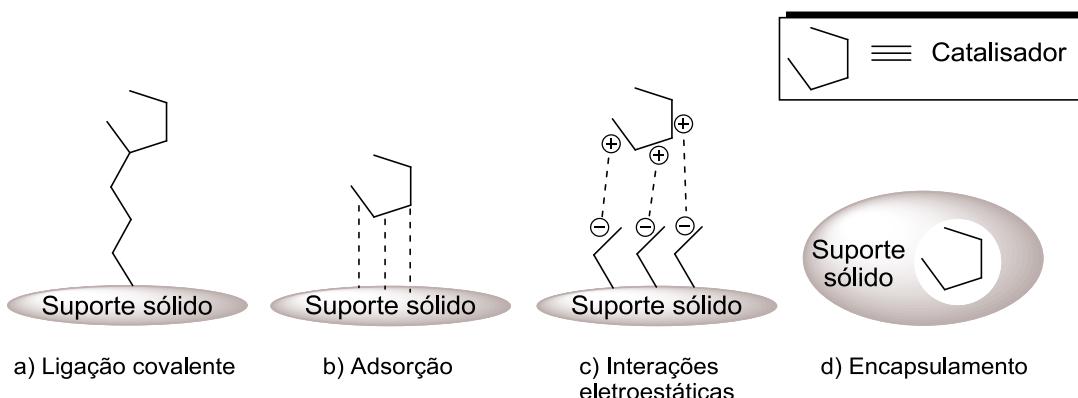


Figura 5.2 - Ilustração dos métodos comuns para imobilização de catalisadores quirais homogêneos em suportes sólidos.

a) A imobilização através de ligações covalentes dos catalisadores a um suporte sólido é uma das formas mais comuns e versáteis para heterogeneizar um catalisador quiral. Os suportes geralmente utilizados são polímeros orgânicos ou sólidos inorgânicos (mais robustos e estáveis). A ligação covalente formada entre o catalisador e o suporte sólido é muito estável, o que faz com que a lixiviação do catalisador seja um processo mais difícil de ocorrer. Por outro lado, a grande desvantagem baseia-se na necessidade de funcionalizar o catalisador, o que por vezes requer um processo de síntese mais longo e complicado. Com este método, os catalisadores heterogeneizados geralmente apresentam atividades e seletividades inferiores relativamente aos respetivos

catalisadores homogéneos, e em casos extremos pode levar mesmo à desativação do catalisador, como resultado da limitada acessibilidade aos locais ativos na matriz sólida. Esta limitação está relacionada com a geometria de um catalisador homogéneo, involuntariamente perturbada por interação com o suporte, e que conduz frequentemente a uma variação negativa da enantiosseletividade. Por estas razões, é prática comum o uso de um “braço espaçador” (*linker*) com comprimento suficiente para ligação do catalisador ao suporte sólido de forma a que este fique exposto o suficiente para uma boa acessibilidade aos locais ativos do catalisador heterogéneo.¹²

b) A adsorção de catalisadores homogéneos a um suporte sólido representa uma imobilização não-covalente dos mesmos a esse respetivo suporte. Este é um método de muito fácil execução uma vez que com uma simples impregnação do suporte sólido conseguimos obter o catalisador heterógeno desejado. No entanto, os catalisadores imobilizados através deste método tendem a ser instáveis tendo em conta as fracas interações presentes nesta via como as interações de van der Waals, o que frequentemente resulta numa acentuada lixiviação do catalisador devido às interações competitivas entre solventes e catalisadores.¹²

c) A imobilização por interação eletrostática é outra técnica comum e conceptualmente simples, que é aplicável à heterogeneização de espécies iónicas catalíticas. Neste método, o suporte sólido pode ser aniónico ou catiônico sendo o catalisador adsorvido no suporte por emparelhamento iónico. Vários suportes capazes de estabelecer trocas iónicas têm sido utilizados para este fim, incluindo resinas de troca iônica orgânicas ou inorgânicas, argilas minerais (como a hetorite, bentonite e montmorillonite)¹⁴ e zeólitos. Embora esta abordagem possa proporcionar catalisadores imobilizados relativamente estáveis, está ainda limitada aos catalisadores passíveis de se imobilizarem apenas por interações eletrostáticas. Além disso, a competição com espécies iónicas (presentes em, ou produzidos durante a reação) em solução pode resultar na instabilidade do catalisador e consequente lixiviação do mesmo.¹²

d) Por último, o catalisador homogéneo pode ser imobilizado por encapsulamento nos poros do suporte sólido. Nesta metodologia de captura do catalisador, o tamanho deste em relação à cavidade do suporte poroso é um factor de crucial importância, conduzindo a um catalisador imobilizado mecanicamente. Embora conceptualmente bastante elegante, a estratégia por encapsulamento é de implementação relativamente complexa em comparação com os restantes métodos e o tamanho das moléculas dos substratos catalíticos podem causar problemas de difusão durante a reação catalítica.¹³

Todos os métodos aqui descritos apresentam vantagens e desvantagens, sendo no entanto difícil de prever qual a estratégia de imobilização (covalente ou não-covalente) que seria preferencial para um catalisador específico. A ligação covalente, em particular, continua a ser o método mais popular e de maior utilização para imobilização de catalisadores quirais. No entanto, os processos de imobilização

não-covalentes estão a ganhar cada vez maior reconhecimento entre a comunidade química como métodos simples e práticos para alcançar grande estabilidade, bem como uma elevada seletividade e atividade do catalisador quiral imobilizado.¹²

De modo a que os catalisadores enantioseletivos imobilizados possam ter uso prático devem atender aos seguintes requisitos gerais:¹⁵

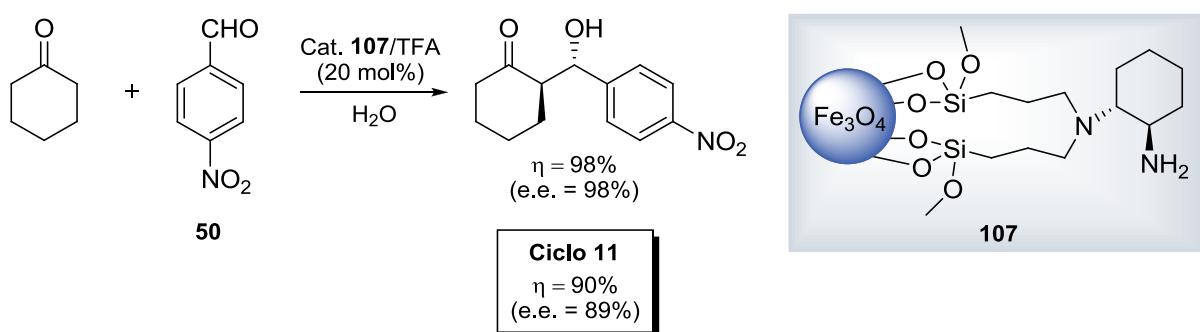
- ✓ A preparação do catalisador deve ser simples, eficiente e com uma aplicação generalizada se possível;
- ✓ O desempenho do catalisador imobilizado deverá ser comparável (ou melhor) ao desempenho do catalisador homogéneo;
- ✓ A separação do catalisador quiral heterogéneo após a reação deverá ser possível através de uma filtração simples, com uma recuperação do catalisador acima dos 95%;
- ✓ A lixiviação de espécies ativas do catalisador heterogeneizado deverá ser mínima;
- ✓ A reutilização do catalisador deverá ser possível sem perda de atividade;
- ✓ Os suportes sólidos dos catalisadores quirais deverão ser mecânica, térmica e quimicamente estáveis além de apresentarem compatibilidade para o solvente;
- ✓ Devem ser economicamente viáveis;

De entre os vários suportes sólidos à disposição dos químicos para imobilização de catalisadores homogéneos, podemos citar como materiais mais utilizados os zeólitos, aluminas (Al_2O_3), sílicas (SiO_2), materiais mesoporosos (por exemplo MCM-41, MCM-48, MCM-50, SBA-15), argilas minerais, resinas (como a de Wang ou a de Merrifield), entre outros.^{12,14,16} O interesse por partículas cada vez mais pequenas, de forma a aumentar a sua área superficial, levou ao desenvolvimento de partículas à escala nanométrica, conhecidas como nanopartículas (NPs), nas quais o seu tamanho varia entre 1 a 100 nm. As elevadas áreas superficiais destas partículas são comparáveis às verificadas nos materiais porosos sem no entanto lhes estarem associadas as respetivas limitações. Contudo, o tamanho extremamente pequeno destas partículas requer métodos especiais de separação como centrifugação, nanofiltração ou precipitação/flocação.³

No sentido de solucionar esta limitação, nanopartículas magnéticas como a magnetita (Fe_3O_4) têm sido largamente aplicadas como suportes sólidos para catalisadores tendo em conta a sua elevada área superficial, robustez e fácil recuperação através de uma simples decantação após exposição prévia a uma magnete, evitando assim perdas significativas de sólido durante os processos de filtração normalmente usados para os outros suportes sólidos.^{1,3,17,18} A aplicação de NPs magnéticas (NPMs) não se restringe à catálise heterogénea, uma vez que atualmente desempenham papéis de relevo em diferentes áreas como na biotecnologia, biomedicina, remediação ambiental e em fluidos magnéticos.³ Os primeiros exemplos descritos na literatura de catalisadores imobilizados neste tipo de suporte sólido basearam-se em catalisadores organometálicos¹⁹ ou enzimas para resolução de racematos.²⁰

No que respeita à organocatálise em particular, os elevados conteúdos em catalisador empregues na organocatálise homogénea surgem como uma limitação do processo à escala industrial. A literatura disponibiliza-nos exemplos de sistemas nos quais a imobilização de organocatalisadores homogéneos altamente ativos e enantiosseletivos, resultaram em catalisadores heterogéneos de reciclagem moderada (< 10 ciclos) e enantiosseletividade reduzida.^{4,5} Assim, a utilização de um suporte sólido de elevada área superficial, magneticamente recuperável, que não interfira na reação catalítica, representaria um avanço significativo na área.

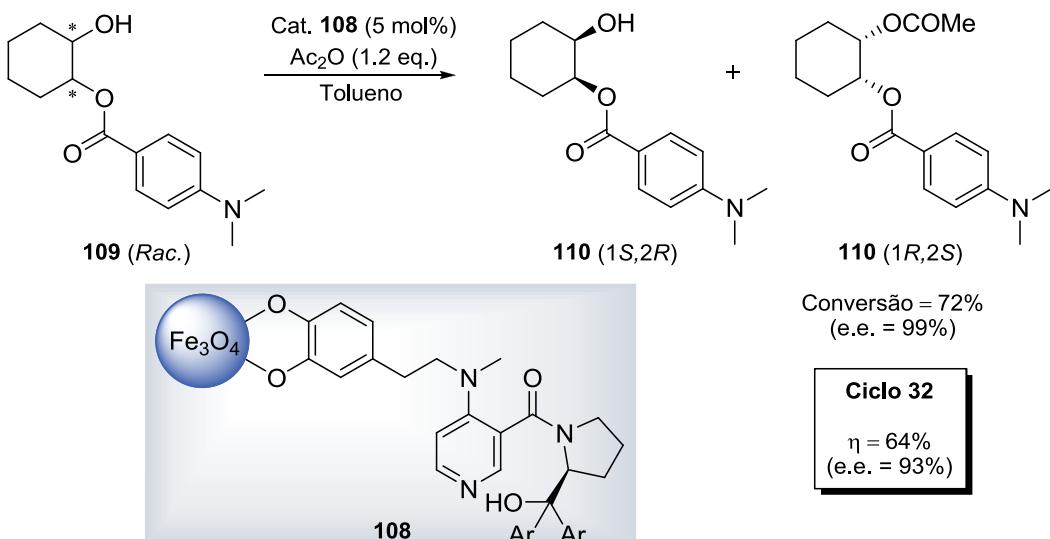
Em 2008, Luo e o seu grupo²¹ publicaram a imobilização de uma diamina quiral em NPs magnéticas (conteúdo em catalisador de 0.390 mmol g⁻¹) e aplicaram-nas com elevado sucesso em reações aldólicas assimétricas até 11 ciclos sem perda significativa de atividade catalítica ou enantiosseletiva (Esquema 5.1).



Esquema 5.1 - Representação do trabalho de Luo²¹ em reações aldólicas heterogéneas utilizando como suporte sólidos NPMs.

No mesmo estudo, o grupo de Luo²¹ testou ainda na mesma transformação catalítica o mesmo catalisador homogéneo imobilizado em sílica e observou que o catalisador heterogéneo **107** exibia atividade catalítica superior ao seu homólogo.

Outro exemplo de sucesso encontra-se no artigo de Connon²² publicado em 2009, no qual o seu grupo apresentou a primeira imobilização magnética de um análogo quiral da DMAP (dimetilaminopiridina), de onde resultou o catalisador heterogéneo **108** com um conteúdo em catalisador orgânico de 0.0805 mmol g⁻¹. Connon²² estudou a estrutura **108** como catalisador assimétrico em reações de acilação na mistura racémica do composto **109** (resolução cinética acilante de *cis*-dióis monoprotegidos) e observou que aplicando o catalisador heterogéneo **108** a 5 mol% na referida transformação, conseguia resolver o racemato de **109** com um e.e. de 99% e conversão de 72% (Esquema 5.2).



Esquema 5.2 - Resolução cinética acilante de *cis*-dióis monoprotegidos realizada pelo grupo de Connon.²²

Mais impressionante ainda foi o facto de conseguir reutilizar o referido catalisador após 32 ciclos sem que se registassem perdas significativas de conversão e enantiosseletividade.

Com base nestes fundamentos, e de forma a avaliar a viabilidade de uma potencial aplicação em catálise heterogénea dos catalisadores sintetizados neste trabalho (que demonstraram ser cataliticamente ativos e altamente enantiosseletivos em fase homogénea), foi objetivo deste projeto de doutoramento a imobilização dos organocatalisadores **71e** (Capítulo 3) e **95b** (Capítulo 4) em três suportes sólidos distintos através de ligação covalente (Figura 5.3).

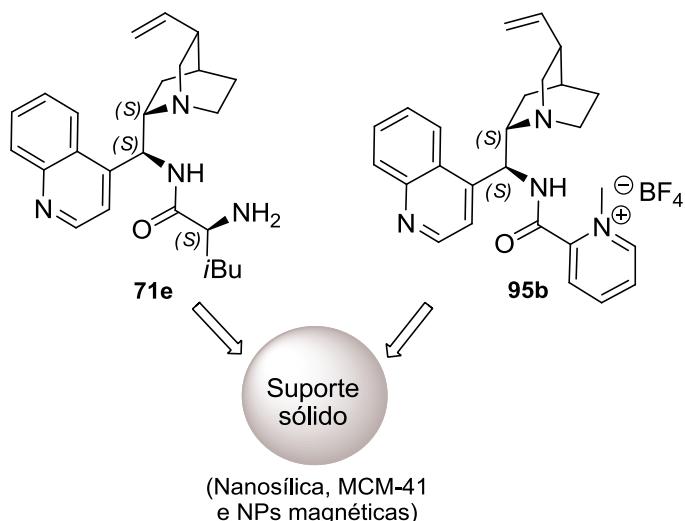
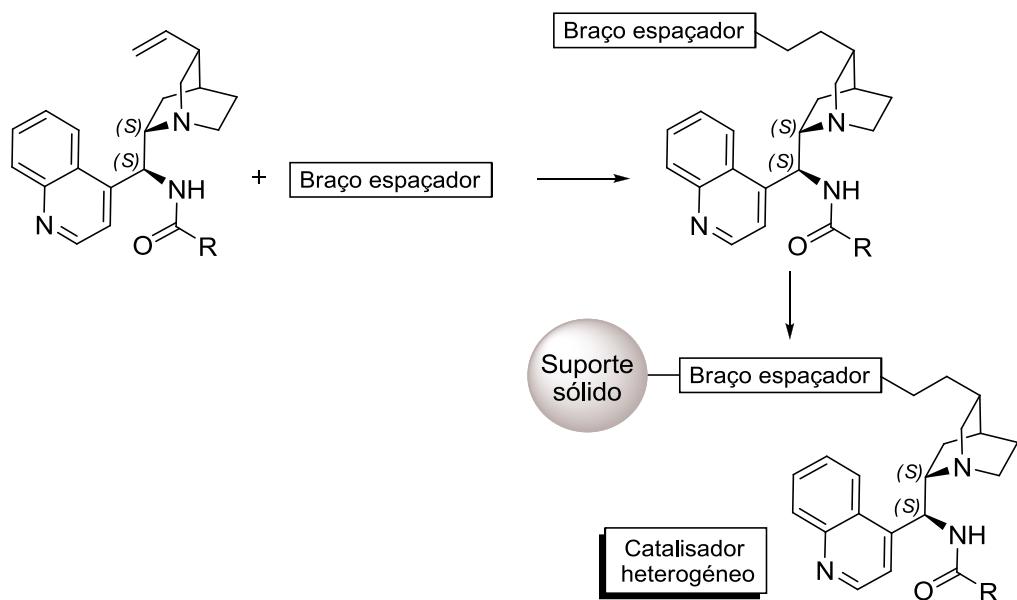


Figura 5.3 - Representação da imobilização covalente dos catalisadores **71e** e **95b** como objetivo geral deste capítulo.

A heterogeneização dos organocatalisadores **71e** e **95b** (estruturas que demonstraram melhor performance enantiosseletiva nas reações aldólicas e nas hidrossililações de cetiminas

respetivamente) utilizando diferentes suportes sólidos como a nanosílica, MCM-41 ou ainda NPMs revestidas a sílica, teve como finalidade verificar qual dos suportes sólidos seria o mais indicado para obter um catalisador enantioseletivo heterogéneo eficiente, robusto e estável durante a realização de vários ciclos. A estratégia traçada passou pela inserção de um braço espaçador na molécula do organocatalisador homogéneo, seguida da ancoragem ao suporte sólido desejado para posterior aplicação em catálise (Esquema 5.3).

Nesse sentido, ficámos em condições de avançar para a imobilização dos organocatalisadores homogéneos que, tendo em conta os suportes sólidos escolhidos, perfazem um total de seis estruturas para aplicação em catálise enantioseletiva heterogénea.



Esquema 5.3 - Estratégia delineada para a imobilização dos catalisadores homogéneos de interesse.

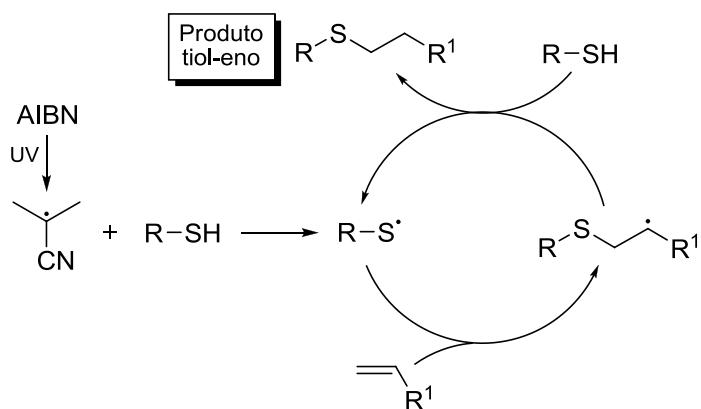
De seguida fomos ainda verificar qual dos suportes sólidos tolerava um maior conteúdo em catalisador orgânico, qual o mais estável e robusto e comparámos ainda os resultados catalíticos obtidos (rendimento e enantioseletividade) com os alcançados pela catálise homogénea.

5.2. Resultados e discussão

Os resultados foram divididos novamente em dois pontos. Primeiro são apresentados os resultados e os métodos utilizados para a heterogeneização dos organocatalisadores homogéneos e de seguida os resultados referentes às respetivas aplicações catalíticas e comparação com os organocatalisadores homogéneos.

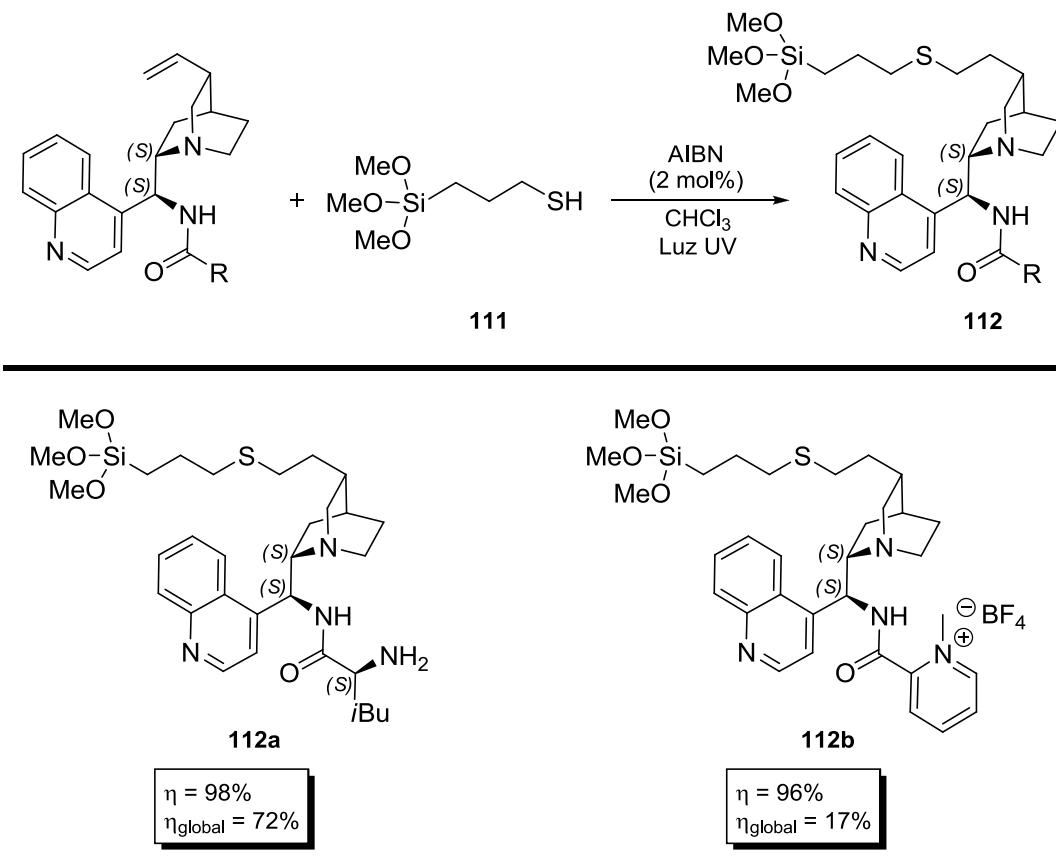
5.2.1. Imobilização dos organocatalisadores em vários suportes sólidos

Para a heterogeneização dos organocatalisadores **71e** e **95b**, começámos por proceder à inserção de um braço espaçador **111** (o 3-mercaptopropiltrimetoxisilano) no carbono terminal do vinilo do alcalóide por meio de uma reação de tiol-eno com iniciador radicalar.²³⁻²⁶ Esta reação partilha diversos aspetos vantajosos das *click reactions* tais como elevados rendimentos, versatilidade de aplicação para diversos substratos, simples isolamento do produto, estabilidade em contacto com oxigénio e água e regiospecificidade na obtenção do produto.²³ Mecanicamente, o iniciador radicalar (AIBN ou benzofenona) quando exposto a radiação ultravioleta sofre uma quebra homolítica na sua estrutura gerando assim os primeiros radicais da reação (passo iniciador da cadeia), que irão reagir “capturando” o hidrogénio do tiol neutro e que promove assim a formação de um novo radical. Este novo radical quando na proximidade do alceno (neutro) estabelece a ligação covalente entre o mesmo (passos propagadores da cadeia) o que fornece outro radical à mistura. A reação termina quando os radicais reagem entre si, extinguindo-se assim a reação radicalar (Esquema 5.4).



Esquema 5.4 - Mecanismo geral da reação tiol-eno.²⁴

Com base no procedimento de Garrell,²⁷ com o qual demonstrou ser possível a funcionalização de alquiltrimetoxisilanos com a reação tiol-eno (como simples e eficiente método), fizemos reagir os organocatalisadores **71e** e **95b** com o 3-mercaptopropiltrimetoxisilano **111** na presença de uma quantidade catalítica de AIBN e consequente exposição a uma radiação ultravioleta durante 24 horas, com os quais se conseguiram obter os compostos de silano **112a** e **112b** respetivamente (Esquema 5.5).



Esquema 5.5 - Reação tiol-eno efetuada para incorporação de um braço espaçador na molécula desejada.

A utilização de braços espaçadores tem com finalidade o afastamento do catalisador e dos respetivos centros ativos da matriz sólida de forma a reduzir possíveis impedimentos estereoquímicos. As referidas interações indesejáveis devem-se à aglomeração do catalisador à superfície do sólido, pelo que a inclusão de um braço espaçador entre a matriz e o organocatalisador possibilita uma certa “ordenação” da estrutura final. Esta “ordenação” deve-se à presença de um local específico de ligação que o braço espaçador possui para se fixar covalentemente ao suporte sólido, no nosso caso a extremidade trimetoxisilano, no que resulta uma melhor exposição do centro ativo do catalisador ao meio circundante. Como podemos observar pelo esquema 5.5, os resultados obtidos para a reação tiol-eno aplicada aos organocatalisadores **71e** e **95b** na inclusão de um braço espaçador nas estruturas revelou ser um sucesso, reiterando de certa forma os excelentes resultados outrora obtidos por Garrell²⁷ para a cinchonidina comercial.

Cumprido com êxito o primeiro passo para a heterogeneização dos organocatalisadores **71e** e **95b**, seguimos agora com a seleção dos suportes sólidos já aqui mencionados, nanosílica, MCM-41 e NPs magnéticas revestidas a sílica (Tabela 5.2).

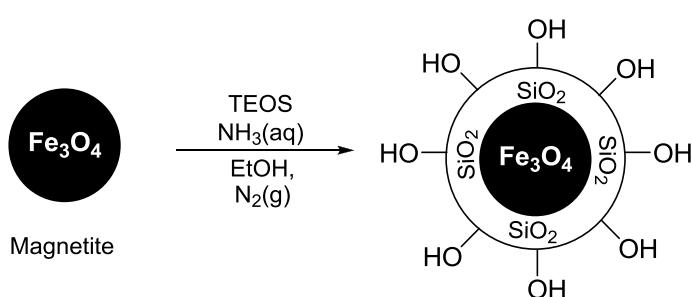
Tabela 5.2 - Características estruturais dos suportes sólidos comerciais utilizados neste trabalho.

Características	Nanosílica	MCM-41	NPMs
Forma da partícula	Esférica	Esférica (Poros hexagonais organizados)	-
Tamanho médio da partícula	5-15 nm	4.5-4.8 nm	5 nm
Área superficial	590-690 m ² /g	1000 m ² /g	-

Comercialmente disponíveis, quer a nanosílica como também a MCM-41, possibilitaram-nos a passagem direta à ancoragem dos compostos de silano **112a** e **112b** nos respetivos suportes. Já as nanopartículas magnéticas requerem um revestimento a sílica.

A pergunta comum que surge sobre este revestimento a sílica das nanopartículas magnéticas é unicamente, porquê? As razões por detrás da escolha desta estratégia experimental devem-se a algumas desvantagens que as nanopartículas magnéticas puras (Fe_3O_4) acarretam como por exemplo a formação de agregados (devido à sua superfície hidrofóbica) o que dificulta a sua dispersão em solução ou ainda à fácil oxidação que estas partículas sofrem. No sentido de contornar estas desvantagens mas mantendo o magnetismo das partículas, o revestimento a sílica das NPMs apresenta-se como uma alternativa viável às NPMs puras. Este revestimento a sílica previne a agregação das partículas devido à transformação das partículas em materiais hidrofílicos (o que melhora a sua dispersão em solução), permite modificações estruturais à superfície das NPMs com diversos grupos funcionais conferindo bastante versatilidade a estas, atribui estabilidade em meios ácidos e oxidantes, leva a um aumento da área superficial das partículas que permite um maior conteúdo em catalisadores e isto, não menos importante, sem sacrificar o seu ponto forte, o magnetismo.^{17,28}

Vários são os exemplos^{21,28-34} na literatura que descrevem o revestimento de magnetita com sílica. Seguindo as condições utilizadas no método descrito pelo grupo de Song,²⁹ procedemos ao revestimento da magnetita com TEOS (Esquema 5.6).

**Esquema 5.6** - Representação esquemática da preparação das NPMs revestidas a sílica.

Após 24 horas sob agitação mecânica a mistura é deixada a repousar sobre um magnete procedendo-se a lavagens periódicas do sólido com EtOH e posterior decantação magnética para remoção dos reagentes em excesso e resíduos reacionais. O sólido resultante é então seco a vácuo num banho a 60°C, ficando desta forma pronto a ser utilizado como suporte sólido para heterogeneizar os organocatalisadores de interesse.

Concluído o revestimento da magnetita com sílica, ficámos em condições de avançar para a ancoragem das estruturas **102a** e **102b** nos três suportes sólidos, cuja ilustração dos mesmos se encontra na figura 5.4.

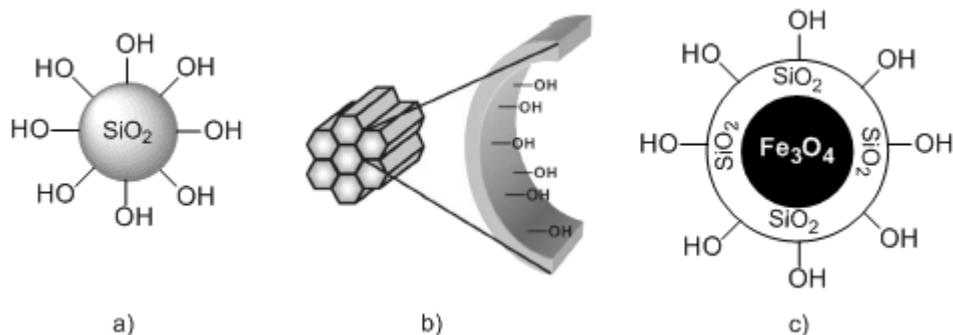
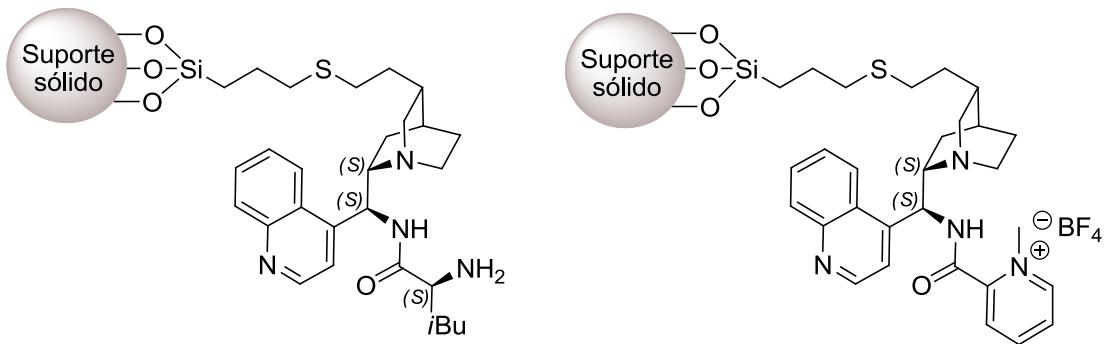
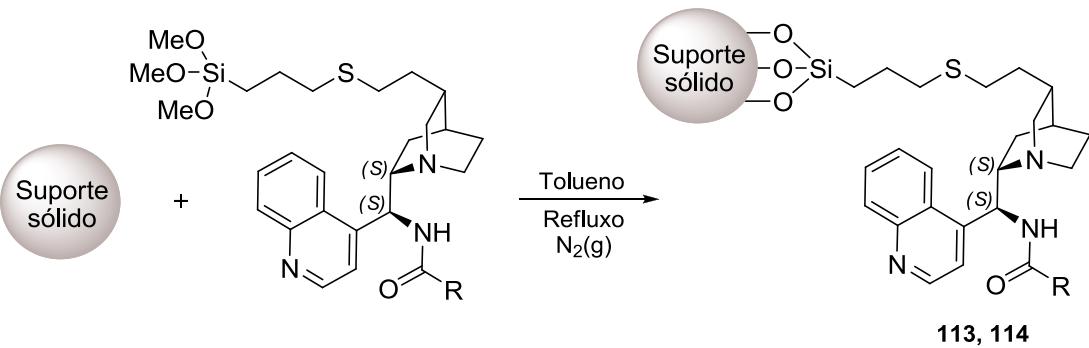


Figura 5.4 - Figura representativa dos suportes sólidos utilizados: a) Nanosílica; b) Cavidade da MCM-41; c) Magnetita revestida a sílica.

