TMUP
31
2005

U.PORTO

FACULDADE DE CIÊNCIAS
UNIVERSIDADE DO PORTO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

ESTUDO DA ACTIVIDADE CATALÍTICA DE COMPLEXOS QUIRAIS DE ÁCIDOS DE LEWIS NA REACÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE ACRILATO DE METILO E CICLOPENTADIENO

CÁTIA ANDREIA SILVA TEIXEIRA

OUTUBRO 2005

QD262
TEIc E
2005


Biblioteca
Faculdade de Ciências
Universidade do Porto
D000065015

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DO PORTO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

ESTUDO DA ACTIVIDADE CATALÍTICA DE COMPLEXOS QUIRAIS DE ÁCIDOS DE LEWIS NA REACÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE ACRILATO DE METILO E CICLOPENTADIENO

TESE SUBMETIDA À FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DO PORTO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM QUÍMICA

UNIVERSIDADE DO PORTO
BIBLIOTECA
Sala
Coloc. THUP-84
N.º 9111
Depart. Química

CÁTIA ANDREIA SILVA TEIXEIRA

OUTUBRO 2005

AGRADECIMENTOS

Obrigado...

Ao Professor Doutor José Enrique Borges, orientador desta dissertação, por toda a ajuda (especialmente na fase final) sem a qual, muito provavelmente, este trabalho não chegaria a bom porto e por me ter permitido confirmar, ao longo destes dois anos, a minha vocação para a investigação pois sei que ultrapassando esta etapa fico preparada para qualquer situação futura.

À Professora Doutora Luísa Cardoso do Vale por todos os momentos (e não foram poucos) de apoio, incentivo, reconforto; por toda a disponibilidade e sempre boa disposição.

Ao Professor Doutor Carlos Corrêa e à Professora Doutora Paula Gomes pelos bons conselhos e auxílio nos momentos difíceis.

A todos os colegas que passaram pelo laboratório 2.24 pelos momentos inesquecíveis que aí passamos e pelo excelente ambiente de trabalho. Nuno, Sérgio e Joana, fomos os pioneiros... Buchi, Ricardito, "Raqueís" e Teresa, já sinto falta das apostas do futebol, das risadas e de todas as palhaçadas que as originavam... João, recolunar... nunca mais! Carla e Paula, os bolos de chocolate, que delícia!!! As bioquímicas, Joana, Marta e Gui, os vossos desastres e trapalhices iniciais... enfim, bioquímicas! Estou a brincar, obviamente.

Aos colegas da linha 1, por todos os solventes, material e reagentes emprestados e que nunca cheguei a devolver... Clédir, Mary, Catarina, Raquel, Joana e Cláudia. Ferraz, por me ter dado a conhecer todo o reportório de José Cid, sem dúvida, fiquei fã!

Aos colegas dos vinhos, por permitirem a minha infiltração na sala de alunos...

Aos meus colegas e amigos de mestrado, por tudo, tudo, tudo... Joana, quando quiseres trazer mais chocolates estás à vontade. Ana, Buuufff!!!! Tá tudo dito... Boss, por todo o apoio logístico (se bem que não fizeste mais que a tua obrigação!) e boas gargalhadas que dei à tua custa, "palhaço"; aos três, acima de tudo a vossa amizade.

Tété!!! Como tu sofreste para me aturar... Companheira, de tudo e mais alguma coisa, por estar ao meu lado dia e noite, noite e dia e pelo grande incentivo que me deste.

Ao pessoal da inorgânica, Ana Rosa, Jorge, Bruno, Marek e Cláudia, pelo apoio nas "injecções" e pelas sugestões.

A todos os amigos, pela sincera amizade que tanto ajudou nos momentos menos bons... Calucinha, Anity, Guimy, Andreia, Tinovsky, Rita, Xana, Susana, Nicola (Pupone) e Mic.

Como não podia deixar de ser, às pessoas de Santiago de Compostela, com quem tive o prazer de trabalhar, pela sua ajuda e principalmente pela sua amizade. Nomeadamente, professor D. Xerardo Garcia Mera, Marquitos, Paulita, e Melvito.

Pai, mãe, Di, mano e Carlitos, pelo constante apoio e carinho. Sem dúvidas, foram a minha maior força...

RESUMO

Este trabalho teve por objectivo a avaliação da actividade catalítica de complexos quirais de ácidos de Lewis, derivados de diiminas e álcoois quirais, na reacção de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e acrilato de metilo.

Numa primeira parte, foram sintetizados os ligandos quirais através duma condensação de Schiff entre o bibenzoílo e aminas ou aminoálcoois quirais. As sínteses usando as aminas (*1R*)-feniletilamina e (*1S*)-feniletilamina, permitiram a obtenção da diimina pretendida com um rendimento de 61%. A reacção efectuada com o aminoálcool (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol também permitiu a síntese da diimina desejada com um rendimento de 70%. Relativamente ao uso de (*S*)-(+)-2-aminofeniletanol como aminoálcool, os resultados não foram tão satisfatórios uma vez que não foi possível isolar a diimina pretendida, embora se tenha verificado a formação do produto desejado na mistura reaccional.

Numa segunda parte procedeu-se à complexação, *in situ*, dos compostos acima referidos com diversos ácidos de Lewis, nomeadamente $AlMe_3$, $BF_3.Et_2O$, $Cu(OTf)_2$, $Mg(ClO_4)_2$, $SnCl_4$ e $TiCl_4$ que foram usados na reacção de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e acrilato de metilo, à T= 0 °C e determinou-se, por GC, a estereoselectividade conseguida para os diferentes ensaios. Também foram realizadas reacções controlo de cicloadição, ou seja, catalisadas apenas pelo ácido de Lewis.

Para as reacções controlo, os ácidos de Lewis $BF_3.Et_2O$ e $Cu(OTf)_2$ revelaram não serem catalisadores eficientes para estas reacções de cicloadição uma vez que apresentaram um rendimento muito baixo (7 e 21%, respectivamente) exibindo um comportamento contrário, verificando-se o aumento significativo do rendimento (≈ 50%), quando complexados com as diiminas quirais derivadas de (*1S*)-feniletilamina e (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol. Para os restantes ensaios das reacções controlo e das reacções usando as diiminas, como ligandos quirais, foram conseguidos bons rendimentos e, no caso do (-)-8-fenilmentol todas as sínteses apresentaram rendimentos elevados. Em todos os ensaios foi evidente a formação preferencial dos aductos *endo*.

Relativamente à enantioselectividade, nenhuma das reacções controlo apresenta *e.e.* pelo que qualquer resultado positivo obtido nas restantes reacções catalisadas poderá ser atribuído ao complexo quiral. Os ensaios realizados na presença de complexos quirais usando como ligando a diimina derivada de (*1S*)-feniletilamina apresentaram

níveis de enantioselectividade baixíssimos, praticamente nulos (< 2%). Ainda, para as restantes reacções, catalisadas por complexos quirais usando como ligando a diimina, derivada de (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol, ou o (-)-8-fenilmentol, os níveis de enantioselectividade não foram muito elevados. No entanto, destacou-se o *e.e.* (13% e 16%) conseguido nos ensaios usando como catalisador, o $Mg(ClO_4)_2$ complexado com a diimina, derivada de (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol, ou com o (-)-8-fenilmentol, respectivamente. Para estes complexos, foram repetidas as reacções de Diels-Alder a T= -78 °C e verificou-se em ambos os casos uma diminuição do *e.e.* (1,5% e 5%, respectivamente).

Numa terceira parte, reduziram-se os aductos da reacção de Diels-Alder obtendo-se os respectivos álcoois com bons rendimentos (40% a 80%). Posteriormente, os álcoois obtidos (e seus derivados) foram utilizados numa tentativa de encontrar uma via clássica que permitisse comprovar os níveis de enantioselectividade obtidos, por GC e, ao mesmo tempo, conseguir uma possível separação e/ou determinação da estereoselectividade configuracional dos álcoois. Para tal foram usadas técnicas espectroscópicas (^{1}H-RMN) e cromatográficas (cromatografia em coluna de gel de sílica) nas reacções de síntese do acetato (acetilação enzimática na presença da lipase Novozym 435), ésteres do ácido (*R*)-α-fenil-α-metoxiacético e do cloreto de (*1S*)-(+)-10-canforsulfonilo.

A reacção de síntese dos ésteres dos ácidos, (*R*)-α-fenil-α-metoxiacético e (*S*)-α-fenil-α-metoxiacético, permitiu confirmar os níveis de enantioselectividade (apenas para os aductos *endo*) da reacção de Diels-Alder obtidos por GC. No entanto, em todas as reacções anteriormente efectuadas foi visível a *endo/exo*selectividade verificando-se que a esta última não se alterou, durante nenhuma reacção de derivatização, comparativamente à do álcool de partida.

ABSTRACT

This work was aimed at evaluating the catalytic activity of chiral complexes of Lewis acids, derived from chiral diimines and alcohols in the Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and methyl acrylate for a reaction time of 6h and T = 0 °C.

In the first part of this work, the chiral ligands were synthesized through a Schiff condensation between benzil and amines or chiral aminoalcohols. The diimine resulting from the synthesis using the (*1R*)-phenylethylamine and (*1S*)-phenylethylamine was obtained with a yield of 61%, and the (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol-derived diimine with 70%. Relatively to the use of (*S*)-(+)-2-aminophenylethanol as aminoalcohol, the results were not satisfactory since it was not possible to isolate the respective diimine, even tough it formed in the reaction mixture.

In the second part of this work, the previously mentioned compounds were subjected to *in situ* complexation with various Lewis acids, namely $AlMe_3$, $BF_3.Et_2O$, $Cu(OTf)_2$, $Mg(ClO_4)_2$, $SnCl_4$ and $TiCl_4$. The Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and methyl acrylate was then performed at T= 0 °C, and the stereoselectivity of each assay was determined by GC. Control cycloaddition reactions (using only the Lewis acids) were also carried out. For the latter reactions, the $BF_3.Et_2O$ and $Cu(OTf)_2$ acids were found to be poor catalysts since the obtained yield was too low (7 and 21%, respectively). A dissimilar result ($\eta \approx 50\%$) was obtained for the same acids complexed with the (*1S*)-phenylethylamine and (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol derived chiral diimines. All the other assays (control and using diimines as chiral ligands) displayed good yields, and in the case of (-)-8-phenylmenthol all the reactions presented good to excellent yields. The preferential formation of the *endo* adducts was evident in all the assays. Regarding the enantioselectivity, none of the control reactions presents *e.e.*, which implies that any positive result obtained in the catalysed reactions is due to the chiral complex. The assays performed in the presence of chiral complexes using the (*1S*)-phenylethylamine-derived diimine as a ligand present very low levels of enantioselectivity (< 2%). The levels of enantioselectivity for the other reactions using the diimines derived from (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol or (-)-8-phenylmenthol were not very high. However, the *e.e.* obtained in the assays using $Mg(ClO_4)_2$ complexed with the (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol or (-)-8-phenylmenthol derived diimines as a catalyst should be pointed out (13% and 16%, respectively). The Diels-Alder reactions were

repeated at T= -78 °C for these complexes, and it was found that a decrease in e.e. occurred in both cases (1.5% and 5%, respectively).

In the third part of this work, the Diels-Alder adducts were reduced to their respective alcohols with good yields (between 40 and 80%). The attained alcohols (and their derivates) were then used in an attempt to find a classical approach which could allow the confirmation of the enantioselectivity levels obtained by GC, as well as supposedly permitting the separation and/or determination of the configuration stereoselectivity of these alcohols. As such, spectroscopic (^{1}H-RMN) and chromatographic (column chromatography using silica gel) techniques were used in the synthesis reactions of acetate (enzymatic acetylation in the presence of the Novozym 435 lipase), (*R*)-(-)-*O*-acetylmandelic acid esters and (*1S*)-(+)-10-camphorsulfonyl chloride.
The synthesis reaction of the esthers derived from acids (*2R*)-α-phenil-α-methoxiacetic and (*2S*)-α-phenil-α-methoxiacetic allowed the confirmation of the enantioselectivity levels (only for the *endo* adducts) of the Diels-Alder reaction obtained by GC. However, in all the previous reactions the endo/exoselectivity was noticeable, and the latter was not altered during any of the derivatization reactions comparatively to the proportion observed for the original alcohol.

RESUME

Ce travail a pour but évaluer l'activité catalytique des complexes chiraux des acides de Lewis, dérivés des diimines et des alcools chiraux, dans la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiene et l'acrylate méthylique.

Dans la première partie de ce travail, les ligands chiraux ont été synthétisés par une condensation de Schiff entre le benzil et les amines ou les aminoalcools chiraux. La synthèse de la diimine dérivée de (*1R*)-phényléthylamine et (*1S*)-phényléthylamine a été obtenue avec un rendement de 61% et la diimine dérivée de (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol avec un rendement de 70%. Relativement à l'utilisation de (*S*)-(+)-2-aminophenylethanol comme aminoalcool, les résultats n'étaient pas satisfaisants puisqu'on n'a pas reússi à isoler la diimine en question, même après avoir confirmé sa formation dans le mélange réactionnel.

Dans la deuxième partie de ce travail, les composés précédemment mentionnés ont été soumis à la complexation *in situ* avec divers acides de Lewis, à savoir $AlMe_3$, $BF_3.EtO_2$, $Cu(OTf)_2$, $Mg(ClO_4)_2$, $SnCl_4$ et $TiCl_4$. La réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiene et l'acrylate méthylique a alors été exécutée à T = 0 °C, et la stéréoselectivité de chaque analyse a été déterminée par chromatographie gazeuse. Des réactions de cycloaddition contrôle (employant seulement les acides de Lewis) ont été également effectuées. Pour les dernières réactions, les acides $BF_3.Et_2O$ et $Cu(OTf)_2$ se sont avérés des catalyseurs pauvres puisque on a obtenu un rendement trop bas (7 et 21%, respectivement). Un résultat contraire (≈ 50%) a été obtenu pour les mêmes acides complexés avec les diimines chirales (*1S*)-phenylethylamine et (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol. Toutes les autres analyses (contrôle et utilisation de diimines en tant que ligands chiraux) ont montré de bons rendements, et dans le cas de (-)-8-phenylmenthol, toutes les réactions ont présenté bons à excellents rendements. La formation préférentielle des adduits *endo* est évidente dans toutes les analyses. Concernant l'enantioselectivité, aucune des réactions contrôle ne présente *e.e.*, ce qui implique que tout résultat positif obtenu en réactions catalysées est dû au complexe chiral. Les analyses exécutées en présence du complexe chiral, ayant pour ligand la diimine dérivé du (*1S*)-phényléthylamine, présentent des niveaux très bas d'enantioselectivité (< 2%). Pour les autres réactions, utilisant les diimines dérivées de (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol ou (-)-8-phenylmenthol, les niveaux d'enantioselectivité n'ont pas été très hauts. Cependant, de meilleurs résultats d'*e.e.* ont été obtenus pour les analyses utilisant $Mg(ClO_4)_2$, complexé avec les diimines dérivées du (*S*)-(+)-2-

amino-1-propanol ou (-)-8-phenylmenthol, comme catalyseur (13% et 16%, respectivement). Les réactions de Diels-Alder ont été répétées pour ces complexes, à T = -78 °C, et on a constaté une diminution d' *e.e.* dans les deux cas (1.5% et 5%, respectivement).

Dans la troisième partie de ce travail, les adduits de Diels-Alder ont été réduits à leurs alcools respectifs avec des bons rendements (entre 40 et 80%). Les alcools obtenus (et leurs dérivés) ont été alors employés afin d'essayer de trouver une approche classique qui pourrait permettre la confirmation des niveaux d'enantioselectivité obtenus par GC, aussi bien que permettre une éventuelle séparation et/ou détermination de la stéréoselectivité configurationnelle de ces alcools. Pour ceci, des techniques spectroscopiques (^{1}H-RMN) et chromatographiques ont été employées (chromatographie sur colonne en utilisant le gel de silice) dans les réactions de synthèse de l'acétate (acétylation enzymatique en présence de la lipase de Novozym 435), et des estères de l'acide (*R*)-(-)-*O*-acetylmandelic et du chlorure (*1S*)-(+)-10-camphorsulfonyl.
La réaction de synthèse des estères dérivés des acides (*R*)-(-)-*O*-acetylmandelic et (*S*)-(+)-*O*-acetylmandelic a permis la confirmation des niveaux d'enantioselectivité (seulement pour les adduits *endo*) de la réaction de Diels-Alder obtenue par GC. Cependant, dans toutes les réactions précédentes l'endo/exoselectivité était apparente, et cette dernière n'a pas changé pendant aucune des réactions de dérivation comparativement avec les proportions des adduits et des alcools.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS 14
ÍNDICE DE TABELAS 16
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS 17
RELAÇÃO DE COMPOSTOS 18
ÂMBITO DO PROJECTO 22
OBJECTIVOS 23
PLANO DE TRABALHO 25
INTRODUÇÃO 29
1 – Importância da Enantioselectividade 31
2 – Estratégias para Obtenção de Compostos Enantiomericamente Puros 32
3 – Reacção de Diels-Alder 35
3.1 – Aspectos Gerais 36
3.2 – Estereoselectividade 39
3.3 – Dieno/Dienófilo 41
3.4 – Efeito do Solvente 43
3.5 – Catálise em Reacções de Diels-Alder 44
3.5.1 – Efeitos dos Ácidos de Lewis em Reacções de Diels-Alder 45
3.5.2 – Natureza do Complexo Dienófilo-Ácido de Lewis 47
3.5.3 – Modo de Complexação 47
3.5.4 – Estereoquímica da Complexação 48
3.5.5 – Conformação do Dienófilo 49
3.6 – Efeitos dos ligandos nos complexos quirais de ácidos de Lewis 50
3.6.1 – Iminas – Generalidades 51
3.6.2 – Ligandos do tipo bis(oxazolina) de simetria C_2 – Aplicações em catálise assimétrica 53
RESULTADOS E DISCUSSÃO 59
1 – Síntese de Diiminas Derivadas do Bibenzoílo 61
1.1 – Síntese da *N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina, (8) e da *N,N'-bis*-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina, (9) 61
1.2 – Síntese da *N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina, (10) 61
1.3 – Tentativa de síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina, (7) 62
2 – Reacção de Diels-Alder, entre ciclopentadieno e acrilato de metilo, catalisada por complexos quirais de Ácidos de Lewis 65
2.1 – Rendimento e diastereoselectividade 67