A superfície polihidroxilada destes suportes permitiu-nos realizar, através do mesmo método geral para os seis catalisadores heterogéneos desejados, a ancoragem das estruturas **102a** e **102b**, com base nos procedimentos de Lindner³⁵ e Riser³⁶ (Esquema 5.7).



113a (Nano sílica) - 0.432 mmol g⁻¹
113b (MCM-41) - 0.468 mmol g⁻¹
113c (NPMs) - 0.625 mmol g⁻¹

114a (Nano sílica) - 0.340 mmol g⁻¹
114b (MCM-41) - 0.405 mmol g⁻¹
114c (NPMs) - 0.470 mmol g⁻¹

Esquema 5.7 - Ancoragem das estruturas **102a** e **102b** nos diferentes suportes sólidos. Os valores em mmol g⁻¹ expressam o conteúdo em catalisador orgânico por grama de sólido heterogéneo total.

Após realização da heterogeneização dos catalisadores homogéneos, determinou-se o conteúdo em catalisador orgânico (expresso em mmol g⁻¹) através de análise elementar de nitrogénio, o que nos permitiu observar que, para ambos os catalisadores homogéneos **71e** e **95b**, o suporte sólido que suportou um maior conteúdo em catalisador homogéneo foram as NPMs revestidas a sílica (0.625 mmol g⁻¹ e 0.470 mmol g⁻¹ respectivamente). De acordo com estes resultados, a primeira conclusão que podemos tirar deste ensaio tem a ver com o tipo de suporte sólido que apresenta maior capacidade de imobilização dos catalisadores homogéneos. Desta forma, e tendo em conta o conteúdo de catalisador homogéneo no sólido final, as nanopartículas magnéticas revelaram ser o suporte sólido com maior capacidade para imobilizar os compostos desejados, cujos valores demonstraram ser elevados em comparação com alguns exemplos da literatura, como são os casos dos já mencionados trabalhos de Luo²¹ (Esquema 5.1) e Connolly²² (Esquema 5.2) com 0.390 e 0.0805 mmol g⁻¹ de conteúdo em catalisador respetivamente.

Antes de estudar a competência catalítica destes sólidos modificados, fomos avaliar a sua morfologia e composição em nitrogénio por SEM (do inglês *Scanning Electron Microscopy*) para os seis sólidos sintetizados (Figura 5.5 e Figura 5.6).

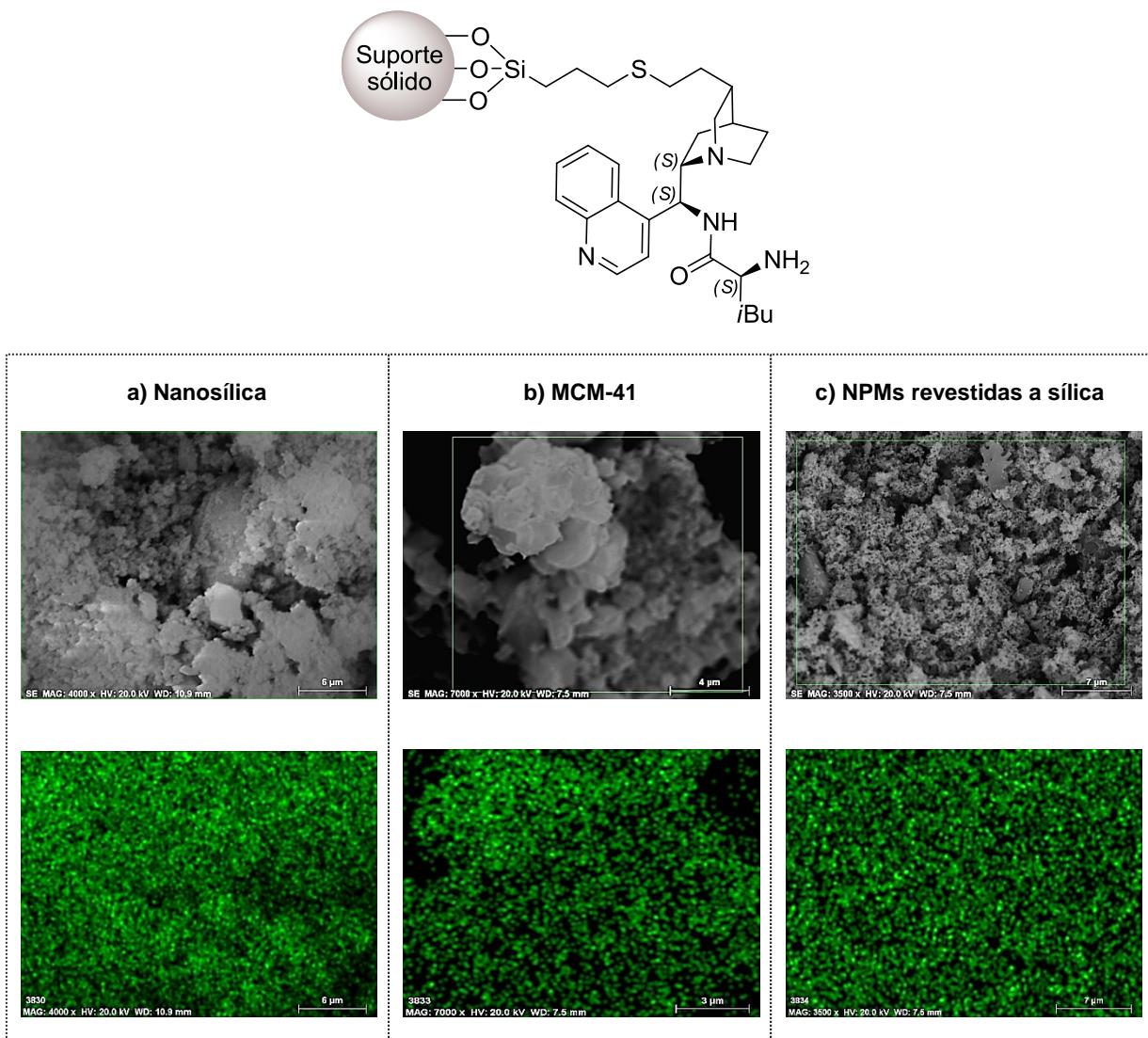


Figura 5.5 - Imagens obtidas por SEM para as estruturas heterogeneizadas 113a-c respetivamente: a) 20.0 kV x 4000; b) 20.0 kV x 7000; c) 20.0 kV x 3500.

As imagens dos sólidos, obtidas por SEM, infelizmente não nos possibilitaram a visualização e a medição de uma única partícula, talvez devido às dimensões reduzidas das mesmas assim como dos agregados que se formaram. A morfologia dos sólidos não demonstrou grande disparidade em função do suporte utilizado dado que para todos os sólidos se verifica a formação de agregados, embora as imagens sugiram que as NPMs apresentam partículas ligeiramente mais pequenas e difusas que os outros suportes. Para todas as amostras de sólidos foi realizado o mapeamento do conteúdo em nitrogénio das mesmas. Como podemos observar, o nitrogénio (representado como pequenos sinais verdes) está presente por toda a amostra e distribuído ao longo de todo o sólido, o que está diretamente relacionado com a dispersão do catalisador por todo o suporte (Figura 5.5 e Figura 5.6).

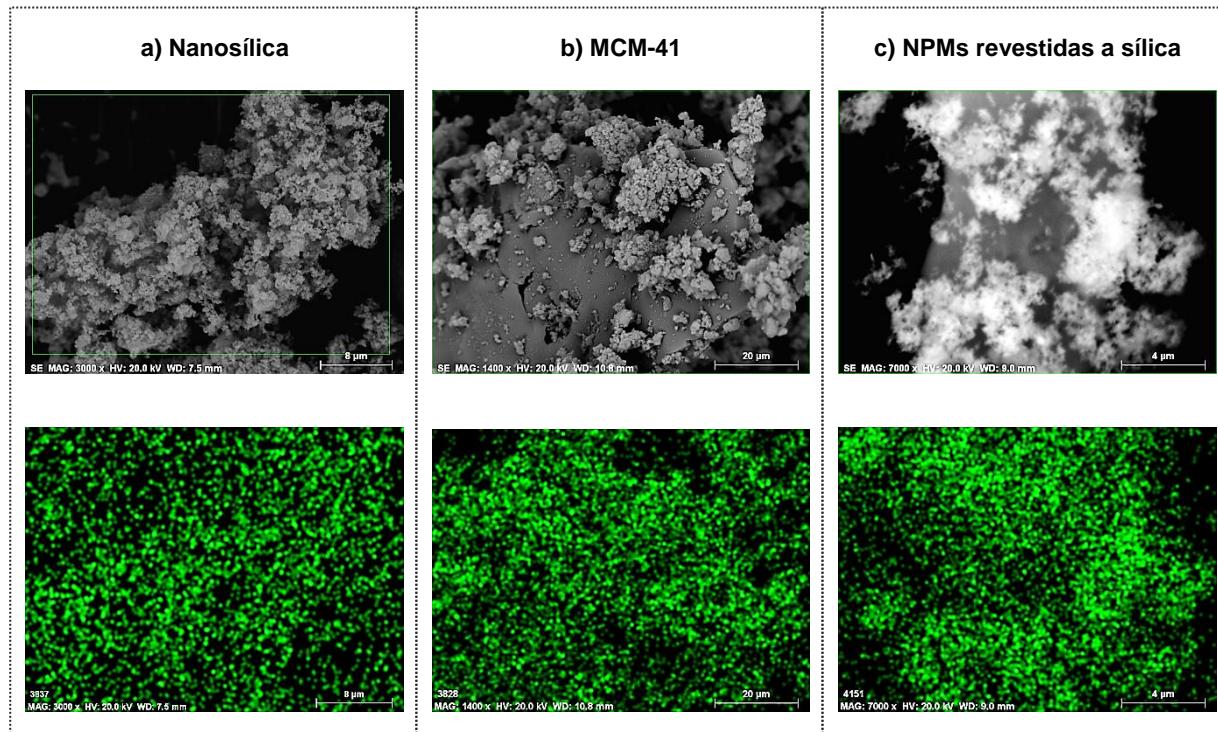
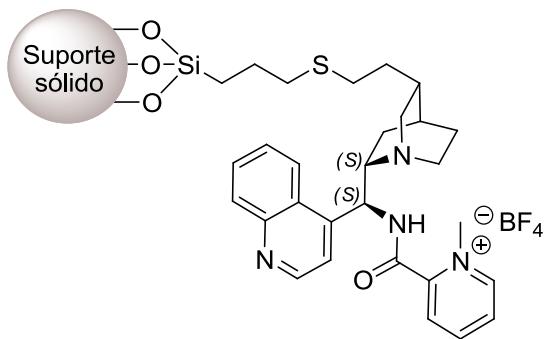


Figura 5.6 - Imagens obtidas por SEM para as estruturas heterogeneizadas 114a-c respectivamente: a) 20.0 kV x 3000; b) 20.0 kV x 1400; c) 20.0 kV x 7000.

Além do estudo morfológico das estruturas sólidas, investigou-se também a estabilidade térmica dos mesmos por análise termogravimétrica (TGA - do inglês *Thermogravimetric Analysis*). Através de ambiente e atmosfera controlados, monitorizámos a variação de massa de uma alíquota de sólido em função do aumento de temperatura ao longo do tempo e traçámos curvas termogravimétricas para avaliação da perda de massa que os respetivos sólidos sofrem. Para uma leitura mais simplificada dos resultados, agrupámos as curvas termogravimétricas para o mesmo catalisador homogéneo fazendo variar o suporte sólido. Desta forma pudemos avaliar qual dos suportes sólidos era termicamente mais estável (Gráfico 5.1 e Gráfico 5.2).

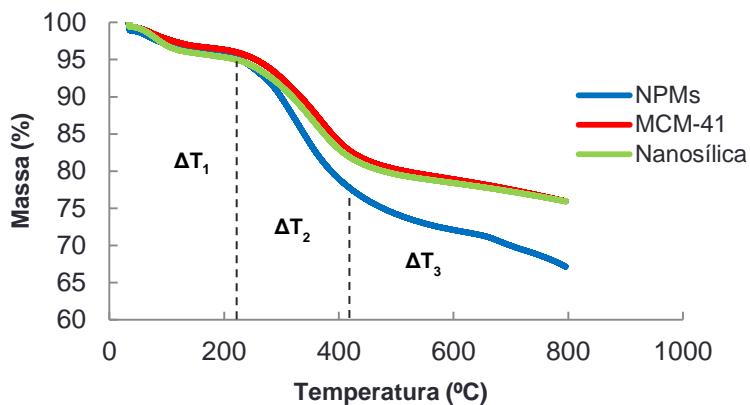


Gráfico 5.1 - TGA's dos sólidos resultantes da imobilização da estrutura 113 em suportes distintos.

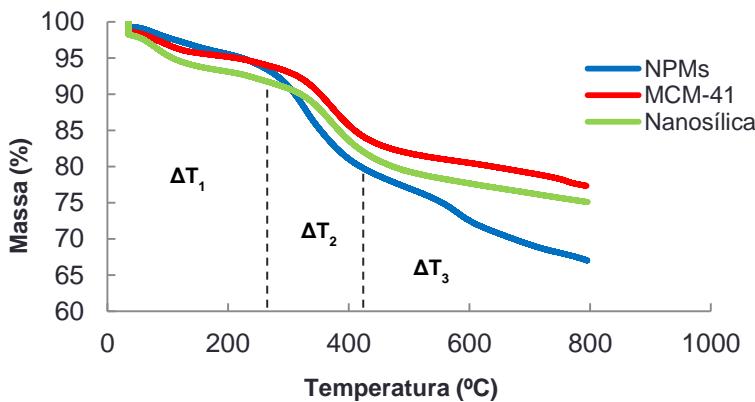


Gráfico 5.2 - TGA's dos sólidos resultantes da imobilização da estrutura 114 em suportes distintos.

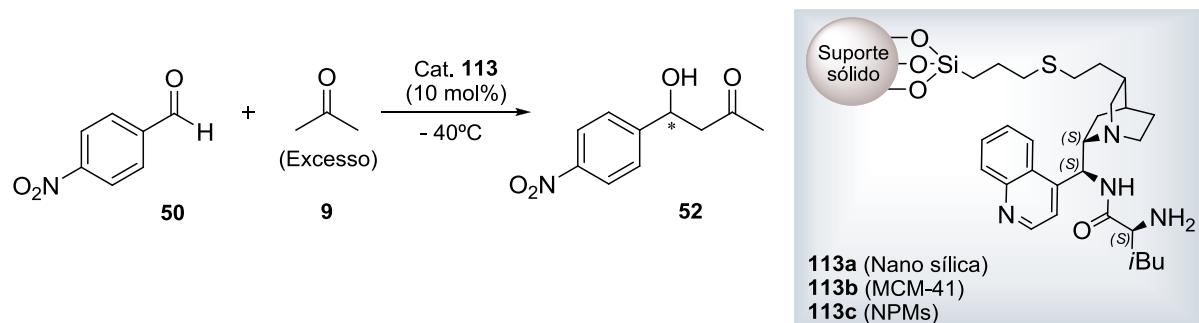
De acordo com a análise termogravimétrica realizada para os seis sólidos, concluímos que todos eles se comportam segundo um padrão comum. Todas as curvas registam três gamas de temperatura para as quais se observam perdas de massa características, possivelmente referentes a solventes e resíduos voláteis (ΔT_1), decomposição do material orgânico imobilizado (ΔT_2) e à desidroxilação dos silanóis do suporte sólido (ΔT_3). De entre os vários suportes sólidos estudados, verificámos que as NPMs revestidas a sílica (representada a azul no Gráfico 5.1 e Gráfico 5.2) foram as que apresentaram maior percentagem de perda de massa, tratando-se desta forma do sólido termicamente menos estável em comparação com as correspondentes nanosílica e MCM-41. Constatámos ainda não haver diferença significativa na estabilidade térmica dos sólidos analisados em função do material orgânico imobilizado, uma vez que estes mostraram ser termicamente estáveis para gamas de temperaturas semelhantes (20-219°C, Gráfico 5.1; 20-262°C, Gráfico 5.2). Os estudos e análises efetuados aos seis sólidos obtidos permitiram-nos verificar que, embora as nanopartículas magnéticas revestidas a sílica apresentem conteúdos em catalisador homogéneo superiores aos outros suportes, demonstraram ser termicamente menos estáveis que os catalisadores heterogeneizados em nanosílica e MCM-41. A aplicação catalítica destas estruturas foi

então testada nas transformações químicas nas quais os correspondentes organocatalisadores homogéneos demonstraram competência catalítica assimétrica.

5.2.2. Catálise heterogénea

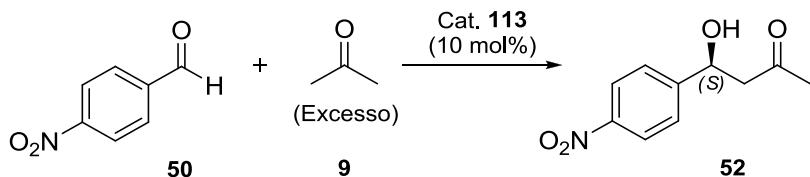
Imobilizados os organocatalisadores **71e** e **95b** nos suportes sólidos selecionados, fomos aplicar os compostos heterogeneizados em reações aldólicas e em hidrossililação de cetiminas respetivamente, de forma a avaliar o potencial destes sólidos como catalisadores enantioseletivos heterogéneos.

Começámos por aplicar os sólidos **113a-c** na reação aldólica previamente otimizada para o organocatalisador homogéneo **71e** (Capítulo 3, secção 3.2.2), cujos esforços se revelaram infrutíferos dado que não se observou a formação do produto desejado após 72 horas nas referidas condições reacionais para qualquer um dos sólidos testados (Esquema 5.8).



Esquema 5.8 - Sólidos testados como catalisadores quirais heterogéneos na adição aldólica de **50** a **9**.

Apesar da elevada performance enantioseletiva do catalisador homogéneo **71e** na referida transformação química (que podemos consultar no capítulo 3 desta tese) o facto é que o rendimento reacional associado era modesto (24-42%). É provável que, num suporte sólido, o catalisador sofra impedimento estereoquímico resultante da maior proximidade entre as estruturas moleculares componentes do sólido juntamente com limitações de difusão e de transferência de massa nos sólidos, o que facilmente se reflete na (ausência de) atividade catalítica. Excluímos também o efeito que outros grupos funcionais presentes nos suportes sólidos possam ter nos resultados apresentados dado apenas existirem hidroxilos (provavelmente inacessíveis) na superfície dos sólidos. Assim, e tendo presente que a heterogeneização de catalisadores homogéneos geralmente resulta na redução da performance catalítica do mesmo, optámos por repetir a reação catalítica à temperatura ambiente e observar se o aumento de temperatura leva a uma melhoria considerável dos resultados experimentais com o catalisador imobilizado (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 - Estudo da reação aldólica assimétrica na presença dos catalisadores heterogéneos **113**.

Entrada ^[a]	Catalisador	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]
1	113a	24	33 (S)
2	113b	18	9 (S)
3	113c	n.r.	n.d.

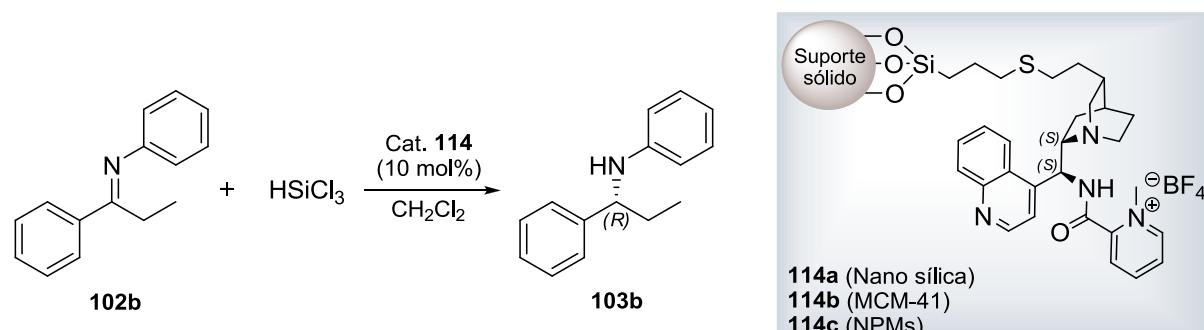
[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 0.53 mmol de aldeído, 10 mol% de catalisador e 1 mL de acetona durante 72h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral.

Pudemos observar que ao testarmos os sólidos na reação teste à temperatura ambiente, conseguimos obter o produto desejado embora com resultados bem longe do esperado e do alcançado na fase homogénea. A atividade catalítica dos sólidos estudados demonstrou ser reduzida ou inexistente, imediatamente na primeira utilização do catalisador. Apenas as sílicas (nanosílica e MCM-41) permitiram alcançar o produto desejado após longos tempos reacionais. Estes resultados levam-nos a concluir que o catalisador **71e**, quando imobilizado nos suportes sólidos estudados (sólidos **113a-c**), não possui competência catalítica enantioseletiva suficiente para que se assuma como um catalisador heterogéneo viável, pelo que os estudos em fase sólida com estas estruturas foram assim cancelados. Um dado curioso a reter neste ensaio foi o facto de o produto da reação catalítica obtido exibir uma configuração absoluta (S) oposta à observada em fase homogénea (R). O desconhecimento sobre o arranjo espacial que o catalisador assume quando imobilizado impossibilita-nos de prever a razão para esta alteração na configuração absoluta do enantiómero maioritário do composto **52** embora este fenómeno seja já conhecido para catalisadores organometálicos imobilizados e alvo de variados estudos para sua compreensão.³⁷ O hipotético impedimento que o próprio suporte causa ao catalisador, permite que as energias relativas aos estados de transição que conduz aos diferentes enantiómeros sejam alteradas e como consequência, a enantioseletividade registada pode ser alterada quando comparada com a correspondente catálise homogénea.³⁷

Gorada a aplicação das estruturas **113a-c** como catalisadores heterogéneos na reação aldólica estudada, fomos testar os sólidos derivados do organocatalisador **95b** na hidrossililação da cetimina **102b** na presença de HSiCl_3 , sob as condições reacionais otimizadas para a fase homogénea (Capítulo 4, secção 4.2.2). Começámos por efetuar uma reação teste para cada catalisador heterogéneo e, ao avaliar pela monitorização do decurso da reação por TLC, pudemos constatar que estes eram funcionais na transformação catalítica devido à aparente formação abundante de produto. O isolamento do produto e a sua consequente análise por HPLC com coluna quiral facultaram-nos

resultados interessantes para o primeiro ciclo de utilização. Desta forma, reutilizámos os catalisadores heterogéneos até estes demonstrarem perdas significativas na sua atividade catalítica (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 - Resultados referentes à aplicação dos catalisadores heterogéneos **114** na hidrossililação da cetimina **102b**.



Entrada ^[a]	Cat.	Ciclo	η (%) ^[b]	e.e. (%) ^[c]	TOF (mol.mol ⁻¹ .h ⁻¹)	TOF _{máx} (mol.mol ⁻¹ .h ⁻¹)	ACE	ACES (h ⁻¹)
1	114a	1	47	34	0.26		0.37	0.02
2	114a	2	50	38	0.28		0.45	0.02
3	114a	3	17	27	0.09		0.11	0.01
4	114b	1	71	37	0.39		0.62	0.03
5	114b	2	36	24	0.20	0.57	0.20	0.01
6	114b	3	47	8	0.26		0.09	0.00
7	114c	1	97	64	0.54		1.46	0.08
8	114c	2	30	50	0.28		0.35	0.02
9	114c	3	30	25	0.14		0.18	0.01

[a] As reações decorreram à temperatura ambiente, na presença de 1 equivalente de **102b** e 1.5 equivalentes de HSiCl₃ em 1 mL de CH₂Cl₂ durante o tempo 18h. [b] Rendimento isolado. [c] Os valores de e.e. foram determinados através de HPLC numa coluna com fase estacionária quiral.

Como podemos observar na tabela 5.4, de entre os três suportes sólidos estudados as NPMs revestidas a sílica foram sem dúvida o suporte que apresentou os melhores resultados de enantiosseletividade e de rendimento, embora um pouco distante das enantiosseletividades alcançadas com o organocatalisador homogéneo **95b** (e.e. de 90%). Na primeira utilização deste catalisador heterogéneo **114c** na reação catalítica assimétrica, conseguimos obter a amina quiral **103b** com um rendimento elevado (97%) e com 64% de excesso enantiomérico (Entrada 7, Tabela 5.4), valores que demonstraram ser bem superiores aos obtidos com os catalisadores immobilizados em nanosílica e em MCM-41 e que nos deixaram otimistas quanto à reutilização do respetivo sólido. No entanto, a reutilização do catalisador provocou uma quebra muito acentuada no rendimento (caiu para os 30%) e na enantiosseletividade do produto desejado (Entradas 8 e 9, Tabela 5.4). O decréscimo contínuo verificado na enantiosseletividade (e abrupto no rendimento) dá-nos a indicação que o sólido está possivelmente a sofrer decomposição química dadas as condições não muito suaves desta reação catalítica, podendo provocar a lixiviação do composto. De notar que embora os TOFs obtidos sejam consideravelmente inferiores aos alcançados na catálise homogénea (assim

como os ACES), é de realçar que esta diferença está intimamente relacionada com o aumento do tempo reacional na catálise heterogénea (18 horas de reação), o que reforça assim a importância dos resultados alcançados com o catalisador homogéneo em apenas uma hora de reação. Ainda assim, o catalisador heterogéneo **114c** no seu primeiro ciclo apresentou um TOF de $0.54 \text{ mol.mol}^{-1}.\text{h}^{-1}$ muito próximo do TOF máximo de $0.57 \text{ mol.mol}^{-1}.\text{h}^{-1}$ nas condições reacionais homogéneas utilizadas. Considerando a perda continuada de capacidade catalítica, não foram realizados ciclos adicionais com os respetivos catalisadores heterogéneos. De forma a finalizar o estudo com estas estruturas, analisámos novamente alíquotas dos sólidos por análise elementar (de nitrogénio e enxofre) de forma a verificar se ocorriam variações no conteúdo de catalisador devido a possíveis decomposições químicas. Os resultados da análise elementar para os três catalisadores heterogéneos demonstraram um aumento da percentagem de nitrogénio e a diminuição do conteúdo em enxofre para todos os catalisadores heterogéneos (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 - Variação da composição em nitrogénio e enxofre do sólido após o 3º ciclo reacional.

Entrada ^[a]	Catalisador	%N (3º ciclo)	%S (3º ciclo)
1	114a	↑ (+ 1.40%)	↓ (- 1.39%)
2	114b	↑ (+ 0.97%)	↓ (- 1.53%)
3	114c	↑ (+ 0.12%)	↓ (- 1.56%)

Estas variações sugerem que, ao longo dos ciclos reacionais, pode ocorrer acumulação de reagentes e/ou produtos da reação catalítica na superfície ou nos poros da sílica, uma vez que quer substrato, quer produto, possuem nitrogénios na sua estrutura. É compreensível portanto, que o aumento de massa total do sólido resultante da adsorção de reagentes e/ou produtos reacionais leve a que o conteúdo em enxofre na amostra diminua. Não excluímos contudo a ocorrência de decomposição do material orgânico, que pode estar relacionada com a diminuição da percentagem de enxofre no sólido total dos três catalisadores heterogéneos.

Por último, realizámos novas análises termogravimétricas dos três catalisadores heterogéneos após o 3º ciclo de utilização, de forma a avaliar potenciais perdas de massa que os sólidos apresentassem após utilização catalítica. Das curvas termogravimétricas obtidas, assim como das traçadas antes de qualquer aplicação, retirámos a informação relativa à percentagem de massa perdida em todo o processo entre os 20 e os 800°C, para elaboração de um gráfico comparativo entre os ciclos referidos (Gráfico 5.3).

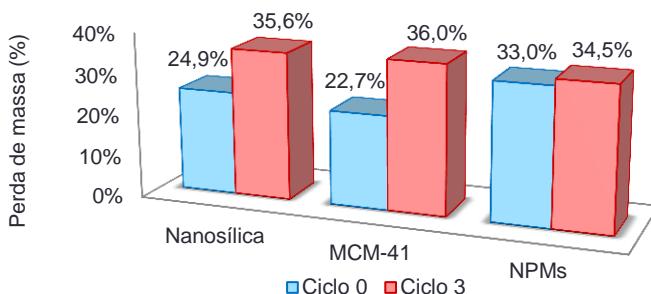


Gráfico 5.3 - Percentagens de perda de massa globais antes e depois de utilizados os sólidos.

Este gráfico indicou-nos, tal como a análise elementar nos sugeriu, uma potencial adsorção e acumulação de substrato e/ou produto nos suportes sólidos o que, aumentando a massa do sólido total após as reutilizações, leva a uma maior percentagem de perda de massa dos catalisadores suportados em nanosílica e MCM-41 quando expostos a elevadas temperaturas.

5.3. Conclusão

Neste capítulo, tivemos como objetivo a imobilização covalente dos organocatalisadores desenvolvidos durante este projeto de doutoramento com maior competência enantiosseletiva (estruturas **71e** e **95b**) em três distintos suportes sólidos.

Para imobilização dos catalisadores homogéneos, foi inserido um braço espaçador no carbono vinílico terminal dos catalisadores através de uma reação tiol-eno, um método simples, rápido e eficiente para a construção de ligações S-C “num clique”, e que partilha vários aspetos importantes e vantajosos da *click chemistry*. A ancoragem dos dois catalisadores modificados foi realizada para três suportes sólidos: a nanosílica, a MCM-41 e nanopartículas magnéticas revestidas a sílica. A imobilização destas estruturas aos suportes selecionados mostrou ser um sucesso devido aos elevados conteúdos em catalisador homogéneo, que compreenderam valores entre os 0.340 e 0.625 mmol g⁻¹ e onde podemos destacar as NPMs revestidas a sílica, uma vez que registaram o maior conteúdo em catalisador homogéneo. Estudou-se ainda a estabilidade térmica dos seis sólidos através de análise termogravimétrica, o que nos permitiu concluir que de entre as várias estruturas sintetizadas, as que possuíam magnetita revestida a sílica como suporte foram as que revelaram menor estabilidade térmica justificada pela maior percentagem de perda de massa registada para a gama de temperaturas utilizadas (20-800°C). Com o objetivo de analisar a morfologia dos seis sólidos, recolheram-se imagens microscópicas dos mesmos através de SEM, no entanto, a informação obtida acabou por não ser clara o suficiente para que se tirassem conclusões concretas sobre a morfologia e dimensão das partículas obtidas.

Por último, foi testada a performance catalítica dos sólidos nas correspondentes reações catalíticas assimétricas otimizadas na fase homogénea. As estruturas **113a-c**, aplicadas em reações aldólicas assimétricas, revelaram não reunir as competências catalíticas e enantiosseletivas necessárias para que possam ser considerados catalisadores heterogéneos. Por outro lado, a aplicação das estruturas **114a-c** na hidrossililação assimétrica de cetiminas forneceram melhores resultados, o que nos permitiu a realização de três ciclos com o mesmo sólido. Com a reutilização dos sólidos, foi-nos possível concluir que as NPMs foram o suporte sólido que conferiu uma melhor performance catalítica e enantiosseletiva, fornecendo a amina quiral **103b** com 30-97% de rendimento e 25-64% de excesso enantiomérico para o primeiro ciclo de utilização. Ao fim da terceira utilização registaram-se fortes quedas nos resultados ($\eta = 30\%$; e.e.=25%), o que nos levou a concluir que, embora o catalisador heterogéneo **114c** nos tenha fornecido resultados interessantes e motivadores para a imobilização do catalisador homogéneo e aplicação efetiva em catálise assimétrica, o facto é que o reduzido número de ciclos e a limitada resistência demonstrada por este sólido não é suficiente para que este seja eficiente, robusto e estável. No entanto este estudo demonstrou a influência crucial que a escolha de um suporte sólido pode representar na eficiência catalítica do catalisador heterogéneo resultante. Desta forma, é viável a continuação de um estudo da estrutura **95b** em catálise heterogénea e seria estimulante variar a natureza do suporte sólido para tirar ilações sobre o tamanho, morfologia e organização de um suporte capaz de conferir elevada atividade catalítica e enantiosseletiva ao catalisador heterogéneo resultante.