2.2 – Enantioselectividade 68
2.3 – Efeito da temperatura 69
3 – Optimização de vias de derivatização (via clássica), dos álcoois (±)-13 e (±)-14 70
3.1 – Síntese do (±)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metanol, (±)-*endo*-13 e (±)-*exo*-14 70
3.2 – Acetilação da mistura comercial dos álcoois (±)-13 e (±)-14 72
3.3 – Acetilação enzimática; síntese do (±)-acetato de *endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (±)-19 e (±)-20 73
3.4 – Síntese do (*1S*)-10-canforsulfonato de (*1'S/1'R,endo/exo*)-[biciclo [2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (15), (16), (17) e (18) 74
3.5 – Síntese do *(2R)*-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R,endo/exo*)-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (21), (22), (23) e (24), e (2*S*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R,endo/exo*)-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (25), (26), (27) e (28) 75
CONCLUSÕES 81
PARTE EXPERIMENTAL 85
1 – Aspectos Gerais 87
2 – Síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina, (7) 89
3 – Síntese da *N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina, (8) e da *N,N'-bis*-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina, (9) 94
4 – Síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina, (10) 96
5 – Síntese do (±)-*exo/endo*-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, (±)-11 e (±)-12 98
6 – Síntese do (±)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metanol, (±)-13 e (±)-14... 100
7 – Síntese do (*1S*)-10-canforsulfonato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*- [biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (*1S,1'S-endo*)-15, (*1S,1'S-exo*)-16, (*1S,1'R-endo*)-17 e (*1S,1'R-exo*)-18 103
8 – Síntese do (±)-acetato de *endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (±)-19 e (±)-20 104
9 – Síntese de *(2R)*-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (*2R,1'S-endo*)-21, (*2R,1'S-exo*)-22, (*2R,1'R-endo*)-23, (*2R,1'R-exo*)-24 e *(2S)*-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (*2S,1'S-endo*)-25, (*2S,1'S-exo*)-26, (*2S,1'R-endo*)-27, (*2S,1'R-exo*)-28 106
BIBLIOGRAFIA 109
ANEXOS 119

Anexo 1: Espectro de ^{1}H-RMN do *N,N'-bis*-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina, (7)

Anexo 2: Espectro de ^{1}H-RMN do *N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina, (8)

Anexo 3: Espectro de ^{1}H-RMN do *N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina, (10)

Anexo 4: Espectro de ^{1}H-RMN do (±)-*endo*/*exo*-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, (±)-11 e (±)-12

Anexo 5: Espectro de ^{1}H-RMN do (±)-*endo*/*exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metanol, (±)-13 e (±)-14

Anexo 6: Espectro de ^{1}H-RMN do (*1S*)-10-canforsulfonato de (*1'S/1'R*)-*endo*/*exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (15), (16), (17) e (18)

Anexo 7: Espectro de ^{1}H-RMN do (±)-acetato de *endo*/*exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (±)-19 e (±)-20

Anexo 8: Espectro de ^{1}H-RMN do (*2R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo*/*exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (21), (22), (23) e (24)

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Síntese de análogos de nucleósidos. 22

Figura 2: Estrutura da bibenzildiimina. 23

Figura 3: Estrutura do (-)-8-fenilmentol. 23

Figura 4: Estrutura do aducto (A) e respectivo álcool (B) 24

Figura 5: Esquema relativo à síntese das diferentes diiminas. 25

Figura 6: Esquema relativo à reacção de Diels-Alder na presença dos complexos quirais de ácidos de Lewis. 26

Figura 7: Esquema representativo da optimização de vias de determinação da configuração absoluta e do e.e. dos álcoois 27

Figura 8: Estruturas do (*S*)-Propanodol e do (*R*)-Propanodol. 31

Figura 9: Exemplo de reacções de catálise assimétrica (síntese de Knowles da L-DOPA e epoxidação assimétrica de Sharpless de alcooís alílicos). 35

Figura 10: Tipos de mecanismos da reacção de Diels-Alder. 36

Figura 11: Simetria adequada para que ocorra formação das novas ligações nos C terminais. 37

Figura 12: Diagramas de correlação orbital para os diferentes tipos de reacções de Diels-Alder. ..38

Figura 13: Estados de transição endo e exo para a reacção de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e a but-3-en-2-ona. 40

Figura 14: Influência da conformação do dieno na sua reactividade. 42

Figura 15: Influência dos coeficientes orbitais moleculares fronteira na regioselectividade 43

Figura 16: Reacção de Diels-Alder entre o antraceno e o anidrido maleíco 45

Figura 17: Mecanismo da catálise mediante ácidos de Lewis. 46

Figura 18: Coeficientes e energia das orbitais fronteira para a acroleína e acroleína protonada. 46

Figura 19: Factores chave para a complexação dienófilo-ácido de Lewis. 47

Figura 20: Modo de complexação favorável de ésteres com ácidos de Lewis. 48

Figura 21: Interacções existentes no *E*-complexo com o éster em conformação *syn*. 49

Figura 22: Barreira de rotação de dienófilos livres e coordenados. 49

Figura 23: Alguns complexos aldeído-ácido de Lewis com conformação *s-trans*. 50

Figura 24: Conformação *s-cis* e *s-trans* do complexo acrilato de metilo-borano. 50

Figura 25: Equação geral da formação de uma imina. 51

Figura 26: Mecanismo da reacção de formação de uma imina 52

Figura 27: Diferentes possibilidades de obtenção de iminas quirais. 53

Figura 28: Diferentes tipos de ligandos de simetria C_2. 55

Figura 29: Reacção de Diels-Alder da N-acriloíloxazolidinona com ciclopentadieno catalisada por um complexo metal-bis(oxazolina). 56

Figura 30: Estado de transição do quelato formado pelo complexo de Fe e a N-acriloíloxazolidinona. 56

Figura 31: Estado de transição do quelato formado pelo complexo de Mg e a N-acriloíloxazolidinona. 57

Figura 32: Reacção de síntese da *N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina, (8) e da *N,N'-bis*-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina, (9). 61

Figura 33: Reacção de síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina, (10). 62

Figura 34: Reacção de síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina, (7). 62

Figura 36: Reacção de Diels-Alder, entre ciclopentadieno e acrilato de metilo, catalisada por complexos quirais de ácidos de Lewis. 65

Figura 37: Reacção de síntese do (±)-endo/exo-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metanol, (±)-13 e (±)-14. 70

Figura 38: Espectro de ^{1}H-RMN do álcool comercial, [biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metanol. 72

Figura 39: Reacção de síntese do (±)-acetato de *endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (±)-19 e (±)-20. 73

Figura 40: Síntese do (±)-acetato de *endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (±)-19 e (±)-20; acetilação enzimática 73

Figura 41: Reacção de síntese do (*1S*)-10-canforsulfonato de (*1'S/1'R,endo/exo*)-[biciclo [2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (15), (16), (17) e (18). 74

Figura 42: Reacção de síntese do (*2R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R,endo/exo*)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (*1'S,2R*)-*endo*-21, (*1'S,2R*)-*exo*-22, (*1'R,2R*)-*endo*-23 e (*1'R,2R*)-*exo*-24. 75

Figura 43: Mecanismo de reacção de esterificação via carbodiimida. 76

Figura 44: Esquema ilustrativo do modelo de Mosher-Trost aplicado ao composto (2*R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo. 77

Figura 45: Espectro de ^{1}H-RMN duma mistura de (*2R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, traçado num espectrómetro de 300 MHz 78

Figura 46: Espectro de ^{1}H-RMN duma mistura de (*2R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, traçado num espectrómetro de 750 MHz 78

Figura 47: Espectro de ^{1}H-RMN duma mistura de (*2R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo 789

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Exemplo de compostos que podem actuar como dienófilos na reacção de Diels-Alder. .41

Tabela 2: Exemplo de compostos que podem actuar como dienos na reacção de Diels-Alder.....41

Tabela 3: Constantes de velocidade de 2ª ordem, k_2, da dimerização do ciclopentadieno em solução e fase gasosa a 25°C[a].....44

Tabela 4: Resultados da estereoselectividade referentes à reacção de Diels-Alder, entre ciclopentadieno e acrilato de metilo, catalisada por complexos quirais de Ácidos de Lewis.....66

Tabela 5: Resultados da estereoselectividade referentes à reacção de redução dos ductos obtidos na reacção de Diels-Alder catalisada por complexos quirais de Ácidos de Lewis.....71

Tabela 6: Tentativas de purificação para o 1° ensaio de síntese da *N,N'-bis*-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina, (7).....90

Tabela 7: Tentativas de purificação para o 2° ensaio de síntese da *N,N'-bis*-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina, (7).....91

Tabela 8: Resultados dos ensaios realizados para a síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina, (8) e de *N,N'-bis*-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina, (9), respectivamente. 95

Tabela 9: Condições experimentais e resultados dos ensaios realizados para a síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina, (10). 97

Tabela 10: Resultados obtidos, com o ligando quiral *N,N'-bis*-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina (9), nas reacções de Diels-Alder. 101

Tabela 11: Resultados obtidos, com o ligando quiral *N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina (8), nas reacções de Diels-Alder (T= 0 °C).....101

Tabela 12: Resultados obtidos, com o ligando quiral *N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina (10), nas reacções de Diels-Alder (T= 0 °C).....101

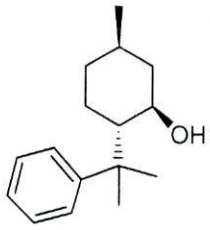
Tabela 13: Resultados obtidos, com o ligando quiral (-)-8-fenilmentol (1), nas reacções de Diels-Alder (T= 0 °C). 102

Tabela 14: Resultados obtidos nas reacções de Diels-Alder quando catalizadas apenas pelo ácido de Lewis (T= 0 °C).....102

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

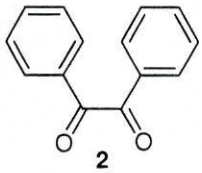
AcOEt - acetato de etilo
BuLi - butilítio
$CDCl_3$ - clorofórmio deuterado
DCC - diciclohexilcarbodiimida
DMAP - 4-dimetilaminopiridina
e.e. - excesso enantiomérico
e.d. – excesso diastereomérico
eq. - equivalentes
Et - grupo etilo
EtOH - etanol
Et_2O - éter etílico
Et_3N - trietilamina
$Eu(hfc)_3$ - (+)-tris-[3-(heptafluoropropilo-hidroximetileno)cânforato] de európio (III)
GC - *gas chromatography*
Hex - hexano
J - constante de acoplamento
MeOH - metanol
min - minutos
MM - massa molar
Não det. - não determinado
Pf - ponto de fusão
Ph - grupo fenilo
R - grupo alquilo
R* - grupo alquilo quiral
Rf - factor de retenção
RMN - ressonância magnética nuclear
Sat. - saturada
Sv - solvente
T - temperatura
T_{amb} - temperatura ambiente
THF - tetrahidrofurano
TLC - *thin layer chromatography*
TMS - tetrametilsilano
UV - ultravioleta
VIH - vírus da imunodeficiência humana
δ - desvio químico
η - rendimento
$[\alpha]_D$ - poder rotatório específico

RELAÇÃO DE COMPOSTOS



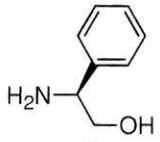
1

(-)-8-fenilmentol



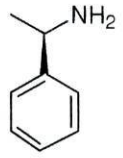
2

bibenzoílo



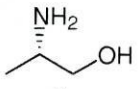
3

(*S*)-2-amino-2-feniletanol



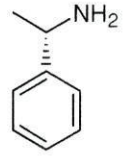
4

(*1R*)-feniletilamina



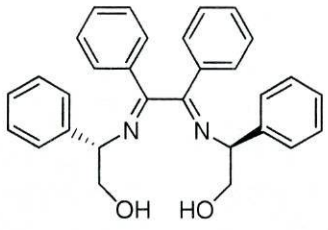
5

(*S*)-(+)-2-amino-1-propanol



6

(*1S*)-feniletilamina

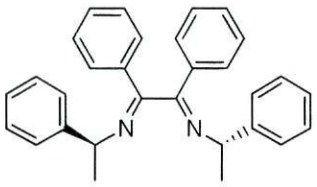


7

(*2S,7S*)-3,6-diaza-2,4,5,7-tetrafenil-
-octa-3,5-dieno-1,8-diol

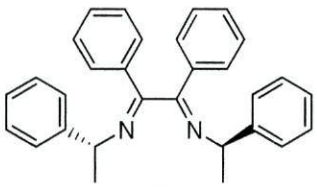
ou

N,N'-bis-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina



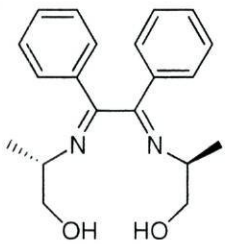
8

N,N'-bis-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina



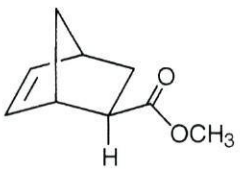
9

N,N'-bis-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina



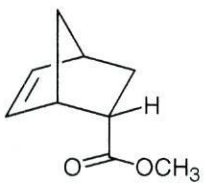
10

(*2S,7S*)-3,6-diaza-4,5-difenil-2,7-dimetil-octa-3,5-dieno-1,8-diol
ou
N,N'-bis-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina



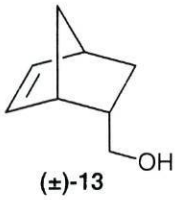
(±)-11

(±)-*exo*-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo



(±)-12

(±)-*endo*-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo



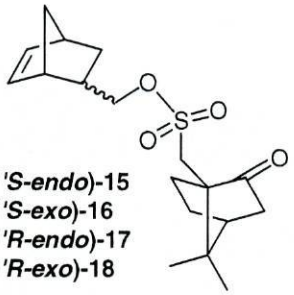
(±)-13

(±)-*endo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]metanol



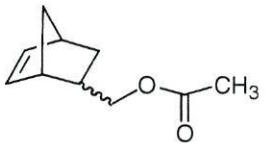
(±)-14

(±)-*exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metanol



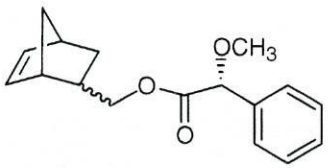
(*1S,1'S-endo*)-15
(*1S,1'S-exo*)-16
(*1S,1'R-endo*)-17
(*1S,1'R-exo*)-18

(*1S*)-10-canforsulfonato de *(1'S/1'R)-endo/exo*-[biciclo [2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo



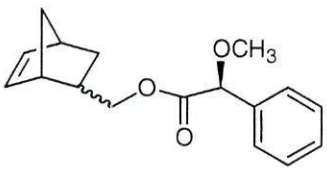
(±)-*endo*-19
(±)-*exo*-20

(±)-acetato de *endo/exo*-[biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-il]metilo



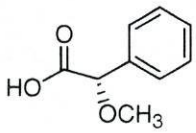
(*2R,1'S-endo*)-21
(*2R,1'S-exo*)-22
(*2R,1'R-endo*)-23
(*2R,1'R-exo*)-24

(*2R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo

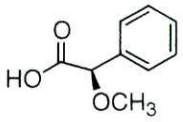


(*2S,1'S-endo*)-25
(*2S,1'S-exo*)-26
(*2S,1'R-endo*)-27
(*2S,1'R-exo*)-28

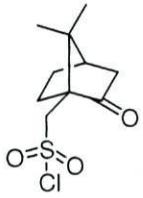
(*2S*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo



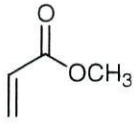
ácido (*S*)-α-fenil-α-metoxiacético



ácido (*R*)-α-fenil-α-metoxiacético



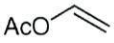
(+)-cloreto de (*1S*)-canforsulfonilo



acrilato de metilo



ciclopentadieno



acetato de vinilo

ÂMBITO DO PROJECTO

Este trabalho está inserido num projecto de investigação de síntese de compostos com potencial actividade antivírica (anti-VIH) e antineoplásica. Neste caso, o estudo incide na aplicação de catalisadores quirais em reacções de Diels-Alder, reacções essas que constituem um passo prévio na obtenção de potenciais compostos bioactivos derivados de aductos bicíclicos do tipo [2.2.1.]hepteno que, após a sua abertura permitem a síntese de diversos análogos de nucleósidos (figura 1). Foi desenvolvido na linha de Síntese de Compostos Bioactivos (linha 1) do Centro de Investigação em Química (CIQ) da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, sob a orientação do Doutor José Enrique Borges e da Doutora Maria Luísa Cardoso do Vale.

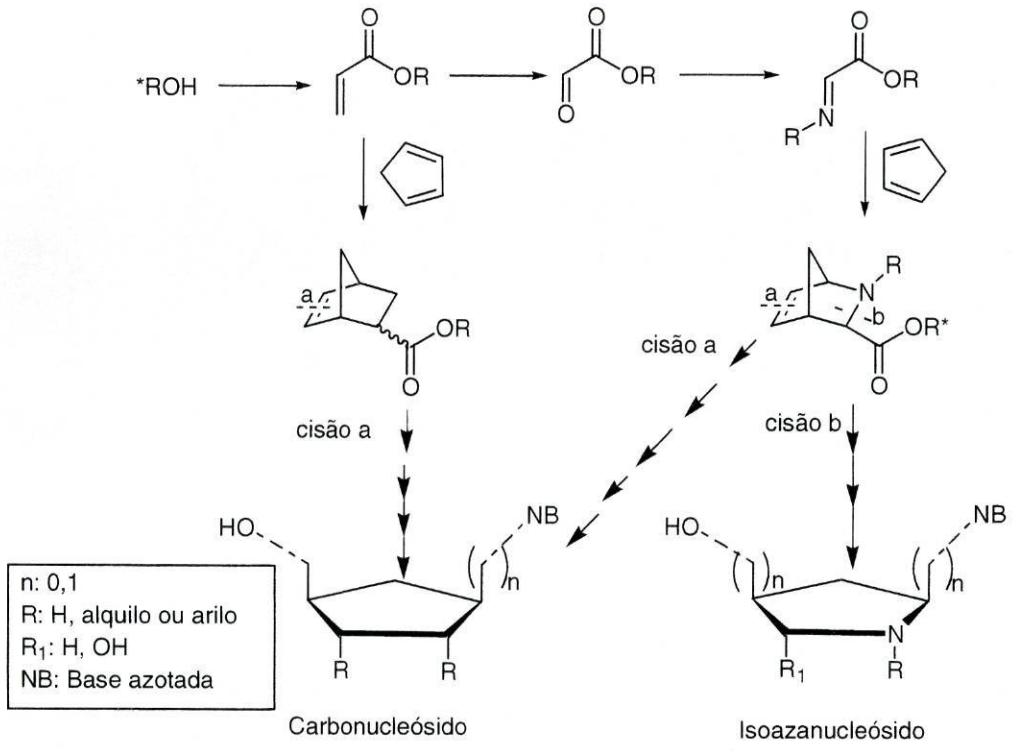


Figura 1: Síntese de análogos de nucleósidos.