5.4. Referências Bibliográficas

- (1) Gleeson, O.; Davies, G.; Peschiulli, A.; Tekoriute, R.; Gun'ko, Y. K.; Connon, S. J. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, 9, 7929-7940.
- (2) Leeuwen, P. W. N. M. In *Homogeneous Catalysis*; Springer Netherlands: 2004, p 1-28.
- (3) Ranganath, K. V. S.; Glorius, F. *Catalysis Science & Technology* **2011**, 1, 13-22.
- (4) Kristensen, T. E.; Hansen, T. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 2010, 3179-3204.
- (5) Cozzi, F. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, 348, 1367-1390.
- (6) Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Chemical Reviews* **2003**, 103, 3401-3430.
- (7) Benaglia, M. *New Journal of Chemistry* **2006**, 30, 1525-1533.
- (8) Corma, A.; Garcia, H. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, 348, 1391-1412.
- (9) Gruttaduria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Chemical Society Reviews* **2008**, 37, 1666-1688.
- (10) Fadhel, A. Z.; Pollet, P.; Liotta, C. L.; Eckert, C. A. *Molecules* **2010**, 15, 8400-8424.
- (11) Dalicsek, Z.; Pollreisz, F.; Gömöry, Á.; Soós, T. *Organic Letters* **2005**, 7, 3243-3246.

- (12) Wang, Z.; Ding, K.; Uozumi, Y. In *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2008, p 1-24.
- (13) Barbaro, P.; Liguori, F.; Xuereb, D.; Dzierzak, J.; Raja, R. In *Heterogenized Homogeneous Catalysts for Fine Chemicals Production*; Springer Netherlands: 2010; Vol. 33, p 37-63.
- (14) Thakur, S. S.; Lee, J. E.; Lee, S. H.; Kim, J. M.; Song, C. E. In *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2008, p 25-72.
- (15) Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A. In *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*; Wiley-VCH Verlag GmbH: 2007, p 19-42.
- (16) Deutschmann, O.; Knözinger, H.; Kochloefl, K.; Turek, T. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2009.
- (17) Mahmoud, M. E.; Abdelwahab, M. S.; Fathallah, E. M. *Chemical Engineering Journal* **2013**, 223, 318-327.
- (18) Wang, D.; Salmon, L.; Ruiz, J.; Astruc, D. *Chemical Communications* **2013**, 49, 6956-6958.
- (19) Hu, A.; Yee, G. T.; Lin, W. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 12486-12487.
- (20) Gardimalla, H. M. R.; Mandal, D.; Stevens, P. D.; Yen, M.; Gao, Y. *Chemical Communications* **2005**, 4432-4434.
- (21) Luo, S.; Zheng, X.; Cheng, J. *Chemical Communications* **2008**, 5719-5721.
- (22) Gleeson, O.; Tekoriute, R.; Gun'ko, Y. K.; Connolly, S. J. *Chemistry – A European Journal* **2009**, 15, 5669-5673.
- (23) Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, 49, 1540-1573.
- (24) Lowe, A. B. *Polymer Chemistry* **2010**, 1, 17-36.
- (25) Kade, M. J.; Burke, D. J.; Hawker, C. J. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2010**, 48, 743-750.
- (26) Rissing, C.; Son, D. Y. *Main Group Chemistry* **2009**, 8, 251-262.
- (27) Tucker-Schwartz, A. K.; Farrell, R. A.; Garrell, R. L. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133, 11026-11029.
- (28) Zhao, X.; Shi, Y.; Wang, T.; Cai, Y.; Jiang, G. *Journal of Chromatography A* **2008**, 1188, 140-147.
- (29) Zeng, T.; Yang, L.; Hudson, R.; Song, G.; Moores, A. R.; Li, C. *Organic Letters* **2011**, 13, 442-445.
- (30) Choi, J.; Kim, J. C.; Lee, Y. B.; Kim, I. S.; Park, Y. K.; Hur, N. H. *Chemical Communications* **2007**, 1644-1646.
- (31) Gao, M.; Li, W.; Dong, J.; Zhang, Z.; Yang, B. *World Journal of Condensed Matter Physics* **2011**, 1, 49-54.
- (32) Lei, Z.; Li, Y.; Wei, X. *Journal of Solid State Chemistry* **2008**, 181, 480-486.

- (33) Tago, T.; Hatsuta, T.; Miyajima, K.; Kishida, M.; Tashiro, S.; Wakabayashi, K. *Journal of the American Ceramic Society* **2002**, 85, 2188-2194.
- (34) Zhang, Q.; Su, H.; Luo, J.; Wei, Y. *Catalysis Science & Technology* **2013**, 3, 235-243.
- (35) Lammerhofer, M.; Peters, E. C.; Yu, C.; Svec, F.; Frechet, J. M. J.; Lindner, W. *Analytical Chemistry* **2000**, 72, 4614-4622.
- (36) Schätz, A.; Hager, M.; Reiser, O. *Advanced Functional Materials* **2009**, 19, 2109-2115.
- (37) Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Herreras, C. I.; Mayoral, J. A.; Pires, E. *Chemical Society Reviews* **2009**, 38, 695-706.

6 Conclusões Finais e Perspetivas Futuras

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez.”
George Bernard Shaw

O presente projeto de doutoramento, centralizado no desenvolvimento de organocatalisadores enantiosseletivos, teve como finalidade geral a síntese de novos derivados de cinchonidina para aplicação em catálise assimétrica. Foram identificadas três classes gerais de derivados de cinchonidina a sintetizar, baseadas na natureza dispar do substituinte do hidroxilo nativo da cinchonidina e que se dividiram em 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (Capítulo 2), híbridos de aminoácidos e derivados (Capítulo 3) e em piridinacboxamidas de cinchonidina (Capítulo 4).

Na obtenção destas estruturas foram utilizados diversos métodos que comportaram reações simples, suaves e eficientes desde reações 1,3-dipolar de azidas a alcinos (para os triazóis) a reações de acoplamento entre anidridos mistos e aminas (para os híbridos de aminoácidos e das piridinacboxamidas). Após caracterização das várias estruturas, foi-nos possível concluir que a síntese dos vários derivados de cinchonidina foi um sucesso tendo em conta os elevados rendimentos gerais obtidos que, a título de lembrança, se situaram entre os 49-87% para os oito triazóis sintetizados, 43-87% para os vinte derivados aminoacídicos e de 18-83% para as diferentes piridinacboxamidas de cinchonidina obtidas. Para cada uma destas classes de estruturas, devidamente tratada e discutida em secções independentes nesta tese, foi estudada a sua aplicação em reações catalíticas assimétricas, nomeadamente em reações de Michael, reações aldólicas, em hidrossililação de cetinas proquirais e na reação de Biginelli.

No capítulo 2, os 1,2,3-triazóis derivados da cinchonidina foram sintetizados com o intuito de serem aplicados em reações de Michael com base em dois modelos teóricos que foram estudados por DFT. Depois de testada a aplicação destes triazóis em reações enantiosseletivas, com enfoque especial nas adições de Michael, infelizmente concluímos que esta classe de compostos não apresenta potencial organocatalítico enantiosseletivo nas transformações estudadas uma vez que os excessos enantioméricos não foram além dos 22% nas reações de Michael (após otimização de solventes e temperaturas) e dos 18% e 12% em ensaios exploratórios em reações de Biginelli e em hidrossililação de cetiminas respetivamente. Observámos assim que a inclusão de unidades 1,2,3-triazólicas na estrutura da cinchonidina não é suficiente para formação de uma cavidade quiral capaz de conferir enantiosseletividade nos produtos desejados.

No capítulo 3 desta tese, foram sintetizadas com sucesso três subclasses de compostos (A, B e C) através do acoplamento entre L-aminoácidos e a 9-amino-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina para aplicação em reações aldólicas assimétricas e para realização de ensaios exploratórios em reações assimétricas tais como na reação de Biginelli, de Michael e na hidrossililação de cetiminas, de forma a avaliar a sua versatilidade catalítica. Com o estudo intensivo destas estruturas em reações aldólicas, foi-nos permitido concluir que a subclasse A (aminoácidos híbridos derivados da **CD**) reunia as estruturas mais ativas cataliticamente em detrimento das subclasses B e C. Assim, a elaboração destas duas últimas subclasses de compostos revelou ser uma estratégia desvantajosa para a construção de um organocatalisador enantiosseletivo para reações aldólicas. Concluímos ainda que a presença de cadeias laterais, não funcionalizadas, volumosas e alifáticas nas estruturas destes derivados são requisitos indispensáveis para a construção de um organocatalisador enantiosseletivo

à semelhança do catalisador **71e**, que nos permitiu obter o produto desejado **52** com um excesso enantiomérico de 92% e rendimentos modestos (24-42%).

A última classe de estruturas sintetizadas, as piridinacarboxamidas de **CD** (Capítulo 4), revelou ser cataliticamente ativa em hidrossilações de cetiminas e altamente enantioseletiva, em particular o composto **95b**, com o qual alcançámos a amina quiral **103b** com um excesso enantiomérico de 90% e elevados rendimentos reacionais. Este organocatalisador mostrou ainda uma grande versatilidade para diferentes cetiminas (10-84% e.e.) assim como para β -cetiminoésteres (até 70% e.e.), perspetivando-se assim uma possível obtenção de aminoácidos com este organocatalisador em aplicações futuras.

Os dois organocatalisadores **71e** e **95b** foram ainda imobilizados em diferentes suportes sólidos (nanosílica, MCM-41 e NPMs revestidas a sílica) para aplicação em catálise heterogénea (Capítulo 5). A realização deste estudo permitiu-nos concluir que a imobilização do catalisador **71e** nos suportes testados não o torna um catalisador heterogéneo devido à perda extremamente acentuada de atividade catalítica do mesmo quando imobilizado. Já o catalisador **95b** revelou atividade catalítica aceitável quando imobilizado em NPMs revestidas a sílica (excesso enantiomérico de 64% e rendimento de 97%). A limitação desta estrutura prendeu-se com a sua reutilização, uma vez que foram realizados apenas três ciclos com esta estrutura durante os quais testemunhámos a queda abrupta de rendimentos e enantiosseletividades para os 30% e 25% respetivamente.

A realização deste projeto de doutoramento, assim como os resultados obtidos, permite-nos ambicionar novos desafios que envolvam estas estruturas. Como continuação deste trabalho num futuro próximo, e baseados nos cálculos teóricos realizados para os triazóis de cinchonidina, seria interessante a alteração do esqueleto carbonado destes derivados de forma a promover uma melhoria da capacidade enantiosseletiva destes catalisadores em adições de Michael, mais precisamente a *N*-alquilação da quinuclidina ou a incorporação de grupos volumosos no C6 desta subunidade (Figura 6.1).

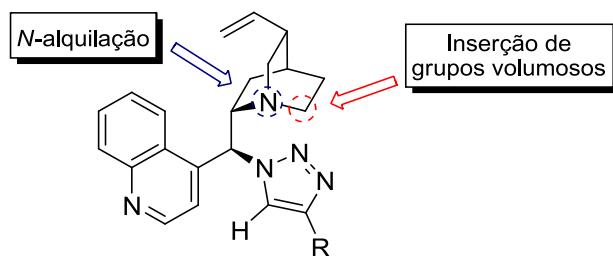


Figura 6.1 – Potenciais locais-alvo para modificações na estrutura dos triazóis num futuro próximo.

Futuros estudos envolvendo as estruturas de aminoácidos híbridos derivados da cinchonidina podem ser desenvolvidos utilizando outros aminoácidos para incorporação no alcalóide, como por exemplo aminoácidos não-naturais ou D-aminoácidos, o que nos possibilitará o estudo do efeito da configuração absoluta do centro quiral no resíduo aminoacídico destas estruturas na reação aldólica assimétrica tratada nesta tese (Figura 6.2).

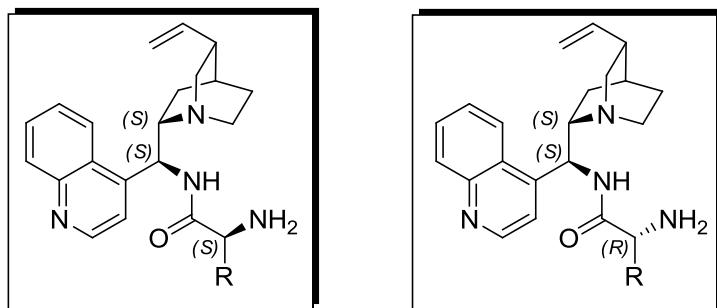


Figura 6.2 - Estruturas a utilizar no futuro para reacções aldólicas assimétricas variando a configuração absoluta do resíduo aminoacídico.

Também as piridinacarboxamidas nos permitem definir novos objetivos de estudo. Provada a excepcional habilidade da estrutura **95b** para a ativação do HSiCl_3 na redução enantiosseletiva de cetiminas, seria estimulante o estudo da aplicação deste organocatalisador em reacções que envolvessem diferentes reagentes de silano, quer seja em reduções, cianações ou azidações (Figura 6.3).

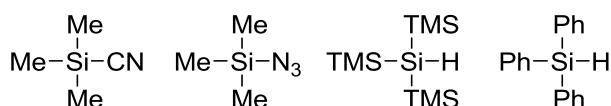


Figura 6.3 - Reagentes de silano passíveis de utilização futura na presença do organocatalisador **95b**.

Devido aos bons resultados obtidos com o organocatalisador **95b**, esperamos num futuro próximo a aplicação deste na síntese de moléculas biologicamente ativas de grande importância, como é o caso da (S)-Rivastigmina, um composto com ação medicinal cuja analogia estrutural com os substratos testados nesta tese é notória (Figura 6.4).

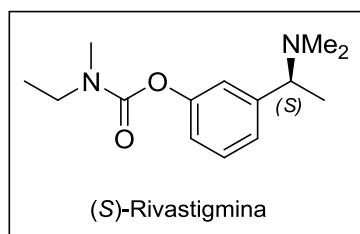
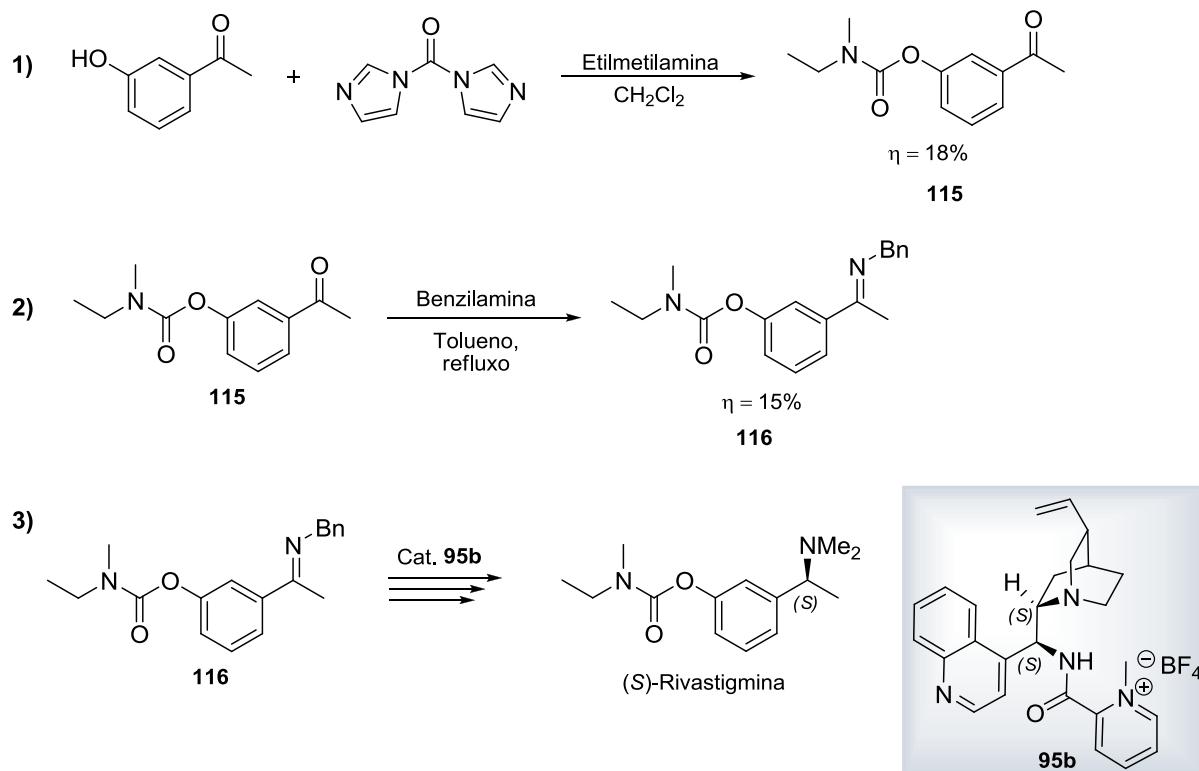


Figura 6.4 - Representação da estrutura química da (S)-Rivastigmina.

Este fármaco pertence a uma classe de substâncias denominada inibidores da colinesterase e está indicada para o tratamento sintomático de perturbações da memória em doentes que padecem da doença de Alzheimer como também no tratamento da demência em pacientes com a doença de Parkinson.¹⁻⁴

Resultados preliminares na tentativa de síntese desta molécula biologicamente ativa já foram obtidos. Os resultados até ao momento foram modestos, mas a síntese do composto **116** permite-nos aplicar o organocatalisador desenvolvido neste projeto de doutoramento para obtenção da correspondente amina quiral, seguida de transformações adicionais para obtenção da desejada Rivastigmina (Esquema 6.1).



Esquema 6.1 - Representação geral da estratégia desenhada para a síntese da Rivastigmina. Passos **1** e **2**) já realizados. Os passos reacionais de **3**) previstos a curto prazo.

Tendo em conta os vários benefícios já referidos nesta tese sobre a catálise heterogénea, continuamos focados na tentativa de desenvolvimento de estruturas que se comportem como catalisadores heterogéneos robustos e extremamente eficientes. Ensaios que envolvam a imobilização das duas estruturas **71e** e **95b** em diferentes suportes sólidos, tais como em dendrímeros,^{5,6} grafeno⁷ ou, em especial para o composto **95b**, em SILP⁸ (do inglês *Supported Ionic Liquid Phase*), são estudos ambiciosos que num curto período de tempo seria interessante de realizar, assim como o estudo da influência do comprimento do braço espaçador utilizado nas imobilizações covalentes até aqui desenvolvidas.

6.1. Referência Bibliográficas

- (1) Fuchs, M.; Koszelewski, D.; Tauber, K.; Kroutil, W.; Faber, K. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 5500-5502.
- (2) Williams, B. R.; Nazarians, A.; Gill, M. A. *Clinical Therapeutics* **2003**, *25*, 1634-1653.
- (3) Arava, V.; Gorentla, L.; Dubey, P. *International Journal of Organic Chemistry* **2011**, *1*, 26-32.
- (4) Fuchs, M.; Koszelewski, D.; Tauber, K.; Sattler, J.; Banko, W.; Holzer, A. K.; Pickl, M.; Kroutil, W.; Faber, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7691-7694.
- (5) Rasmussen, B.; Christensen, J. B. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 4821-4835.
- (6) Caminade, A.; Ouali, A.; Keller, M.; Majoral, J. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 4113-4125.
- (7) Tan, R.; Li, C.; Luo, J.; Kong, Y.; Zheng, W.; Yin, D. *Journal of Catalysis* **2013**, *298*, 138-147.
- (8) Lemus, J.; Palomar, J.; Gilarranz, M.; Rodriguez, J. *Adsorption* **2011**, *17*, 561-571.

7 Parte Experimental

“Querem que vos ensine o modo de chegar à ciência verdadeira? Aquilo que se sabe, saber que se sabe, aquilo que não se sabe, saber que não se sabe, na verdade é este o saber”
Confúcio

7.1. Informação geral

Cinchonidina, L-aminoácidos, alcinos, ácidos picolínico e nicotínico e todos os restantes reagentes utilizados neste trabalho de investigação foram adquiridos a partir da Sigma-Aldrich, Fluka ou Acrós Organics e foram utilizados conforme recebidos. Os solventes foram utilizados diretamente dos frascos de origem e salvo raras exceções, foram purificados e secos sob atmosfera inerte.¹

A cromatografia em camada fina (TLC do inglês *Thin Layer Chromatography*) foi realizada em placas de alumínio revestidas com Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck). As placas de TLC foram eluídas com os eluentes apropriados e reveladas numa câmara com radiação ultravioleta (254 e 366 nm), e/ou reveladas com uma solução de ácido fosfomolíbdico em etanol ou com o reagente de Dragendorff seguidas de aquecimento com pistola de ar quente.

Como fonte de radiação ultravioleta pra reações radicalares utilizou-se o aparelho Hamamatsu L9588-06 Spot Light Source UV-lamp, com uma gama de comprimentos de onda de 240-400 nm.

A cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel (SDS, 70-200 µm) ou em sílica gel de fase reversa-C₁₈ (40-63 µm) eluída com a devida fase móvel.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho de medição capilar Barnstead/Electrothermal 9100.

As análises das estruturas por ¹H-RMN, ¹³C-RMN e ¹⁹F-RMN efetuaram-se num aparelho Bruker Advance III (¹H: 400 MHz; ¹³C: 100 MHz; ¹⁹F: 376 MHz) na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, utilizando-se como solventes deuterados CDCl₃, DMSO-d₆ ou D₂O e os respetivos sinais residuais como referência interna. Todos os desvios químicos (δ) referentes aos ensaios de RMN foram expressos em ppm e as constantes de acoplamento quando determinadas, expressas em Hz.

Análise dos compostos por espetroscopia de infravermelhos (IV) foi realizada num espetrómetro Perkin-Elmer Paragon 1000.

Os espetros de massa foram realizados no C.A.C.T.I. (Universidade de Vigo), e foram registados num espetrómetro Waters-Micromass (MaldiTOF, MicroTOF, ESI) ou FAB Focus (Bruker Daltonics) utilizando a técnica TOF.

Medições da rotação específica foram realizadas no LNEG (Laboratório Nacional de Energia e Geologia) num polarímetro Perkin-Elmer 241, ao qual agradecemos o apoio prestado pela Doutora Olívia Furtado.

A microscopia eletrónica de varrimento (SEM do inglês *Scanning Electron Microscopy*) foi realizada no Centro HERCULES (Universidade de Évora) utilizando o microscópio eletrónico HITACHI 3700N acoplado a um espetrómetro de energia dispersiva (Bruker Xflash X-Ray detector) a 20.0 Kv e de elevado vácuo.

A análise termogravimétrica foi efetuada em cooperação com o Grupo de Química de Superfícies da Universidade de Évora (com o apoio do Prof. Peter Carrott e da Mestre Luísa Marques), utilizando um analisador térmico Perkin-Elmer STA 6000. O condicionamento do suporte da amostra foi realizado submetendo-o a uma rampa de aquecimento de 5°C por minuto desde os 35°C até aos 150°C. A

análise termogravimétrica das amostras foi realizada com uma massa inicial de 20 mg, rampa de aquecimento inicial de 5°C por minuto até aos 35°C e uma segunda rampa de aquecimento de 20°C por minuto até aos 800°C. Para ambos os ensaios utilizou-se hélio como gás de arraste.

A análise elementar foi realizada no C.A.C.T.I. (Universidade de Vigo) utilizando o aparelho Carlo Erba 1108 Elemental Analyser acompanhado por cromatografia de iões.

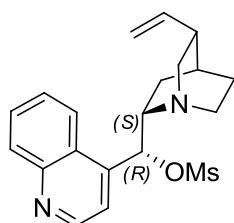
A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC do inglês *High Performance Liquid Chromatography*) realizou-se num aparelho Agilent 110 Series utilizando como colunas quirais a Chiralcel OD-H (0.46 cm × 25 cm) ou a AD-H (0.46 cm × 25 cm), ambas equipadas com uma pré-coluna composta pela mesma fase estacionária.ⁱⁱ

Salvo indicação em contrário, todas as reações decorreram sem cuidados especiais no que respeita a atmosfera inerte ou à secagem de solventes.

7.2. Procedimentos Gerais

7.2.1. Síntese de derivados de cinchonidina

7.2.1.1. Síntese de (8S,9R)-9-O-mesilcinchonidina² (59)



De acordo com o método realizado por Hoffmann,² dissolveram-se sob agitação magnética 10.032 g de cinchonidina comercial (34.08 mmol) em 350 mL de THF anidro, solução à qual foram adicionados 15 mL de trietilamina (107.60 mmol) para desprotonação do álcool secundário da cinchonidina, e cuja mistura reacional foi arrefecida num banho de gelo até aos 0°C. Numa pequena quantidade de THF, diluíram-se 5.3 mL de cloreto de metanossulfônico (68.48 mmol) que posteriormente foram adicionados lentamente gota-a-gota. Terminada a adição destes reagentes, deixou-se a mistura reagir durante duas horas à temperatura ambiente. Parou-se a reação com 80 mL de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se com CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Secou-se a respetiva fase orgânica com MgSO₄ anidro, filtrou-se o precipitado resultante e concentrou-se o crude após evaporação do solvente no evaporador rotativo. O produto foi então purificado numa coluna

ⁱⁱ No caso de determinações de conversão feitas por HPLC, foi necessário incluir um factor de ajustamento, dado que o substrato e o produto possuem diferentes coeficientes de extinção molar. O factor de ajustamento utilizado foi a relação dos coeficientes de extinção molar para os substratos e produtos.

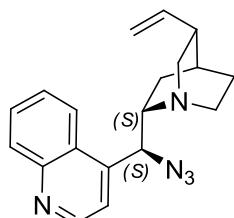
cromatográfica de sílica gel, eluída AcOEt , que nos forneceu o produto desejado **59** sob a forma de um sólido branco acompanhado de um aroma “doce” (11.76 g, $\eta = 93\%$, p.f. 107.2-108°C).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.94 (d, 1H, $J=4$ Hz, H2'), 8.28 (d, 1H, $J=8$ Hz, H5'), 8.15 (d, 1H, $J=8$ Hz, H8'), 7.75 (t, 1H, $J=8$ Hz, H7'), 7.66 (t, 1H, $J=8$ Hz, H6'), 7.52 (bs, 1H, H3'), 6.59 (bs, 1H, H9), 5.73 (m, 1H, H10), 5.00 (m, 2H, H11), 3.45-3.32 (m, 2H, H6, H8), 3.11 (bs, 1H, H2), 2.76 (bs, 5H, H6, H2, CH_3), 2.38 (bs, 1H, H3), 1.96-1.65 (m, 5H, H7, H5, H4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 150.0 (C2'), 148.8 (C10'), 142.4 (C10), 140.1 (C4'), 130.8 (C8'), 129.9 (C7'), 127.9 (C9'), 125.0 (C6', C5'), 122.9 (C3'), 115.6 (C11), 59.9 (C9), 56.04 (C8, C2), 39.3 (C6, C3, C-mesilo), 27.2 (C7, C4, C5).

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.²

7.1.1.1. Síntese de (8*S*,9*S*)-9-azido(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**58**)

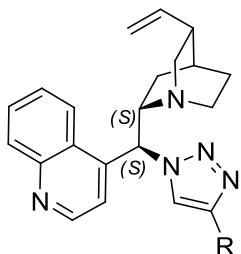


Em 40 mL de DMF anidro e à temperatura ambiente, foram dissolvidos sob agitação magnética 2.06 g de **59** (5.53 mmol) previamente sintetizado, seguida da adição de 2 equivalentes de NaN_3 (0.719 g, 11.06 mmol) colocando-se a mistura resultante num banho de parafina aquecido a 80-85°C, deixando-se prosseguir a reação durante 24 horas.³ A mistura reacional foi ganhando ao longo do tempo uma tonalidade amarela, indicador da formação da azida orgânica desejada. A reação foi monitorizada através da análise por TLC e, após o consumo total do substrato, removeu-se o solvente através de uma destilação. O sólido pastoso resultante dissolveu-se em 15 mL de H_2O e extraiu-se a fase orgânica do crude reacional com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica obtida com MgSO_4 anidro e, após filtração do precipitado e concentração do crude por evaporação do solvente no evaporador rotativo, procedeu-se à sua purificação numa coluna cromatográfica de SiO_2 gel, eluída com acetato de etilo, obtendo-se assim o produto desejado sob a forma de um denso óleo de tonalidade amarela (1.701 g; $\eta = 96\%$).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.95 (d, 1H, $J=4$ Hz, H2'), 8.23 (d, 1H, $J=8$ Hz, H5'), 8.18 (d, 1H, $J=8$ Hz, H8'), 7.77 (t, 1H, $J=8$ Hz, H7'), 7.65 (t, 1H, $J=8$ Hz, H6'), 7.41 (d, 1H, $J=4$ Hz, H3'), 5.76 (m, 1H, H10), 5.15 (d, 1H, $J=10$ Hz, H9), 4.99 (m, 2H, H11), 3.35-3.21 (m, 3H, H6, H2, H8), 2.95-2.83 (m, 2H, H6, H2), 2.30 (bs, 1H, H3), 1.71-1.58 (m, 4H, H4, H7, H5), 0.77-0.72 (m, 1H, H7).

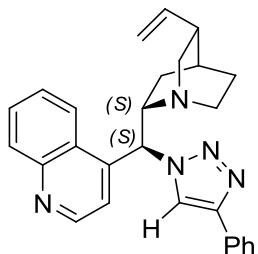
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 149.9 (C2'), 148.7 (C10'), 142.2 (C10), 141.3 (C4'), 130.6 (C8'), 129.4 (C7'), 127.2 (C6'), 126.6 (C9'), 123.0 (C5'), 120.2 (C3'), 114.4 (C11), 59.5 (C9), 55.9 (C8), 53.4 (C2), 40.9 (C6), 39.3 (C3), 27.8 (C7), 27.1 (C4), 26.0 (C5).

7.1.1.2. Procedimento geral para a síntese de 1,2,3-triazóis derivados da cinchonidina (55)



De acordo com as condições utilizadas por Fokin e Sharpless,⁴ sob agitação magnética dissolveu-se o 9-azido-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina **58** (348 mg; 1.09 mmol) em 4 mL de uma mistura composta por THF/H₂O (1:1), solução à qual se adicionou o alcino monossubstituído em quantidade equimolar (1.089 mmol), seguida de uma adição de 14 mg de CuSO₄·5H₂O (5 mol%) e de 109 μL de uma solução de ácido ascórbico 1M. Permitiu-se que a mistura reagisse à temperatura ambiente durante 24 horas. Terminadas as 24 horas de reação, extraiu-se a fase orgânica com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), secou-se com sulfato de magnésio e concentrou-se a mesma no evaporador rotativo. Neste processo de concentração da mistura orgânica, observa-se a precipitação de um sólido correspondente ao produto alvo desta reação que de seguida é filtrado a vácuo e lavado com água fria, com posterior remoção a vácuo dos solventes utilizados assim como de reagentes voláteis. Alguns dos produtos demonstram formar sólidos “oleosos”, e nesses casos, procedeu-se a uma pequena lavagem do sólido com éter etílico, que nos permitiu obter os produtos em causa sob a forma de sólidos “soltos”.