OBJECTIVOS

A reacção de Diels-Alder é um dos métodos mais práticos e versáteis em síntese orgânica tendo vindo a demonstrar diversas aplicações na construção de complexas moléculas orgânicas[1]. Dado o seu papel proeminente em química orgânica, muitos grupos de investigação têm centrado a sua atenção na pesquisa de vias enantioselectivas do processo. Apesar das reacções com recurso a auxiliares quirais ainda ocuparem uma posição de elevada importância, a verdade é que as vias catalíticas, nomeadamente o uso de complexos quirais de ácidos de Lewis, têm vindo a desenvolverem-se rapidamente e na maioria dos casos com resultados muito satisfatórios.

Numa primeira parte, pretendeu-se efectuar a síntese de diversas diiminas enantiomericamente puras, a partir de aminas e aminoálcoois quirais, em que as diiminas possuem uma estrutura em comum (figura 2) sendo, por isso, compostos derivados da bibenzildiimina.

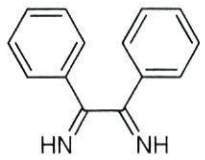
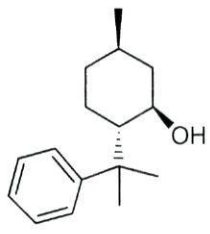


Figura 2: Estrutura da bibenzildiimina.

A obtenção deste tipo de compostos é, geralmente, conseguida usando uma metodologia simples (condensação de Schiff) e dependendo do reagente de partida obtêm-se ligandos bi ou tetradentados. Deste modo, pensou-se que também seria interessante experimentar o uso dum ligando monodentado, o (-)-8-fenilmentol (figura 3), de modo a comparar ligandos com diferentes modos de coordenação ao metal. É ainda de referir que o facto de já existirem resultados promissores[2], em estudos de catálise assimétrica, usando o (-)-mentol como ligando, em complexos de alumínio, motivou a nossa escolha pelo álcool acima mencionado.



1

Figura 3: Estrutura do (-)-8-fenilmentol.

Numa segunda parte procedeu-se à complexação, *in situ*, dos compostos acima referidos com diversos ácidos de Lewis. Os ácidos escolhidos foram o $AlMe_3$; $BF_3.Et_2O$; $Cu(OTf)_2$; $Mg(ClO_4)_2$; $SnCl_4$ e $TiCl_4$, pelo facto de estes serem frequentemente usados em catálise assimétrica e por haver muitos estudos de caracterização de complexos dos metais nomeados com outros ligandos orgânicos. Pretendeu-se testar a sua actividade catalítica e capacidade de indução assimétrica, escolhendo como reacção modelo a reacção de Diels-Alder entre o acrilato de metilo e o ciclopentadieno. Os *e.e.* das referidas cicloadições foram determinados por análise GC (coluna quiral) dos aductos obtidos. A preferência pelo uso do ciclopentadieno como dieno deve-se à sua elevada reactividade e por ser um reagente acessível e barato. Quanto ao acrilato de metilo, este foi eleito por ser um substrato com o qual ainda não foram obtidos, até ao momento, bons resultados de enantioselectividade em reacções de Diels-Alder e ainda porque os aductos correspondentes são de fácil detecção e análise estereoquímica.



(A) (B)

Figura 4: Estrutura do aducto (A) e respectivo álcool (B)

Numa terceira parte, pretendeu-se comprovar os resultados obtidos para a enantioselectividade, da reacção de Diels-Alder catalisada, através duma via clássica de determinação do *e.e.* e configuração absoluta dos compostos da reacção de cicloadição. Para tal, reduziu-se a mistura de aductos (figura 4A) obtendo-se os respectivos álcoois (figura 4B) com os quais se efectuaram os testes para corroborar os resultados da análise de GC. Desta forma, e dada a importância que este tipo de álcoois[3] (derivados do ciclohexano) têm como potenciais auxiliares quirais em diversas reacções (Darzens, Ene, Ciclopropanações), simultaneamente, estaríamos a proceder à tentativa de resolução da mistura dos diastereoisómeros. Assim, seria possível, num futuro próximo, a realização de estudos acerca da sua capacidade indutiva em síntese assimétrica, nomeadamente em reacções de Aza-Diels-Alder. Neste contexto, experimentaram-se métodos de resolução cinética enzimática (acetilação) e métodos de resolução química como a transformação do álcool nos respectivos mandelatos assim como ésteres do ácido canforsulfónico. Uma vez isolados os diastereoisómeros estes seriam usados como padrão para a determinação da enantioselectividade por análise de GC.

PLANO DE TRABALHO

De acordo com os objectivos pretendidos a pesquisa regeu-se pelo plano de trabalho que se encontra indicado nos esquemas que seguem:

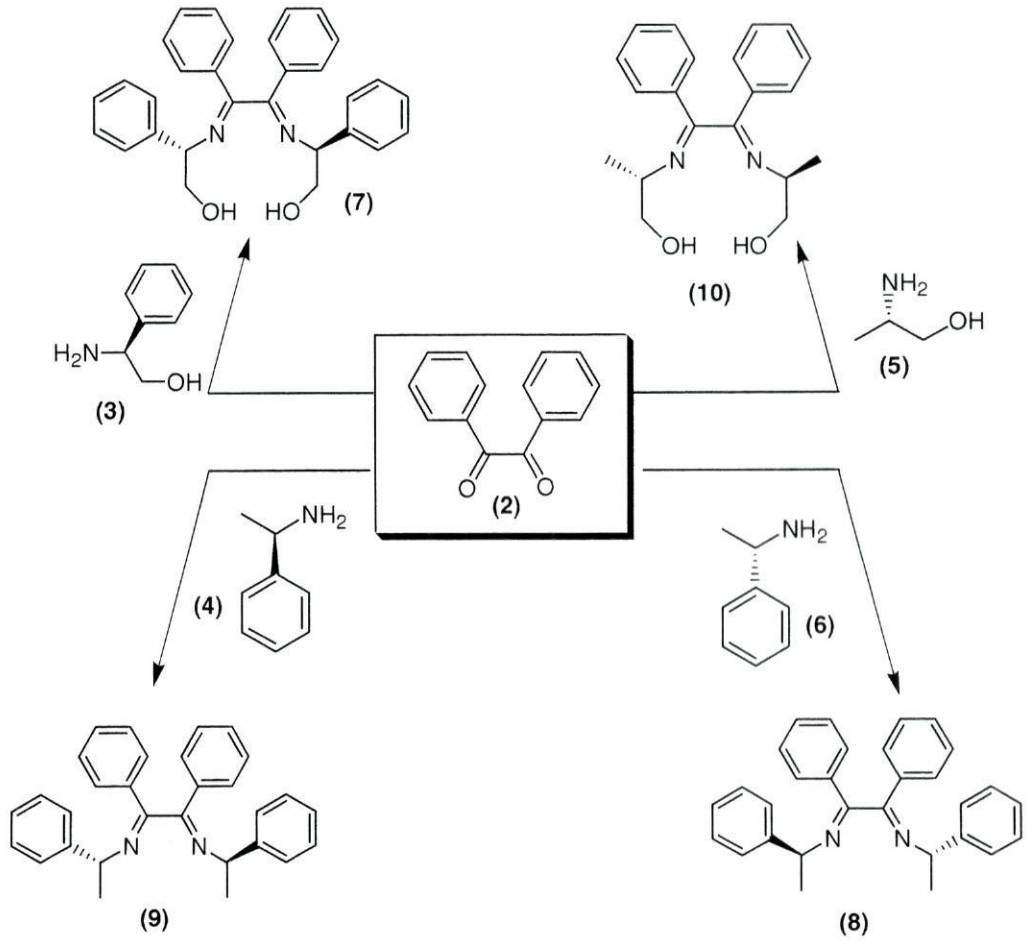


Figura 5: Esquema relativo à síntese das diferentes diiminas.

Como se pode observar no esquema, as diiminas obtiveram-se a partir do 1,2-difeniletano-1,2-diona reagindo com diferentes aminas e aminoálcoois quirais. A reacção consistiu numa simples condensação de Schiff, frequentemente relatada na literatura[4], usando condições experimentais usuais tais como refluxo, presença de um "agente secante" e uma quantidade catalítica de $ZnCl_2$. Foi ainda testada outra técnica laboratorial de síntese, deste tipo de compostos, recorrendo a um sistema de Dean-Stark com eliminação azeotrópica da água.

Numa segunda parte, procederam-se aos testes de actividade catalítica (figura 6). Para tal, fez-se a preparação *in situ* do catalisador ao qual se adicionou o acrilato de metilo seguido, passados 30 min, do ciclopentadieno. A enantioselectividade da

reacção foi determinada por análise de GC das misturas de aductos. De seguida, procedeu-se à redução dessas misturas, de forma a obter os respectivos álcoois.

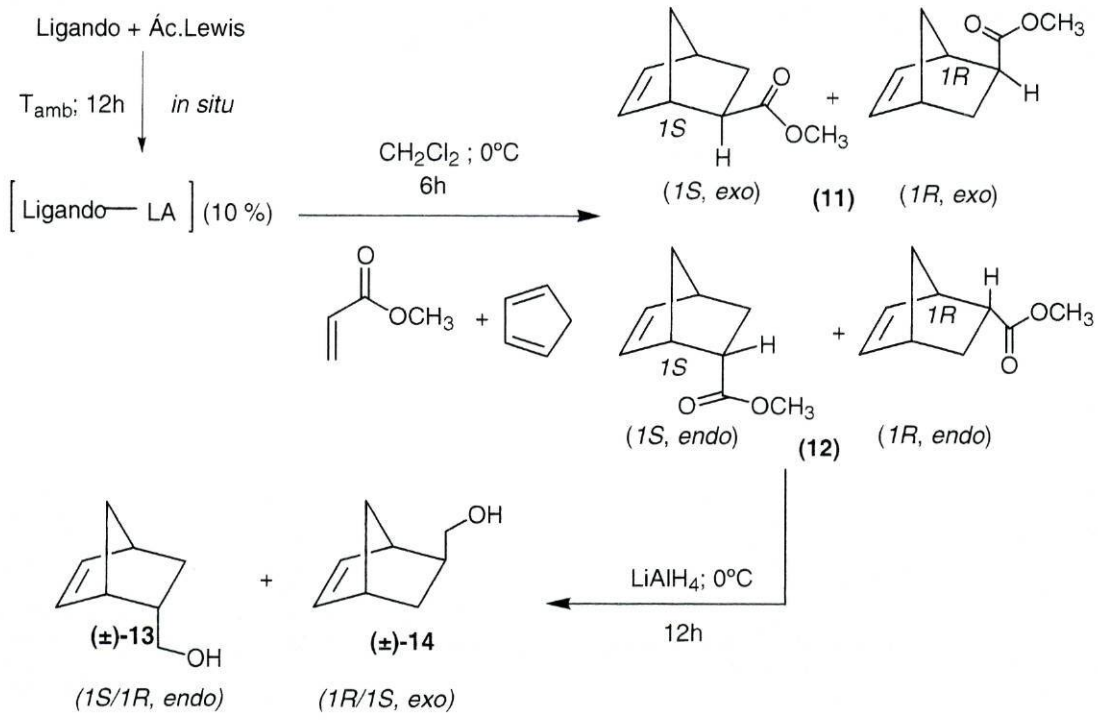


Figura 6: Esquema relativo à reacção de Diels-Alder na presença dos complexos quirais de ácidos de Lewis.

Paralelamente, utilizou-se o álcool comercial (pois este último é comercializado sob a forma de uma mistura *endo/exo*) em várias reacções com vista à optimização duma via clássica de determinação do *e.e.* de modo a comprovar os resultados da enantioselectividade da reacção de Diels-Alder, anteriormente obtidos pela técnica de cromatografia gasosa. Assim, podiam realizar-se os ensaios de optimização de vias de resolução, determinação do *e.e.* e configurações absolutas usando essa amostra comercial evitando, desta forma, a constante repetição de reacções de Diels-Alder, desperdício de reagentes e de tempo.

As tentativas efectuadas com a amostra comercial (figura 7) consistiram na resolução química por conversão do álcool nos correspondentes mandelatos (usando o ácido (*R*)-*O*-acetilmandélico e o ácido (*S*)-*O*-acetilmandélico) e nos ésteres canforsulfónicos (a partir do cloreto de (*1S*)-(+)-10-canforsulfonilo) e na resolução cinética enzimática, através duma esterificação com acetato de vinilo na presença da Lipase Novozym 435. Realizou-se, ainda, uma acetilação do álcool comercial com anidrido acético de modo a poder determinar o *e.e.* por RMN recorrendo a agentes quirais de resolução e permitindo, também, ter um padrão do acetilado para a realização da reacção cinética enzimática.

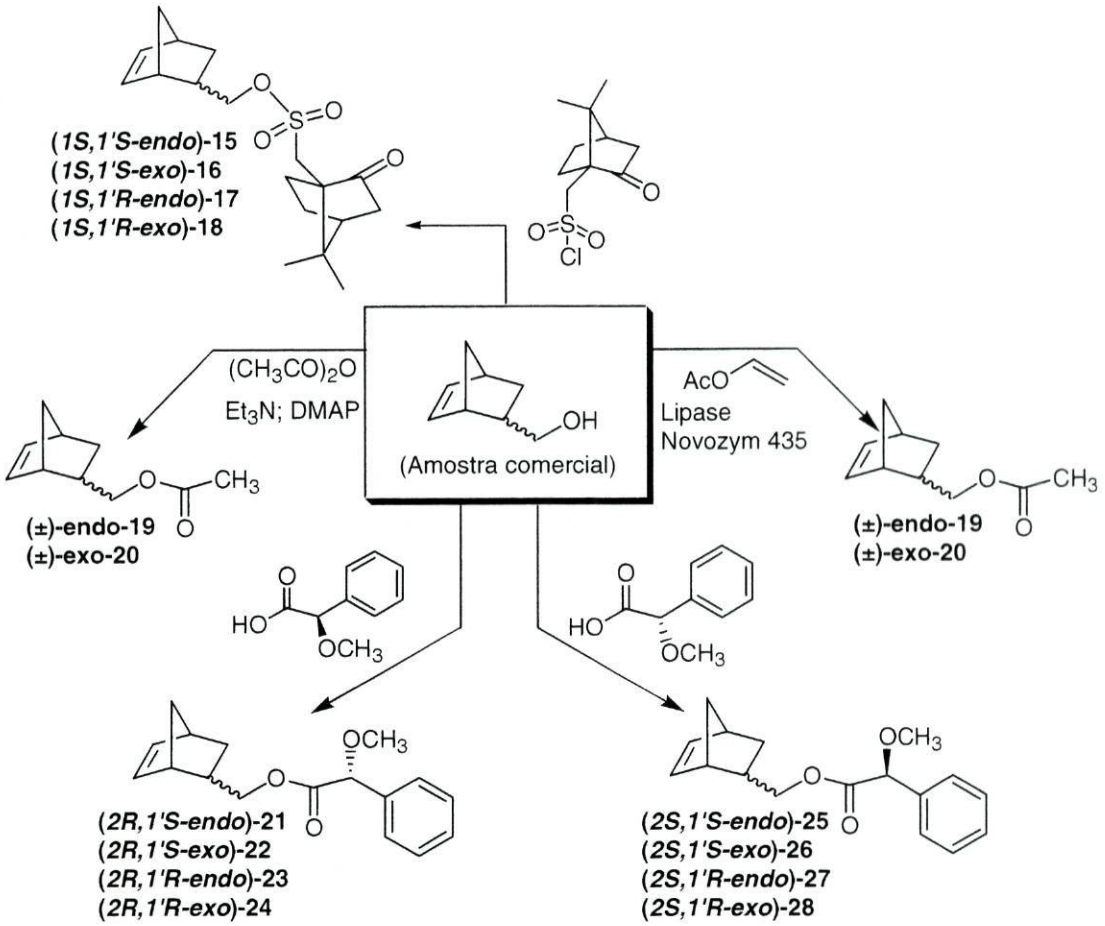


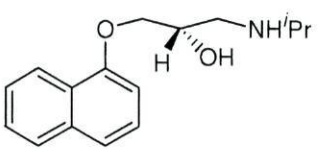
Figura 7: Esquema representativo da optimização de vias de determinação da configuração absoluta e do *e.e.* dos álcoois.

Repetiram-se todas as reacções de Diels-Alder na presença do ácido de Lewis como catalisador para confirmar que, qualquer diferença que se verificasse, se devia ao complexo quiral e não ao ácido de Lewis.

INTRODUÇÃO

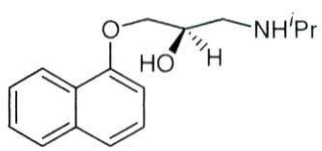
1 – IMPORTÂNCIA DA ENANTIOSELECTIVIDADE

Nos últimos anos, os avanços em síntese orgânica vêm possibilitando a preparação de muitos compostos especialmente úteis devido às suas propriedades biológicas. Entre eles podem destacar-se os compostos quirais, que possuem átomos ditos assimétricos e que existem na forma de enantiómeros. A preparação selectiva destes enantiómeros através do método de síntese enantioselectiva é importante pois, cada um deles pode apresentar propriedades biológicas distintas[5]. Apesar dos compostos quirais serem comuns na natureza são necessários métodos específicos de síntese para sua obtenção artificial (em quantidades apreciáveis), dentro da área conhecida como síntese assimétrica[5]. O termo "síntese assimétrica" foi criado por Marckwald[6], em 1904, e imediatamente adoptado. Apesar da sua breve história[6], desde aquela época que a sua importância é indiscutível e a obtenção sintética de substâncias enantiomericamente puras (SEP) ainda é uma fronteira que está a ser ultrapassada[7]. Como se sabe, a maioria das moléculas com actividade biológica são quirais, e uma vasta gama de funções físicas e biológicas é gerada através de um reconhecimento molecular muito preciso que requer uma estrita correspondência de quiralidade[8]. A quiralidade não é um pré-requesito para a bioactivadade, mas em moléculas bioactivas que possuam um centro quiral, são muitas as diferentes actividades biológicas observadas para ambos os enantiómeros. A nível molecular, a assimetria domina os processos biológicos e uma variedade de funções responsáveis pelo metabolismo. Numerosas respostas biológicas ocorrem porque as enzimas, receptores ou outros locais de ligação naturais reconhecem o substrato que apresenta quiralidade específica[8]. De facto, a maioria dos fármacos é constituída por moléculas quirais, comercializadas (em certas ocasiões) sob a forma de racematos (mistura dos enantiómeros) pois métodos para a síntese assimétrica são dispendiosos e recentes. Um exemplo de composto cujos enantiómeros apresentam actividade biológica diferente é o propanodol[9]; o enantiómero (*S*)-propanodol (figura 8A) é usado como anti-hipertensivo contra doenças cardiovasculares, enquanto o (*R*)-propanodol (figura 8B) é administrado como contraceptivo.



(*S*)-Propanodol

A



(*R*)-Propanodol

B

Figura 8: Estruturas do (*S*)-Propanodol e do (*R*)-Propanodol.

Este exemplo ilustra a importância para a indústria farmacêutica de processos e métodos de produção de enantiómeros puros, uma vez que o efeito pode ser distinto. O aspecto mais importante para a obtenção destes compostos quirais é o controlo estereoquímico, essencial para uma boa síntese enantioselectiva e que possui uma influência nas considerações estratégicas, incluindo a escolha de uma via sintética em particular. A eficiência da síntese assimétrica, ou o grau de selectividade na obtenção preferencial de um dos enantiómeros, é geralmente avaliada em termos de excesso enantiomérico (*e.e.*), definido por:

$$e.e.\ (\%) = \frac{(R - S)}{(R + S)} \times 100 \quad ; \quad \textbf{\textit{R, S}}\text{: Quantidade relativa do enantiómero } R \text{ e } S\text{, respectivamente.}$$

Ou, pela pureza óptica:

$$\text{Pureza óptica } (\%) = \frac{\text{Rotação específica da mistura}}{\text{Rotação específica do enantiómero puro}} \times 100$$

$$\text{Pureza óptica } (\%) = \frac{[\alpha]_{D\ \text{mistura}}}{[\alpha]_{D\ \text{enantiómero puro}}} \times 100$$

$$\text{sendo } [\alpha]_D = \frac{\alpha_{obs}}{c \times l}$$

- α_{obs}: rotação óptica observada no polarímetro (em graus)
- c: concentração (em g/mL)
- l: Comprimento da célula (em dm)

Assim, os métodos mais usados no cálculo, de forma indirecta, dos *e.e.* consistem no estudo espectroscópico de ^{1}H-RMN em presença de um reagente quiral (por exemplo um lantanídeo quiral[10]) e na determinação do poder rotatório específico.

2 – Estratégias para Obtenção de Compostos Enantiomericamente Puros

Existem três métodos principais de obtenção de compostos enantiomericamente puros:

- **Resolução de racematos**: Consiste na separação de enantiómeros por métodos físicos e/ou químicos. Existem três tipos de resolução[11]:

- ✗ Resoluções químicas: consistem na utilização de um agente de resolução quiral (em quantidade estequiométrica) para formar um par de diastereoisómeros separáveis por diferentes métodos físicos e com posterior libertação do agente de resolução.
- ✗ Resolução cromatográfica: consiste no uso de uma fase estacionária quiral que permita separar os enantiómeros dissolvidos na fase móvel.
- ✗ Resoluções cinéticas: consiste no uso de um agente catalítico que favorece preferencialmente a reacção de um dos enantiómeros do racemato em detrimento do outro.

  Um subtipo de resolução cinética é a **resolução enzimática**, que consiste no uso de enzimas como biocatalisadores quirais, as quais constituem um importante instrumento para sintetizar compostos enantiomericamente puros. São as hidrolases, mais especificamente as lipases, as enzimas mais utilizadas uma vez que não necessitam de coenzimas e podem ser reutilizadas. As razões pelas quais as lipases apresentam um elevado potencial de resolução são a sua grande estabilidade em solventes orgânicos, disponibilidade comercial e elevada enantioselectividade. Para além disso, as condições de reacção da biocatálise são suaves (temperatura ambiente, pH neutro) de modo que os problemas de isomerização, racemização e epimerização do produto são minimizados. Também os tempos de reacção vão diminuindo até 10^{12} vezes como consequência da sua eficácia catalítica.

  A descoberta feita por Klibanov, em 1986, de que as enzimas mantinham a sua actividade em solventes orgânicos, despertou o interesse químico pelas mesmas[12]. Desde então são numerosas as aplicações que têm sido levadas a cabo, tanto a nível de investigação como industrial, destacando-se a resolução de misturas racémicas de ésteres, ácidos carboxílicos e álcoois.

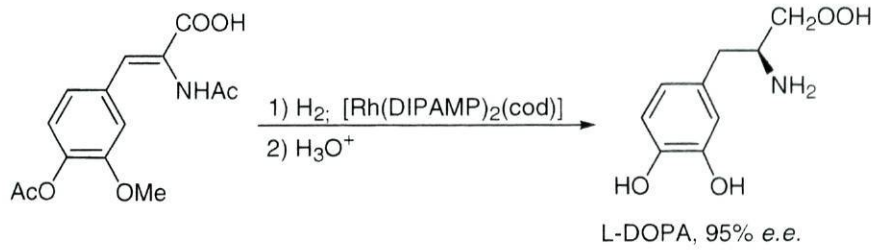
- ▸ **"Chiral pools" – Fontes Quirais**: Consiste no uso de compostos naturais, com configuração absoluta pré-definida, como material de partida. São facilmente convertidos em compostos enantiomericamente puros recorrendo à síntese orgânica convencional, envolvendo retenção ou inversão da configuração.
- ▸ **Síntese Assimétrica**: Este é o método mais frequentemente usado (e geralmente eficiente) na preparação de moléculas quirais. Consiste numa transformação durante a qual uma unidade aquiral no substrato se converte

numa unidade quiral, de modo que os possíveis estereoisómeros se obtenham em diferentes proporções. Existem diferentes tipos de síntese assimétrica:

- Síntese assimétrica controlada pelo substrato: quando compostos com actividade óptica são usados como material de partida então, a estereoquímica da reacção depende dos centros quirais já existentes. É geralmente usada na síntese de derivados de compostos naturais.
- Síntese assimétrica controlada pelo auxiliar quiral: quando se liga, temporariamente, um auxiliar quiral a um substrato aquiral o produto dessa adição é quiral. Assim, a estereoquímica da reacção é influenciada pela formação do(s) novo(s) estereocentro(s). Muitos auxiliares quirais são preparados a partir de compostos opticamente activos como aminoácidos, terpenos, α–hidroxiácidos e álcoois.
- Síntese assimétrica controlada pelo reagente: A indução assimétrica é obtida através de reagentes quirais. A maioria dos reagentes quirais são bases, agentes de redução ou reagentes de hidroboração.
- Catálise assimétrica: Consiste no uso de um catalisador quiral (numa quantidade pequena), o qual provoca um aumento da velocidade da reacção assim como um aumento da indução enantioselectiva sem ser "consumido" no decorrer da reacção.

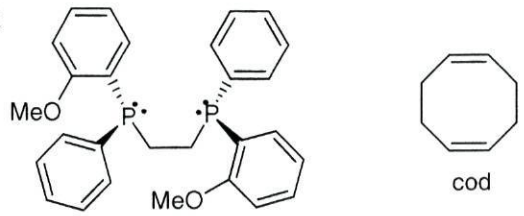
  É de referir, a título de curiosidade, que em 1975, Knowles desenvolveu um catalisador Rh-DIPAMP usado na produção industrial da L-DOPA[13] (figura 9a), trabalho que foi galardoado com o Prémio Nobel em 2001[14]. Esse prémio foi partilhado com Noyori (também devido à hidrogenação assimétrica[15]) e com Sharpless, pelo seu desempenho em processos de oxidação assimétrica[16] (figura 9b). Este facto veio realçar a importância da catálise assimétrica na comunidade científica.

a) Síntese de Knowles da L-DOPA.



L-DOPA, 95% *e.e.*

Ligandos:



(*R,R*)-DIPAMP

b) Epoxidação assimétrica de Sharpless de alcooís alílicos

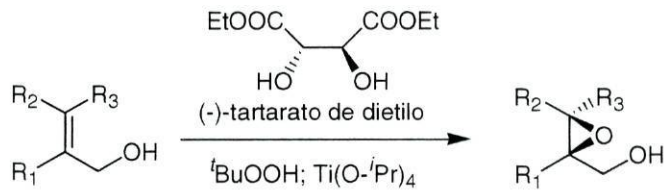


Figura 9: Exemplo de reacções de catálise assimétrica (síntese de Knowles da L-DOPA e epoxidação assimétrica de Sharpless de alcooís alílicos).

3 – Reacção de Diels-Alder

A reacção deve o seu nome aos seus descobridores Otto Diels e Kurt Alder que, após a sua descoberta em 1928, estudaram exaustivamente as suas propriedades teóricas e sintéticas. Os seus esforços foram mais tarde recompensados pela atribuição do Prémio Nobel em 1950[17]. Desde então, a reacção de Diels-Alder tornou-se um dos métodos mais eficazes na construção de ligações C-C em síntese orgânica[18], sendo um processo de cicloadição que permite a formação estereoselectiva de anéis ciclohexenos e hetero-ciclohexenos introduzindo novos estereocentros. Consiste, ainda, numa via sintética muito versátil na obtenção de carbo e heterociclos tendo em conta as inúmeras variações possíveis nas estruturas dos reagentes. Assim, foi há muito reconhecido que a reacção proporcionou o rápido desenvolvimento de moléculas complexas sendo devidamente usada na síntese de diversos produtos naturais[19].

3.1 - Aspectos Gerais

A reacção de Diels-Alder é definida como um processo pericíclico de 6 electrões, entre um composto apresentando um sistema de duas ligações duplas conjugadas (DIENO) e um composto contendo uma ligação dupla (DIENÓFILO)[20]. Durante a cicloadição formam-se duas ligações σ, há deslocamento duma ligação dupla do dieno o que permite a obtenção de anéis ciclohexenos de importante utilidade sintética.

Mecanismo

A reacção pode ocorrer por dois tipos de mecanismos (figura 10). Um consiste numa reacção concertada (figura 10 - eq.1), ou seja, não há formação de espécies intermediárias, o outro (figura 10 - eq.2) é composto por dois passos havendo formação de um intermediário zwiteriónico ou biradical. No mecanismo concertado, durante o único estado de transição, há formação parcial das duas novas ligações podendo ocorrer com a mesma dimensão designando-se um processo síncrono[21]. No entanto, tal facto nem sempre se verifica e caso o dieno e/ou dienófilo apresentem grupos substituintes que lhe confiram assimetria, então a dimensão da formação das duas novas ligações pode diferir ocorrendo um processo assíncrono[21]. A extensão da "assincronicidade" pode ser prevista a partir do cálculo dos coeficientes Orbitais Moleculares Fronteira dos C terminais dos reagentes[22].

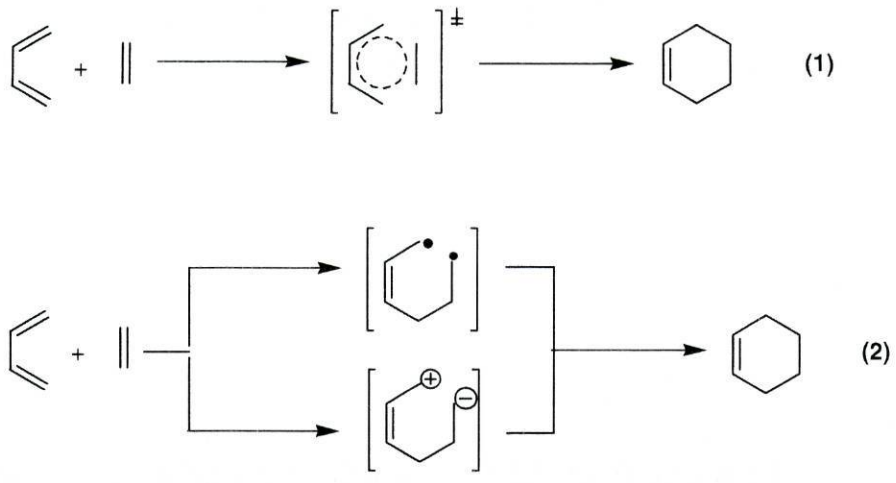


Figura 10: Tipos de mecanismos da reacção de Diels-Alder.

Foi confirmado, experimentalmente, que a maioria das reacções ocorre através dum mecanismo concertado[23]. De facto, esta conclusão é corroborada por diversas observações experimentais tais como:

- A conformação *cis* ou *trans* do dienófilo é totalmente conservada na configuração do cicloaducto o que prova que não há formação de qualquer intermediário com um tempo de vida suficientemente elevado para permitir a rotação ao longo da ligação C-C[21].
- Os valores de Hammett, ρ, (usados para avaliar o desenvolvimento de carga no processo de activação) são muito inferiores relativamente aos obtidos para reacções que ocorrem através de intermediários com carga[21].
- Os valores de volume e entropia de activação para este tipo de reacção estão de acordo com a formação, em simultâneo, das duas ligações σ[24].

Também a elaboração de várias simulações e cálculos teóricos[25] confirmam que, de facto, estas reacções se realizam de forma concertada. No entanto, apesar de estar mais que provado que esta cicloadição ocorre sem formação de intermediário, factores externos, tais como o uso de dienos e/ou dienófilos "altamente" substituídos com grupos volumosos, podem forçar a que a reacção ocorra pelo mecanismo alternativo[26]. Segundo a notação de Woodward-Hoffman, a maioria das reacções de Diels-Alder pode ser designada como um processo $[_{\pi}4_s + {}_{\pi}2_s]$[21], em que o modo de adição é descrito como uma aproximação suprafacial-suprafacial (em condições térmicas). Estas aproximações têm, normalmente, uma estereoquímica tal que permite que ocorra uma sobreposição orbital eficiente. No entanto, este tipo de sobreposição é apenas favorecida energeticamente quando a HOMO duma componente e a LUMO da outra podem interagir para formar novas ligações nos C terminais de ambas as componentes[27]. Assim, as orbitais devem sobrepor-se com a simetria adequada (figura 11).

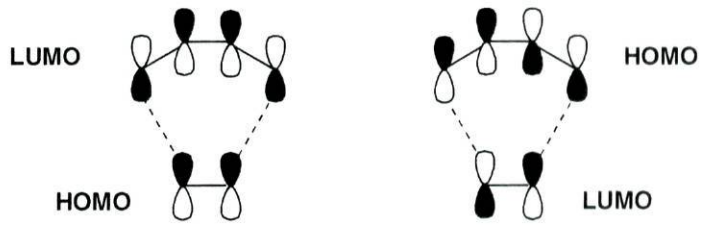


Figura 11: Simetria adequada para que ocorra formação das novas ligações nos C terminais.

Reactividade

A teoria dos Orbitais Moleculares Fronteira[28] postula que uma reacção entre dois compostos é controlada pela eficiência com a qual as orbitais moleculares dos reagentes interagem entre si. A interacção é mais eficiente para as orbitais que apresentam uma melhor sobreposição e menor diferença de energia. A teoria assume, ainda, que a reactividade é totalmente determinada pela interacção dos electrões que ocupam a orbital de maior energia dum dos reagentes, com a orbital molecular

desocupada de menor energia do outro. Assim, com base em diagramas de interacção orbital, podemos explicar a reactividade das reacções de Diels-Alder. Estas últimas, tendo em conta as regras de simetria orbital de Woodward e Hoffmann, podem dividir-se em três tipos (figura 12):

- **Tipo I** (normal electron demand) – Todas as reacções em que a diferença de energia entre $HOMO_{dieno}$-$LUMO_{dienófilo}$ é menor que a diferença de energia entre $HOMO_{dienófilo}$-$LUMO_{dieno}$. Assim, a primeira diferença de energia será dominante, logo, a que controla a reactividade da cicloadição.
- **Tipo II** (neutral Diels-Alder reactions) – Neste tipo de reacções ambas as diferenças de energia (dieno-dienófilo e dienófilo-dieno, respectivamente) são idênticas. Assim, ambas contribuem da mesma forma para a reactividade.
- **Tipo III** (inverse electron demand) – Nestas reacções acontece precisamente o inverso do tipo I, ou seja, a reactividade é controlada pela diferença de energia entre $HOMO_{dienófilo}$-$LUMO_{dieno}$.