7.1.1.2.1. Síntese de (8*S*,9*S*)-9-[4'-(fenil)-1',2',3'-triazol]-9-desoxi-*epi*-cinchonidina (55a)



Utilizando o procedimento geral atrás descrito (secção 7.1.1.2), obteve-se o produto desejado sob a forma de um sólido “solto” com rendimento de 85% (p.f. 207.2-208.1°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.00 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.37 (d, 1H, J=8.4 Hz, H5'), 8.16 (d, 1H, J=8.4 Hz, H8'), 7.75 (m, 4H Ph), 7.67-7.63 (m, 2H Ph, H7'), 7.36-7.32 (m, 2H, H6', H3'), 7.26 (s, 1H, triazol), 6.57 (d, 1H, 115 J=10.8 Hz, H9), 5.92 (m, 1H, J=8 Hz, H10), 5.09 (d, 2H, J=13.2 Hz, H11), 3.99 (q, 1H, J=8 Hz, H8), 3.44-3.39 (m, 1H, H6), 3.24-3.18 (m, 1H, H2), 2.81-2.78 (m, 2H, H6, H2), 2.33 (bs, 1H, H3), 1.87-1.82 (m, 1H, H7), 1.77 (bs, 1H, H4), 1.63-1.62 (m, 2H, H5), 0.92-0.87 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.09 (C2'), 148.84 (C10'), 147.51 (C-triazol), 141.39 (C10), 141.06 (C4'), 130.71 (C8'), 130.54 (C5, C-Ph), 129.78 (C7'), 128.63 (2C-Ph), 127.98 (C6'), 127.91 (C-Ph), 126.96 (C9'), 125.62 (2C-Ph), 122.53 (C5'), 119.30 (C-triazol), 118.38 (C3'), 114.76 (C11), 60.06 (C9), 58.28 (C8), 56.06 (C2), 41.05 (C6), 39.02 (C3), 27.72 (C7), 27.65 (C4), 27.23 (C5).

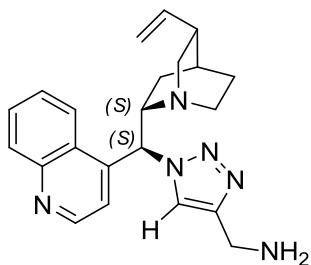
DEPT-135^o: δ (ppm) = 150.1 (CH), 141.4 (CH), 130.7 (CH'), 129.8 (CH), 128.6 (2CH), 128.00 (CH), 127.9 (CH), 125.6 (2CH), 122.5 (CH), 119.3 (CH), 118.4 (CH), 114.8 (CH₂), 60.1 (CH), 58.3 (CH), 56.1 (CH₂), 41.1 (CH₂), 39.0 (CH), 27.7 (CH₂), 27.6 (CH), 27.2 (CH₂).

IV (KBr): 3411, 3124, 3072, 2925, 2861, 1634, 1494, 1571, 1509, 1458, 1353, 1320, 1228, 1172, 1076, 1045, 989, 914, 808, 759, 693 cm⁻¹.

FAB MS (m/z): 422.2 (M⁺).

[α]_D = -101.4 (c 1.04, CH₂Cl₂).

7.1.1.2.2. Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(metillamino)-1',2',3'-triazol]-9-*epi*-cinchonidina (55b)



Utilizando o método descrito na secção 7.1.1.2, obteve-se o produto desejado sob a forma de um sólido “solto” com rendimento de 98% (p.f. 120.1-120.8°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.88 (s, 1H, H2'), 8.24 (m, 1H, H5'), 8.08 (bs, 1H, H8'), 7.68 (m, 1H, H7'), 7.57 (m, 1H, H6'), 7.49 (m, 1H, H3'), 7.36 (s, 1H, triazol), 6.45 (bs, 1H, H9), 5.80 (m, 1H, H10), 5.02-4.98 (m, 2H, H11), 3.84 (bs, 1H, H8), 3.36 (m, 1H, H6), 3.08 (m, 1H, H2), 2.67-2.65 (m, 2H, H6, H2), 2.24 (bs, 1H, H3), 1.67 (m, 2H, H7, H4), 1.52 (bs, 2H, H5), 1.18 (s, 2H, CH₂NH₂), 0.76-0.73 (m, 1H, H7).

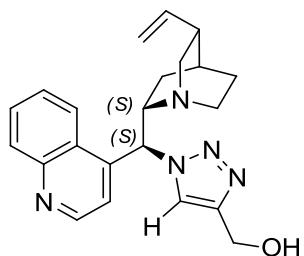
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.2 (C2'), 148.9 (C10'), 141.4 (C-triazol), 141.4 (C4', C10), 130.9 (C8'), 129.9 (C7'), 128.1 (C6'), 127.0 (C9'), 122.7 (C5'), 122.5 (C-triazol), 119.5 (C3'), 115.0 (C11), 60.0 (C9), 58.4 (C8), 56.0 (C2), 41.1 (C6), 39.2 (C3), 27.8 (CH₂NH₂), 27.7 (C7, C4), 27.2 (C5).

IV (KBr): 3345, 3275, 3124, 3075, 2921, 2859, 1662, 1636, 1593, 1570, 1509, 1455, 1391, 1319, 1239, 1224, 1138, 1049, 910, 813, 783, 750, 664, 623 cm⁻¹.

ESI-TOF MS (m/z): 374.20 (M⁺).

[α]_D = -48.2 (c 1.21, CH₂Cl₂).

7.1.1.2.3. Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(hidroximetil)-1',2',3'-triazol]-9-*epi*-cinchonidina (55c)



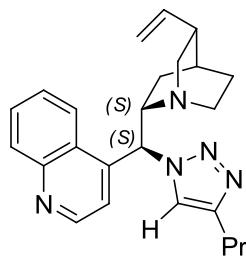
Utilizando o procedimento experimental descrito na secção 7.1.1.2, obteve-se o produto desejado sob a forma de um sólido “solto” de tonalidade amarela com rendimento de 55% (p.f. 123.4-123.8°C).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.89 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.42 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 8.03 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.86 (s, 1H, triazol), 7.71-7.67 (m, 2H, H7', H3'), 7.60 (t, 1H, J=8 Hz, H6'), 6.51 (d, 1H, J=11.2 Hz, H9), 5.80 (m, 1H, H10), 5.02-4.97 (m, 2H, H11), 4.80 (bs, 1H, OH), 4.52 (s, 2H, CH₂-OH), 3.99 (q, 1H, J=8 Hz, H8), 3.34 (m, 1H, H6), 3.04 (m, 1H, H2), 2.70-2.57 (m, 2H, H6, H2), 2.25 (bs, 1H, H3), 1.73-1.65 (m, 2H, H7, H4), 1.55-1.53 (m, 2H, H5), 0.77-0.71 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 149.2 (C2'), 147.4 (C10'), 147.0 (C-triazol), 140.5 (C10), 140.4 (C4'), 129.2 (C8'), 128.4 (C7'), 126.4 (C6'), 125.8 (C9'), 121.9 (C5'), 120.2 (C-triazol), 118.8 (C3'), 113.5 (C11), 58.3 (C9), 56.7 (C8), 54.9 (C2), 54.8 (CH₂OH), C6 e C3 sobrepostos pelo sinal da DMSO, 26.5 (C7, C4), 25.8 (C5).

IV (KBr): 3219, 3132, 3102, 2924, 2854, 1638, 1592, 1510, 1449, 1347, 1226, 1057, 1008, 916, 812, 783, 751, 619 cm⁻¹.

FAB MS (m/z): 376.2 (M⁺).

7.1.1.2.4. Síntese de (8*S*,9*S*)-9-[4'-(propil)-1',2',3'-triazol]-9-*epi*-cinchonidina (**55d**)

Aplicando o método descrito na secção 7.1.1.2, obteve-se o produto desejado sob a forma de um sólido amarelo com um rendimento de 76% (p.f. 148.2-148.6°C).

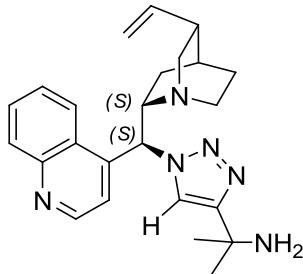
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.94 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.31 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 8.12 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.71 (t, 1H, H7'), 7.62-7.57 (m, 2H, H6', H3'), 7.30 (s, 1H, triazol), 6.48 (d, 1H, J=11.2 Hz, H9), 5.87 (m, 1H, H10), 5.06-5.02 (m, 2H, H11), 3.93 (q, 1H, J=9.6 Hz, H8), 3.39-3.32 (m, 1H, H6), 3.21-3.15 (m, 1H, H2), 2.78-2.69 (m, 2H, H6, H2), 2.57 (t, 2H, J=8 Hz, CH₂), 2.29 (bs, 1H, H3), 1.78-1.71 (m, 2H, H7, H4), 1.62-1.53 (m, 4H, H5, CH₂), 0.87-0.83 (m, 4H, H7, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.0 (C2'), 148.7 (C10'), 147.9 (C-triazol), 141.4 (C4'), 141.3 (C10), 130.5 (C8'), 129.6 (C7'), 127.6 (C6'), 126.9 (C9'), 122.5 (C5'), 119.5 (C-triazol), 119.3 (C3'), 114.6 (C11), 59.6 (C9), 58.2 (C8), 55.9 (C2), 40.9 (C6), 39.2 (C3), 27.7 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.6 (C4), 27.0 (C7), 22.2 (C5), 13.7 (CH₃).

IV (KBr): 3405, 3120, 3071, 2906, 2862, 1635, 1594, 1570, 1509, 1447, 1463, 1318, 1240, 1226, 1213, 1142, 1048, 992, 919, 813, 801, 782, 750, 673, 618 cm⁻¹.

FAB MS (m/z): 3.88.20 (M⁺).

[α]_D = -37.5 (c 1.43, CH₂Cl₂).

7.1.1.2.5. Síntese de (8*S*,9*S*)-9-[4'-(aminoisopropil)-1',2',3'-triazol]-9-*epi*-cinchonidina (**55e**)

Seguindo o método descrito na secção 7.1.1.2, obteve-se o produto desejado sob a forma de um sólido amarelo com um rendimento de 98% (p.f. 175.8-177.0°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.94 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.31 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 8.13 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.72 (t, 1H, J= 8 Hz, H7'), 7.61 (t, 1H, J=8 Hz, H6'), 7.57 (d, 1H, J=8 Hz, H3'), 7.39

(s, 1H, triazol), 6.47 (d, 1H, $J=12$ Hz, H9), 5.86 (m, 1H, H10), 5.06-5.02 (m, 2H, H11), 3.94 (q, 1H, $J=10$ Hz, H8), 3.37-3.30 (m, 1H, H6), 3.18-3.12 (m, 1H, H2), 2.76-2.72 (m, 2H, H6, H2), 2.27 (bs, 3H, H3, NH₂), 1.77-1.71 (m, 2H, H7, H4), 1.57 (bs, 2H, H5), 1.42 (s, 6H, 2CH₃), 0.81-0.76 (m, 1H, H7).

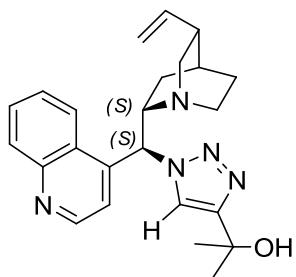
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.7 (C-triazol), 150.2 (C2'), 148.8 (C10'), 141.5 (C10, C4'), 130.7 (C8'), 129.8 (C7'), 127.9 (C6'), 127.1 (C9'), 122.6 (C5'), 119.5 (C-triazol), 117.6 (C3'), 114.8 (C11), 69.6 (C-NH₂), 59.9 (C9), 58.4 (C8), 56.0 (C2), 41.1 (C6), 39.3 (C3), 31.3 (2CH₃), 27.8 (C4), 27.7 (C7), 27.2 (C5).

IV (KBr): 3362, 3065, 2987, 2941, 2925, 2866, 2359, 1637, 1589, 1568, 1509, 1458, 1363, 1223, 1043, 991, 917, 853, 804, 780, 756, 672, 630 cm⁻¹.

ESI-TOF MS (m/z): 403.26 (M⁺).

[α]_D = -40.4 (c 0.91, CH₂Cl₂).

7.1.1.2.6. Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(hidroxisopropil)-1',2',3'-triazol]-9-*epi*-cinchonidina (55f)



Através do procedimento geral descrito na secção 7.1.1.2, obteve-se o produto desejado sob a forma de um sólido amarelo com um rendimento de 97% (p.f. 178.2-178.9°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.89 (d, 1H, $J=4$ Hz, H2'), 8.32 (d, 1H, $J=8$ Hz, H5'), 8.12 (d, 1H, $J=8$ Hz, H8'), 7.71 (t, 1H, $J=8$ Hz, H7'), 7.63-7.58 (m, 2H, H6', H3'), 7.52 (s, 1H, triazol), 6.49 (d, 1H, $J=12$ Hz, H9), 5.90-5.81 (m, 1H, H10), 5.06-5.02 (m, 2H, H11), 3.95 (q, 1H, $J=9$ Hz, H8), 3.36-3.29 (m, 1H, H6), 3.14-3.08 (m, 1H, H2), 2.74-2.63 (m, 2H, H6, H2), 2.28 (bs, 1H, H3), 1.77-1.70 (m, 2H, H7, H4), 1.53 (bs, 5H, H5, CH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.75 (m, 1H, H7).

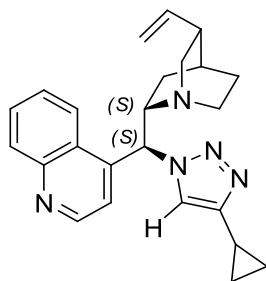
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.6 (C-triazol), 150.2 (C2'), 148.8 (C10'), 141.3 (C10, C4'), 130.6 (C8'), 129.8 (C7'), 127.9 (C6'), 127.0 (C9'), 122.6 (C5'), 119.5 (C5-triazol), 118.5 (C3'), 114.9 (C11), 68.4 (C-NH₂), 59.8 (C9), 58.3 (C8), 55.9 (C2), 41.0 (C6), 39.1 (C3), 30.4, 30.3 (2CH₃), 27.6 (C4, C7), 27.1 (C5).

IV (KBr): 3359, 3065, 2924, 2867, 2360, 1932, 1829, 1637, 1589, 1567, 1509, 1460, 1425, 1378, 1362, 1320, 1290, 1220, 1174, 1099, 1081, 1041, 991, 960, 918, 855, 804, 780, 756, 674, 631 cm⁻¹.

ESI-TOF MS (m/z): 404.24 (M⁺).

[α]_D = -38.6 (c 1.19, CH₂Cl₂).

7.1.1.2.7. Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(ciclopropil)-1',2',3'-triazol]-9-*epi*-cinchonidina (55g)



Através do procedimento geral descrito na secção 7.1.1.2, obteve-se o produto desejado sob a forma de um sólido branco “sujo” com um rendimento de 69% (p.f. 141.7-142.4°C).

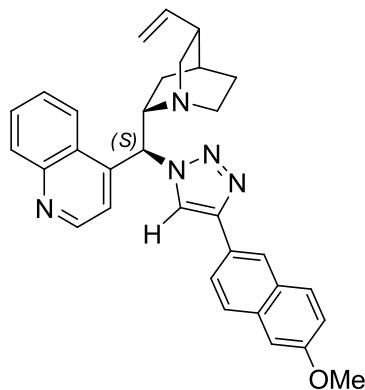
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.96 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.34 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 8.14 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.74 (t, 1H, J= 8 Hz, H7'), 7.62 (t, 1H, H6'), 7.59 (d, 1H, J=4 Hz, H3'), 7.28 (s, 1H, triazol), 6.49 (d, 1H, J=12 Hz, H9), 5.93-5.85 (m, 1H, H10), 5.09-5.05 (m, 2H, H11), 3.94 (q, 1H, J=8 Hz, H8), 3.39-3.25 (m, 1H, H6), 3.23-3.17 (m, 1H, H2), 2.78-2.71 (m, 2H, H6, H2), 2.31 (bs, 1H, H3), 1.84-1.73 (m, 3H, H7, H4, 1H-ciclopropil), 1.59 (bs, 2H, H5), 0.84-0.77 (m, 5H, H7, 4H-ciclopropil).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.2 (C2'), 149.9 (C10'), 148.8 (C-triazol), 141.5 (C10, C4'), 130.7 (C8'), 129.7 (C7'), 127.8 (C6'), 127.0 (C9'), 122.7 (C5'), 119.4 (C3'), 118.6 (C-triazol), 114.7 (C11), 59.7 (C9), 58.2 (C8), 56.1 (C2), 41.0 (C6), 39.3 (C3), 27.8 (C4), 27.7 (C7), 27.2 (C5), 7.7 (ciclopropil), 6.9 (ciclopropil).

IV (KBr): 3427, 3130, 3087, 3001, 2942, 2864, 1918, 1833, 1721, 1634, 1595, 1567, 1510, 1450, 1395, 1320, 1220, 1142, 1047, 991, 916, 811, 781, 752, 677, 618, 546, 426 cm⁻¹.

ESI-TOF MS (m/z): 386.25 (M⁺).

7.1.1.2.8. Síntese de (8S,9S)-9-[4'-(6-metoxinaftil)-1',2',3'-triazol]-9-*epi*-cinchonidina (55h)



Através do procedimento descrito na secção 7.1.1.2, obteve-se o produto desejado sob a forma de um sólido com coloração laranja com um rendimento de 67% (p.f. 228.6-229.4°C).

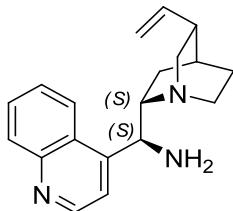
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.00 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.39 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 8.16-7.07 45 (11H, quinolina-H, triazol-H e naftil-H), 6.61 (d, 1H, J=12 Hz, H9), 5.95-5.86 (m, 1H, H10), 5.09- 5.06 (m, 2H, H11), 4.03 (m, 1H, H8), 3.88 (s, 3H, CH₃), 3.44 (m, 1H, H6), 3.22-3.16 (m, 1H, H2), 2.81- 2.78 (m, 2H, H6, H2), 2.31 (bs, 1H, H3), 1.84 (m, 1H, H7), 1.75 (s, 1H, H4), 1.61 (bs, 2H, H5), 0.90- 0.85 (m, 5H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 157.9-105.8 (19C aromáticos, 2C-triazol, 2C-vinil), 60.2 (C9), 58.4 (C8), 56.1 (C2), 55.4 (CH₃), 41.1 (C6), 39.3 (C3), 27.8, 27.7 (C4, C7), 27.3 (C5).

IV (KBr): 3436, 3136, 3060, 2923, 2869, 2357, 1921, 1703, 1613, 1502, 1445, 1387, 1264, 1219, 1160, 1034, 954, 906, 856, 808, 751, 660, 622, 537, 473, 428 cm⁻¹.

ESI-TOF MS (m/z): 502.28 (M⁺).

7.1.1.3. Síntese de (8S,9S)-9-amino(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina⁵ (74)



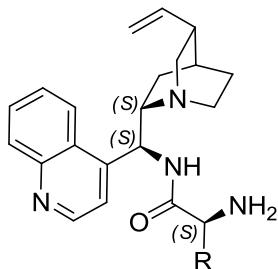
Em 120 mL de THF anidro, foram dissolvidos sob agitação magnética 8.37 g da azida orgânica (**58**) (26.2 mmol) e após a dissolução total do composto, foram lentamente adicionados 10.31 g de trifenilfosfina (39.3 mmol) à temperatura ambiente. De forma a monitorizarmos o decurso da reação com a respetiva formação deste intermediário, foi colocado no balão reacional pequenos pedaços de porcelana que, devido à sua porosidade, nos permitiu visualizar facilmente a libertação de N₂(g) do meio reacional. A mistura foi colocada num banho de parafina a 48-52°C e deixou-se reagir à referida temperatura até cessar a libertação de N₂(g) do meio reacional (sensivelmente 4 horas de reação). Terminada a formação do iminofosforano e consumo total da azida orgânica **58** confirmado através da análise por TLC, deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e, de seguida foram, adicionados 3 mL de H₂O destilada deixando-se hidrolisar o intermediário recentemente formado durante a noite e libertar assim óxido de trifenilfosfina e a desejada amina **74**. Concluído o passo da hidrólise, removeu-se o excesso de H₂O presente por adição de MgSO₄ anidro à fase orgânica obtida, sucedida de filtração e concentração do crude orgânico por evaporação do solvente no evaporador rotativo. Por último, purificou-se o produto desejado numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel, eluída inicialmente com AcOEt para remoção das impurezas e produtos secundários, seguindo-se uma eluição com uma mistura de AcOEt/MeOH/NEt₃ (100:2:3), que nos permitiu obter 7.07 g da amina **74** sob a forma de um óleo denso de coloração amarela (η = 92%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.92 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.36 (bs, 1H, H5'), 8.15 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.73 (t, 1H, J=8 Hz, H7'), 7.60 (t, 1H, J=8 Hz, H6'), 7.54 (bs, 1H, H3'), 5.82 (m, 1H, H10), 5.03-4.72 (m, 2H, H11), 4.72 (bs, 1H, H9), 3.33-3.22 (m, 2H, H6, H2), 3.10 (bs, 1H, H8), 2.85-2.82 (m, 2H, H6, H2), 2.42 (s, 2H, NH₂), 2.30 (bs, 1H, H3), 1.64-1.58 (m, 3H, H4, H7, H5), 1.43-1.41 (m, 1H, H5), 0.79-0.74 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 150.5 (C2'), 148.8 (C10'), 141.8 (C10, C4'), 130.6 (C8'), 129.2 (C7'), 128.0 (C6'), 126.7 (C9'), 123.4 (C5'), 119.7 (C3'), 114.6 (C11), 62.1 (C9), 56.4 (C8), 41.1 (C6), 39.9 (C2), 29.8 (C3), 28.2 (C7), 27.7 (C4), 26.2 (C5).

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.^{5,6}

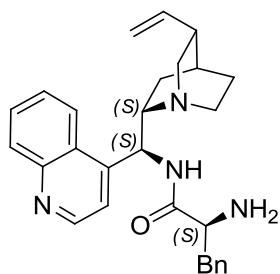
7.1.1.4. Procedimento geral para síntese de híbridos de aminoácidos derivados de **CD (subclasse A) (**71**)**



Através de um método descrito na literatura por Girgis e Prashad⁷ envolvendo anidridos mistos para formação de ligações amida, num balão de fundo redondo de 50 mL foram dissolvidos 1.02 mmol do Fmoc-L-aminoácido de interesse em 10 mL de THF anidro e adicionou-se de seguida 0.16 mL de NEt₃ (1.12 mmol), deixando-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 10 minutos. Num balão de duas tubuladuras, diluiu-se 0.13 mL de cloroformato de isobutilo (1.02 mmol) num pequeno volume de THF anidro (cerca de 5 mL) e arrefeceu-se a solução num banho de gelo. A mistura anteriormente preparada de Fmoc-L-aminoácido e trietilamina em THF é então lentamente adicionada ao cloroformato de isobutilo previamente diluído via seringa, adição durante a qual se observa instantaneamente a formação de precipitado branco na mistura reacional referente à precipitação de cloreto de trietilamônio. Completada a adição é permitida à mistura reagir à temperatura ambiente durante cerca de 2 horas para ativação total dos carboxilos (formação do anidrido misto). De seguida procedeu-se à adição de 300 mg da amina **74** (1.02 mmol) - previamente diluída em 5 mL de THF - à mistura reacional para formação da ligação amida e deixou-se reagir durante sensivelmente 1 hora. À medida que a reação decorria observou-se facilmente a libertação de CO₂(g) sendo este um indicador “grosseiro” sobre o êxito do acoplamento entre a amina **74** nucleófila e o Fmoc-L-aminoácido ativado pela formação de um anidrido misto. Verificado o consumo total do intermediário formado (anidrido misto) por análise através de TLC, parou-se a reação com a adição de 10 mL de H₂O e extraiu-se o material orgânico com AcOEt (3 x 10 mL). Combinaram-se as

fases orgânicas obtidas e secaram-se com $MgSO_4$ anidro, sendo este depois filtrado, concentrando-se posteriormente a fase orgânica obtida por evaporação dos solventes no evaporador rotativo. O concentrado orgânico é então purificado numa coluna cromatográfica de SiO_2 gel eluída com uma mistura de solventes de $AcOEt/MeOH$ (4:1). É efetuado de seguida o passo de desproteção destas estruturas por remoção do grupo Fmoc- com piperidina a 20% em DMF. O precipitado branco pastoso resultante é indicador da evolução da reação. Remove-se a DMF por destilação a vácuo e o produto final, de elevada polaridade, é purificado numa coluna cromatográfica de fase reversa eluída com metanol.

7.1.1.4.1. Síntese de (8S,9S)-9-L-fenilalaninamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**71a**)



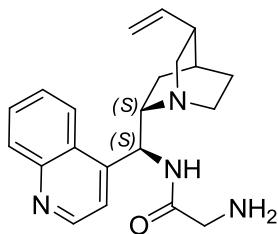
Utilizando o procedimento anteriormente descrito (secção 7.1.1.4), utilizámos o aminoácido protegido Fmoc-L-fenilalanina, com o qual obtivemos 395 mg do produto desejado **71a** sob a forma de um sólido branco solto, ao que correspondeu um rendimento de 88% para os dois passos reacionais (p.f. 98.7-99.1°C).

1H -RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ (ppm) = 8.88 (d, 1H, J =4 Hz, H2'), 8.53 (m, 2H, H5', NH-COR), 8.05 (d, 1H, J =8 Hz, H8'), 7.77 (t, 1H, J =8 Hz, H7'), 7.67 (t, 1H, J =8 Hz, H6'), 7.57 (d, 1H, J =4 Hz, H3'), 7.11 (m, 5H, Ph), 5.79 (m, 1H, H10), 5.52 (bs, 1H, H9), 4.99-4.89 (m, 2H, H11), 3.43-3.11 (m, 6H, H6, H2, H8, CH-Ph, NH₂), 2.88 (m, 1H, CH-NH₂), 2.63-2.50 (m, 3H, H6, H2, CH-Ph), 1.90 (bs, 1H, H3), 1.57-1.45 (m, 3H, H4, H7, H5), 1.22 (m, 1H, H5), 0.72 (m, 1H, H7).

^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO-*d*6): δ (ppm) = 173.4 (C=O), 150.2 (C2'), 147.9 (C10'), 147.3 (C-Ph), 142.0 (C10), 138.2 (C4'), 129.7 (C8'), 129.3 (2C-Ph), 129.0 (C7'), 128.0 (2C-Ph), 127.1 (C-Ph), 126.5 (C6'), 126.0 (C9'), 124.1 (C5'), 119.8 (C3'), 114.2 (C11), 58.8 (C9), 55.7 (C8), 55.2 (C2), 40.5 (C6, CH-NH₂), (CH₂-Ph e C3 sobrepostos pelo sinal da DMSO), 27.3 (C7), 27.1 (C4), 25.7 (C5).

ESI-TOF MS (m/z): 441.27 (M+1), 442.27 (M+2).

$[\alpha]_D^{28}$ = +2.1 (c 1.05, MeOH).

7.1.1.4.2. Síntese de (8S,9S)-9-glicinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**71b**)

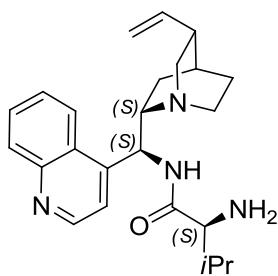
Para síntese do composto **71b**, e seguindo o método geral da secção 7.1.1.4, utilizou-se Fmoc-glicina e obtiveram-se 250 mg do produto desejado sob a forma de um sólido amarelo oleoso ($\eta = 70\%$).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 8.89 (d, 1H, $J=4$ Hz, H2'), 8.71 (bs, 1H, NH-COR), 8.48 (d, 1H, H5'), 8.04 (d, 1H, $J=8$ Hz, H8'), 7.77 (t, 1H, $J=8$ Hz, H7'), 7.67 (t, 1H, $J=8$ Hz, H6'), 7.60 (bs, 1H, H3'), 5.83 (m, 1H, H10), 5.61 (bs, 1H, H9), 5.02-4.92 (m, 2H, H11), 4.51 (m, 2H, NH₂), 3.38-3.13 (m, 5H, H6, H2, H8, CH₂), 2.67 (m, 2H, H6, H2), 2.24 (bs, 1H, H3), 1.47 (m, 3H, H4, H7, H5), 1.17 (m, 1H, H5), 0.69 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 168.6 (C=O), 150.3 (C2'), 147.9 (C10'), 146.8 (C4'), 143.0 (C10), 142.0 (C8'), 129.7 (C7'), 129.2 (C9'), 126.9 (C6'), 126.7 (C5'), 120.0 (C3'), 114.3 (C11), 58.7 (C9), 55.3 (C8, C2), 42.2 (CH₂), 40.6 (C6), (C3 sobreposto pelo sinal da DMSO), 27.2 (C7), 27.1 (C4), 25.8 (C5).

ESI-TOF MS (m/z): 350.20 (M⁺), 351.23 (M+1), 352.22 (M+2).

$[\alpha]_D^{28}$ = +15.9 (c 1.04, MeOH).

7.1.1.4.3. Síntese de (8S,9S)-9-L-valinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**71c**)

Utilizando o método geral da secção 7.1.1.4, utilizaram-se 346 mg de Fmoc-L-valina e obteve-se o composto **71c** sob a forma de um sólido amarelo oleoso com um rendimento de 93%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 8.88 (d, 1H, $J=4$ Hz, H2'), 8.52 (d, 1H, $J=8$ Hz, H5'), 8.48 (bs, 1H, NH-CO), 8.03 (d, 1H, $J=8$ Hz, H8'), 7.76 (t, 1H, $J=8$ Hz, H7'), 7.65 (t, 1H, $J=8$ Hz, H6'), 7.60 (d, 1H, $J=4$ Hz, H3'), 5.81 (m, 1H, H10), 5.52 (bs, 1H, H9), 5.00-4.90 (m, 2H, H11), 3.65 (s, 2H, NH₂), 3.23-3.12 (m, 3H, H6, H2, H8), 3.01 (d, 1H, $J=4$ Hz, CH-NH₂), 2.68-2.58 (m, 2H, H6, H2), 2.22 (bs, 1H,

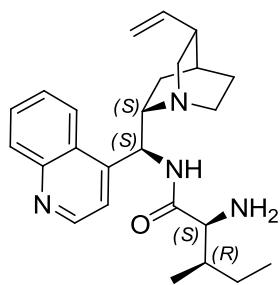
H3), 1.92-1.86 (m, 1H, CH-(CH₃)₂), 1.52-1.45 (m, 3H, H4, H7, H5), 1.24 (m, 1H, H5), 0.83 (d, 3H, J=8 Hz, CH₃), 0.67 (m, 1H, H7), 0.65 (d, 3H, J=8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 173.1 (C=O), 150.1 (C2'), 147.9 (C10'), 147.5 (C4'), 142.0 (C10), 129.7 (C8'), 129.0 (C7'), 127.1 (C9'), 126.5 (C6'), 124.2 (C5'), 119.8 (C3'), 114.2 (C11), 59.4 (C8, CH-NH₂), 58.9 (C9), 55.3 (C2), 40.6 (C6), (C3 sobreposto pelo sinal da DMSO), 31.3 (CH-(CH₃)₂), 27.3 (C7), 27.1 (C4), 25.7 (C5), 19.3 (CH₃), 16.5 (CH₃).

ESI-TOF MS (m/z): 393.27 (M+1), 394.27 (M+2).

[α]_D²⁷ = +13.7 (c 1.36, MeOH).

7.1.1.4.4. Síntese de (8S,9S)-9-L-isoleucinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**71d**)



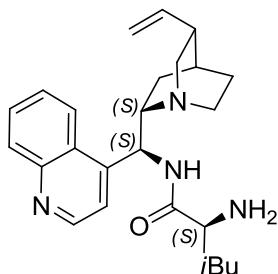
Partindo da Fmoc-L-isoleucina, aplicou-se o procedimento anteriormente descrito (secção 7.1.1.4) e alcançou-se o produto desejado, um sólido branco em forma de espuma, com 51% de rendimento (p.f. 126.2-127.5°C).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 8.87 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.53 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 8.40 (s, 1H, NH-CO), 8.03 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.76 (t, 1H, J=8 Hz, H7'), 7.65 (t, 1H, J=8 Hz, H6'), 7.60 (d, 1H, J=4 Hz, H3'), 5.82 (m, 1H, H10), 5.50 (bs, 1H, H9), 5.00-4.90 (m, 2H, H11), 3.23-3.12 (m, 3H, H6, H2, H8), 2.98 (d, 1H, J=4 Hz, CH-NH₂), 2.68-2.59 (m, 2H, H6, H2), 2.50 (s, 2H, NH₂), 2.21 (bs, 1H, H3), 1.45 (bs, 3H, H4, H7, H5), 1.24-1.15 (m, 2H, CH₂), 1.00-0.93 (m, 1H, CH-CH₃), 0.78 (d, 3H, J=4 Hz, CH₃-CH), 0.69 (m, 4H, CH₃-CH₂, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 173.9 (C=O), 150.1 (C2'), 147.9 (C10'), 147.5 (C4'), 142.0 (C10), 129.6 (C8'), 128.9 (C7'), 127.1 (C5'), 126.4 (C6'), 124.2 (C9'), 119.8 (C3'), 114.2 (C11), 66.4 (CH-NH₂), 59.1 (C8), 58.8 (C9), 55.4 (C2), 40.5 (C6), (CH-CH₃ sobreposto pelo sinal da DMSO), 38.4 (C3), 27.3 (C4), 27.1 (C7), 25.7 (C5), 23.3 (CH₂-CH₃), 15.8 (CH₃), 11.5 (CH₃).