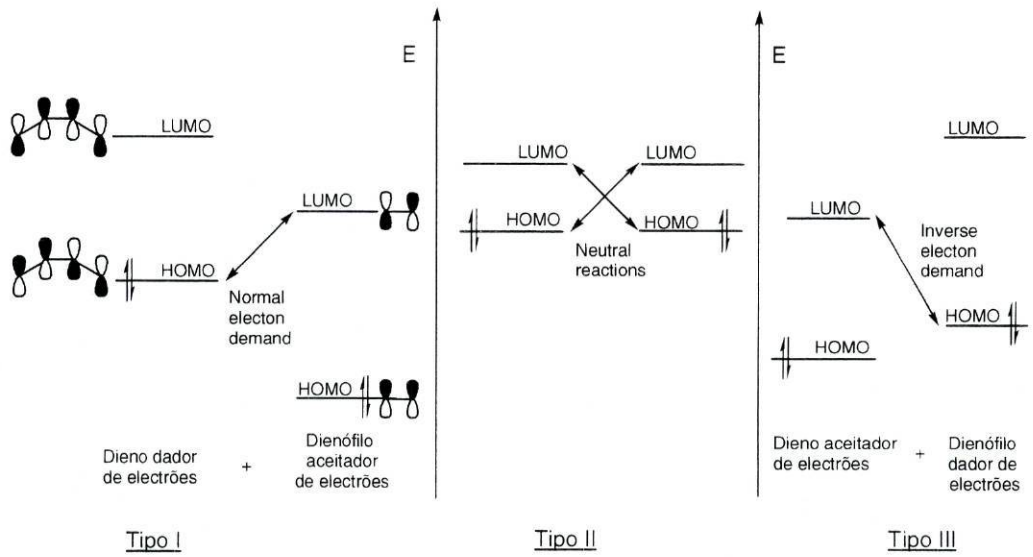


Figura 12: Diagramas de correlação orbital para os diferentes tipos de reacções de Diels-Alder.

Nas reacções do tipo I em que está presente um dieno com uma HOMO elevada, é de esperar que a introdução de substituintes que intensifiquem a interacção com a LUMO do dienófilo, aumente a reactividade. Tal facto verifica-se na presença de dienófilos possuindo grupos aceitadores de electrões (ou Z-substituintes segundo Houk[29]) e de dienos com substituintes dadores de electrões (ou X-substituintes). Supondo que a introdução de Z-substituintes no dienófilo provoca uma diminuição idêntica da energia, tanto da HOMO como da LUMO, então verifica-se o aumento da diferença de energia $HOMO_{dienófilo}$-$LUMO_{dieno}$ e a redução da outra. Tendo também em conta que a energia de interacção entre as orbitais é inversamente proporcional à separação HOMO-

LUMO, verifica-se que a estabilidade excede a instabilidade o que provoca um aumento da velocidade da reacção.

Nas reacções de tipo II, a introdução de substituintes atraidores ou aceitadores de electrões, independentemente de ser no dieno ou dienófilo, vai sempre provocar um aumento de reactividade uma vez que se verifica um aumento de estabilidade em qualquer um dos casos.

As reacções do tipo III consistem no inverso do tipo I, ou seja, a interacção que controla a reactividade ($HOMO_{dienófilo}$-$LUMO_{dieno}$) aumenta com a introdução, no dienófilo, de grupos dadores de electrões.

Esta classificação tornou, assim, possível a descrição do modelo de reactividade nas reacções de Diels-Alder permitindo, ainda, perceber de que forma os substituintes, geralmente usados em Química Orgânica, influenciam as energias orbitais.

3.2 – Estereoselectividade

Uma característica pela qual a reacção de Diels-Alder é, também, muito conhecida consiste na formação preferencial do aducto *endo*[30] que, segundo a teoria de Alder e Stein[31], se devia a uma "acumulação máxima de insaturação". Na verdade, são muito poucos os exemplos de maior formação de aducto *exo* neste tipo de cicloadições[32]. Assim, diversos cientistas tais como Woodward-Hoffmann[33], Houk[34], Salem[35], Alston[36], Singleton[37] e Yamabe[38] elaboraram inúmeras pesquisas no sentido de investigar quais as interacções que estariam envolvidas na preferência pelos aductos *endo*. Dos diversos estudos realizados sobressai o trabalho de Woodward[39] que alerta para a elevada importância das interacções secundárias. Estas interacções podem ser ilustradas com o exemplo da reacção de Diels-Alder (normal electron demand) entre o ciclopentadieno e a but-3-en-2-ona (figura 13).

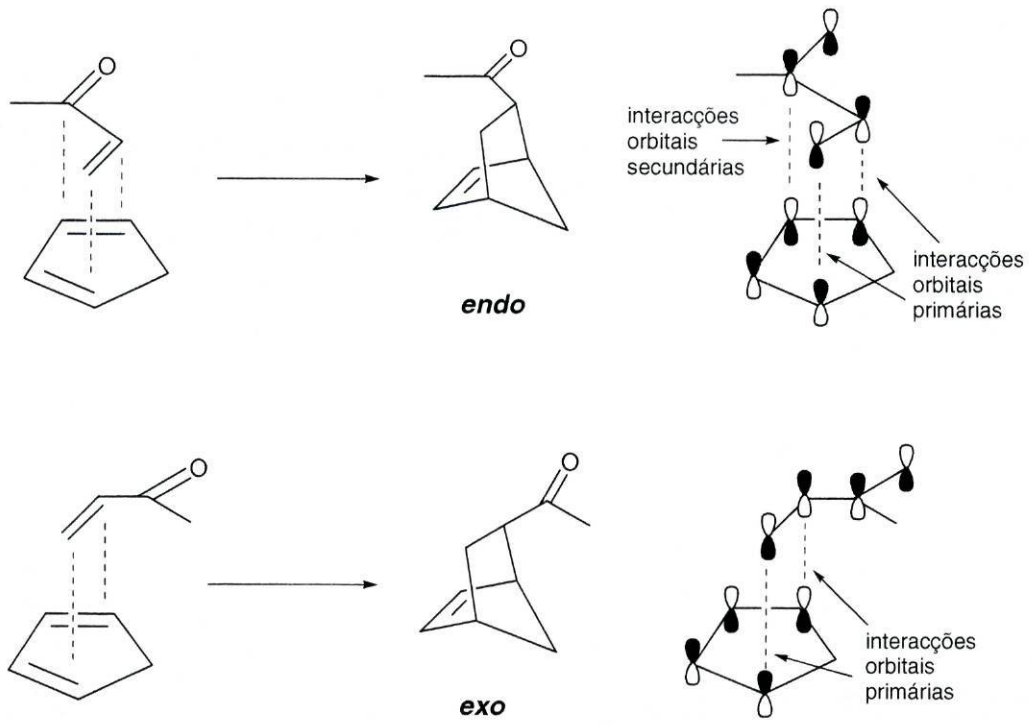


Figura 13: Estados de transição endo e exo para a reacção de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e a but-3-en-2-ona.

Como se pode verificar, as interacções orbitais secundárias, devidas à sobreposição das orbitais π do grupo carbonilo do dienófilo e da $HOMO_{dieno}$, apenas são permitidas por simetria no estado de transição *endo*. Assim, apenas este último é estabilizado de modo a que a velocidade da reacção de formação do respectivo aducto seja superior à velocidade da reacção de formação do aducto *exo*. Curiosamente, a preferência endo também é observada em reacções que envolvem dienófilos com substituintes sem orbitais π[40]. No entanto, esta teoria foi criticada por Mellor, o qual afirma que a endoselectividade se deve a interacções estereoquímicas[41]. De facto, é frequentemente atribuída uma grande importância aos efeitos estereoquímicos na determinação da selectividade das reacções de Diels-Alder, particularmente em cicloadições de dienófilos α-substituídos, podendo em último caso induzir exoselectividade[42].

Actualmente, é aceite que a *endo/exo*selectividade se deve, maioritariamente, a interacções orbitais secundárias. No entanto, uma vez que a proporção *endo/exo* é determinada por diferenças mínimas de energia dos diferentes estados de transição, não se pode desprezar a influência de outro tipo de interacções (nomeadamente as de origem estereoquímica) e deve-se, ainda, considerar que cada reacção é um caso particular. Assim, a origem da endoselectividade continua a ser um constante tema de debate.

3.3 – Dieno/Dienófilo

A componente dieno engloba todas as moléculas que possuam um sistema de 2 ligações π conjugadas, enquanto podem ser considerados dienófilos todos os compostos que tenham uma ligação π. Como se pode verificar existe uma enorme variedade de dienófilos (tabela 1) e de dienos (tabela 2) o que torna a reacção de Diels-Alder extremamente versátil[43].

Tabela 1: Exemplo de compostos que podem actuar como dienófilos na reacção de Diels-Alder.

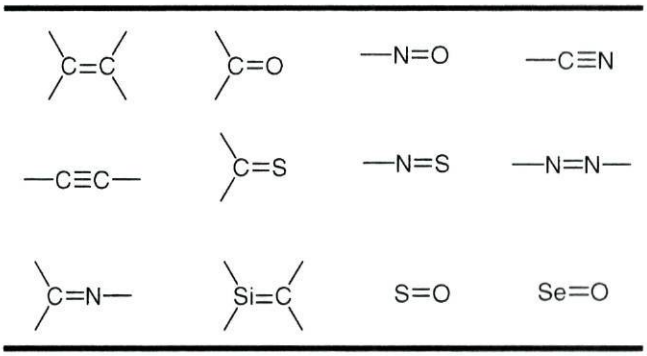
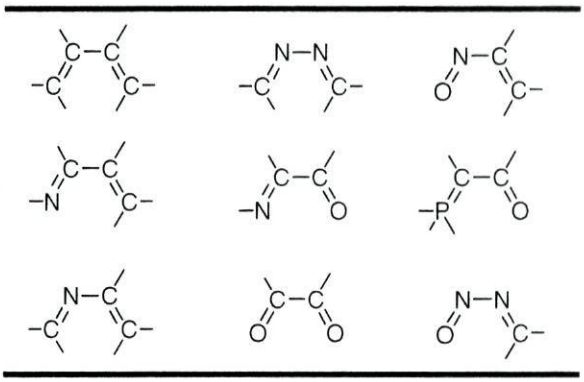


Tabela 2: Exemplo de compostos que podem actuar como dienos na reacção de Diels-Alder.



Tal como referido anteriormente, os grupos substituintes do dieno e dienófilo são determinantes na reactividade e estereoselectividade da cicloadição. No entanto, a velocidade da reacção não é apenas afectada pelo carácter electrónico dos grupos substituintes mas, também, pela proporção dos isómeros conformacionais. De facto, um dieno apenas sofre uma reacção de Diels-Alder caso apresente uma conformação *s-cis* (relativamente ao sistema conjugado) de modo que a velocidade de reacção que envolve dienos acíclicos depende do equilíbrio existente entre os isómeros *cis* e *trans*. Por exemplo, *cis*-1-butadienos (figura 14a) substituídos na posição 1 por um grupo R alquilo volumoso são menos reactivos que os seus isómeros *trans* (figura 14b) uma vez que o impedimento estereoquímico no isómero *cis* favorece a sua conformação *s-*

trans. Por sua vez, grupos R volumosos na posição 2 (figura 14c) estabilizam o isómero *cis* tornando-o mais reactivo.

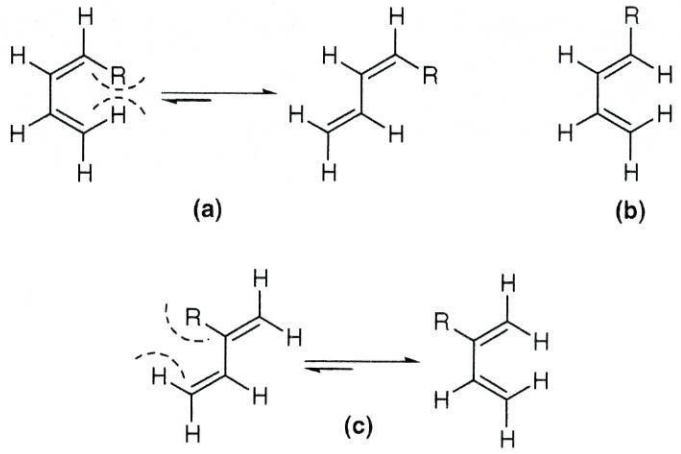


Figura 14: Influência da conformação do dieno na sua reactividade.

Geralmente, os dienos cíclicos costumam ser os mais reactivos, particularmente se o tamanho do anel permite que os extremos do dieno estejam a uma distância conveniente para se ligarem ao dienófilo[44]. Assim, o ciclopentadieno é mais reactivo que o ciclohexadieno que, por sua vez, é mais reactivo que dienos cíclicos maiores (por exemplo ciclooctadieno). Sistemas hetero-cíclicos tais como o furano também participam em cicloadições deste tipo e tal como esperado a reactividade segue uma ordem decrescente à medida que o carácter dieno vai sendo substituído pelo carácter aromático: furano > pirrole > tiofeno.

É ainda importante referir que nas reacções de Diels-Alder existe uma forte preferência pela formação de regioisómeros específicos[45]. Esta preferência deve-se ao tamanho dos coeficientes orbitálicos, na teoria das orbitais moleculares fronteira, dos átomos individuais que formam as novas ligações (figura 15). De facto, é favorecida a formação de um determinado isómero quando há sobreposição de átomos com coeficiente orbitálico "elevado-elevado" e "pequeno-pequeno" (regra de Houk)[29].

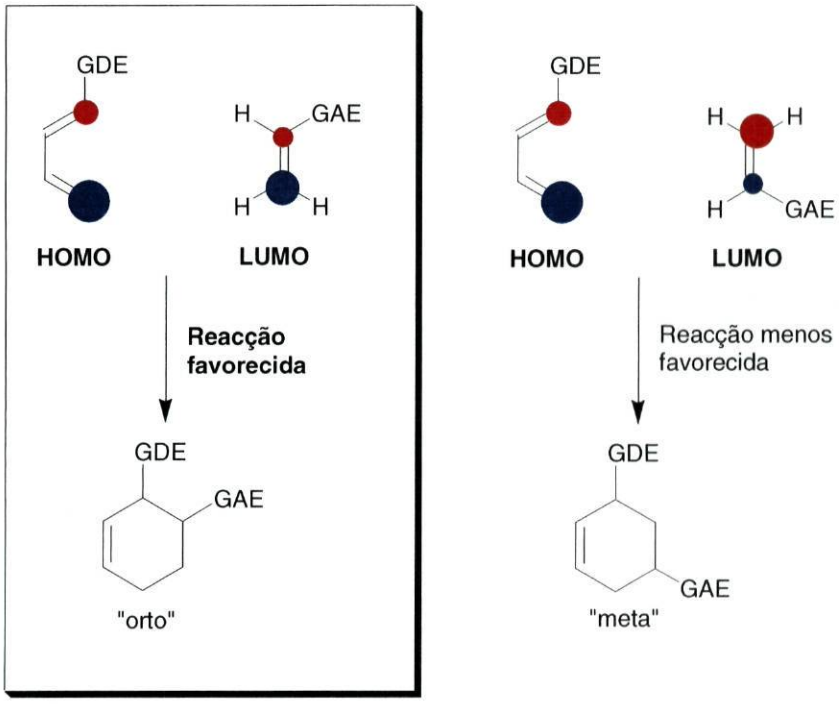


Figura 15: Influência dos coeficientes orbitais moleculares fronteira na regioselectividade.

Logo, a natureza dos átomos que formam as ligações do dieno e dienófilo, assim como a natureza e posição dos substituintes, influenciam a extensão e polarização das orbitais e, consequentemente, a orientação de adição da reacção de Diels-Alder.

3.4 – Efeito do Solvente

Os solventes exercem influência nas reacções orgânicas através duma mistura complexa de todos os tipos possíveis de interacções não-covalentes. Muitos manuais, quando discutem os efeitos do solvente nas reacções orgânicas, têm o hábito de referir a cicloadição de Diels-Alder como um exemplo típico de reacção que é indiferente à escolha do solvente. Isso pode ser verificado quando se efectua uma análise dos dados (tabela 3) referentes à velocidade de dimerização do ciclopentadieno[21].

Tabela 3: Constantes de velocidade de 2ª ordem, k_2, da dimerização do ciclopentadieno em solução e fase gasosa a 25°C[a].

Solvente / Meio	k_2 ($M^{-1}s^{-1}$)
Fase gasosa	$6,9 \times 10^{-7}$
Ciclopentadieno	$5,6 \times 10^{-7}$
Tetracloreto de carbono	$7,9 \times 10^{-7}$
Nitrobenzeno	13×10^{-7}
Etanol	19×10^{-7}

[a] Dados provenientes da referência bibliográfica 21.

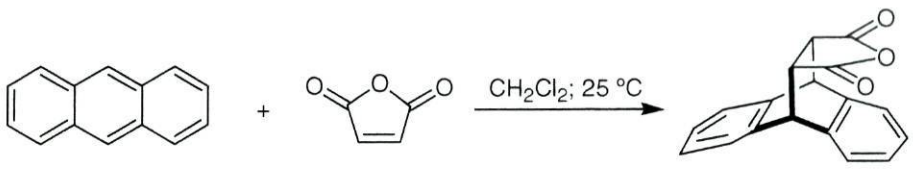
De facto, os valores de k_2 observados nos diferentes solventes e meios são semelhantes entre si mantendo-se a ordem de grandeza mesma na ausência de qualquer solvente. No entanto, os dados da tabela referem-se a um caso muito particular da reacção de Diels-Alder, uma vez que os reagentes consistem pura e simplesmente em 2 hidrocarbonetos. Ora, este tipo de cicloadição apenas se efectua a uma velocidade considerável na presença de dienos ou dienófilos que possuam grupos substituintes atraidores e/ou dadores de electrões que, na sua grande maioria contêm heteroátomos. Estes átomos interagem de forma eficiente com o solvente, interacção da qual resulta uma amplificação dos efeitos do solvente na reacção. Por isso, diversos estudos foram realizados na tentativa de encontrar uma correlação entre o uso do solvente e a reactividade e estereoselectividade da cicloadição[46]. Da leitura dos mesmos, concluiu-se que os solventes podem influenciar a reacção através de diversas interacções as quais dependem de diversos factores e do tipo de combinação dieno-dienófilo-solvente. Assim, Cativiela[47] demonstrou, após vários ensaios, que as ligações de hidrogénio ao solvente (quantificado por α) é o factor mais significativo não podendo, no entanto, desprezar a importância da polaridade (π^* ou E_T^N) e do efeito de solvatação (Sp).