ESI-TOF MS (m/z): 407.30 (M+1), 408.29 (M+2).

[α]_D²⁵ = +17.8 (c 1.11, MeOH).

7.1.1.4.5. Síntese de (8S,9S)-9-L-leucinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**71e**)

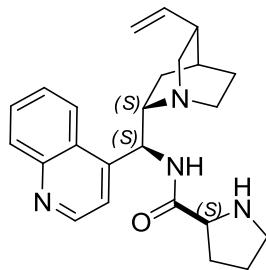
Com o mesmo método geral aplicado para a Fmoc-L-leucina (secção 7.1.1.4), foi-nos permitido obter o produto **71e**, mais uma vez como um sólido branco sob a forma de espuma, com um rendimento de 84% (p.f. 125.9-126.6°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.86 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.38 (d, 1H, J=12 Hz, H5'), 8.18 (bs, 1H, NH-CO), 8.10 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.69 (t, 1H, J=8 Hz, H7'), 7.58 (t, 1H, J=8 Hz, H6'), 7.38 (d, 1H, J=4 Hz, H3'), 5.70 (m, 1H, H10), 5.45 (bs, 1H, H9), 4.99-4.93 (m, 2H, H11), 3.38-3.34 (m, 1H, H8), 3.27-3.20 (m, 3H, H6, H2, CH-NH₂), 2.76-2.71 (m, 2H, H6, H2), 2.38 (bs, 2H, NH₂), 2.28 (bs, 1H, H3), 1.64-1.41 (m, 6H, H5, H7, H4, CH-NH₂, CH(CH₃)₂, CH), 1.20-1.13 (CH), 0.91-0.86 (m, 1H, H7), 0.81 (m, 6H, 2CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.6 (C=O), 150.1 (C2'), 148.7 (C10'), 146.9 (C4'), 141.1 (C10), 130.4 (C8'), 129.3 (C7'), 127.4 (C5'), 126.9 (C6'), 123.6 (C9'), 119.3 (C3'), 114.8 (C11), 59.8 (C9), 55.9 (C2), 53.7 (C8), 51.7 (CH-NH₂), 41.1 (CH₂), 41.0 (C6), 39.4 (C3), 27.6 (C7), 27.4 (C4), 26.2 (C5), 24.8 (CH(CH₃)₂), 23.3 (CH₃), 21.6 (CH₃).

ESI-TOF MS (m/z): 407.30 (M+1), 408.29 (M+2).

[α]_D²⁵ = +12.4 (c 1.16, MeOH).

7.1.1.4.6. Síntese de (8S,9S)-9-L-prolinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina^{8,9} (**71f**)

Anteriormente sintetizada pelos grupos de Xiao⁸ e Liu⁹ respetivamente, conseguimos alcançar a estrutura **71f** com um rendimento de 80% (p.f. 174.3-175.6°C; Lit⁹. 174.0-176.0°C) aplicando o procedimento geral da secção 7.1.1.4.

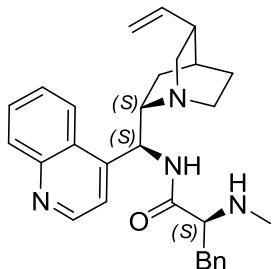
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.86 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.46 (bs, 1H, NH-CO), 8.33 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 8.09 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.69 (t, 1H, J=8 Hz, H7'), 7.58 (t, 1H, J=8 Hz, H6'), 7.39 (d, 1H, J=4 Hz, H3'), 5.71 (m, 1H, H10), 5.55 (bs, 1H, H9), 5.26 (bs, 1H, NH), 5.02-4.96 (m, 2H, H11), 3.74 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.35 (bs, 1H, H3), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 7H), 0.93-0.88 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.9 (C=O), 150.1 (C2'), 148.7 (C10'), 146.0 (C4'), 140.3 (C10), 130.4 (C8'), 129.4 (C7'), 127.1 (C5'), 127.0 (C6'), 123.5 (C9'), 119.3 (C3'), 115.3 (C11), 60.6 (C8), 59.6 (C9), 55.5 (C2), 47.1 (CH₂), 44.5 (CH), 41.1 (C6), 38.8 (C3), 30.5 (CH₂), 27.3 (C4), 27.0 (C7), 26.0 (C6), 25.9 (CH₂).

ESI-TOF MS (m/z): 391.25 (M+1), 392.25 (M+2).

[α]_D²⁴ = -3.5 (c 1.12, MeOH).

7.1.1.4.7. Síntese de (8S,9S)-9-(N-metil)-L-fenilalaninamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**71g**)



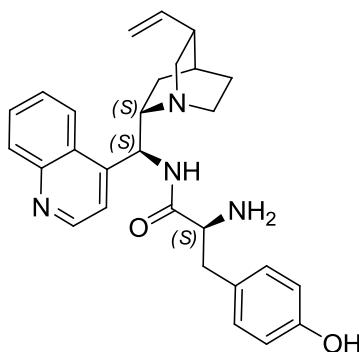
Da mesma forma e seguindo o mesmo método, utilizou-se o aminoácido não-natural Fmoc-(N-metil)-L-fenilalanina para síntese do composto **71g**, um sólido oleoso de coloração amarela, com um rendimento reacional de 97%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.87 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.42 (bs 1H, H5'), 8.14 (m, 2H, H8', NH-CO), 7.71 (m, 1H, H7'), 7.60 (m, 1H, H6'), 7.33 (bs, 1H, H3'), 7.16 (m, 3H, Ph), 7.05 (m, 2H, Ph), 5.70 (m, 1H, H10), 5.38 (bs, 1H, H9), 4.98-4.91 (m, 2H, H11), 3.26-3.06 (m, 5H, H6, H2, H8, CH-Ph, NH), 2.86 (m, 1H, CH-NH₂), 2.72-2.62 (m, 3H, H6, H2, CH-Ph), 2.29 (s, 3H, CH₃-NH), 1.82 (bs, 1H, H3), 1.64-1.58 (m, 3H, H4, H7, H5), 1.39 (m, 1H, H5), 0.90 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.7 (C=O), 150.1 (C2'), 148.7 (C10'), 147.0 (C-Ph), 141.5 (C10), 137.5 (C4'), 130.5 (C8'), 129.2 (2C-Ph), 128.6 (C7', C-Ph), 126.8 (2C-Ph), 123.6 (C6', C9', C5'), 119.6 (C3'), 114.6 (C11), 66.3 (C9), 60.0 (C8), 56.1 (C2), 44.7 (C6), 41.0 (CH-NH₂), 39.6 (CH₂-Ph), 39.1 (C3), 35.2 (CH₃-NH), 27.9 (C7), 27.5 (C4), 26.3 (C5).

ESI-TOF MS (m/z): 455.29 (M+1), 456.29 (M+2).

[α]_D²⁴ = +17.4 (c 1.03, MeOH).

7.1.1.4.8. Síntese de (8S,9S)-9-L-tirosinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**71h**)

Foi também sintetizado o composto **71h** a partir da Fmoc-*O*-*tert*-butil-L-tirosina com o mesmo método até aqui repetido (secção 7.1.1.4), apenas com o acréscimo de um passo adicional para desproteção do hidroxilo da tirosina por meio de uma solução de TFA em CH_2Cl_2 (1:1), e com o qual obtivemos o composto desejado sob a forma de um sólido oleoso com rendimento de 93%.

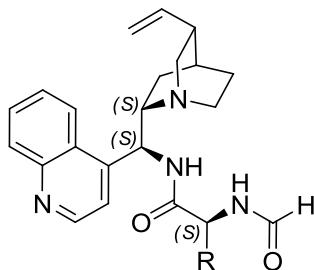
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.75 (d, 1H, $J=4$ Hz, H2'), 8.42 (d, 1H, $J=8$ Hz, H5'), 8.13 (d, 1H, $J=8$ Hz, H8'), 7.73 (t, 1H, $J=8$ Hz, H7'), 7.65 (t, 1H, $J=8$ Hz, H6'), 7.33 (d, 1H, $J=4$ Hz, H3'), 6.67 (d, 2H, $J=8$ Hz, Ar), 6.42 (d, 2H, $J=8$ Hz, Ar), 5.84 (bs, 1H, H9), 5.76-5.67 (m, 1H, H10), 5.06-5.02 (m, 2H, H11), 3.66 (m, 1H, H8), 3.54 (m, 1H, H6), 3.46 (m, 1H, H2), 2.93-2.88 (m, 3H, H6, H2, CH-Ar), 2.51-2.45 (m, 2H, H3, CH-Ar), 1.97 (m, 1H, CH-NH₂), 1.64-1.60 (m, 4H, H4, H7, H5), 0.93-0.90 (m, 1H, H7).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 174.7 (C=O), 155.9 (C-OH), 150.1 (C2'), 148.4 (C10'), 145.4 (C4'), 139.3 (C10), 130.4 (2C-Ar), 130.2 (C8'), 129.9 (C7'), 127.8 (C6'), 127.6 (C9'), 127.2 (C-Ar), 123.5 (C5'), 118.2 (C3'), 115.9 (C11), 115.6 (2C-Ar), 59.5 (C9), 56.4 (C8), 54.9 (C2), 41.3 (CH-NH₂), 39.4 (CH₂-Ar), 38.2 (C6), 29.8 (C3), 27.1 (C7), 26.4 (C4), 25.8 (C5).

ESI-TOF MS (m/z): 457.26 (M+1), 458.27 (M+2).

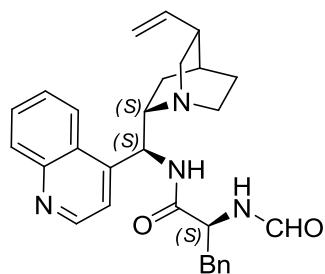
$[\alpha]_D^{24}$ = -0.7 (c 0.92, MeOH).

7.1.1.5. Procedimento geral de *N*-formilação de híbridos de aminoácidos derivados de **CD** (subclasse B) (**72**)



Com base no método utilizado por Malkov e Kocovsky¹⁰ para reações de *N*-formilação, num balão de fundo redondo de 10 mL, dissolveu-se 300 mg (0.68 mmol) do aminoácido híbrido derivado da **CD** de interesse (precursor) em cerca de 1 mL de (ácido fórmico), colocando-se de seguida o balão reacional num banho de gelo. Foram então adicionados (lentamente!) 0.450 mL de anidrido acético à mistura reacional. Concluída a adição, a reação prosseguiu à temperatura ambiente durante 12 horas, tempo após o qual se termina a reação por remoção a vácuo dos reagentes voláteis, com posterior purificação numa coluna cromatográfica de fase reversa com uma fase móvel constituída por metanol.

7.1.1.5.1. Síntese de (8*S*,9*S*)-9-(*N*-formil)-L-fenilalaninamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**72a**)



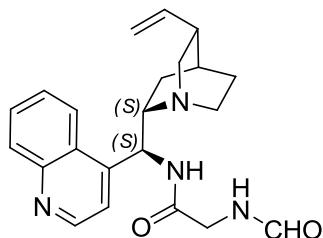
Com o método acima descrito (secção 7.1.1.5) e partindo do composto **71a** obtivemos o composto desejado **72a** sob a forma de um óleo amarelo com um rendimento de 98%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.87 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.33 (m, 3H, 2NH-CO, H5'), 8.12 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.95 (s, 1H, H-CO), 7.72 (t, 1H, J=8 Hz, H7'), 7.63-7.58 (m, 2H, H6', H3'), 6.90 (m, 5H, Ph), 6.04 (bs, 1H, H9), 5.66 (m, 1H, H10), 5.13-5.08 (m, 2H, H11), 3.64 (m, 1H, H8), 3.51 (m, 1H, CH-NH), 3.12 (m, 3H, H6, H2, CH-Ph), 2.92-2.80 (m, 3H, H6, H2, CH-Ph), 2.63 (bs, 1H, H3), 1.84-1.69 (m, 3H, H4, H7, H5), 1.05 (m, 1H, H5), 0.79 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.3 (C=O), 171.8 (C=O), 150.3 (C2'), 148.3 (C10'), 143.2 (C-Ph), 136.4 (C10), 135.8 (C4'), 130.2 (C8'), 129.9 (C7'), 129.1 (2C-Ph), 128.7 (C-Ph), 128.4 (2C-Ph), 127.9 (C6'), 126.9 (C9'), 123.1 (C5'), 120.4 (C3'), 117.9 (C11), 58.9 (C9), 54.8 (C8), 53.26 (C2), 41.5 (CH-NH), 37.2 (C6, C3), 36.6 (CH₂-Ph), 26.7 (C7), 24.4 (C4), 24.1 (C5).

ESI-TOF MS (m/z): 469.26 (M+1), 470.26 (M+2).

[α]_D²⁴ = -16.1 (c 1.28, MeOH).

7.1.1.5.2. Síntese de (8S,9S)-9-N-formilglicinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**72b**)

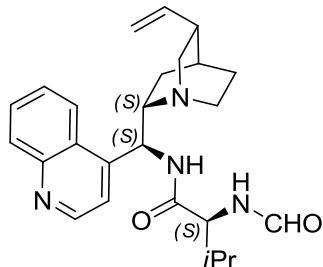
Utilizando o procedimento geral para as *N*-formilações (secção 7.1.1.5) e partindo do composto **71b** obtivemos o composto desejado **72b** sob a forma de um óleo amarelo com um rendimento de 97%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.94 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.80 (bs, 2H, 2NH-CO), 8.42 (s, 1H, H-CO), 8.37 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 8.15 (m, 1H, H8'), 7.76 (t, 1H, J=8 Hz, H7'), 7.69-7.2 (m, 2H, H6', H3'), 6.15 (bs, 1H, H9), 5.71 (m, 1H, H10), 5.20-5.15 (m, 2H, H11), 4.33 (m, 1H, H8), 4.05-3.62 (m, 4H, H6, H2, CH₂), 3.31-3.19 (m, 2H, H6, H2), 2.70 (bs, 1H, H3), 1.97 (m, 2H, H5, H7), 1.81 (m, 1H, H4), 1.12 (m, 1H, H5), 0.85-0.81 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 169.4 (C=O), 167.7 (C=O), 150.3 (C2'), 148.5 (C10'), 142.9 (C4'), 136.6 (C10), 130.5 (C8'), 130.1, (C7'), 128.1 (C6'), 126.8 (C9'), 122.9 (C5'), 120.0 (C3'), 117.9 (C11), 59.3 (C9), 53.7 (C8,C2), 41.8 (C6,C3), 41.5 (CH₂), 26.7 (C5), 24.5 (C7,C4).

ESI-TOF MS (m/z): 379.21 (M+1), 380.21 (M+2).

[α]_D²³ = -8.6 (c 1.09, MeOH).

7.1.1.5.3. Síntese de (8S,9S)-9-(*N*-formil)-L-valinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**72c**)

Utilizando o procedimento da secção 7.1.1.5, partimos do composto **71c** e obtivemos o composto desejado **72c** sob a forma de um óleo amarelo com um rendimento de 94%.

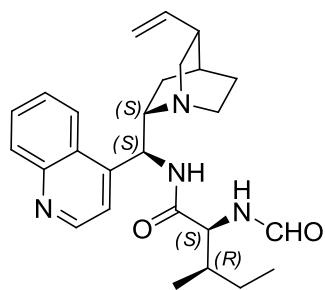
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.92 (s, 1H, H2'), 8.39 (bs, 3H, H5', H8', NH-CO), 8.13 (m, 2H, H7', NH-CO), 7.74-7.66 (m, 3H, H6', H3', H-CO), 6.61 (bs, 1H, H9), 5.74 (m, 1H, H10), 5.19-5.15 (m, 2H, H11), 4.49 (bs, 1H, H8), 4.10 (m, 1H, CH-NH₂), 3.79 (bs, 1H, H6), 3.61 (m, 1H, H2), 3.27 (m, 2H, H6, H2), 2.69 (bs, 1H, H3), 2.05 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.98-1.82 (m, 3H, H5, H7, H4), 1.13 (m, 1H, H5), 0.92 (m, 1H, H7), 0.75-0.70 (m, 6H, 2CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.4 (C=O), 171.9 (C=O), 150.3 (C2'), 148.3 (C10'), 143.1 (C4'), 136.5 (C10), 130.3 (C8'), 129.9 (C7'), 127.8 (C6'), 126.8 (C9'), 123.1 (C5'), 120.2 (C3'), 117.9 (C11), 59.5 (C8, C9), 59.0 (CH-NH), 53.7 (C2), 41.7 (C6), 36.7 (C3), 30.1 (CH-(CH₃)₂), 26.7 (C7), 24.4 (C4), 24.2 (C5), 19.2 (CH₃), 17.9 (CH₃).

ESI-TOF MS (m/z): 421.26 (M+1), 422.26 (M+2).

[α]_D²³ = -9.4 (c 1.23, MeOH).

7.1.1.5.4. Síntese de (8S,9S)-9-(N-formil)-L-isoleucinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**72d**)



Com base no método descrito na secção 7.1.1.5, partimos do composto **71d** e obtivemos o composto desejado **72d** sob a forma de um óleo amarelo com um rendimento de 96%.

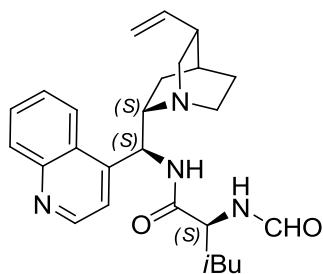
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.93 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.39 (m, 2H, H5', NH-CO), 8.16-8.11 (m, 2H, H8', CH-CO), 7.74 (t, 1H, J=8 Hz, H7'), 7.68-7.63 (m, 2H, H6', H3'), 6.10 (bs, 1H, H9), 5.73 (m, 1H, H10), 5.20-5.16 (m, 2H, H11), 4.47 (m, 1H, H8), 4.16 (m, 1H, CH-NH), 3.79 (m, 1H, H6), 3.63-3.57 (m, 1H, H2), 3.29-3.20 (m, 2H, H6, H2), 2.70 (m, 1H, H3), 1.32-1.00 (m, 3H, H4, H5, H7), 0.95-0.81 (m, 2H, CH₂), 0.78-0.75 (m, 1H, H7), 0.73-0.68 (m, 6H, 2CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.8 (C=O), 167.7 (C=O), 150.4 (C2'), 148.5 (C10'), 143.1 (C4'), 136.6 (C10), 130.4 (C8'), 129.9 (C7'), 127.8 (C6'), 126.9 (C5'), 123.1 (C9'), 120.3 (C3'), 117.9 (C11), 60.5 (CH-NH₂), 59.1 (C9), 58.6 (C8), 53.8 (C2), 41.7 (C6), 36.8 (CH-CH₃), 36.5 (C3), 26.7 (CH₂-CH₃), 25.1 (C4), 24.5 (C5), 24.3 (C7), 15.5 (CH₃), 11.1 (CH₃).

ESI-TOF MS (m/z): 435.28 (M+1), 436.28 (M+2).

[α]_D²³ = -6.8 (c 1.24, MeOH).

7.1.1.5.5. Síntese de (8S,9S)-9-(*N*-formil)-L-leucinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (72e)



Aplicando o mesmo método (secção 7.1.1.5), utilizámos o composto **71e** e obtivemos o composto desejado **72e** sob a forma de um óleo amarelo com um rendimento de 99%.

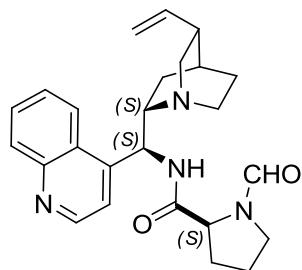
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.92 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.39-8.35 (m, 3H, H5', 2NH-CO), 8.13 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 8.05 (s, 1H, CH-CO), 7.73 (t, 1H, J=8 Hz, H7'), 7.67-7.62 (m, 2H, H6', H3'), 6.08 (bs, 1H, H9), 5.73 (m, 1H, H10), 5.19-5.14 (m, 2H, H11), 4.44 (m, 1H, H8), 4.27 (m, 1H, CH-NH), 3.77 (m, 1H, H6), 3.61 (m, 1H, H2), 3.30-3.19 (m, 1H, H6, H2), 2.69 (m, 1H, H3), 2.08-2.06 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.83-1.77 (m, 1H, H4), 1.56-1.53 (m, 2H, H5, H7), 1.43-1.41 (m, 2H, CH₂), 0.93-0.91 (m, 1H, H5), 0.85-0.83 (m, 1H, H7), 0.80-0.76 (m, 6H, 2CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.0 (C=O), 163.7 (C=O), 150.3 (C2'), 148.3 (C10'), 143.1 (C4'), 136.5 (C10), 130.3 (C8'), 129.9 (C7'), 127.9 (C6'), 126.9 (C5'), 123.0 (C9'), 120.3 (C3'), 117.9 (C11), 59.1 (C9), 53.7 (C2), 52.7 (C8), 48.7 (CH-NH), 41.7 (CH₂), 40.3 (C6), 36.7 (C3), 26.7 (C7), 24.7 (C4), 24.4 (C5), 24.2 (CH(CH₃)₂), 22.9 (CH₃), 21.4 (CH₃).

ESI-TOF MS (m/z): 435.28 (M+1), 436.28 (M+2).

[α]_D²⁴ = +29.8 (c 1.8, MeOH).

7.1.1.5.6. Síntese de (8S,9S)-9-(*N*-formil)-L-prolinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (72f)



Com o método geral para *N*-formilações (secção 7.1.1.5), partimos do composto **71f** e obtivemos o composto desejado **72f** sob a forma de um óleo amarelo com um rendimento de 62%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.94 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.42 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 8.19 (m, 2H, H8', NH-CO), 7.98 (s, 1H, CH-CO), 7.93 (bs, 1H, H7'), 7.74 (m, 1H, H6'), 7.66 (m, 1H, H3'), 6.12 (bs, 1H, H9), 5.75 (m, 1H, H10), 5.19-5.12 (m, 2H, H11), 4.10-4.05 (m, 1H, H8), 3.80 (m, 2H, H6, H2),

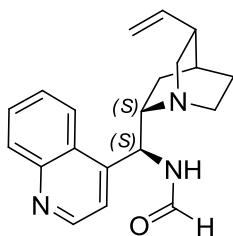
3.54 (m, 2H, CH₂), 3.44 (m, 1H, CH), 3.29 (m, 2H, H₆, H₂), 2.70 (bs, 1H, H₃), 1.96-1.64 (m, 7H, H₄, H₅, H₇, CH₂, CH₂), 1.53-1.50 (m, 1H, H₅), 1.10-1.07 (m, 1H, H₇).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.5 (C=O), 164.2 (C=O), 150.2 (C_{2'}), 147.8 (C_{10'}), 143.9 (C_{4'}), 136.8 (C₁₀), 130.4 (C_{8'}), 129.7 (C_{7'}), 128.3 (C_{6'}), 127.4 (C_{5'}), 123.5 (C_{9'}), 121.2 (C_{3'}), 118.1 (C₁₁), 59.8 (C₈), 59.2 (C₉), 54.0 (C₂), 47.6 (CH₂), 42.2 (CH), 41.2 (C₆), 37.0 (C₃), 29.9 (CH₂), 27.1 (C₇), 24.6 (C₅, CH₂), 24.5 (C₄).

ESI-TOF MS (m/z): 419.25 (M+1), 420.25 (M+2).

[α]_D²⁴ = +65.2 (c 1.01, MeOH).

7.1.1.5.7. Síntese de (8S,9S)-9-(N-formil)amino(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**72g**)



Sintetizou-se ainda a correspondente *N*-formamida da amina **74**, utilizando o método da secção 7.1.1.5, que forneceu o composto desejado **72g** sob a forma de um óleo amarelo escuro com um rendimento de 99%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.93 (d, 1H, J=4 Hz, H_{2'}), 8.38 (m, 1H, H_{5'}), 8.15-8.11 (m, 2H, H_{8'}, NH-CO), 7.75 (t, 1H, J=8 Hz, H_{7'}), 7.66 (m, 1H, J=8 Hz, H_{6'}), 7.62 (d, 1H, J=4 Hz, H_{3'}), 6.16 (bs, 1H, H₉), 5.69 (m, 1H, H₁₀), 5.16-5.10 (m, 2H, H₁₁), 4.22 (m, 1H, H₈), 3.77-3.61 (m, 2H, H₆, H₂), 3.39-3.21 (m, 1H, H₆), 3.11-3.07 (m, 1H, H₂), 2.69 (bs, 1H, H₃), 2.09-1.96 (m, 3H, H₄, H₅, H₇), 1.77 (m, 1H, H₅), 1.14 (m, 1H, H₇).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.7 (C=O), 150.2 (C_{2'}), 148.4 (C_{10'}), 143.3 (C_{4'}), 136.6 (C₁₀), 130.3 (C_{8'}), 130.1 (C_{7'}), 128.0 (C_{6'}), 126.6 (C_{5'}), 123.0 (C_{9'}), 120.0 (C_{3'}), 117.8 (C₁₁), 58.9 (C₈), 53.2 (C₉), 46.8 (C₂), 41.0 (C₆), 36.5 (C₃), 26.8 (C₇), 24.5 (C₅), 24.3 (C₄).

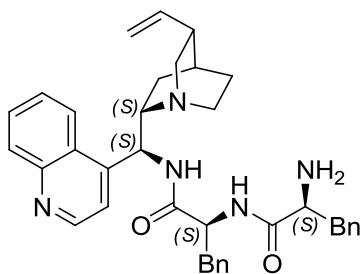
ESI-TOF MS (m/z): 322.19 (M+1), 323.19 (M+2).

[α]_D²³ = -28.5 (c 1.15, MeOH).

7.1.1.6. Procedimento geral de para obtenção de dipéptidos híbridos derivados de **CD** (subclasse C) (**73**)

Utilizando o método dos anidridos mistos⁷ descrito na secção 7.1.1.4 e a respetiva desproteção para dar origem ao produto final, partimos de 300 mg (0.68 mmol) de (8S,9S)-9-L-fenilalaninamida-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**71a**) e realizou-se um segundo acoplamento com o aminoácido de interesse, fornecendo assim o dipéptido híbrido resultante.

7.1.1.6.1. Síntese de (8*S*,9*S*)-9-(L-fenilalanil-L-fenilalaninamida)-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**73a**)



Aplicando as condições descritas atrás (7.1.1.6), utilizou-se Fmoc-L-fenilalanina (0.68 mmol) e obteve-se o produto **73a** sob a forma de um sólido viscoso de coloração amarela com um rendimento de 90%.

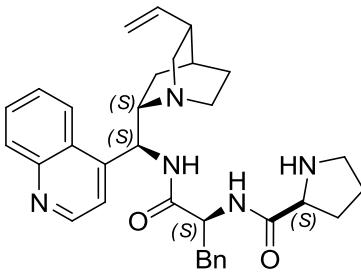
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.82 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.29 (m, 1H, NH-CO), 8.09 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 7.69-7.56 (m, 4H, NH-CO, H8', H7', H6'), 7.31 (d, 1H, J=4 Hz, H3'), 7.26-7.08 (m, 10H, 2Ph), 5.66-5.57 (m, 1H, H10), 5.20 (bs, 1H, H9), 4.93-4.87 (m, 2H, H11), 4.69-4.64 (m, 1H, CH), 3.45 (m, 1H, H8), 3.17-3.11 (m, 1H, CH), 3.06-2.96 (m, 4H, H2, H6, CH₂, CH₂), 2.60 (m, 2H, H2, H6), 2.42 (m, 1H, CH), 2.24 (bs, 1H, H3), 1.60-1.55 (m, 4H, H4, H5, H7, CH), 1.23 (m, 1H, H5), 0.87-0.85 (m, 2H, H7, CH).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.4 (C=O), 170.8 (C=O), 150.1 (C2'), 148.6 (C10'), 146.7 (C-Ph), 141.0 (C10), 137.6 (aromático), 136.6 (aromático), 130.5 (aromático), 129.4 (2C), 129.3 (2C), 129.2 (aromático), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 126.9 (2C), 126.7 (aromático), 123.3 (aromático), 119.7 (aromático), 114.8 (C11), [60.2, 56.4, 55.8, 53.8, 40.8, 40.7, 39.4, 37.6, 29.8, 27.7, 27.3, 25.9 (8C quinuclidina, 4C L-Phe)].

ESI-TOF MS (m/z): 588.33 (M+1), 589.33 (M+2).

[α]_D²⁴ = +24.6 (c 1.4, MeOH).

7.1.1.6.2. Síntese de (8*S*,9*S*)-9-(L-prolinil-L-fenilalaninamida)-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**73b**)



Da mesma forma, seguiu-se o método da secção 7.1.1.6 e, utilizando-se Fmoc-L-prolina (0.68 mmol), obteve-se o produto **73b**, um sólido branco em forma de espuma com um rendimento de 83% (p.f. 138.0-140.2°C).

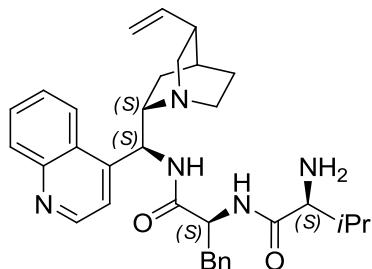
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.83 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.32 (m, 1H, NH-CO), 8.10 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 7.91 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.68 (m, 2H, H7', NH-CO), 7.57 (m, 1H, H6'), 7.31 (s, 1H, H3'), 7.23-7.11 (m, 5H, Ph), 5.68-5.60 (m, 1H, H10), 5.23 (bs, 1H, H9), 4.94-4.87 (m, 2H, H11), 4.63-4.61 (m, 1H, CH), 3.17 (m, 1H, CH), 3.07-3.03 (m, 2H, H2, H6), 3.66-3.60 (m, 3H, H2, H6, CH), 2.23 (m, 2H, CH, H3), 1.98-1.93 (m, 1H, CH), 1.66-1.54 (m, 6H, H4, H5, H7, CH₂, CH), 1.35-1.29 (m, 2H, H5, CH), 0.86 (m, 2H, H7, CH).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.5 (C=O), 170.9 (C=O), 150.1 (C2'), 148.6 (C10'), 146.8 (C-Ph), 141.3 (C10), 136.8 (C4'), 130.5 (C8'), 129.3 (2C-Ph), 129.1 (C7'), 128.5 (2C-Ph), 126.8 (C9'), 127.2 (CH-Ph), 126.7 (C6'), 123.4 (C5'), 119.6 (C3'), 114.6 (C11), [60.3, 55.9, 53.6, 47.1, 40.8, 39.6, 37.2, 30.6, 29.8, 27.9, 27.4, 25.9 (8C quinuclidina, 2C L-Phe, 4C L-Pro)]

ESI-TOF MS (m/z): 538.32 (M+1), 539.32 (M+2).

[α]_D²³ = -40.4 (c 1, MeOH).

7.1.1.6.3. Síntese de (8*S*,9*S*)-9-(L-valinil-L-fenilalaninamida)-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**73c**)



Aplicando o método geral da seção 7.1.1.6, utilizou-se Fmoc-L-valina (0.68 mmol) e obteve-se o produto **73c** como um sólido oleoso com um rendimento de 88%.

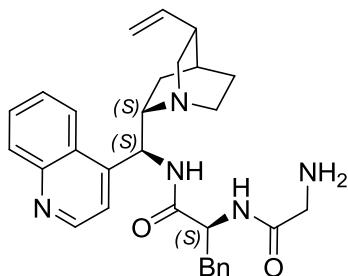
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.82 (bs, 1H, H2'), 8.30 (m, 1H, NH-CO), 8.10 (bs, 1H, H5'), 7.97 (bs, 1H, H8'), 7.68 (m, 1H, H7'), 7.57 (m, 2H, H6', NH-CO), 7.29 (bs, 1H, H3'), 7.22-7.13 (m, 5H, Ph), 5.67-5.59 (m, 1H, H10), 5.17 (bs, 1H, H9), 4.93-4.87 (m, 2H, H11), 4.63 (m, 1H, CH), 3.42 (s, 1H, CH), 3.18-3.12 (m, 1H, CH), 3.06-3.00 (m, 3H, H2, H6, CH), 3.65-3.56 (m, 2H, H2, H6), 2.22 (bs, 1H, H3), 2.09 (bs, 1H, CH), 1.59 (m, 4H, H4, H5, H7, CH), 1.28-1.23 (m, 1H, H5), 0.85-0.80 (m, 4H, H7, CH₃), 0.53-0.52 (m, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.6 (C=O), 170.9 (C=O), 150.0 (C2'), 148.6 (C10'), 146.9 (C-Ph), 141.3 (C10), 136.8 (C4'), 130.5 (C8'), 129.3 (2C-Ph), 129.1 (C7'), 128.6 (2C-Ph), 127.2 (CH-Ph), 126.8 (C9'), 126.6 (C6'), 123.3 (C5'), 119.5 (C3'), 114.6 (C11), [60.2, 55.9, 53.8, 40.8, 39.6, 37.4, 30.8, 29.8, 27.8, 27.4, 26.0 (8C quinuclidina, 2C L-Phe, CH)], 19.5 (iPr), 19.1 (iPr), 15.8 (iPr).

ESI-TOF MS (m/z): 540.33 (M+1), 541.32 (M+2).

[α]_D²⁴ = -17.9 (c 1.28, MeOH).

7.1.1.6.4. Síntese de (8*S*,9*S*)-9-(glicinil-L-fenilalaninamida)-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**73d**)



De acordo com o método da secção 7.1.1.6, utilizou-se Fmoc-glicina (0.68 mmol), obteve-se o produto **73d** como um sólido branco oleoso com um rendimento de 86%.

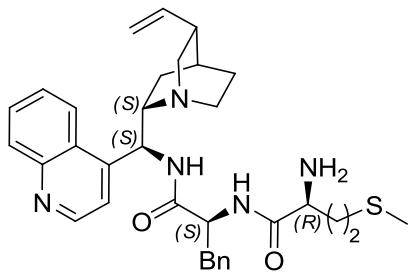
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.81 (bs, 1H, H2'), 8.30 (m, 1H, H5'), 8.08 (bs, 1H, H8'), 8.00 (bs, 1H, NH-CO), 7.68 (m, 2H, H7', NH-CO), 7.56 (m, 1H, H6'), 7.45 (bs, 1H, H3'), 7.14-7.08 (m, 5H, Ph), 5.65-5.62 (m, 1H, H10), 5.43 (bs, 1H, H9), 4.99-4.92 (m, 2H, H11), 4.58 (m, 1H, CH), 3.23-2.97 (m, 6H, H2, H6, H8, CH₂, CH), 2.68 (m, 2H, H2, H6), 2.30 (bs, 1H, H3), 1.65 (m, 4H, H5, H4, H7, CH), 1.37 (m, 1H, H5), 0.86-0.80 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.9 (C=O), 170.9 (C=O), 150.2 (C2'), 148.4 (C10'), 145.7 (C-Ph), 140.1 (C10), 136.4 (C4'), 130.3 (C8'), 129.2 (C7', 2C-Ph), 128.5 (2C-Ph), 127.4 (C-Ph), 126.9 (C6', C9'), 123.3 (C5'), 119.9 (C3'), 115.3 (C11), 59.6 (C8), 55.2 (C9), 54.4 (CH), 50.4 (C2), 41.0 (C6), 38.8 (CH₂), 37.6 (C3), 29.7 (CH₂), 27.1 (C7), 26.9 (C4), 25.5 (C5).

ESI-TOF MS (m/z): 498.28 (M+1), 499.29 (M+2).

[α]_D²⁴ = -14.5 (c 1.3, MeOH).

7.1.1.6.5. Síntese de (8*S*,9*S*)-9-(L-metioninil-L-fenilalaninamida)-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**73e**)



Mais uma vez segundo o método da secção 7.1.1.6, utilizou-se Fmoc-L-metionina (0.68 mmol) e obteve-se o produto **73e** como um óleo amarelo com um rendimento de 95%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃ + DMSO-d6): δ (ppm) = 8.61 (bs, 1H, H2'), 8.11 (m, 1H, H5'), 7.82 (bs, 1H, H8'), 7.73 (bs, 2H, 2NH-CO), 7.45 (m, 1H, H7'), 7.35 (m, 1H, H6'), 7.16 (m, 1H, H3'), 6.94-6.90 (m, 5H, Ph), 5.43 (m, 1H, H10), 5.09 (bs, 1H, H9), 4.72-4.65 (m, 2H, H11), 4.39 (m, 1H, CH), 3.06-2.4 (m,

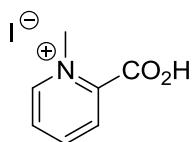
6H), 2.43-2.31 (m, 3H), 2.16-2.01 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 4H), 0.99 (m, 1H), 0.63-0.59 (m, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 174.4 (C=O), 170.3 (C=O), 149.5 (C2'), 147.9 (C10'), 146.5 (C-Ph), 140.6 (C10), 136.5 (C4'), 129.7 (C8'), 128.8 (2C-Ph), 128.6 (C7'), 127.8 (2C-Ph), 126.7 (C-Ph), 126.2 (C6', C9'), 123.0 (C5'), 119.2 (C3'), 114.1 (C11), 59.2 (C8), 55.1 (CH), 53.7 (C9), 53.3 (CH), 43.8 (C2), 37.1 (C6), 33.5 (C3), 29.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.1 (CH_2), 27.0 (C7), 26.8 (C4), 25.3 (C5), 14.7 (CH_3).

ESI-TOF MS (m/z): 572.31 (M+1), 573.31 (M+2).

$[\alpha]_D^{24} = -19.6$ (c 1.13, MeOH).

7.1.1.7. Síntese de iodeto de 2-(*N*-metil)piridinío (**93a**)

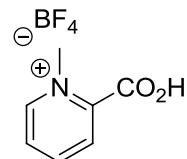


Com base no procedimento de Liebscher,¹¹ dissolveu-se sob agitação magnética 4.9 g de ácido picolínico (39.80 mmol) em 30 mL de *i*PrOH seguida da adição de 2 equivalentes de iodometano (4.96 mL, 79.60 mmol). Colocou-se a mistura reacional num banho de parafina a uma temperatura de 50-55°C deixando-se reagir durante 3 dias. Após o referido tempo reacional, deixou-se arrefecer a mistura e recolheu-se o sólido amarelo resultante através de uma filtração a vácuo e lavagem a frio com *i*PrOH. Obtiveram-se 5.261 g do produto desejado **93a** sob a forma de um sólido amarelo amorfó (48%, p.f. 168.1-169.4°C).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.97 (d, 1H, $J=4$ Hz, Ar), 8.58 (t, 1H, $J=8$ Hz, Ar), 8.21 (d, 1H, $J=8$ Hz, Ar), 8.08 (t, 1H, $J=8$ Hz, Ar), 4.39 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 161.4 (C=O), 149.9 (Ar), 146.7 (Ar), 145.9 (Ar), 127.4 (Ar), 127.4 (Ar), 47.1 (CH_3).

7.1.1.8. Síntese de tetrafluoroborato de 2-(*N*-metil)piridinío (**93b**)



De acordo com o método usado por Liebscher,¹¹ procedeu-se a uma troca iônica do sal de amônio **93a** anteriormente sintetizado com AgBF_4 . Sob agitação magnética dissolveram-se 1.056 g do iodeto

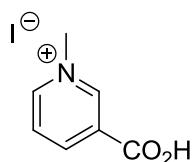
de 2-(*N*-metil)-piridinío (3.98 mmol) em 20 mL de MeOH sob atmosfera inerte e em condições anidras. Enquanto ocorria a solubilização do sal de amónio, foram dissolvidos, num balão cuidadosamente revestido a papel de alumínio, 1.738 g de AgBF₄ em 20 mL de metanol anidro. Terminadas ambas a solubilizações, foi adicionada via seringa egota-a-gota a solução de tetrafluoroborato de prata até cessar a formação de precipitado (Agl), que nos dá a indicação da evolução da troca iônica. A solução previamente acastanhada deu origem a uma mistura heterogénea com uma fase líquida de tonalidade amarela clara e um precipitado de cor amarela. Filtra-se a mistura em papel de filtro para remoção do produto secundário de AgI(s), e concentra-se a fase líquida no evaporador rotativo, da qual resulta um sólido oleoso ligeiramente amarelo (0.824 g, 92%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.68 (d, 1H, J=8 Hz, Ar), 8.46 (t, 1H, J=8 Hz, Ar), 8.05 (d, 1H, J=8 Hz, Ar), 7.91 (t, 1H, J=8 Hz, Ar), 4.27 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 163.4 (C=O), 147.0 (Ar), 149.9 (Ar), 128.2 (Ar), 127.8 (Ar), 47.9 (CH₃).

¹⁹F-RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = -148.1.

7.1.1.9. Síntese de iodeto de 3-(*N*-metil)piridinío (**96a**)



Utilizando o mesmo método da secção 7.1.1.7 mas em apenas 24 horas, partiu-se de 4 g de ácido nicotínico comercial (32.5 mmol) obtendo-se 8.315 g do produto desejado **96a** sob a forma de um sólido branco (97%, p.f. 244.2.1-246.4°C).

¹H-RMN (400 MHz, D₂O-*d*₆): δ (ppm) = 9.37 (s, 1H, Ar), 8.98 (m, 2H, Ar), 8.18 (m, 1H, Ar), 4.47 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, D₂O-*d*₆): δ (ppm) = 164.7 (C=O), 147.9 (Ar), 146.7 (Ar), 145.5 (Ar), 131.7 (Ar), 128.1 (Ar), 48.6 (CH₃).

7.1.1.10. Síntese de tetrafluoroborato de 3-(*N*-metil)piridinío (**96b**)



Utilizando o mesmo método da secção 7.1.1.10, partiu-se de 2 g do sal de amónio **96a** previamente sintetizado (7.55 mmol) e obteve-se 1.580 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco (93%, p.f. 131.0-132.4°C).

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 9.35 (s, 1H, Ar), 8.99-8.95 (m, 2H, Ar), 8.16 (t, 1H, J=8 Hz, Ar), 4.46 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, D₂O): δ (ppm) = 164.6 (C=O), 147.9 (Ar), 146.6 (Ar), 145.4 (Ar), 131.5 (Ar), 128.1 (Ar), 48.4 (CH₃).

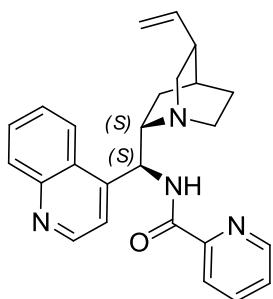
¹⁹F-RMN (376 MHz, D₂O): δ (ppm) = -150.5.

7.1.1.11. Procedimento de síntese de picolinamidas de cinchonidina e derivados

Método de condensação direta¹²

Tomando como exemplo a síntese do composto **87**, dissolveram-se, em cerca de 30 mL de tolueno anidro, 1.064 g de amina **74** (3.63 mmol) e de seguida foram adicionados 0.446 g de ácido picolínico comercial (3.63 mmol), que à temperatura ambiente deu origem a uma suspensão de cor branca. De forma a ser removida a H₂O formada no decurso da reação, utilizou-se um aparelho de Dean-Stark e colocou-se a mistura reacional a reagir num banho de parafina a uma temperatura de 120-130°C. À medida que a mistura reacional aquecia, a suspensão observada no início da reação foi dissolvendo e conferido à solução uma tonalidade amarela límpida. Após 19 horas de reação a mistura tinha uma coloração laranja intensa e límpida. Deixou-se então arrefecer a mistura reacional, e de seguida removeu-se o solvente no evaporador rotativo de forma a concentrar o material orgânico bruto sob a forma de um sólido “esponjoso” de coloração laranja. Purificou-se o produto numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel, eluída com uma mistura de solventes de AcOEt/MeOH (4:1), que forneceu 1.080 g do produto desejado, um sólido branco em forma de espuma (75%, p.f. 86.1-87.9°C).

7.1.1.11.1. Síntese de (8S,9S)-9-picolinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**87**)



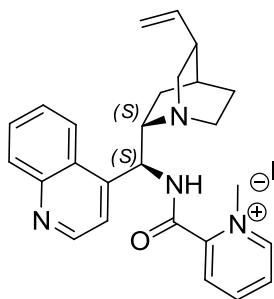
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.04 (bs, 1H, HN), 8.88 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.57 (d, 1H, CH piridina), 8.50 (d, 1H, CH piridina), 8.12 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 8.02 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.75-7.68 (m, 2H, H7', CH piridina), 7.62 (t, 1H, J=8 Hz, H6'), 7.51 (d, 1H, J=4 Hz, H3'), 5.78-5.64 (m, 2H, H10, H9), 5.00-4.93 (m, 2H, H11), 3.37-3.27 (m, 2H, H6, H2), 3.21 (bs, 1H, H8), 2.83-2.72 (m, 2H, H6, H2), 2.29 (bs, 1H, H3), 1.66-1.58 (m, 3H, H4, H7, H5), 1.42-1.29 (m, 1H, H5), 0.96-0.91 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164.3 (C=O), 150.2 (piridina), 149.8 (C2'), 148.7 (C10'), 148.3 (piridina), 146.9 (C4'), 141.4 (piridina), 137.3 (C10), 130.5 (C8'), 129.2 (C7'), 127.5 (C6'), 126.9 (C9'), 126.2 (piridina), 123.5 (piridina), 122.3 (C5'), 119.6 (C3'), 114.1 (C11), 60.1 (C9), 56.0 (C8, C2), 41.1 (C6), 39.6 (C3), 27.9 (C7), 27.5 (C4), 26.2 (C5).

ESI-TOF MS (m/z): 399.24 (M⁺).

[α]_D²³ = -65.7 (c 1.25, MeOH).

7.1.1.11.2. Síntese de iodeto de (8S,9S)-9-[2-(N-metil)piridinío]-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**95a**)

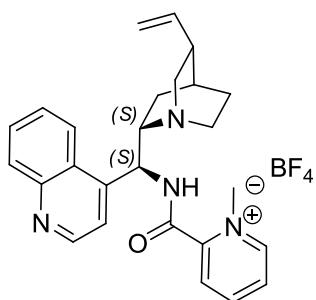


Através do método de condensação acima descrito (secção 7.1.1.11), foi sintetizado o composto **95a** partindo-se de 1.128 g de amina **74** (3.84 mmol) e de 1.5 equivalentes de iodeto de 2-(N-metil)-piridinío **93a** (1.528 g, 5.76 mmol). O produto foi purificado numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel, eluída com AcOEt/MeOH (4:1), condições com as quais se obtiveram 0.853 g de um sólido “oleoso” de tonalidade laranja (43%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃ + DMSO-d6): δ (ppm) = 9.20 (bs, 1H, HN), 8.82 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.56 (d, 1H, CH piridina), 8.48 (d, 1H, CH piridina), 8.00 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 7.92 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.80 (t, 1H, J=8 Hz, H7'), 7.68 (t, 1H, J=8 Hz, H6'), 7.63-7.59 (m, 2H, H3', CH piridina), 7.45-7.42 (m, 1H, CH piridina), 5.79-5.71 (m, 2H, H10, H9), 5.02-4.92 (m, 2H, H11), 3.33 (m, 6H, H6, H2, H8, ¹N-CH₃), 2.89-2.81 (m, 2H, H6, H2), 2.35 (bs, 1H, H3), 1.66 (bs, 3H, H4, H7, H5), 1.42 (bs, 1H, H5), 0.91 (bs, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃ + DMSO-d6): δ (ppm) = 162.4 (C=O), [148.8, 148.2, 147.0, 146.9, 135.1, 135.2, 128.7, 128.6, 127.7, 125.7, 125.4, 125.1, 122.3, 122.2, 120.6, 113.5 (14C aromáticos, 2C vinílicos)], [57.9, 53.7, 48.7, 39.7, 25.7, 24.2 (C alifáticos)].

7.1.1.11.3. Síntese de tetrafluoroborato de (8S,9S)-9-[2-(*N*-metil)piridinó]-(*9*-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**94b**)



Através do método atrás descrito (secção 7.1.1.11), foi sintetizado o composto **93b** partindo-se de 1.030 g de amina **74** (3.51 mmol) e de 1.5 equivalentes de tetrafluoroborato de 2-(*N*-metil)-piridinó **93b** (1.184 g, 5.26 mmol). O produto foi purificado numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel, eluída com AcOEt/MeOH (4:1), condições com as quais se obtiveram 0.828 g de um sólido de tonalidade amarela (47%, p.f. 131.0-132.2°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.03 (bs, 1H, HN), 8.85 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.46 (d, 1H, CH piridina), 8.42 (d, 1H, CH piridina), 8.12 (d, 1H, J=8 Hz, H5'), 8.01 (d, 1H, J=8 Hz, H8'), 7.76-7.71 (m, 2H, J=8 Hz, CH piridina, H7'), 7.67-7.64 (m, 2H, J=8 Hz, CH piridina, H6'), 7.32-7.29 (m, 1H, CH piridina), 6.00 (bs, 1H, H9), 5.84-5.75 (m, 1H, H10), 5.13-5.07 (m, 2H, H11), 4.44 (bs, 3H, ¹³N-CH₃), 3.97 (m, 1H, H6), 3.67 (bs, 1H, H8), 3.51 (bs, 1H, H2), 3.19-3.15 (m, 1H, H6), 3.07-2.99 (m, 1H, H2), 2.51 (bs, 1H, H3), 1.83 (m, 3H, H4, H7, H5), 1.68 (m, 1H, H5), 1.08-1.03 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164.9 (C=O), 150.6 (piridina), 149.3 (C2'), 148.8 (C10'), 148.4 (piridina), 144.6 (C4'), 139.2 (piridina), 137.4 (C10), 130.6 (C8'), 129.6 (C7'), 127.6 (C6'), 127.1 (C9'), 126.5 (piridina), 123.3 (piridina), 122.6 (C5'), 119.9 (C3'), 116.3 (C11), 59.8 (C9), 54.9 (C8, CH₃), 41.7 (C2), 38.2 (C6), 29.8 (C3), 27.2 (C7), 26.2 (C4), 25.5 (C5).

¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -145.5.

ESI-TOF MS (m/z): 399.24 (M⁺ - CH₃)

[α]_D²³ = -48.1 (c 1.28, MeOH).

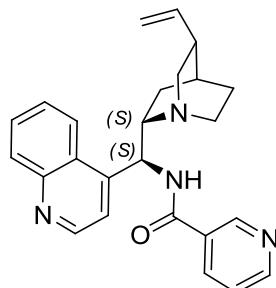
7.1.1.12. Procedimentos de síntese de nicotinamidas de cinchonidina e derivados

Método de acoplamento por formação de anidridos mistos⁷

Tomando como exemplo a síntese do composto **91**, e através de um método descrito na literatura⁷ e já utilizado nesta tese (secção 7.1.1.4), procedeu-se à formação da ligação amida através dos mesmos passos reacionais. Utilizaram-se nesta síntese 10 mL de THF anidrido, 0.407 g de ácido nicotínico comercial (3.31 mmol), 0.507 mL de NEt₃ (4.64 mmol), 0.430 mL de cloroformato de isobutilo (3.31 mmol) e 0.973 g da amina **74** (3.31 mmol). Após purificação numa coluna

cromatográfica de SiO_2 gel eluída com uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (8:1), obtiveram-se 1.348 g do produto desejado sob a forma de um sólido ligeiramente amarelado (95%, p.f. 121.7-123.2°C).

7.1.1.12.1. Síntese de (8*S*,9*S*)-9-nicotinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**91**)



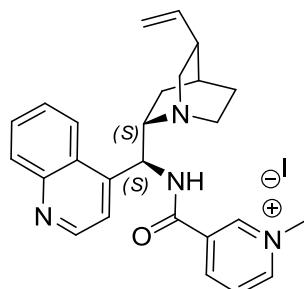
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.46 (bs, 1H, HN), 9.27 (s, 1H, piridina), 8.90 (d, 1H, $J=4$ Hz, H2'), 8.47 (m, 2H, CH piridina), 8.22-8.19 (m, 1H, CH piridina), 8.10 (d, 1H, $J=8$ Hz, H5'), 7.90 (bs, 1H, H8'), 7.71 (t, 1H, $J=8$ Hz, H7'), 7.64 (t, 1H, $J=8$ Hz, H6'), 7.15 (m, 1H, H3'), 6.06 (bs, 1H, H9), 5.78-5.71 (m, 1H, H10), 5.16-5.07 (m, 2H, H11), 4.42 (bs, 1H, H6), 3.64-3.52 (m, 2H, H8, H2), 3.40 (bs, 1H, H6), 3.17 (bs, 1H, H2), 2.57 (bs, 1H, H3), 1.95-1.87 (m, 3H, H4, H7, H5), 1.74-1.67 (m, 1H, H5), 1.10 (m, 1H, H7).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 165.7 (C=O), 151.9 (piridina), 150.5 (piridina), 149.4 (C2'), 148.6 (C10'), 144.2 (C4'), 138.1 (piridina), 135.9 (C10), 130.6 (C8'), 129.5 (C7'), 129.0 (piridina), 127.5 (C6'), 127.0 (C9'), 123.2, 123.1 (C5'), 120.6 (C3'), 116.9 (C11), 69.6 (C9), 54.5 (C8), 41.6 (C2), 37.7 (C6), 30.9 (C3), 27.1 (C7), 25.6 (C4), 25.0 (C5).

ESI-TOF MS (m/z): 399.23 (M^+)

$[\alpha]_D^{23}$: -18.6 (c 1.38, MeOH).

7.1.1.12.2. Síntese de iodeto de (8*S*,9*S*)-9-[3-(*N*-metil)piridinío]-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**94a**)



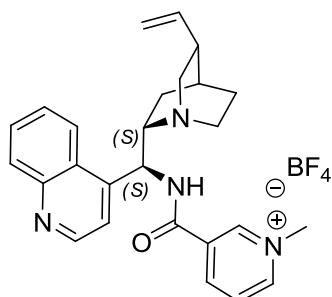
Aplicando-se o método dos anidridos mistos⁷ descrito na secção 7.1.1.4, sintetizou-se o iodeto de (8*S*,9*S*)-9-[3-(*N*-metil)-piridinío]-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina **94a**, partindo do iodeto de 3-(*N*-metil)-

piridinío **96a** (0.813 g, 3.07 mmol), NEt₃ (0.470 mL, 4.30 mmol), amina **74** (0.900 g, 3.07 mmol) e cloroformato de isobutilo (0.398 mL, 3.07 mmol) em THF. Após purificação numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel eluída com uma mistura de CH₂Cl₂/MeOH (8:1), obtiveram-se 0.602 g do produto desejado, um sólido de coloração rosa em forma de espuma (36%, p.f. 174.3-175.4°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.88 (d, 1H, HN), 8.73 (s, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8 Hz), 7.93 (d, 1H, J=8 Hz), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.54-7.54 (m, 1H), 7.29 (bs, 1H), 5.79-5.71 (m, 1H, H10), 5.55 (bs, 1H, H9), 5.16-5.10 (m, 2H, H11), 4.82 (s, 3H, ¹N-CH₃), 4.47 (b, 1H), 3.83 (bs, 1H), 3.63-3.41 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.55 (bs, 1H), 1.76-1.66 (m, 3H), 1.53-1.47 (m, 1H), 0.92 (m, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 161.2 (C=O), 156.9 (piridina), 150.5 (piridina), 150.1 (C2'), 148.6 (C10'), 148.4 (piridina), 145.8 (C4'), 144.4 (piridina), 137.9 (C10), 130.6 (C8'), 130.2 (piridina), 129.4 (C7'), 128.8 (C6'), 127.2 (C9'), 126.7 (C5'), 123.5 (C3'), 117.1 (C11), 59.4 (C9), 55.0 (C8), 54.0 (C2), 50.0 (CH₃), 41.3 (C6), 38.6 (C3), 27.8 (C7), 27.1 (C4), 26.6 (C5).

7.1.1.12.3. Síntese de tetrafluoroborato de (8S,9S)-9-[3-(*N*-metil)piridinío]-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**94b**)



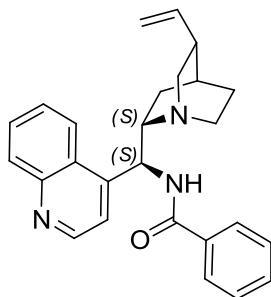
Aplicando-se o método dos anidridos mistos⁷ descrito na seção 7.1.1.4, sintetizou-se o tetrafluoroborato de (8S,9S)-9-[3-(*N*-metil)-piridinío]-(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina **94b**, partindo do tetrafluoroborato de 3-(*N*-metil)-piridinío **96b** (0.690 g, 3.07 mmol), NEt₃ (0.470 mL, 4.30 mmol), amina **74** (0.900 g, 3.07 mmol) e cloroformato de isobutilo (0.398 mL, 3.07 mmol) em THF. Após purificação numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel eluída com uma mistura de CH₂Cl₂/MeOH (8:1), obtiveram-se 0.438 g do produto desejado, um sólido de coloração laranja em forma de espuma (28%, p.f. 135.1-136.3°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.78 (d, 1H, HN), 9.48 (s, 1H, piridina), 8.79 (d, 1H, J=4 Hz, H2'), 8.69 (bs, CH piridina), 8.23-8.21 (m, 2H, CH piridina, H5'), 7.98 (d, 1H, J=4 Hz, H8'), 7.70 (m, 2H, CH piridina, H7'), 7.50-7.47 (m, 1H, H6'), 7.24 (m, 1H, H3'), 5.83-5.73 (m, 1H, H10), 5.55 (bs, 1H, H9), 5.18-5.10 (m, 2H, H11), 4.75 (s, 3H, ¹N-CH₃), 4.59-4.56 (m, 1H, H6), 3.65-3.47 (m, 2H, H8, H2'), 3.20-3.09 (m, 2H, H6, H2), 2.61 (bs, 1H, H3), 1.83-1.75 (m, 4H, H4, H7, 2xH5), 1.74-1.67 (m, 1H, H5), 0.93 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 161.7 (C=O), 156.8 (piridina), 150.5 (piridina), 150.0 (C2'), 149.9 (C10'), 148.3 (piridina), 146.4 (C4'), 144.7 (piridina), 137.7 (C10), 130.5 (C8'), 130.2 (piridina), 129.3 (C7'), 128.6 (C6'), 127.2 (C9'), 126.6 (C5'), 123.5 (C3'), 117.2 (C11), 59.3 (C9), 53.8 (C8, C2), 49.6 (CH₃), 37.3 (C6), 30.8 (C3), 27.7 (C7), 27.1 (C4), 26.3 (C5).

¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -151.85.

7.1.1.13. Síntese de (8S,9S)-9-benzamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina (**92**)



Fundamentada novamente no método da secção 7.1.1.4, esta síntese realizou-se partindo de ácido benzóico (0.372 g, 3.05 mmol), NEt₃ (0.468 mL, 4.28 mmol), amina **74** (0.895 g, 3.05 mmol) e cloroformato de isobutilo (0.396 mL, 3.05 mmol) em THF. Após purificação numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel eluída com uma mistura de AcOEt/MeOH (4:1), obtiveram-se 1.176 g do produto desejado, um sólido branco em forma de espuma (89%, p.f. 71.6-72.4°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.96 (d, 1H, HN), 8.92 (d, 1H, J=4 Hz), 8.54 (d, 1H, J=8 Hz), 8.13 (d, 1H, J=8 Hz), 7.97 (d, 1H, J=8 Hz), 7.86 (d, 1H, J=8 Hz), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 5.94 (bs, 1H, H9), 5.72-5.61 (m, 1H, H10), 5.06-4.95 (m, 2H, H11), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.67 (bs, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.02-2.82 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 1H), 0.76 (bs, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.6 (C=O), 150.4, 148.7, 138.8, 135.5, 133.3, 131.8, 131.0, 130.6, 130.5, 129.5, 129.3, 128.4, 127.8, 127.6, 127.4, 123.3, 116.3, 59.4, 55.1, 54.6, 40.9, 38.0, 27.3, 27.2, 26.1.

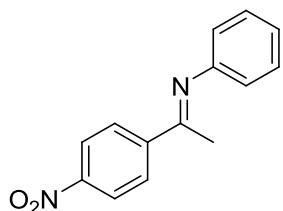
A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.¹³

7.1.2. Procedimento geral de síntese de cetiminas proquirais

Com base num procedimento da literatura¹⁴, num um balão de fundo redondo de 250 mL colocaram-se 36.33 mmol de amina, 36.33 mmol da cetona de interesse para síntese da cetimina desejada, 150 mL de tolueno e 0.75 mmol de BF₃·Et₂O (90 µL). A mistura foi posteriormente levada a refluxo numa manta de aquecimento sob atmosfera inerte (N₂) e, utilizando um aparelho de Dean-Stark para

remoção azeotrópica de água durante a formação da desejada cetimina, foi permitido à mistura reagir durante 3 horas. Após arrefecimento da mistura, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, purificando-se de seguida o concentrado orgânico numa coluna cromatográfica de SiO_2 gel eluída com uma mistura de solventes constituída por Hex/AcOEt nas proporções adequadas ao produto obtido. Nos casos para os quais as cetiminas resultantes demonstraram elevada instabilidade quando purificadas em sílica gel, procedeu-se à purificação das mesmas por microdestilação sob pressão reduzida ou por recristalização dos produtos.

7.1.2.1. Síntese de *N*-(1-(4-nitrofenil)etilideno)anilina (**102a**)

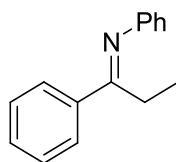


A utilização do procedimento geral prévio permitiu-nos obter o produto **102a** sob a forma de um sólido laranja com um rendimento de 96%, após purificação numa coluna cromatográfica de SiO_2 gel eluída com Hex/AcOEt (5:1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.28 (d, 2H, $J=8$ Hz, Ar), 8.14 (d, 2H, $J=12$ Hz, Ar), 7.38 (t, 2H, $J=8$ Hz, Ph), 7.13 (t, 1H, $J=8$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J=8$ Hz, Ph), 2.29 (s, 2H, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 163.7 (C=N), 150.9 (Ph), 149.0 (Ar), 145.0 (Ph), 129.2 (2C-Ar), 128.2 (2C-Ph), 124.0 (Ar), 123.6 (2C-Ar), 119.2 (2C-Ph), 17.6 (CH_3).

7.1.2.2. Síntese de *N*-(1-fenilpropilideno)anilina¹⁵ (**102b**)

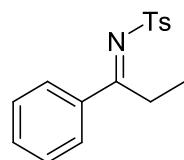


Através do método anteriormente citado, após microdestilação a vácuo obteve-se o produto desejado **102b**, um óleo amarelo denso de aroma doce (que à temperatura ambiente formou um sólido cristalino) com um rendimento de 57%. Por o produto ter apresentado instabilidade ao ar e à humidade atmosférica, foi armazenado a -20°C e sob atmosfera inerte.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.96 (m, 2H, Ph), 7.47 (m, 3H, Ph), 7.37 (t, 2H, $J=8$ Hz, Ph), 7.10 (t, 1H, $J=8$ Hz, Ph), 6.82 (d, 2H, $J=8$ Hz, Ph), 2.69 (m, 2H, CH_2), 1.10 (t, 3H, $J=8$ Hz, CH_3).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.9 (C=N), 151.6 (Ph), 138.1 (Ph), 130.5 (Ph), 129.1 (2C-Ph), 128.6 (2C-Ph), 127.7 (2C-Ph), 123.1 (Ph), 119.2 (2C-Ph), 23.6 (CH₂), 13.0 (CH₃).