3.5 – Catálise em Reacções de Diels-Alder

Como já é do conhecimento geral, e repetindo-o mais uma vez, a reacção de Diels-Alder é de elevada importância do ponto de vista sintético. Não menos importante é, também, a crescente necessidade de obtenção de produtos enantiomericamente puros pelas diversas razões. Ora, até aqui fez-se apenas uma breve referência aos aspectos gerais assim como a algumas particularidades desta cicloadição. No entanto, à medida que aumentavam os conhecimentos acerca da reacção referida, diversos cientistas canalizaram as suas pesquisas no sentido de desenvolver métodos de

controlo da configuração absoluta dos produtos da reacção de Diels-Alder. De facto, existem actualmente três estratégias diferentes usadas na tentativa de obter, através deste tipo de cicloadição, os compostos enantiomericamente puros desejados. As diferentes formas de proceder a tal tentativa consistem no uso de um dieno quiral, de um dienófilo quiral ou ainda no uso de um catalisador quiral. Apesar das reacções usando auxiliares quirais[48] ainda ocuparem um lugar muito importante, as variantes catalíticas[49] têm vindo a desenvolver-se cada vez mais e a um ritmo alucinante. Das diversas vias catalíticas, o uso de ácidos de Lewis tem-se relevado uma das mais eficientes. De facto, a evidência de que os complexos quirais de ácidos de Lewis activam selectivamente um dos reagentes (geralmente o dienófilo) providenciando um ambiente estereodefinido induziu a uma elevada utilização destes compostos como catalisadores efectivos.

Em 1960, Yates e Eaton[50] descobriram que, na presença de cloreto de alumínio, a velocidade de reacção da cicloadição (figura 16) entre o antraceno e o anidrido maleíco aumenta na ordem de 10^5.



com $AlCl_3$ (1,0 eq.), $t_{1/2} < 1$ min

sem $AlCl_3$, $t_{1/2} < 2400$ h

Figura 16: Reacção de Diels-Alder entre o antraceno e o anidrido maleíco.

De facto, quando se usa o ácido de Lewis a reacção ocorre em apenas 1,5 min enquanto que a reacção não catalisada demoraria, nas mesmas condições, 4800 h até ser completa! Esta descoberta teve imensas repercussões práticas uma vez que possibilita a ocorrência de reacções de Diels-Alder, sem recorrer a condições extremas, quando usados metais electropositivos para diminuir a energia de activação.

3.5.1 – Efeitos dos Ácidos de Lewis em Reacções de Diels-Alder

Os efeitos que os ácidos de Lewis têm na regio e estereoselectividade estão limitados a compostos que possuam o centro de ligação ao metal próximo do centro reactivo. No entanto, em quase todas as cicloadições deste tipo um dos reagentes (na maioria dos casos trata-se do dienófilo) satisfaz esse requisito. O mecanismo da catálise mediante ácidos de Lewis (figura 17) ocorre através da formação duma ligação

reversível do ácido de Lewis ao substrato electrófilo resultando numa redistribuição da densidade electrónica direccionada para o centro do metal electropositivo.

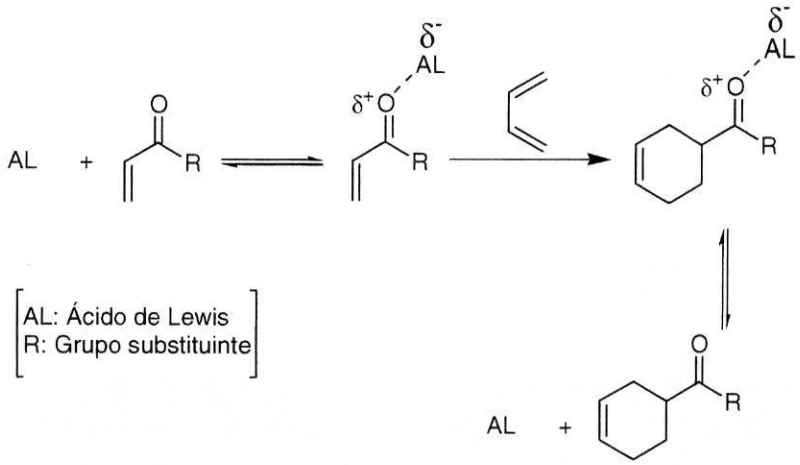


Figura 17: Mecanismo da catálise mediante ácidos de Lewis.

O mecanismo da activação mediante ácidos de Lewis pode ser explicado com base na teoria das Orbitais Moleculares Fronteira. Assim, o carácter atraidor de electrões do catalisador diminui a energia da LUMO do dienófilo ao qual está coordenado, e consequentemente diminui a diferença de energia $HOMO_{dieno}$-$LUMO_{dienófilo}$ que, por sua vez, provoca um aumento da velocidade da reacção. Os efeitos dos ácidos de Lewis na selectividade das reacções de Diels-Alder podem ser ilustrados pelo exemplo (figura 18) dum dos complexos ácido de Lewis-dienófilo mais simples: a acroleína protonada[51].

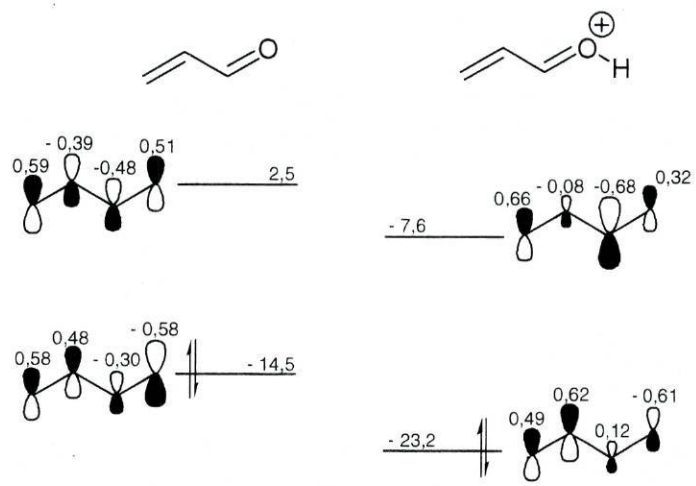


Figura 18: Coeficientes e energia das orbitais fronteira para a acroleína e acroleína protonada.

A regioselectividade beneficia do aumento da polaridade do resíduo alceno, enquanto o aumento da endo/exoselectividade resulta do aumento de interacções orbitais

secundárias que, por sua vez, se devem ao aumento do coeficiente do carbono do grupo carbonilo[52].

3.5.2 – Natureza do Complexo Dienófilo-Ácido de Lewis

A obtenção de elevados níveis de enantioselectividade em reacções de Diels-Alder catalisadas (assim como para outros processos enantioselectivos) assenta na passagem dos reagentes por um estado de transição preferencial com uma energia substancialmente inferior relativamente aos outros estados de transição diastereoméricos competitivos. Assim, um elevado nível de organização para o estado de transição é fundamental, sendo necessário controlar alguns factores (figura 19):

- Modo de ligação do grupo carbonilo ao ácido de Lewis (η^2 vs. η^1).
- Estereoquímica da coordenação (coordenação *anti* vs. *syn* para complexos η^1).
- Conformação do dienófilo (*s-cis* vs. *s-trans*).

O controlo destas variáveis consiste num verdadeiro desafio para quem dedica a sua investigação ao design das reacções. Estes três tópicos têm sido estudados exaustivamente pelo que vamos, de seguida, fazer um breve resumo, cingindo-nos à complexação dos ácidos de Lewis ao grupo carbonilo uma vez que o dienófilo usado neste estudo foi o acrilato de metilo.

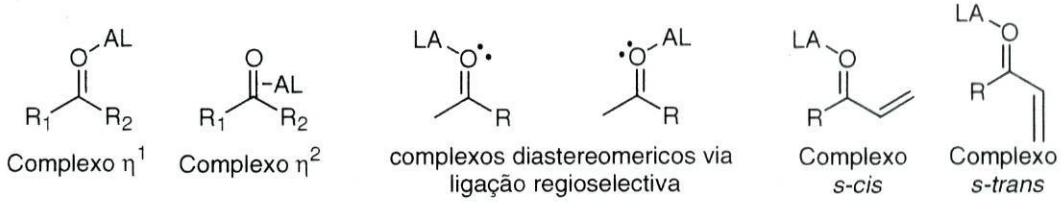


Figura 19: Factores chave para a complexação dienófilo-ácido de Lewis.

3.5.3 – Modo de Complexação

A análise de estruturas, no estado sólido e em solução, de complexos metal-carbonilo revela que existem dois modos distintos de coordenação. O grupo carbonilo pode associar-se ao ácido de Lewis através dos seus dupletos não compartilhados ou, pode complexar-se de forma π através da sua ligação dupla. A interacção entre um ácido de Lewis electrodeficiente e um grupo carbonilo resulta, regra geral, num complexo η^1. No entanto, metais com elevada densidade electrónica têm uma forte tendência de formar complexos η^2 com compostos carbonilos cuja ligação π apresente maior carácter acídico[53]. Nos complexos η^2 verifica-se um aumento da densidade electrónica no carbonilo devido a uma interacção $HOMO_{metal}$-$LUMO_{carbonilo}$, o que os torna de baixa

utilidade na activação de compostos carbonilos α, β insaturados na adição a dienos com grupos dadores de electrões (normal electron demand), contrariamente aos complexos η¹ [54].

3.5.4 – Estereoquímica da Complexação

Diversos estudos espectroscópicos e teóricos têm permitido confirmar a previsão de como se liga o ácido de Lewis ao dienófilo. Com base nesses estudos, pode afirmar-se que, no caso de aldeídos insaturados, a complexação ocorre sempre (regra geral) de forma *syn* relativamente ao protão formilo uma vez que nunca foi observado (até hoje), no estado sólido e em solução, a complexação *anti*[55]. Têm sido avançadas diversas teorias para explicar tal facto, no entanto, a mais aceite consiste numa possível formação de pontes de hidrogénio entre o protão formilo e possíveis heteroátomos presentes no ácido de Lewis[56]. É ainda importante referir que, a inexistência de evidências espectroscópicas da complexação *anti*, não significa que tais complexos não existam.

No caso dos ésteres, cálculos *ab initio* para diversos complexos indicam que a conformação *syn* do éster é preferida relativamente à *anti* (figura 20). Do mesmo modo, a complexação *anti* (*E*-complexo), relativamente ao resíduo –OR, do dienófilo é favorecida energeticamente[57] (figura 20).

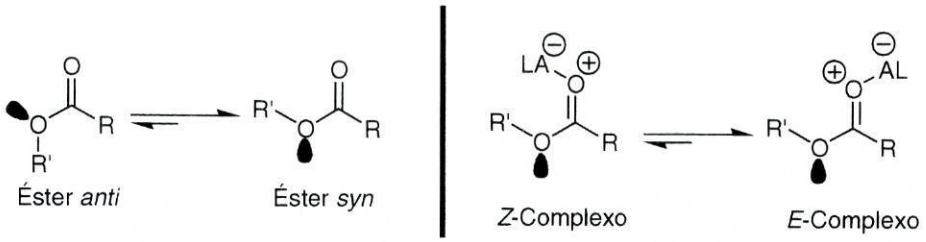


Figura 20: Modo de complexação favorável de ésteres com ácidos de Lewis.

A conformação *syn* do éster é estabilizada pela interacção entre a HOMO do dupleto não compartilhado do átomo de oxigénio e a LUMO da orbital σ*C-O (figura 21). Já no éster que apresenta conformação *anti*, o dupleto desemparelhado estaria alinhado de modo a se sobrepor com a orbital σ*C-R. Visto que a orbital σ*C-O é melhor aceitador de electrões que a orbital σ*C-R, a conformação *syn*, é por isso, estabilizada pela respectiva interacção entre as orbitais. Por sua vez, a coordenação do átomo de oxigénio do grupo carbonilo ao ácido de Lewis induz a diminuição da energia da LUMO e aumenta, consequentemente, a interacção entre HOMO-LUMO. Assim, é de

esperar que a estabilidade da conformação *syn* do éster aumente quando há formação dum *E*-complexo.

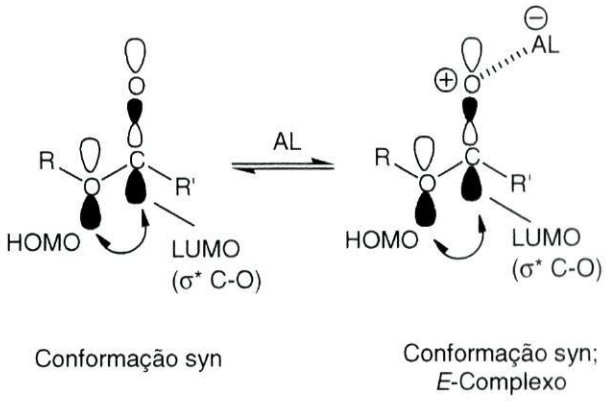


Figura 21: Interacções existentes no *E*-complexo com o éster em conformação *syn*.

3.5.5 – Conformação do Dienófilo

A conformação *s-cis*/*s-trans* que pode apresentar o dienófilo constitui uma dificuldade na análise da enantioselectividade, uma vez que a interconversão dos dois isómeros conformacionais resulta na inversão da face enantioselectiva preferencial. Por isso, foram feitos esforços consideráveis no sentido de estudar este equilíbrio.

Cálculos *ab initio* e dados experimentais sugerem que a coordenação de compostos carbonilo α,β insaturados a ácidos de Lewis provoca um aumento na barreira de rotação em torno da ligação C_1-C_2 (de 4-9 kcal.mol^{-1} para 8-12 kcal.mol^{-1}) devido ao aumento do carácter sp^2 da referida ligação[58] (figura 22).

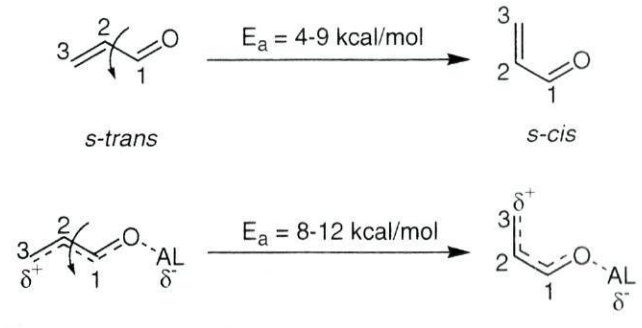


Figura 22: Barreira de rotação de dienófilos livres e coordenados.

A acroleína, metacroleína e crotonaldeído na sua forma livre preferem, todos eles, a conformação *s-trans*, preferência que é mantida e se torna mais favorável energeticamente após complexação ao ácido de Lewis. Por exemplo, Corey demonstrou, com base em métodos cristalográficos e espectrocópicos, que o

complexo metacroleína-BF_3 adopta a conformação *s-trans*[55b] (figura 23A). Denmark e Almstead verificaram a mesma conformação para o mesmo dienófilo complexado com $SnCl_4$[55c] (figura 23B).

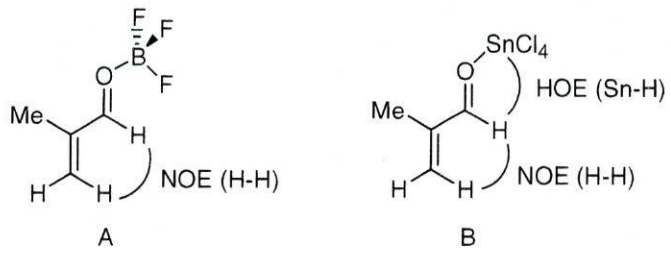


Figura 23: Alguns complexos aldeído-ácido de Lewis com conformação *s-trans*.

A preferência pela conformação *s-trans* continua a verificar-se em complexos com ésteres. Mais uma vez, cálculos *ab initio* para o complexo do acrilato de metilo e trifluoreto de boro indicam que a geometria *s-trans* é mais favorável energeticamente (figura 24) devido à diminuição das interacções estereoquímicas (B-H para a conformação *s-trans* vs. B-CH_2 para o confórmero *s-cis*)[58]. No entanto, estruturas no estado sólido demonstram que ambos os isómeros conformacionais se podem observar para complexos de ésteres.

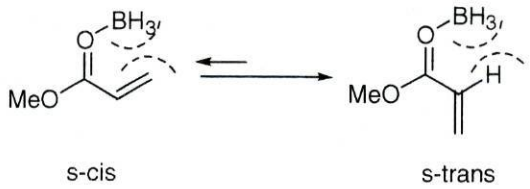


Figura 24: Conformação *s-cis* e *s-trans* do complexo acrilato de metilo-borano.

3.6 – Efeitos dos ligandos nos complexos quirais de ácidos de Lewis

A influência dos ligandos, coordenados ao ião metálico com actividade catalítica, na velocidade e, principalmente, na enantioselectividade das reacções orgânicas é um dos campos mais estudados em catálise homogénea. Infelizmente, muitas destas investigações ainda se baseiam no método das tentativas como consequência das dificuldades em estabelecer o mecanismo correcto para o processo catalítico. Muitos mecanismos são constituídos por vários passos, logo existem vários equilíbrios envolvendo catalisador, material de partida, intermediários, produtos e ligandos. Assim, torna-se muito complicado determinar a interacção que afecta a actividade catalítica na complexa mistura reaccional. A somar a estas dificuldades temos ainda,

quando se trata de selectividade, as pequenas diferenças de energia entre os diferentes estados de transição que levam à obtenção dos diversos produtos isoméricos. No entanto, quando apenas se atende à catálise pelos ácidos de Lewis, a literatura referente aos efeitos dos ligandos divide-se em dois tipos:

- Efeitos na velocidade e equilíbrio dos passos individuais do ciclo catalítico.
- Efeitos na enantioselectividade da reacção.

Assim, é evidente a complexidade da tarefa de desenhar novos ligandos quirais atendendo às inúmeras variantes, que afectam as propriedades electrónicas e estereoquímicas, tais como o tipo de átomos coordenadores, tamanho do anel do quelato, entre outras.

Muitos dos ligandos usados em catálise assimétrica são polidentados e contêm, na sua grande maioria o azoto como átomo coordenador. Nesta secção vamos dar especial ênfase a esse tipo de ligandos, principalmente aos que possuem grupos imina.

3.6.1 – Iminas – Generalidades

"A palavra imina é usada como sufixo, na nomenclatura sistemática, para designar os compostos que possuem um grupo C=NR.[59] Este tipo de compostos são considerados os análogos dos aldeídos e cetonas, tendo na sua estrutura um grupo NR ligado, pelo átomo de azoto, a um átomo de carbono através de uma ligação dupla.

As iminas são sintetizadas fazendo reagir um aldeído (ou cetona) com uma amina primária (figura 25); a reacção decorre mediante catálise ácida, e o produto formado consiste numa mistura de isómeros (*E*/*Z*), esquematicamente:

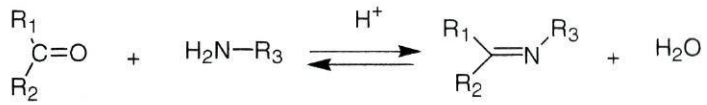


Figura 25: Equação geral da formação de uma imina.

A formação da imina é uma reacção lenta quando realizada a pH muito baixo ou muito elevado e, geralmente, ocorre mais rapidamente com pH compreendido entre: 5>pH>4. A necessidade da catálise ácida é mais facilmente explicada se tivermos em atenção o mecanismo proposto para a referida reacção (ver esquema 26).

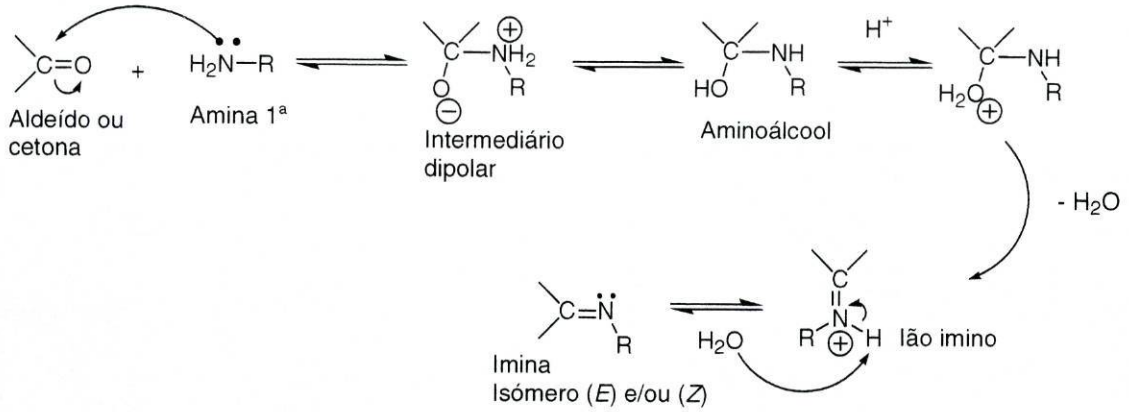


Figura 26: Mecanismo da reacção de formação de uma imina.

O passo mais importante é o que corresponde à perda de uma molécula de água por parte do aminoálcool, obtendo-se um ião imino. A catálise ácida vai permitir que o grupo hidroxilo (mau grupo de saída) se converta num bom grupo de saída quando o álcool é protonado. É ainda de notar que não convém que o meio reaccional esteja demasiado ácido pois, assim, a protonação da amina seria favorecida em detrimento da formação da imina. Este tipo de reacções é também efectuado na presença de um "agente secante" (filtros moleculares ou sulfato de sódio anidro) de modo a "capturar" a água formada ao longo da reacção permitindo, assim, que o sentido da reacção de formação da imina seja favorecido.

A formação de iminas verifica-se em muitas reacções bioquímicas pois, muitas vezes, as enzimas usam um grupo $-NH_2$ para reagir com um aldeído ou cetona. Um exemplo muito citado na bibliografia[60] é a reacção de formação da rodopsina a partir da opsina (enzima com grupo $-NH_2$) e do 11-*cis*-retinal num processo da visão.

As iminas quirais podem ser obtidas de três formas distintas:

- A partir de um aldeído (ou cetona) aquiral e uma amina primária quiral (esquema 27a).
- A partir de um aldeído (ou cetona) quiral e uma amina primária aquiral (esquema 27b).
- A partir de um aldeído (ou cetona) quiral e uma amina primária quiral (esquema 27c).

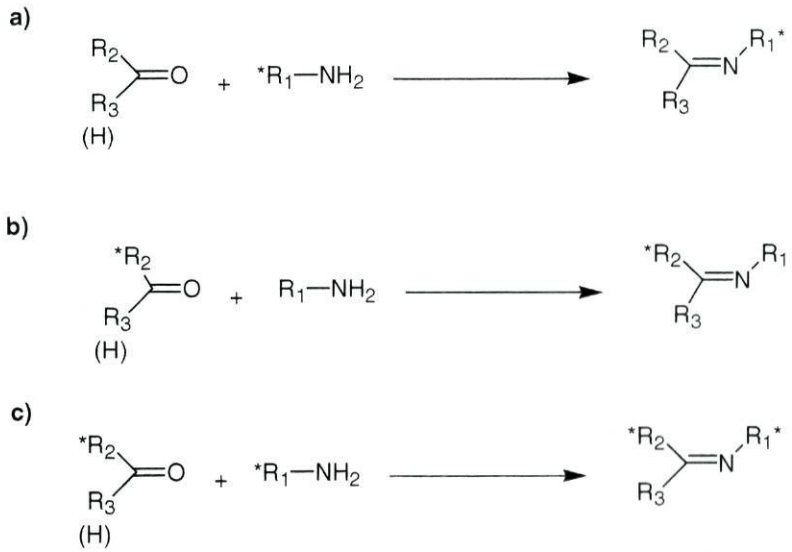


Figura 27: Diferentes possibilidades de obtenção de iminas quirais.

Uma vez que o mecanismo da reacção é conhecido, é possível estabelecer a configuração absoluta da imina formada quando se usam reagentes quirais. Visto que a reacção não ocorre no carbono quiral (independentemente de se partir do aldeído, amina quiral ou ambos) não se produzem alterações nos estereocentros envolvidos, considerando que não ocorrem processos de epimerização. No entanto, dependendo da natureza dos grupos laterais dos reagentes, pode obter-se uma mistura de isómeros *E/Z*. É ainda de salientar que o método mais comum de obtenção de iminas quirais é partindo de β-aminoálcoois, α-ariletilaminas e α-aminoálcoois enantiomericamente puros sendo, estes últimos, compostos naturais de abundante ocorrência e facilmente obtidos a partir de α-aminoácidos[61].

3.6.2 – Ligandos do tipo bis(oxazolina) de simetria C_2 – Aplicações em catálise assimétrica

As principais aplicações das iminas quirais são a síntese assimétrica[62] e, mais recentemente, a catálise assimétrica. De facto, existe um tipo de iminas, as bis(oxazolinas) de simetria C_2, muito usadas como ligandos em complexos organometálicos que funcionam como catalisadores em diversas reacções. Este tipo de ligandos apresenta inúmeras vantagens, relativamente aos que se usavam antes da descoberta das suas potenciais actividades de indução, pois permitem que haja maior flexibilidade no desenho de ligandos, são facilmente sintetizáveis e estão disponíveis em ambas as formas enantioméricas[63]. De seguida, far-se-á uma breve referência às bis(oxazolinas), sobre o tipo de ligandos, o tipo de complexos que

formam e referir alguns exemplos de reacções nas quais eles participam como catalisadores.

As bis(oxazolinas) quirais têm sido usadas, desde 1989, como ligandos em complexos que actuam como catalisadores assimétricos apresentando uma imensa diversidade estrutural. No geral, as bis(oxozalinas) mais utilizadas são as que possuem apenas um átomo de carbono (A-D) entre os anéis de oxazolina (figura 28). Estes ligandos formam quelatos de 6 lados quando complexados com o metal e os substituintes do anel se encontram próximos do centro metálico. Em muitos processos assimétricos a escolha dos substituintes dos ligandos e a escolha do metal é muito importante na optimização da enantioselectividade. As restantes classes de ligandos de simetria C_2, quando complexados, têm as seguintes aplicações:

- E: usados em reacções de hidrossililação e hidrogenação[64].
- F: preparação de aquo complexos para reacções de Diels-Alder[65].
- G: usados em reacções de hidrossililação[66].
- H/I/ K: usados em reacções de ciclopropanação[67, 69].
- J: usados em reacções de epoxidação[68].
- L: usados em reacções de substituição alílica[70].

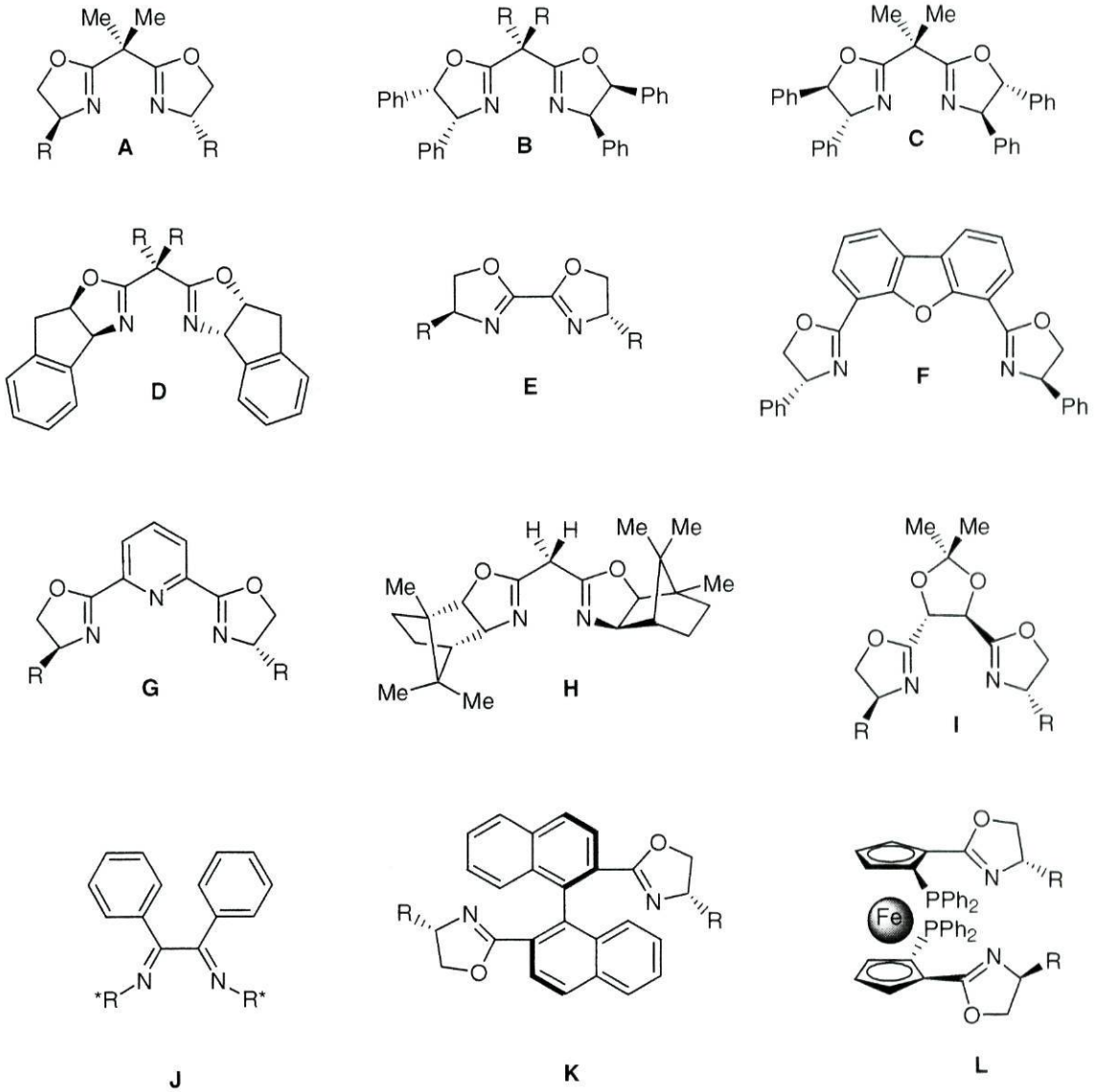
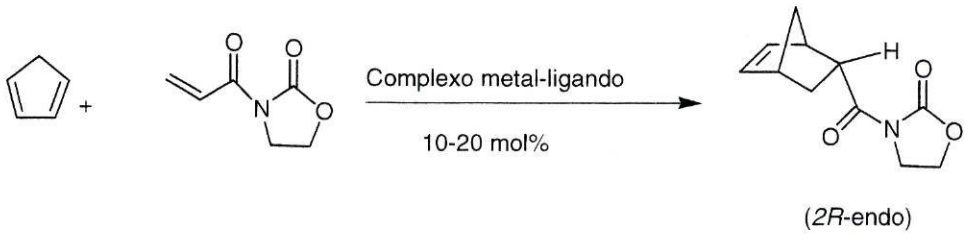


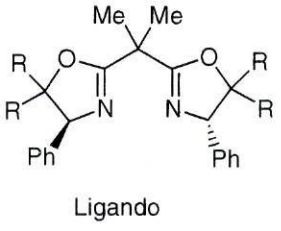
Figura 28: Diferentes tipos de ligandos de simetria C_2.

Os complexos são geralmente preparados "*in situ*" adicionando ao sal de metal os ligandos bis(oxazolina). A formação de complexos mono ou diméricos depende das condições experimentais, da reactividade do metal assim como da estrutura do ligando. É ainda importante salientar que pelo facto dos ligandos possuírem um eixo de simetria C_2, isso minimiza o número de estados de transição possíveis[70]. O metal apresenta uma conformação muito restrita e como os centros quirais se encontram muito próximos dos átomos de azoto (que coordenam com o metal) vai haver uma forte indução na forma como se direcciona o centro catalítico.

Aplicações em reacções de Diels-Alder

Em 1991, Corey e seus colaboradores demonstraram o elevado potencial dos complexos de bis(oxazolines) de simetria C_2 em reacções de Diels-Alder[72]. Assim, a reacção de 10 mol% do complexo-Fe^{3+} (figura 29) com N-acriloíloxazolidinona e ciclopentadieno permite a síntese selectiva do cicloaducto endo (*endo:exo*, 96:4) com um η = 95% e *e.e.* = 82% (*2R*).





Ligando	Metal	ee (%)
R = H	Fe^{3+}	82
R = CH_3	Mg^{2+}	91

Figura 29: Reacção de Diels-Alder da N-acriloíloxazolidinona com ciclopentadieno catalisada por um complexo metal-bis(oxazoline).

Este resultado pode ser explicado assumindo que o dienófilo exibe uma conformação s-*cis*, formando um quelato com o metal antes de reagir com o ciclopentadieno. Desta forma o ataque, por parte deste último, será feito pela face *si* do dienófilo (figura 30).

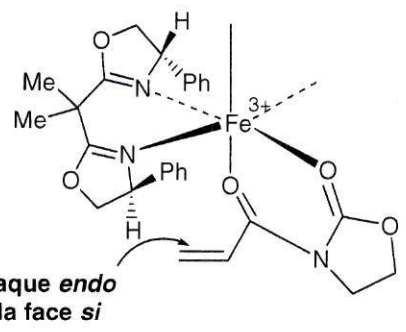


Figura 30: Estado de transição do quelato formado pelo complexo de Fe e a N-acriloíloxazolidinona.

Também Corey e Ishirara estudaram esta mesma reacção, usando um complexo de Mg^{2+} que apresenta um estado de transição de geometria tetraédrica[73]. A reacção decorreu nas mesmas condições experimentais, alterando apenas a quantidade de catalisador (neste caso 20 mol%). Tal como anteriormente, foi verificada uma elevada

endoselectividade (*endo*/*exo*- 98:2) com um *e.e.* de 91% do cicloaducto com configuração *2R* que resulta do ataque do ciclopentadieno pela face *si* do dienófilo, num estado de transição tetraédrico (figura 31).

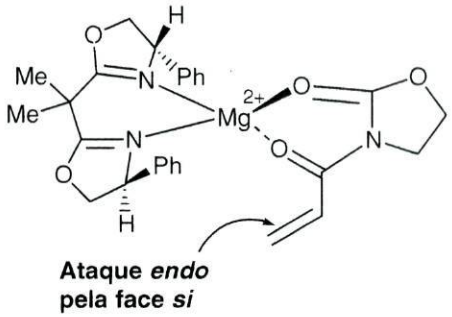


Figura 31: Estado de transição do quelato formado pelo complexo de Mg e a N-acriloíloxazolidinona.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1 – Síntese de Diiminas Derivadas do Bibenzoílo

1.1 – Síntese da *N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina, (8) e da *N,N'-bis*-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina, (9)

A síntese efectuou-se fazendo reagir as aminas quirais (2,5 eq), (*1S*)-feniletilamina (**6**) e (*1R*)-feniletilamina (**4**) com bibenzoílo (**2**) na presença duma quantidade catalítica de $ZnCl_2$ e filtros moleculares (figura 32). Ao fim de 3 dias parou-se a reacção e recuperou-se a amina quiral, que ficou por reagir, através duma destilação no forno de bolas (0,03 mmHg; T= 72-82 °C). Obtiveram-se os compostos pretendidos, (**8**) e (**9**) respectivamente, sob a forma de sólidos amarelos pálidos por recristalização em THF/Hex, do produto não destilado, com um rendimento de 61%.