7.1.2.3. Síntese de 4-metil-N-(1-fenilpropilideno)benzenosulfonamida (**102c**)

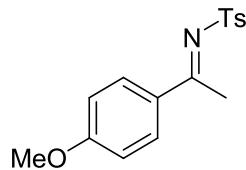


Através do método geral para síntese de cetiminas, obteve-se o produto desejado **102c** sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 6% após recristalização com hexano a quente do concentrado orgânico.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 (d, 2H, J=8 Hz, Ts), 7.80 (d, 1H, J=4 Hz, Ph), 7.44 (t, 1H, J=8 Hz, Ph), 7.33 (t, 2H, J=8 Hz, Ph), 7.26 (d, 2H, J=8 Hz, Ts), 7.18-7.12 (m, 1H, Ph), 3.36 (bs, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.29 (t, 3H, J=8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 184.8 (C=N), [143.5, 139.0, 129.6 (2C), 129.5, 128.8 (2C), 128.7, 128.1, 128.0, 127.4, 127.2 (2C), 126.8 (aromáticos)], 21.7 (CH₂, CH₃), 13.0 (CH₃).

7.1.2.4. Síntese de *N*-(1-(4-metoxifenil)propilideno)-4-metilbenzenosulfonamida (**102d**)

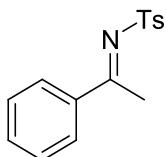


Seguindo o procedimento da secção 7.1.2, obteve-se o produto desejado **102d** sob a forma de um óleo amarelo muito denso com rendimento de 8% após purificação numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel eluída com Hex/AcOEt (5:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.91 (m, 4H, Ts), 7.33 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 6.88 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 3.84 (s, 3H, CH₃), 2.93 (s, 3H, CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 178.8 (C=N), [164.0, 143.4, 139.2, 130.7 (2C), 130.0, 129.5 (2C), 127.1 (2C), 114.0 (2C) (aromáticos)], 55.6 (OCH₃), 21.7 (CH₃), 20.8 (CH₃).

7.1.2.5. Síntese de 4-metil-N-(1-feniletildeno)benzenosulfonamida (**102e**)

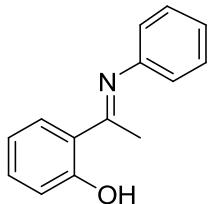


Executando o mesmo método (secção 7.1.2), obteve-se o produto desejado **102e** sob a forma de um sólido branco com rendimento de 21% após recristalização com hexano a quente do concentrado orgânico.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.94-7.88 (m, 4H, Ts), 7.53 (t, 1H, J=8 Hz), 7.41 (t, 2H, J=8 Hz, Ph), 7.34 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 2.98 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 179.9 (C=N), [143.6, 138.8, 137.6, 133.3, 129.6 (2C), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.2 (2C) (aromáticos)], 21.7 (CH₃), 21.2 (CH₃).

7.1.2.6. Síntese de 2-(1-(fenilimino)etil)fenol (**102f**)

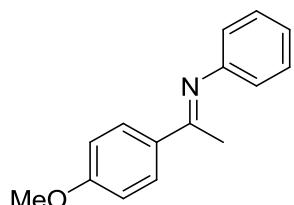


Seguindo o mesmo procedimento geral (secção 7.1.2), obteve-se o produto desejado **102f** sob a forma de um sólido amarelo com um rendimento de 2%, após purificação numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel eluída com Hex/AcOEt (9:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.65-7.63 (m, 1H, Ar), 7.42-7.36 (m, 3H, Ar), 7.20 (t, 1H, J=8 Hz, Ph), 7.04-7.02 (m, 1H, Ph), 6.93-6.88 (m, 3H, Ph), 2.34 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.3 (C=N), [162.1, 147.1, 133.2, 129.2 (2C), 129.0, 124.9, 121.4 (2C), 119.9, 118.4, 118.2 (aromáticos)], 17.2 (CH₃).

7.1.2.7. Síntese de *N*-(1-(4-metoxifenil)etilideno)anilina¹⁵ (**102g**)

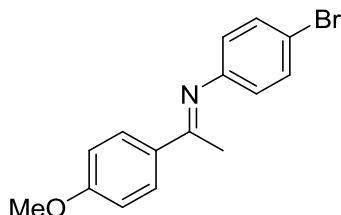


O produto desejado **102g** foi obtido, de acordo com o procedimento da secção 7.1.2, sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 23%, após simples lavagem do concentrado orgânico com hexano.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.97-7.95 (m, 2H, Ar), 7.37-7.33 (m, 2H, Ar), 7.08 (t, 1H, J=8 Hz, Ph), 6.97-6.95 (m, 2H, Ph), 6.81 (m, 2H, Ph), 3.87 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164.6 (C=N), [161.6, 152.0, 132.3, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 123.1, 119.7 (2C), 113.7 (2C) (aromáticos)], 55.5 (OCH₃), 17.2 (CH₃).

7.1.2.8. Síntese de 4-bromo-N-(1-(4-metoxifenil)etilideno)anilina (**102h**)

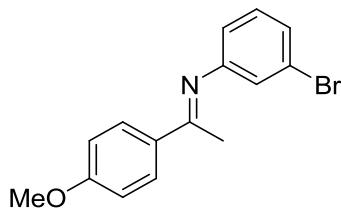


Através do método geral para síntese de cetiminas, obteve-se o produto desejado **102h** sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 32%, após simples lavagens com éter dietílico frio do concentrado orgânico.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.48 (d, 2H, J=4 Hz, Ar), 7.99 (d, 2H, J=4 Hz, Ar), 7.50 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 7.23 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 4.40 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 163.9 (C=N), 160.5 (Ar), 149.8 (Ar), 130.7 (2C-Ar), 130.5 (Ar), 127.8 (Ar), 120.5 (3C-Ar), 114.5 (Ar), 112.5 (2C-Ar), 54.3 (OCH₃), 16.1 (CH₃).

7.1.2.9. Síntese de 3-bromo-N-(1-(4-metoxifenil)etilideno)anilina (**102i**)

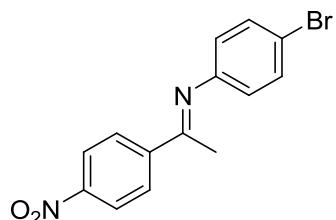


Novamente por aplicação método da secção 7.1.2 obteve-se o produto desejado **102i** sob a forma de um sólido laranja com um rendimento de 10%, após purificação numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel eluída com Hex/AcOEt (9:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.94-7.91 (m, 2H, Ar), 7.20 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 6.96-6.94 (m, 3H, Ar), 6.73-6.71 (m, 1H, Ar), 3.87 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 165.5 (C=N), 161.9 (Ar), 153.4 (Ar), 131.8 (Ar), 130.7 (Ar), 130.4 (Ar), 129.0 (2C-Ar), 126.0 (Ar), 122.7 (Ar), 122.7 (Ar), 118.5 (Ar), 113.8 (2C-Ar), 113.7 (Ar), 55.5 (OCH₃), 17.4 (CH₃).

7.1.2.10. Síntese de 4-bromo-N-(1-(4-nitrofenil)etilideno)anilina (**102j**)

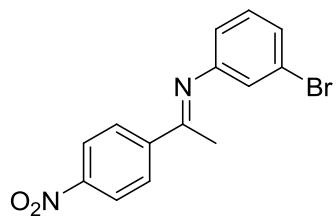


O produto **102j** foi obtido sob a forma de um sólido amarelo amorfó com um rendimento de 38%, após simples lavagens sucessivas com hexano.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.19 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 8.03 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 7.39 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 6.60 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 2.20 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164.4 (C=N), 149.8 (Ar), 149.1 (Ar), 144.7 (Ar), 132.2 (2C-Ar), 128.3 (2C-Ar), 123.7 (2C-Ar), 121.0 (2C-Ar), 117.1 (Ar), 17.7 (CH₃).

7.1.2.11. Síntese de 3-bromo-N-(1-(4-nitrofenil)etilideno)anilina (**102k**)



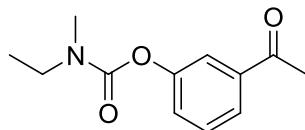
O produto **102k** foi obtido sob a forma de um sólido amarelo com um rendimento de 70%, após simples lavagens sucessivas com hexano.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.20-8.18 (m, 2H, Ar), 8.03-8.01 (m, 2H, Ar), 7.17-7.15 (m, 2H, Ar), 6.88 (bs, 1H, Ar) 6.66-6.63 (m, 1H, Ar), 2.21 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164.7 (C=N), 152.2 (Ar), 149.2 (Ar), 144.5 (Ar), 130.6 (Ar), 128.3 (2C-Ar), 126.9 (Ar), 123.7 (2C-Ar), 122.9 (Ar), 122.1 (Ar), 117.9 (Ar), 17.8 (CH₃).

7.1.3. Síntese de precursores da Rivastigmina

7.1.3.1. Síntese de etil(metil)carbamato de 3-acetilfenilo (**115**)

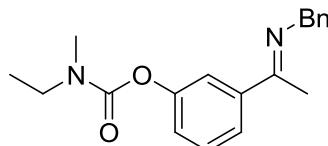


Com base em métodos existentes na literatura,^{16,17} foram dissolvidos sob agitação magnética 500 mg de 1-(3-hidroxifenil)etanona (3.67 mmol) e 596 mg de 1,1-carbonildiimidazol (3.67 mmol) em 10 mL de diclorometano anidro. Deixou-se a mistura orgânica reagir à temperatura ambiente durante 1 hora, momento após o qual foram adicionados 315 μ L de etilmetilamina (3.67 mmol). Passadas 24 horas a reagir à temperatura ambiente e em atmosfera inerte, parou-se a reação removendo o solvente e resíduos voláteis sob pressão reduzida. Após purificação numa coluna cromatográfica de SiO_2 gel eluída com diclorometano, o produto **115** foi obtido como um óleo incolor com um rendimento de 18%.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 65°C): δ (ppm) = 7.34 (m, 1H, Ar), 7.23 (m, 1H, Ar), 7.04 (m, 1H, Ar), 6.92 (m, 1H, Ar), 3.02 (bs, 2H, CH_2), 2.60 (bs, 3H, CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3), 0.80 (bs, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 197.3 (C=O), 154.3 (C=O), 151.8 (Ar), 138.4 (Ar), 129.5 (Ar), 126.8 (Ar), 125.2 (Ar), 121.7 (Ar), 44.2 (CH_2), 34.1 (CH_3), 26.7 (CH_3), 13.0 (CH_3).

7.1.3.2. Síntese de etil(metil)carbamato de 3-(1-(benzilimino)etil)fenilo (**116**)



Aplicando o método geral de síntese de cetiminas da secção 7.1.2 na condensação do carbamato **115** com benzilamina, obteve-se o produto **116** com um rendimento de 15% (421 mg), após purificação numa coluna cromatográfica de SiO_2 gel eluída com diclorometano.

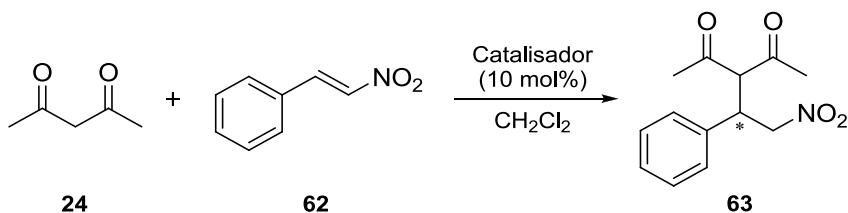
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.42-6.75 (m, 9H, Ar), 5.04 (s, 1H, CH_2), 4.30 (s, 1H, CH_2), 3.56-3.42 (m, 2H, CH_2), 3.15-3.01 (t, 3H, $J=16$ Hz, CH_3), 1.31-1.23 (m, 6H, 2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 151.8 (C=O), 151.2 (C=N), [140.8, 139.6, 137.5, 129.3, 129.1, 127.9, 127.2, 124.9, 121.5, 121.4, 118.9, 117.3 (aromáticos)], 51.8 (CH_2), 44.2 (CH_2), 34.4 (CH_3), 29.8 (CH_3), 13.4 (CH_3).

ESI-TOF MS (m/z): 312.16 (M+2).

7.2. Reações catalíticas assimétricas

7.2.1. Reação de adição de Michael – Procedimento Geral



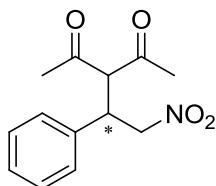
Organocatálise enantiosseletiva:¹⁸

Num balão de fundo redondo de 10 mL, o candidato a organocatalisador (0.054 mmol) foi dissolvido em 1 mL de CH_2Cl_2 sob agitação magnética e adicionou-se de seguida 2,4-pentadiona **24** (1.08 mmol). Passados 10 minutos, adicionou-se a nitro-olefina **62** (0.54 mmol) à mistura reacional permitindo à mistura reagir durante 24 horas à temperatura ambiente e em atmosfera de $\text{N}_2(\text{g})$. A reação foi por fim parada removendo os componentes voláteis da mistura através da sua destilação no evaporador rotativo, purificando-se de seguida o produto desejado numa coluna cromatográfica de sílica gel eluída com uma mistura de hexano/acetato de etilo (5:1), a qual nos forneceu o produto da reação de Michael desejado.

Procedimento para obtenção do produto de Michael racémico:

Num balão de fundo redondo de 10 mL, dissolveu-se sob agitação magnética a nitro-olefina **62** (4.02 mmol) em 5 mL CH_2Cl_2 adicionando-se de seguida e consecutivamente 2,4-pentadiona **24** (8.04 mmol) e trietilamina (0.402 mmol). Deixou-se a mistura reagir durante 2 horas à temperatura ambiente, tempo após o qual se removeram os componentes voláteis da mistura através da sua destilação no evaporador rotativo. O produto foi purificado numa coluna cromatográfica de sílica gel eluída com uma mistura de hexano/acetato de etilo (5:1), que nos forneceu o produto da reação de Michael desejado.

7.2.1.1. Síntese de 3-(1-fenil-2-nitroetil)pentano-2,4-diona¹⁹⁻²² (**63**)



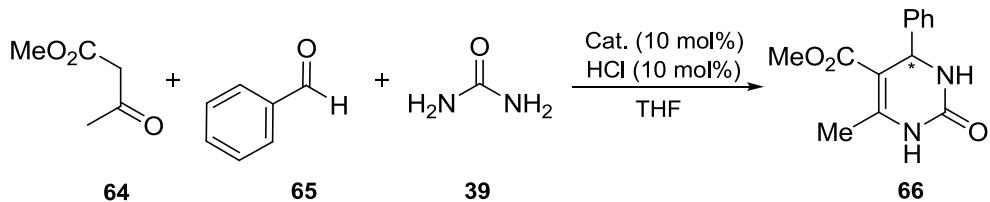
Obtenção de um sólido branco com rendimento de 89% (p.f. 102.3-102.9°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35-7.19 (m, 5H, Ph), 4.66-4.64 (m, 2H, CH₂), 4.40-4.37 (m, 1H, CH), 4.28-4.22 (m, 1H, CH), 2.29 (s, 3H, CH₃), 1.95 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 201.9 (C=O), 201.1 (C=O), 136.1 (Ph), 129.4 (2C-Ph), 128.6 (Ph), 128.0 (2C-Ph), 78.3 (CH₂), 70.7 (CH), 42.9 (CH), 30.5 (CH₃), 29.7 (CH₃).

HPLC: (Daicel Chirapak AD-H, hexane/isopropanol = 85:15, fluxo 0.8 mL/min), $\lambda = 210$ nm; $t_r = 12.2$ min (S), $t_r = 16.3$ min (R).

7.2.2. Reação de Biginelli – Procedimento Geral



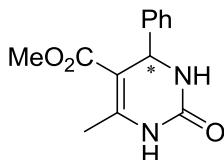
Organocatálise enantiosseletiva:²³

Num balão de fundo redondo de 10 mL e sob agitação magnética, dissolveram-se 116 mg de ureia **39** (1.94 mmol) em 1.5 mL de THF. De seguida, adicionaram-se sequencialmente 197 μ L de benzaldeído **65** (1.94 mmol), 139 μ L de metil acetoacetato **64** (1.29 mmol), 0.1 equivalentes do candidato a organocatalisador e 0.1 equivalentes de HCl (65 μ L de uma solução 4M em dioxano). A reação decorreu durante 6 dias à temperatura ambiente e foi parada através da evaporação dos compostos voláteis da mistura a pressão reduzida, purificando-se posteriormente numa coluna cromatográfica de sílica gel eluída com uma mistura de hexano/acetato de etilo (1:1) para remoção de algumas impurezas e com acetato de etilo para a eluição do produto desejado **66**.

Procedimento para obtenção do produto racémico da reação de Biginelli:²⁴

Num balão de fundo redondo de 100 mL, dissolveram-se sob agitação magnética e em 30 mL de tolueno, sem qualquer ordem específica de adição, o β -cetoéster **64** (11.20 mmol), aldeído **65** (11.20 mmol), ureia **39** (16.80 mmol) e I_2 sublimado (0.56 mmol), sendo a mistura posteriormente colocada num banho de parafina aquecido a 120-130°C para refluxo do solvente. Após 3 horas a reagir à temperatura indicada, a mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e filtrada a vácuo em funil de Büchner com consequentes lavagens do sólido com metanol frio, obtendo-se desta o produto desejado **66**.

7.2.2.1. Síntese de 4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropirimidina-5-carboxilato de metilo^{23,25} (66)



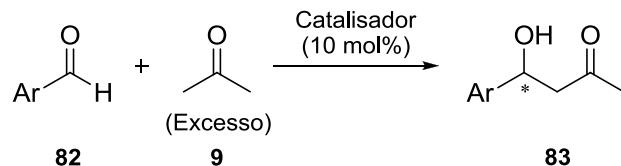
Obtenção de um sólido branco com rendimento de 44% (p.f. 197.3-198.0°C).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 9.23 (s, 1H, NH), 7.77 (s, 1H, NH), 7.33-7.23 (m, 5H, Ph), 5.16 (s, 1H, CH), 3.52 (s, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 165.9 (C=O), 152.3 (C=O), [148.7, 144.7, 128.5 (2C), 127.3, 126.2 (2C), 99.1 (fenilo e olefina)], 53.9 (CH), 50.8 (CH₃), 17.9 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 80:20, fluxo 0.5 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 15.8 min (S), t_r = 20.9 min (R).

7.2.3. Reações aldólicas – Procedimento Geral



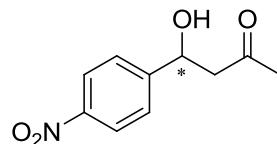
Organocatálise enantioseletiva:⁸

Num balão de fundo redondo de 10 mL e sob agitação magnética, dissolveu-se o catalisador (0.053 mmol) em 1 mL de acetona e deixou-se sob agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos. Passado o tempo estabelecido, adicionou-se o aldeído (0.53 mmol) à mistura e deixou-se reagir durante 24-72 horas. A reação parou-se por remoção dos compostos voláteis a pressão reduzida, e de seguida purificou-se o produto numa coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/acetato de etilo (5:1), obtendo-se assim o produto aldol desejado.

Procedimento para obtenção dos produtos aldol racémicos:²⁶

Num balão de fundo redondo de 10 mL e sob agitação magnética, dissolveu-se o aldeído (6.00 mmol) em 3 mL de CH₂Cl₂ adicionando-se de seguida 1.5 mL de acetona. Após a solubilização total do aldeído adicionou-se pirrolidina (1.20 mmol) e, passadas 2 horas, parou-se a reação removendo os compostos voláteis sob pressão reduzida. O concentrado orgânico resultante foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/acetato de etilo (5:1), que desta forma forneceu o produto desejado.

7.2.3.1. Síntese de 4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona⁸ (**83a**)



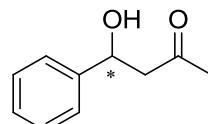
Obtenção de um óleo castanho com rendimento de 72%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.15 (d, 2H, J=4 Hz, Ar), 7.51 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 5.23 (bs, 1H, OH), 3.75 (s, 1H, CH), 2.84 (d, 2H, J=4 Hz, CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 208.5 (C=O), 150.3 (Ar), 147.3 (Ar), 126.5 (2C-Ar), 123.8 (2C-Ar), 68.9 (CH), 51.6 (CH₂), 30.7 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/Etanol = 70:30, fluxo 0.7 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 12.2 min (S), t_r = 13.1 min (R).

7.2.3.2. Síntese de 4-hidroxi-4-fenilbutan-2-ona²⁷⁻²⁹ (**83b**)



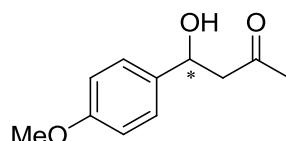
Obtenção de um óleo laranja escuro com rendimento de 43%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.33-7.25 (m, 5H, Ph), 5.12 (m, 1H, CH), 3.31 (bs, 1H, OH), 2.89-2.73 (m, 2H, CH₂), 2.15 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 209.1 (C=O), 142.9 (Ar), 128.5 (2C-Ar), 127.7 (Ar), 125.7 (2C-Ar), 69.8 (CH), 52.0 (CH₂), 30.8 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/isopropanol = 90:10, fluxo 1 mL/min), λ = 230 nm: t_r = 5.4 min (R), t_r = 6.6 min (S).

7.2.3.3. Síntese de 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butan-2-ona²⁹ (**83c**)



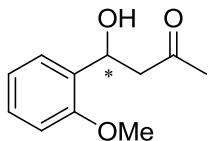
Obtenção de um óleo amarelo escuro com rendimento de 30%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.29 (m, 2H, Ar), 6.90 (m, 2H, Ar), 6.89, 5.14-5.11 (m, 1H, CH), 3.86 (s, 3H, CH₃), 2.94-2.78 (m, 2H, CH₂), 2.21 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.5 (C=O), 161.7 (Ar), 143.3 (2C-Ar), 127.1 (Ar), 125.1 (2C-Ar), 60.5 (CH), 29.8 (OCH₃), 21.1 (CH₂), 14.3 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/isopropanol = 90:10, fluxo 1 mL/min), λ = 230 nm: t_r = 14.5 min (R), t_r = 16.6 min (S).

7.2.3.4. Síntese de 4-hidroxi-4-(2-metoxifenil)butan-2-ona (83d)



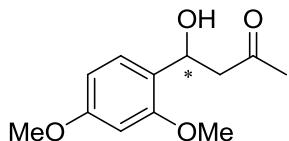
Obtenção de um óleo amarelo com rendimento de 35%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.44 (d, 1H, J=8 Hz, Ar), 7.25 (t, 1H, J=8 Hz, Ar), 6.97 (t, 1H, J=8 Hz, Ar), 6.86 (d, 1H, J=8 Hz, Ar), 5.41 (d, 1H, J=8 Hz, CH), 3.82 (s, 3H, CH₃), 3.61 (bs, 1H, OH), 2.93-2.74 (m, 2H, CH₂), 2.17 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 209.3 (C=O), 155.7 (Ar), 130.9 (Ar), 128.3 (Ar), 126.3 (Ar), 120.7 (Ar), 110.2 (Ar), 65.4 (CH), 55.2 (OCH₃), 50.4 (CH₂), 30.5 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/isopropanol = 85:15, fluxo 1 mL/min), λ = 230 nm: t_r = 9.9 min, t_r = 11.3 min.

7.2.3.5. Síntese de 4-(2,4-dimetoxifenil)-4-hidroxibutan-2-ona (83e)



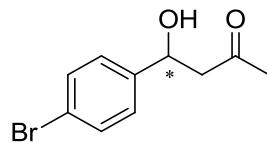
Obtenção de um óleo amarelo com rendimento de 35%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.27 (d, 1H, J=8 Hz, Ar), 6.45-6.40 (m, 2H, Ar), 5.30 (d, 1H, J=4 Hz, CH), 3.76 (s, 6H, 2CH₃), 3.43 (bs, 1H, OH), 2.85-2.72 (m, 2H, CH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 209.4 (C=O), 160.1 (Ar), 156.9 (Ar), 127.1 (Ar), 123.5 (Ar), 104.2 (Ar), 98.4 (Ar), 65.4 (CH), 55.3 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 50.6 (CH₂), 30.6 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/isopropanol = 85:15, fluxo 1 mL/min), λ = 230 nm: t_r = 13.9 min, t_r = 19.1 min.

7.2.3.6. Síntese de 4-(4-bromofenil)-4-hidroxibutan-2-ona²⁹ (**83f**)



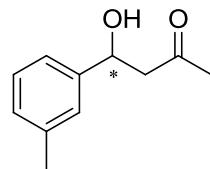
Obtenção de um óleo amarelo com rendimento de 34%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.43 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 7.19 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 5.07 (m, 1H, CH), 3.73 (bs, 1H, OH), 2.85-2.71 (m, 2H, CH₂), 2.15 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 208.7 (C=O), 142.0 (Ar), 131.5 (2C-Ar), 127.4 (2C-Ar), 121.3 (Ar), 69.1 (CH), 51.8 (CH₂), 30.7 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/isopropanol = 95:5, fluxo 1 mL/min), λ = 262 nm: t_r = 18.2 min (R), t_r = 19.9 min (S).

7.2.3.7. Síntese de 4-hidroxi-4-*m*-tolilbutan-2-ona²⁷ (**83g**)



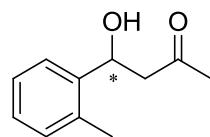
Obtenção de um óleo vermelho com rendimento de 52%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.26-7.09 (m, 4H, Ar), 5.10 (m, 1H, CH), 3.65 (s, 1H, OH), 2.91-2.74 (m, 2H, CH₂), 2.37 (m, 3H, CH₃), 2.17 (m, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 208.9 (C=O), 142.9 (Ar), 138.0 (Ar), 128.3 (Ar), 128.3 (Ar), 126.3 (Ar), 122.6 (Ar), 69.7 (CH), 52.0 (CH₂), 30.6 (CH₃), 21.3 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/isopropanol = 95:5, fluxo 1 mL/min), λ = 257 nm: t_r = 16.5 min (R), t_r = 17.8 min (S).

7.2.3.8. Síntese de 4-hidroxi-4-*o*-tolilbutan-2-ona (**83h**)



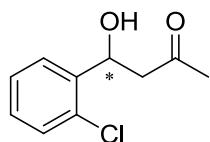
Obtenção de um óleo amarelo com rendimento de 42%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28-7.10 (m, 4H, Ar), 5.37 (m, 1H, CH), 3.41 (bs, 1H, OH), 2.86-2.69 (m, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 208.8 (C=O), 133.5 (Ar), 131.6 (Ar), 130.2 (Ar), 127.2 (Ar), 126.1 (Ar), 125.1 (Ar), 66.2 (CH), 50.6 (CH₂), 30.6 (CH₃), 18.8 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/isopropanol = 90:10, fluxo 1 mL/min), λ = 257 nm: t_r = 8.6 min, t_r = 11.4 min.

7.2.3.9. Síntese de 4-(2-clorofenil)-4-hidroxibutan-2-ona^{27,29} (**83i**)



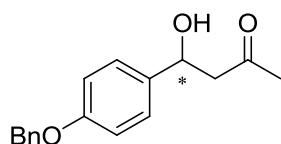
Obtenção de um óleo amarelo com rendimento de 44%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28-7.14 (m, 4H, Ar), 5.55-5.46 (m, 1H, CH), 3.80 (bs, 1H, OH), 2.96-2.61 (m, 2H, CH₂), 2.17 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 209.0 (C=O), 129.3 (Ar), 129.3 (Ar), 128.5 (Ar), 127.2 (Ar), 127.2 (Ar), 127.1 (Ar), 66.5 (CH), 50.1 (CH₂), 30.5 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/isopropanol = 95:5, fluxo 1 mL/min), λ = 262 nm: t_r = 13.0 min (R), t_r = 14.9 min (S).

7.2.3.10. Síntese de 4-(4-(benziloxi)fenil)-4-hidroxibutan-2-ona (**83j**)



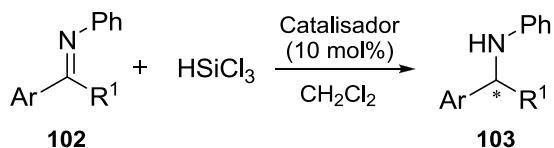
Obtenção de um óleo laranja com rendimento de 18%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.41-6.96 (m, 9H, Ar), 5.05 (m, 3H, CH, CH₂), 3.37 (bs, 1H, OH), 2.90-2.88 (m, 2H, CH₂), 2.17 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 209.1 (C=O), [158.3, 137.0, 135.3, 128.6 (2C), 128.0, 127.5 (2C), 127.0 (2C), 114.9 (2C) (aromáticos)], 70.0 (CH), 52.0 (CH₂), 30.8 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/etanol = 80:20, fluxo 0.8 mL/min), λ = 257 nm: t_r = 19.9 min, t_r = 25.9 min.

7.2.4. Hidrossililação de cetiminas – Procedimento Geral



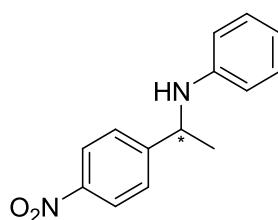
Organocatálise enantiosseletiva:³⁰

Num balão de fundo redondo de 10 mL e sob agitação magnética, dissolveu-se a cetimina **102** (0.33 mmol) em 1 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 10 mol% de candidato a organocatalisador. Após dissolução total dos compostos, a mistura reacional foi arrefecida num banho de gelo e passados 15 minutos de arrefecimento, foram adicionados cuidadosamente gota-a-gota e via seringa 3 equivalentes de HSiCl_3 (0.99 mmol) ao meio reacional. Completada a adição do triclorosilano, deixou-se a mistura reagir à temperatura ambiente durante 18-24 horas, tempo após o qual se parou a reação com 2 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 . Extraiu-se a fase orgânica com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) e removeu-se vestígios de água com a adição de MgSO_4 anidro, filtrando-se de seguida a mistura para remoção do precipitado e concentrou-se a fase orgânica no evaporador rotativo. O produto foi purificado numa coluna cromatográfica de sílica gel e eluído com CH_2Cl_2 fornecendo a amina desejada **103**.

Procedimento para obtenção das aminas racémicas:³¹

Num balão de fundo redondo de 25 mL e sob agitação magnética, foi dissolvida a cetimina **102** (0.66 mmol) em 4 mL de THF. Após solubilização total do substrato, adicionaram-se 3 equivalentes de NaBH_4 (1.98 mmol) e deixou-se reagir à temperatura ambiente durante 4 horas. Terminada a reação, são adicionados 10 mL de H_2O à mistura reacional extraíndo-se a fase orgânica da mistura com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) e posterior remoção de água com adição de MgSO_4 anidro. Após filtração, a fase orgânica foi concentrada por evaporação do solvente no evaporador rotativo e consequentemente purificada numa coluna cromatográfica de sílica gel eluída com CH_2Cl_2 que assim nos forneceu a amina final desejada **103**.

7.2.4.1. Síntese de *N*-(1-(4-nitrofenil)etil)anilina³² (**103a**)



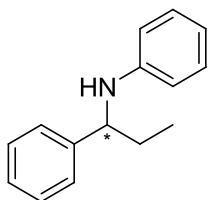
Obtenção de um óleo laranja com rendimento de 72%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.18 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 7.10 (m, 2H, Ph), 6.68 (t, 1H, J=8 Hz, Ph), 6.45 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 4.57 (d, 1H, J=8 Hz, CH), 4.13 (bs, 1H, NH), 1.55 (d, 3H, J=4 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = [153.3, 147.1, 146.6, 129.3 (2C), 126.8 (2C), 124.1 (2C), 118.0, 113.4 (2C) (aromáticos)], 53.4 (CH), 25.0 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 80:20, fluxo 1 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 15.6 min (R), t_r = 18.6 min (S).

7.2.4.2. Síntese de *N*-(1-fenilpropil)anilina³³ (**103b**)



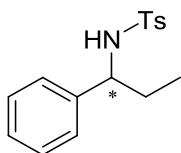
Obtenção de um óleo incolor com rendimento de 59%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42-7.35 (m, 4H, Ph), 7.30-7.26 (m, 1H, Ph), 7.14 (t, 2H, J=8 Hz, Ph), 6.69 (t, 1H, J=4 Hz, Ph), 6.58 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 4.29 (t, 1H, J=8 Hz, CH), 4.13 (bs, 1H, NH), 1.95-1.83 (m, 2H, CH₂), 1.02 (t, 3H, J=8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.6 (Ph), 144.0 (Ph), 129.2 (2C-Ph), 128.6 (2C-Ph), 127.0 (Ph), 126.6 (2C-Ph), 117.2 (Ph), 113.4 (2C-Ph), 59.8 (CH), 31.8 (CH₂), 10.9 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 80:20, fluxo 1 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 4.9 min (R), t_r = 5.4 min (S).

7.2.4.3. Síntese de 4-metil-*N*-(1-fenilpropil)benzenosulfonamida³¹ (**103c**)



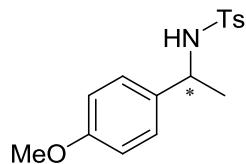
Obtenção de um sólido amarelo com rendimento de 91%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.53 (d, 2H, J=8 Hz, Ts), 7.15-6.99 (m, 7H, Ph, Ts), 5.14 (d, 1H, J=8 Hz, NH), 4.18 (m, 1H, CH), 3.41 (m, 2H, CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃), 0.78 (t, 3H, J=8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = [143.0, 140.8, 137.8, 129.4, 128.5, 127.4, 127.1, 126.7 (aromáticos)], 59.9 (CH), 30.7 (CH₂), 10.5 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 90:10, fluxo 1 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 9.5 min (*R*), t_r = 12.0 min (*S*).

7.2.4.4. Síntese de *N*-(1-(4-metoxifenil)propil)-4-metilbenzenosulfonamida³¹ (**103d**)



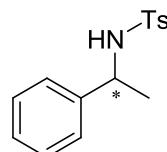
Obtenção de um óleo amarelo com rendimento de 94%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.60 (d, 2H, J=8 Hz, Ts), 7.15 (d, 2H, J=8 Hz, Ts), 7.01 (d, 2H, J=12 Hz, Ph), 6.68 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 5.51 (d, 1H, J=4 Hz, NH), 4.42-4.35 (m, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = [158.8, 142.9, 137.8, 134.4, 129.4 (2C), 127.4 (2C), 127.1 (2C), 113.8 (2C) (aromáticos)], 55.3 (CH), 30.8 (CH₃), 23.4 (CH₃), 21.5 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 90:10, fluxo 0.7 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 22.4 min, t_r = 24.1 min.

7.2.4.5. Síntese de 4-metil-*N*-(1-feniletil)benzenosulfonamida³¹ (**103e**)



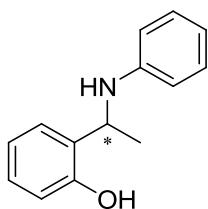
Obtenção de um óleo amarelo com rendimento de 99%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.62 (d, 2H, J=8 Hz, Ts), 7.18-7.09 (m, 7H, Ph, Ts), 5.43 (d, 1H, J=8 Hz, NH), 4.48-4.41 (m, 1H, CH), 2.37 (s, 3H, CH₃), 1.41 (d, 3H, J=8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = [143.1, 142.2, 137.7, 129.5 (2C), 128.5 (2C), 127.4, 127.1 (2C), 126.2 (2C) (aromáticos)], 53.7 (CH), 23.6 (CH₃), 21.5 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 90:10, fluxo 1 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 11.7 min (*R*), t_r = 13.8 min (*S*).

7.2.4.6. Síntese de 2-(1-(fenilamino)etil)fenol (**103f**)



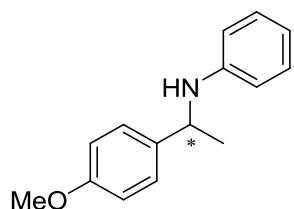
Obtenção de um óleo laranja com rendimento de 41%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.20-7.15 (m, 4H, Ar), 6.91-6.78 (m, 5H, Ph), 4.54 (m, 1H, CH), 1.62 (d, 3H, J=8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = [156.5, 146.4, 129.4, 128.7, 127.5, 127.3, 121.3, 120.2, 117.2, 116.8 (aromáticos)], 56.1 (CH), 29.8 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/isopropanol = 97:3, fluxo 0.7 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 35.0 min, t_r = 36.8 min.

7.2.4.7. Síntese de *N*-(1-(4-metoxifenil)etil)anilina³⁴ (**103g**)

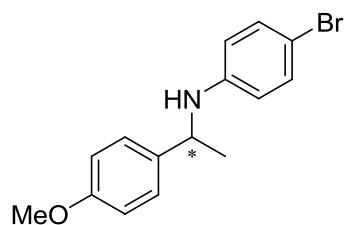


Obtenção de um óleo amarelo com rendimento de 68%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.33 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 7.14 (t, 2H, J=8 Hz, Ar), 6.90 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 6.69 (t, 1H, J=8 Hz, Ph), 6.56 (d, 2H, J=8 Hz, Ph) 4.52-4.47 (m, 1H, CH), 3.82 (bs, 1H, NH), 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.52 (d, 3H, J=8 Hz, CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 98:2, fluxo 0.8 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 14.8 min (S), t_r = 16.0 min (R).

7.2.4.8. Síntese de 4-bromo-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)anilina (**103h**)



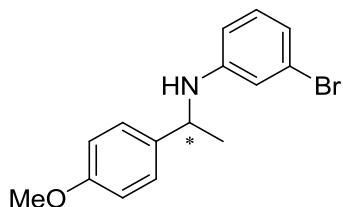
Obtenção de um óleo amarelo com rendimento de 69%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.16 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 7.07 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 6.77 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 6.29 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 4.33-4.28 (m, 1H, CH), 3.96 (bs, 1H, NH), 3.70 (s, 3H, CH₃), 1.40 (d, 3H, J=8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.7 (Ar), 146.3 (Ar), 136.7 (Ar), 131.9 (2C-Ar), 126.9 (2C-Ar), 115.0 (2C-Ar), 114.2 (2C-Ar), 108.9 (Ar), 55.4 (CH), 53.0 (CH₃), 25.1 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 90:10, fluxo 1 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 7.3 min, t_r = 9.3 min.

7.2.4.9. Síntese de 3-bromo-N-(1-(4-metoxifenil)etil)anilina (**103i**)



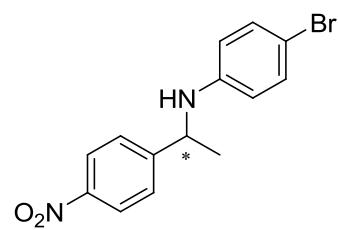
Obtenção de um óleo amarelo com rendimento de 53%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 6.95 (t, 1H, J=8 Hz, Ar), 6.89 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 6.77 (d, 1H, J=8 Hz, Ar), 6.70 (m, 1H, Ar), 6.43 (d, 1H, J=8 Hz, Ar), 4.47- 4.42 (m, 1H, CH), 4.10 (bs, 1H, NH), 3.82 (s, 3H, CH₃), 1.51 (d, 3H, J=8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = [158.7, 148.7, 136.6, 130.5, 126.9 (2C), 123.3, 120.1, 116.1, 114.2 (2C), 112.0 (aromáticos)], 55.4 (CH), 52.8 (CH₃), 24.9 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 90:10, fluxo 1 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 8.6 min, t_r = 9.7 min.

7.2.4.10. Síntese de 4-bromo-N-(1-(4-nitrofenil)etil)anilina (**103j**)



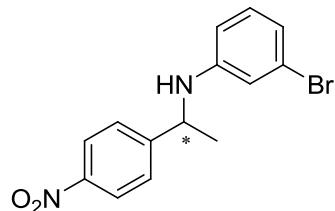
Obtenção de um sólido laranja com rendimento de 75%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.17 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 7.51 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 7.15 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 6.32 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 4.55-4.50 (m, 1H, CH), 4.19 (bs, 1H, NH), 1.54 (d, 3H, J=8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.6 (Ar), 147.2 (Ar), 145.5 (Ar), 132.0 (2C-Ar), 129.4 (Ar), 126.7 (2C-Ar), 124.2 (Ar), 123.9 (Ar), 115.0 (Ar), 109.7 (Ar), 53.4 (CH), 24.9 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 80:20, fluxo 1 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 10.5 min, t_r = 16.0 min.

7.2.4.11. Síntese de 3-bromo-N-(1-(4-nitrofenil)etil)anilina (**103k**)



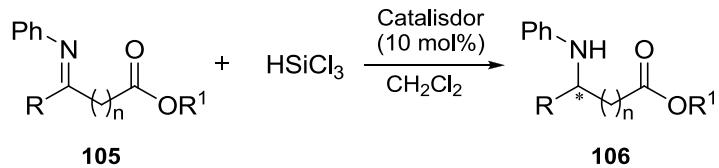
Obtenção de um óleo laranja com rendimento de 59%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.18 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 7.51 (d, 2H, J=8 Hz, Ar), 6.93 (t, 1H, J=8 Hz, Ar), 6.79 (m, 1H, Ar), 6.61 (m, 1H, Ar), 6.35 (d, 1H, J=8 Hz, Ar), 4.57-4.52 (m, 1H, CH), 4.22 (bs, 1H, NH), 1.54 (d, 2H, J=8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.5 (Ar), 147.9 (Ar), 147.2 (Ar), 130.6 (Ar), 126.7 (2C-Ar), 124.2 (2C-Ar), 123.2 (Ar), 120.8 (Ar), 116.1 (Ar), 111.9 (Ar), 53.2 (CH), 24.8 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 80:20, fluxo 1 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 12.5 min, t_r = 15.3 min.

7.2.5. Hidrossililação de α e β-cetiminoésteres³⁵ – Procedimento geral



Organocatálise enantioseletiva:³⁰

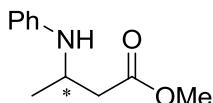
Num balão de fundo redondo de 10 mL e sob agitação magnética, dissolveu-se o cetiminoéster **105** (0.33 mmol) em 1 mL de CH₂Cl₂ e adicionou-se 10 mol% de candidato a organocatalisador. Após dissolução total dos compostos, a mistura reacional foi arrefecida num banho de gelo e passados 15 minutos de arrefecimento, foram adicionados cuidadosamente gota-a-gota e via seringa 1.5

equivalentes de HSiCl_3 (0.50 mmol) ao meio reacional. Completada a adição do triclorosilano, deixou-se a mistura reagir à temperatura ambiente durante 18 horas, tempo após o qual se parou a reação com 2 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 . Extraiu-se a fase orgânica com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) e removeu-se vestígios de água com a adição de MgSO_4 anidro, filtrando-se de seguida a mistura para remoção do precipitado e concentrou-se a fase orgânica no evaporador rotativo. O produto foi purificado numa coluna cromatográfica de sílica gel e eluído com CH_2Cl_2 fornecendo o aminoéster desejado **106**.

Procedimento para obtenção dos α e β -aminoésteres racémicos:³⁶

Num balão de fundo redondo de 25 mL e sob agitação magnética, foi dissolvido o cetiminoéster **105** (0.66 mmol) em 5 mL de acetato de etilo. Após solubilização total do substrato, adicionou-se um quantidade catalítica de paládio sobre carvão ativado (10% Pd) e expôs-se a mistura reacional a uma atmosfera saturada de $\text{H}_2(\text{g})$ durante 24 horas. Após consumo total do substrato, efetuou-se uma filtração a vácuo numa placa porosa com celite e purificou-se o concentrado resultante numa coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano/acetato de etilo (9:1), obtendo-se assim o aminoéster desejado **106**.

7.2.5.1. Síntese de 3-(fenilamino)butanoato de metilo (**106a**)



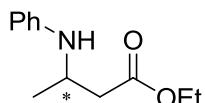
Obtenção de um óleo incolor com rendimento de 46%.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.19 (t, 2H, $J=8$ Hz, Ph), 6.72 (t, 1H, $J=8$ Hz, Ph), 6.64 (d, 2H, $J=8$ Hz, Ph), 3.98-3.94 (m, 1H, CH), 3.76 (bs, 1H, NH), 3.69 (s, 3H, CH_3), 2.69-2.41 (m, 2H, CH_2), 1.29 (d, 3H, $J=8$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 172.4 (C=O), 146.8 (Ph), 129.4 (2C-Ph), 117.8 (Ph), 113.7 (2C-Ph), 51.7 (CH), 46.0 (OCH_3), 40.8 (CH_2), 20.7 (CH_3).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 95:5, fluxo 1 mL/min), $\lambda = 254$ nm: $t_r = 10.9$ min, $t_f = 12.5$ min.

7.2.5.2. Síntese de 3-(fenilamino)butanoato de etilo (**106b**)



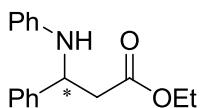
Obtenção de um óleo rosa com rendimento de 56%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19 (t, 2H, J=8 Hz, Ph), 6.72 (t, 1H, J=8 Hz, Ph), 6.64 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 4.18-4.13 (m, 2H, CH₂), 3.98-3.94 (m, 1H, CH), 3.79 (bs, 1H, NH), 2.66-2.40 (m, 2H, CH₂), 1.30-1.25 (m, 6H, 2CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.9 (C=O), 146.9 (Ph), 129.4 (2C-Ph), 117.7 (Ph), 113.7 (2C-Ph), 60.6 (CH₂), 46.1 (CH), 41.1 (CH₂), 20.7 (CH₃), 14.3 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 99:1, fluxo 1 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 18.6 min, t_r = 21.5 min.

7.2.5.3. Síntese de 3-fenil-3-(fenilamino)propanoato de etilo (**106c**)



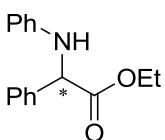
Obtenção de um óleo branco de cheiro doce com rendimento de 58%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 7.31 (t, 2H, J=8 Hz, Ph), 7.26-7.21 (m, 1H, Ph), 7.09 (t, 2H, J=8 Hz, Ph), 6.66 (t, 1H, J=8 Hz, Ph), 6.55 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 4.82 (t, 1H, J=8 Hz, CH), 4.57 (bs, 1H, NH), 4.13-4.06 (m, 2H, CH₂), 2.80-2.77 (m, 2H, CH₂), 1.17 (t, 3H, J=8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.2 (C=O), 146.9 (Ph), 142.3 (Ph), 129.2 (2C-Ph), 128.8 (2C-Ph), 127.5 (Ph), 126.4 (2C-Ph), 117.8 (Ph), 113.8 (2C-Ph), 60.9 (CH), 55.1 (CH₂), 43.0 (CH₂), 14.2 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak AD-H, hexano/isopropanol = 98:2, fluxo 1 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 16.7 min, t_r = 18.7 min.

7.2.5.4. Síntese de 2-fenil-2-(fenilamino)acetato de etilo (**106d**)



Obtenção de um sólido branco de cheiro doce com rendimento de 85% (p.f. 73.4-74.1°C).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.53 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 7.39-7.30 (m, 3H, Ph), 7.14 (t, 2H, J=8 Hz, Ph), 6.72 (t, 1H, J=8 Hz, Ph), 6.59 (d, 2H, J=8 Hz, Ph), 5.09 (s, 1H, CH), 4.30-4.12 (m, 2H, CH₂), 1.23 (t, 3H, J=8 Hz, CH₃).

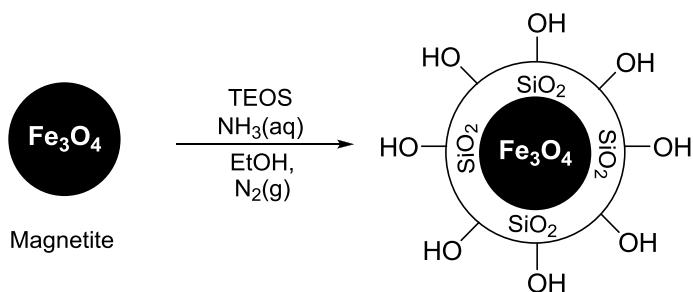
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.9 (C=O), 146.1 (Ph), 137.8 (Ph), 129.3 (2C-Ph), 128.9 (2C-Ph), 128.3 (Ph), 127.3 (2C-Ph), 118.1 (Ph), 113.5 (2C-Ph), 61.9 (CH), 60.9 (CH₂), 14.1 (CH₃).

HPLC (Daicel Chirapak OD-H, hexano/isopropanol = 99:1, fluxo 1 mL/min), λ = 254 nm: t_r = 17.3 min, t_r = 23.0 min.

7.3. Catálise Heterogénea

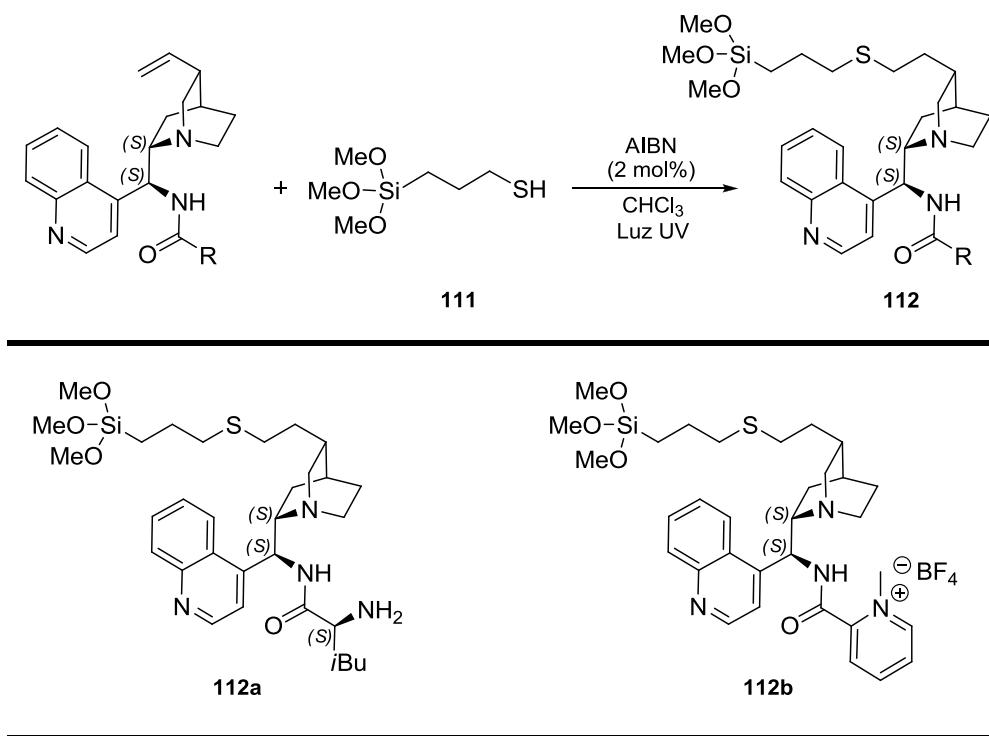
7.3.1. Procedimento geral para imobilização de catalisadores homogéneos

7.3.1.1. Síntese de nanopartículas magnéticas revestidas a sílica³⁷



Para um balão de 3 tubuladuras, devidamente desarejado e em atmosfera inerte de N₂(g), transferiu-se diretamente do frasco (aberto no próprio instante) 25 mL de magnetita (Fe₃O₄) dispersa em heptano (0.5-0.7% Fe), ao que se seguiu a adição de 5.4 mL de uma solução de NH₄OH (a 25%) e por último 12 mL de TEOS. Com o auxílio de um agitador mecânico, e continuamente sob atmosfera inerte, deixa-se reagir a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas. Atingidas as 24 horas de reação, a agitação mecânica é interrompida e, com o auxílio de um magnete exterior e junto ao fundo do balão, é permitida à mistura repousar à temperatura ambiente de forma a ocorrer uma sedimentação magnética das partículas para posterior decantação magnética do sobrenadante. O sólido resultante é redisperso em 50 mL de etanol e submetido a nova decantação magnética, sendo este processo repetido por duas vezes. Por fim, são evaporados os solventes residuais presentes na magnetita revestida a sílica resultante, sob pressão reduzida e num banho de parafina a 60°C durante 6 horas.

7.3.1.2. Procedimento de inserção do braço espaçador nos organocatalisadores **71e** e **95b**

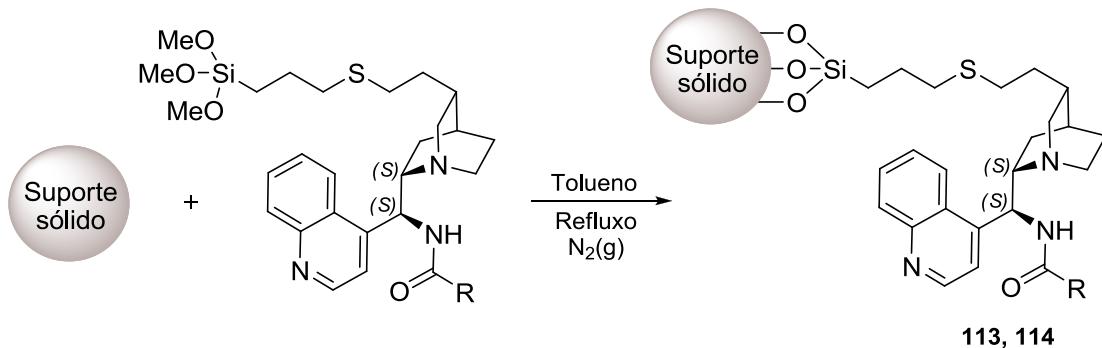


Segundo o procedimento de Garrell,³⁸ aplicou-se a reação tiol-eno entre os organocatalisadores escolhidos **71e** e **95b** e o (3-mercaptopropil)trimetoxisilano **111**, os quais reagiram entre si, quando expostos a luz ultravioleta, em quantidades equimolares, na presença de 2 mol% de AIBN e dissolvidos em 4 mL de clorofórmio. Foi permitido à mistura reagir durante 24 horas, tempo após o qual se removeram os componentes voláteis da mistura sob pressão reduzida. O concentrado, um sólido bastante viscoso de coloração laranja, foi usado diretamente na ancoragem sem qualquer tipo de purificação prévia.

Composto **112a**: $\eta = 98\%$; **ESI-TOF MS (m/z):** 602.31 (M^+).

Composto **112b**: $\eta = 96\%$; **ESI-TOF MS (m/z):** 611.27 (M^+).

7.3.1.3. Ancoragem ao suporte sólido – Procedimento Geral^{39,40}

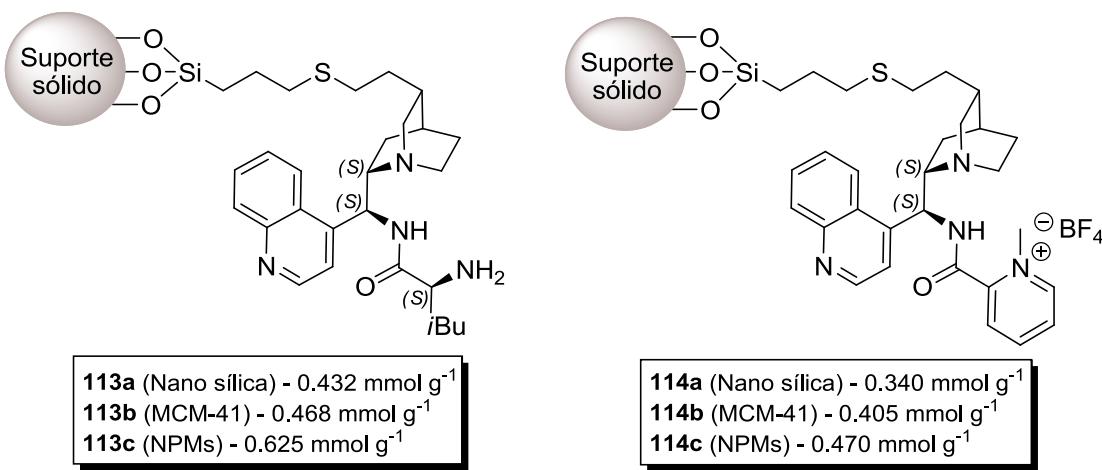


Num balão de fundo redondo de 50 mL e sob agitação magnética, dissolveu-se o composto a heterogeneizar (0.25 mmol) em 15 mL de tolueno anidro e adicionou-se o suporte sólido de interesse [1.6% (m/m)]. Concluída a adição, colocou-se a mistura heterogénea num banho de parafina para refluxo do solvente em atmosfera inerte de N₂(g) durante 24 horas.

Sílicas (nano sílica e MCM-41): Ao fim do referido tempo, deixou-se arrefecer a mistura e filtrou-se a vácuo o sólido resultante num funil de Büchner, sendo este posteriormente submetido a lavagens com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) e seco sob pressão reduzida e num banho de parafina de 60°C durante 4 horas.

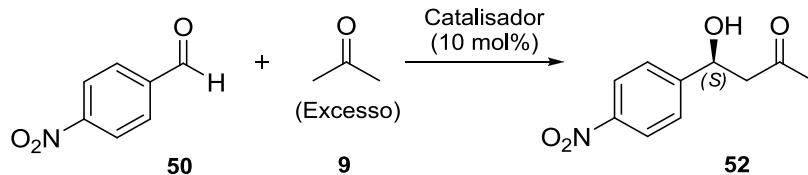
NPMs revestidas a sílica: Ao fim do referido tempo, deixou-se arrefecer a mistura e por decantação magnética foram removidos os resíduos reacionais, sendo que o sólido resultante foi posteriormente lavado com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) e seco pressão reduzida e num banho de parafina de 60°C durante 4 horas.

Os conteúdos em catalisador orgânico dos sólidos resultantes foram determinados por análise elementar de nitrogénio:



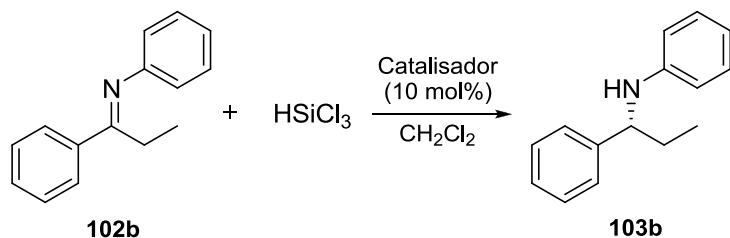
7.3.2. Procedimento das catálises heterogéneas

7.3.2.1. Síntese enantioseletiva de 4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona (**52**) por catálise aldólica heterogénea



Seguindo o procedimento da organocatálise enantioseletiva descrito na secção 7.2.3, foi aplicado o catalisador heterogéneo em estudo (**113a-c**) nas mesmas quantidades catalíticas (10 mol%) referentes ao conteúdo em catalisador orgânico apresentado por cada sólido. Ao fim de 72 horas de reação, a mistura heterogénea foi filtrada a vácuo em funil de Büchner (as NPMs foram submetidas a decantação magnética) e lavada com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), com posterior secagem do sólido resultante sob pressão reduzida num banho de parafina a 60°C durante 1 hora, para uma futura reutilização do catalisador. A fase orgânica resultante foi concentrada e purificada de acordo com o método mencionado na secção 7.2.3 para obtenção do produto desejado **52**.

7.3.2.2. Síntese enantioseletiva de *N*-(1-fenilpropil)anilina (**103b**) por hidrossililação catalítica heterógena



Seguindo o procedimento da organocatálise enantioseletiva descrito na secção 7.2.4, foi aplicado o catalisador heterogéneo em estudo (**114a-c**) nas mesmas quantidades catalíticas (10 mol%) referentes ao conteúdo em catalisador orgânico apresentado por cada sólido. Ao fim de 18 horas de reação, a mistura heterogénea foi filtrada a vácuo em funil de Büchner (as NPMs foram submetidas a decantação magnética) e lavada com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), com posterior secagem do sólido resultante sob pressão reduzida num banho de parafina a 60°C durante 1 hora, para uma futura reutilização do catalisador. A fase orgânica resultante foi tratada, concentrada e purificada de acordo com o método mencionado na secção 7.2.4 para obtenção do produto desejado **103b**.

7.4. Referências Bibliográficas

- (1) Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*; 4th ed.; Elsevier, 1996.
- (2) Röper, S.; Franz, M. H.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, 4944-4946.
- (3) He, W.; Zhang, B.; Liu, P.; Sun, X.; Zhang, S. *Chinese Journal of Catalysis* **2006**, 27, 527-531.

- (4) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 2596-2599.
- (5) He, W.; Liu, P.; Le Zhang, B.; Li Sun, X.; Zhang, S. Y. *Applied Organometallic Chemistry* **2006**, *20*, 328-334.
- (6) Brunner, H.; Bugler, J.; Nuber, B. *Tetrahedron-Asymmetry* **1995**, *6*, 1699-1702.
- (7) Chaudhary, A.; Giris, M.; Prashad, M.; Hu, B.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 5543-5546.
- (8) Chen, J.; An, X.; Zhu, X.; Wang, X.; Xiao, W. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 6006-6009.
- (9) Zhao, J.; Chen, A. J.; Liu, Q. Z. *Chinese Journal of Chemistry* **2009**, *27*, 930-936.
- (10) Malkov, A.; Figlus, M.; Stoncius, S.; Kocovský, P. *Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 1315-1325.
- (11) Shah, J.; Khan, S. S.; Blumenthal, H.; Liebscher, J. *Synthesis-Stuttgart* **2009**, 3975-3982.
- (12) Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. J. *Chemical Communications* **2012**, *48*, 666-668.
- (13) Brunner, H.; Schmidt, P. *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, *2000*, 2119-2133.
- (14) Ayers, J.; Xu, R.; Dwoskin, L.; Crooks, P. *The AAPS Journal* **2005**, *7*, E752-E758.
- (15) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J. *Chemistry – A European Journal* **2002**, *8*, 2955-2961.
- (16) D'Addona, D.; Bochet, C. G. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 5227-5229.
- (17) Padiya, K. J.; Gavade, S.; Kardile, B.; Tiwari, M.; Bajare, S.; Mane, M.; Gaware, V.; Varghese, S.; Harel, D.; Kurhade, S. *Organic Letters* **2012**, *14*, 2814-2817.
- (18) Puglisi, A.; Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Gervasini, A.; Bertacche, V.; Sala, M. C. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351*, 219-229.
- (19) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Annunziata, R.; Rossi, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2258-2264.
- (20) Wang, J.; Li, H.; Duan, W.; Zu, L.; Wang, W. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4713-4716.
- (21) Gao, P.; Wang, C.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, *2008*, 4563-4566.
- (22) Ma, Z.; Liu, Y.; Huo, L.; Gao, X.; Tao, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 443-448.
- (23) Ding, D. R.; Zhao, C. G. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, *3802-3805*.
- (24) Bhosale, R. S.; Bhosale, S. V.; Bhosale, S. V.; Wang, T.; Zubaidha, P. K. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 9111-9113.
- (25) Xu, F.; Huang, D.; Lin, X.; Wang, Y. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2012**, *10*, 4467-4470.
- (26) Nugent, T. C.; Umar, M. N.; Bibi, A. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 4085-4089.
- (27) Raj, M.; Vishnumaya; Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Organic Letters* **2006**, *8*, 4097-4099.

- (28) Zhang, L.; Zhang, H.; Luo, H.; Zhou, X.; Cheng, G. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2011**, 22, 1736-1741.
- (29) Tong, S.; Harris, P. W. R.; Barker, D.; Brimble, M. A. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, 2008, 164-170.
- (30) Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Annunziata, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6354-6363.
- (31) Kwak, S. H.; Lee, S. A.; Lee, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 800-804.
- (32) Malkov, A. V.; Mariani, A.; MacDougall, K. N.; Kocovský, P. *Organic Letters* **2004**, 6, 2253-2256.
- (33) Wu, P.; Wang, Z.; Cheng, M.; Zhou, L.; Sun, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11304-11312.
- (34) Malkov, A. V.; Stoncius, S.; MacDougall, K. N.; Mariani, A.; McGeoch, G. D.; Kocovský, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 264-284.
- (35) Chen, X.; Hu, X.; Shu, C.; Zhang, Y.; Zheng, Y.; Jiang, Y.; Yuan, W.; Liu, B.; Zhang, X. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, 11, 3089-3093.
- (36) Fache, F.; Valot, F.; Milenovic, A.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9777-9784.
- (37) Zeng, T.; Yang, L.; Hudson, R.; Song, G.; Moores, A. R.; Li, C. *Organic Letters* **2011**, 13, 442-445.
- (38) Tucker-Schwartz, A. K.; Farrell, R. A.; Garrell, R. L. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133, 11026-11029.
- (39) Lammerhofer, M.; Peters, E. C.; Yu, C.; Svec, F.; Frechet, J. M. J.; Lindner, W. *Analytical Chemistry* **2000**, 72, 4614-4622.
- (40) Schätz, A.; Hager, M.; Reiser, O. *Advanced Functional Materials* **2009**, 19, 2109-2115.