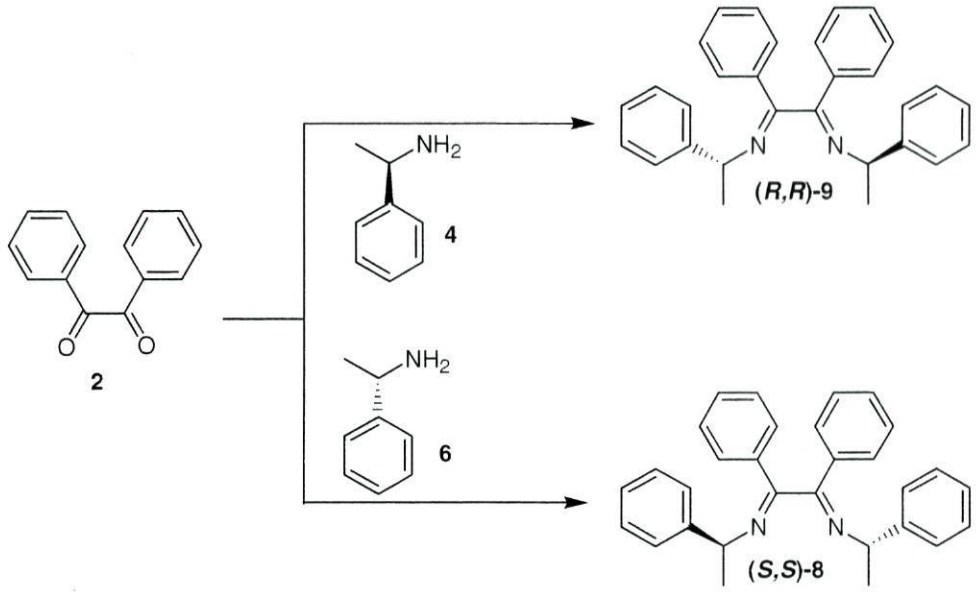
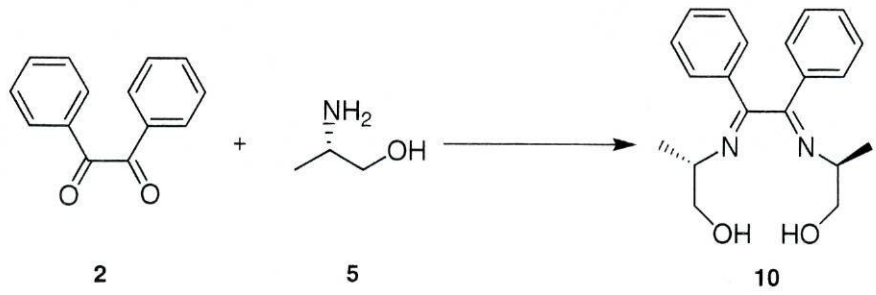


Figura 32: Reacção de síntese da *N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina, (8) e da *N,N'-bis*-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina, (9).

1.2 – Síntese da *N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina, (10)

Para a síntese da diimina (**10**) fez-se reagir o aminoálcool quiral (1,5 eq) (**5**) com bibenzoílo (**2**) em THF, na presença duma quantidade catalítica de $ZnCl_2$ e filtros moleculares (figura 33). Passados 8 dias parou-se a reacção e procedeu-se à remoção do (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol, (**5**), que ficou por reagir, através duma destilação no forno de bolas (0,02 - 0,03 mmHg; T= 65-72 °C). De seguida, obteve-se

o composto pretendido (**10**) sob a forma dum sólido amarelo pálido através duma recristalização em THF/Hex, do produto não destilado, com um rendimento de 70%.



2 5 10

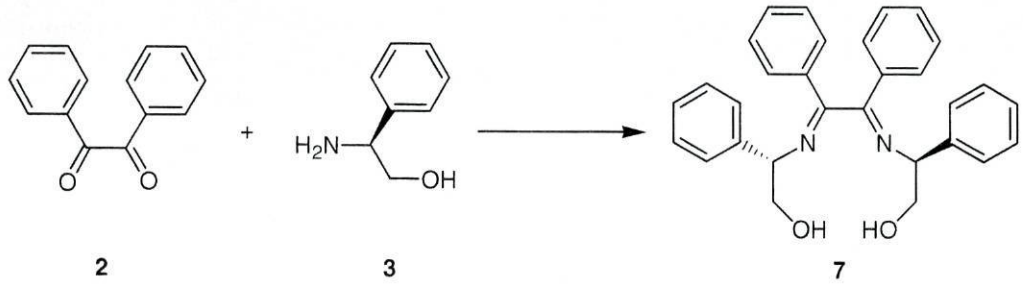
Figura 33: Reacção de síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina, (10).

Antes de optimizar as condições descritas anteriormente, foram realizados diversos ensaios nos quais se introduziram algumas modificações experimentais, tais como:

- Uso de MeOH como solvente da reacção.
- Realização de diversas tentativas de recristalização da diimina desejada testando vários solventes (MeOH, propanol, CH_3CN, Et_2O e THF), não obtendo resultados positivos em nenhum dos casos.

1.3 – Tentativa de síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina, (7)

A síntese da diimina (**7**) consistiu numa condensação de Schiff entre bibenzoílo (**2**) e (*S*)-(+)-2-aminofeniletanol (**3**) em THF, na presença duma quantidade catalítica de $ZnCl_2$ e filtros moleculares (figura 34).



2 3 7

Figura 34: Reacção de síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina, (7).

Ao fim de 6 dias, parou-se a reacção, removeu-se parte do aminoálcool, que ficou por reagir, num sublimador (0,02 - 0,03 mmHg; T= 60-65 °C) e tentou-se uma

recristalização em pentano e em hexano, do produto não destilado. No entanto, não foi possível isolar a diimina (**7**), embora se tenha verificado a formação do produto desejado, por análise espectroscópica de ^{1}H-RMN (Figura 35), da mistura reaccional.

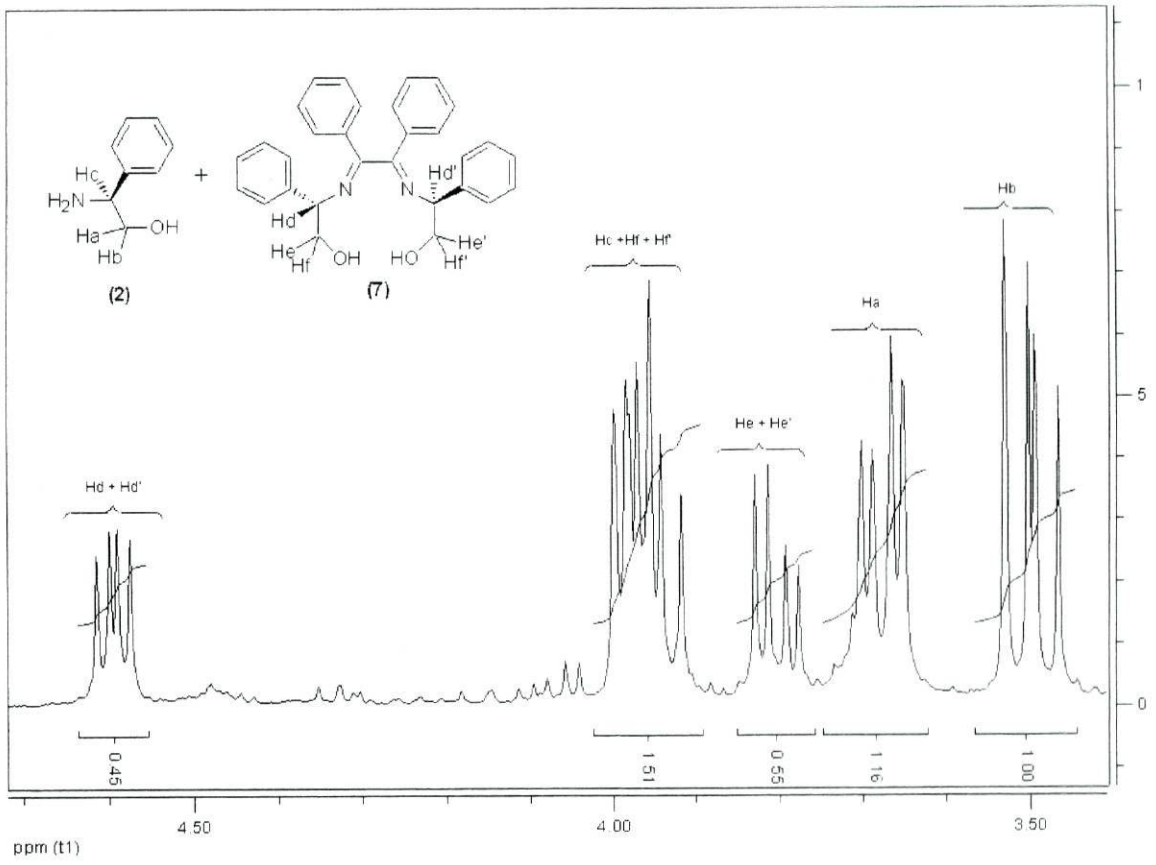


Figura 35: Espectro de ^{1}H-RMN (expansão) da diimina (7) impura.

Com o objectivo de optimizar as condições reaccionais e conseguir a purificação da diimina (**7**), foram realizados diversos ensaios introduzindo alterações ao procedimento experimental descrito anteriormente, nomeadamente:

- Uso de diferentes solventes da reacção tal como MeOH, CH_2Cl_2 e benzeno.
- Diferentes temperaturas de reacção: 0 °C, temperatura ambiente e temperatura de refluxo.
- Diferentes tempos de reacção: 24h, 5 dias, 9 dias, 13 dias e 14 dias.
- Diferentes quantidades de reagentes: bibenzoílo em excesso (1,2 eq); aminoálcool em excesso: 1,05; 1,2; 1,3 e 2 eq.
- Uso de diferentes agentes secantes: $MgSO_4$ anidro e eliminação azeotrópica da água (sistema de Dean-Stark).
- Uso de diferentes catalisadores da reacção: $Ce_2(SO_4)_3$ e ácido fórmico.

- Modo de adição: uma solução de bibenzoílo, gota-a-gota, sobre uma solução de aminoálcool; uma solução de aminoálcool sobre uma solução de bibenzoílo.
- Tentativa de remoção de parte do excesso de aminoálcool que ficou por reagir através duma destilação no forno de bolas (0,02-0,03 mmHg). Fez-se um varrimento de temperatura até aos 100 °C, e aos 70 °C começou-se a observar a formação de um vapor no balão de recolha mas pouco tempo depois não se verificava o aparecimento de qualquer composto quer sob a forma líquida ou sólida, indicativo de que o aminoálcool sublima.
- Várias tentativas de purificação por recristalização experimentando diversos solventes: Hex/Et_2O, EtOH, MeOH, Et_2O, Heptano, CH_3CN e THF/Hex.
- Várias tentativas de purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica experimentando diversos eluentes: Hex/AcOEt - 4:1; Hex/AcOEt - 9:1 e Hex/Et_2O - 3:1.

No entanto, essas alterações em nada melhoraram os resultados, não se conseguindo a obtenção da diimina (**7**) pura. As dificuldades em recristalizar o produto podem dever-se à provável existência de diferentes confórmeros para a diimina e possibilidade de formação de mono-imina. Em todos os ensaios se verificou uma pequena taxa de conversão muito provavelmente devida a uma catálise pouco eficiente.

2 – Reacção de Diels-Alder, entre ciclopentadieno e acrilato de metilo, catalisada por complexos quirais de Ácidos de Lewis

Numa segunda parte do trabalho, os ligandos quirais, sintetizados anteriormente, foram complexados com diversos ácidos de Lewis e usados como catalisadores na reacção de Diels-Alder, entre o ciclopentadieno e o acrilato de metilo, com o objectivo de avaliar a sua capacidade de indução assimétrica.

Os catalisadores (10% mol) foram formados *in situ* (ácido de Lewis/ligando quiral = 1/1) usando o procedimento descrito na parte experimental. A mistura resultante foi arrefecida a 0 °C, adicionou-se acrilato de metilo seguido da adição de ciclopentadieno passados 30 min (figura 36). Todos os ensaios foram realizados nas mesmas condições experimentais (Sv: CH_2Cl_2; T= 0 °C; t_r= 6h) de modo a que o complexo quiral usado fosse a única variável da reacção.

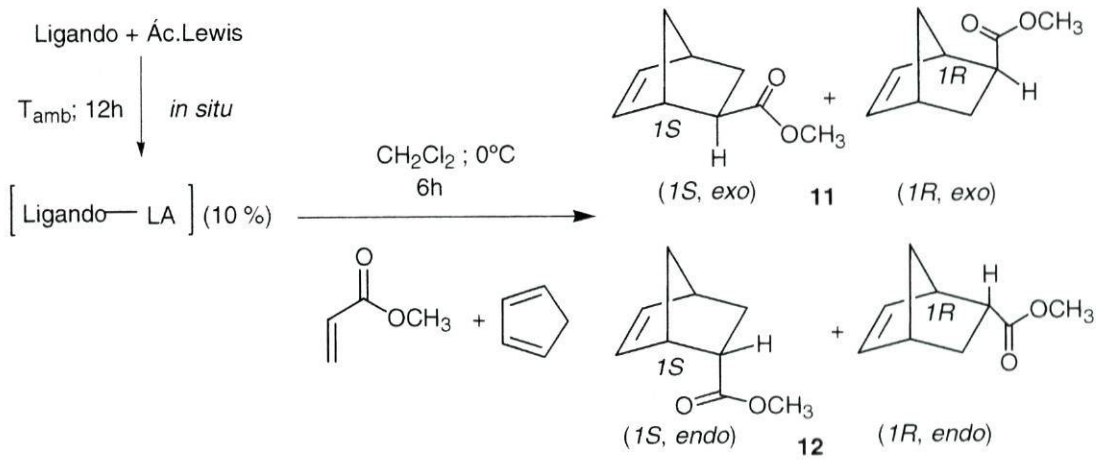
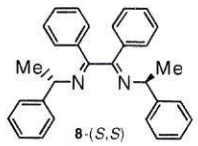
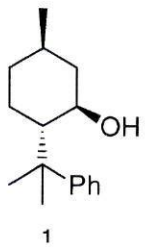


Figura 36: Reacção de Diels-Alder, entre ciclopentadieno e acrilato de metilo, catalisada por complexos quirais de ácidos de Lewis.

Assim, após devido tratamento da mistura reaccional, obteve-se um óleo amarelo torrado que revelou ser, confirmado por espectroscopia de ^{1}H-RMN, uma mistura dos aductos (±)-**11** e (±)-**12**. Na tabela que se segue, apresentam-se os resultados obtidos:

Tabela 4: Resultados da estereoselectividade referentes à reacção de Diels-Alder, entre ciclopentadieno e acrilato de metilo, catalisada por complexos quirais de ácidos de Lewis.

Ensaio	Ligando	Ácido de Lewis	η (%)	*Endo/Exo*	*e.e.* (%)
5	 8-(*S,S*)	$AlMe_3$	52	82/18	<1
6		$SnCl_4$	92	96/4	<1
7		$Mg(ClO_4)_2$	61	90/10	1,7
9		$TiCl_4$	75	85/15	1,8
11		$BF_3.Et_2O$	45	92/8	1,0
13		$Cu(OTf)_2$	57	80/20	1,2
15	 10-(*S,S*)	$AlMe_3$	73	85/15	1,2
17		$SnCl_4$	92	93/7	2,0
19		$Mg(ClO_4)_2$	78	87/13	13,0
20[a]		$Mg(ClO_4)_2$	43	83/17	1,5
22		$TiCl_4$	82	95/5	1,2
24		$BF_3.Et_2O$	58	97/3	1,6
26		$Cu(OTf)_2$	25	83/17	1,0
27	 1	$AlMe_3$	78	83/17	1,2
28		$SnCl_4$	67	93/7	<1
29		$Mg(ClO_4)_2$	85	91/9	16,0
30[a]		$Mg(ClO_4)_2$	57	87/13	5,0
31		$TiCl_4$	89	95/5	8,2
32		$BF_3.Et_2O$	80	96/4	<1
33		$Cu(OTf)_2$	67	93/7	1,6
34	Reacções Controlo	$AlMe_3$	70	93/7	<1
35		$SnCl_4$	73	94/6	<1
36		$Mg(ClO_4)_2$	76	90/10	<1
37		$TiCl_4$	80	94/6	<1
38		$BF_3.Et_2O$	7	97/3	<1
39		$Cu(OTf)_2$	21	89/11	<1

[a] Estes ensaios foram realizados à T= -78 °C.

Os rendimentos correspondem aos produtos (mistura dos aductos acima mencionados) purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 12:1); para os ensaios das reacções controlo a mistura de aductos foi imediatamente

reduzida (obtendo os respectivos álcoois) pelo que os rendimentos apresentados correspondem ao álcool isolado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 3:1). A proporção *endo/exo* foi determinada por análise de GC (coluna quiral) duma solução dos aductos 0,025 mM em CH_2Cl_2 podendo, também, ser estabelecida por análise do espectro de ^{1}H-RMN da mistura dos aductos; os valores de *e.e.* foram determinados por análise GC (coluna quiral; t_r-*exo*= 16,79; 16,88 e t_r-*endo*= 17,77; 17,95) usando a mesma solução que para a determinação da proporção *endo/exo*.

Da tabela acima apresentada, não constam os resultados referentes às reacções de Diels-Alder catalisadas por complexos usando como ligando quiral a *N,N'-bis*-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina, (**9**) pois a quantidade sintetizada desse mesmo composto foi usada em reacções de optimização das condições experimentais. Uma vez que também se sintetizou o seu enantiómero, evitou-se a repetição da reacção de síntese da diimina (**9**) pois espera-se que os resultados sejam semelhantes (em termos de estereoselectividade).

2.1 – Rendimento e diastereoselectividade

Nas reacções controlo, os ácidos de Lewis $BF_3.Et_2O$ e $Cu(OTf)_2$ revelaram não ser catalisadores eficientes para estas reacções de cicloadição uma vez que apresentaram rendimentos muito baixos (ensaios 38 e 39). Contrariamente, para os ensaios em que estes ácidos de Lewis estão complexados com os diversos ligandos verifica-se um aumento significativo do rendimento da reacção, consequentemente evidencia-se um aumento de actividade catalítica por parte dos mesmos. Para os restantes ensaios das reacções controlo e das reacções usando as diiminas como ligandos quirais, foram conseguidos bons rendimentos. Todas as sínteses efectuadas na presença dos catalisadores formados a partir do (-)-8-fenilmentol apresentaram rendimentos elevados.

Em todos os ensaios é evidente a formação preferencial dos aductos *endo*. O facto de as reacções controlo também apresentarem uma clara endoselectividade não é surpresa visto que os ácidos de Lewis por si só favorecem a obtenção dos isómeros *endo*. Tal como mencionado na introdução teórica, o efeito dos ácidos de Lewis nas reacções de Diels-Alder pode ser explicado, segundo Houk, com base na Teoria das Orbitais Moleculares Fronteira. Assim, a coordenação do ácido ao dienófilo baixa a energia da LUMO, resultando num acréscimo da diferença de coeficientes entre C_1 e C_2 do acrilato de metilo, e num aumento do coeficiente de C_3. Em termos práticos,

estas mudanças traduzem-se num aumento da velocidade da reacção, regioselectividade e endoselectividade, consequência dum aumento das interacções orbitais secundárias.

É ainda de referir a curiosa observação da diminuição da endoselectividade nos ensaios realizados na presença dos complexos quirais de alumínio, quando comparada com a respectiva reacção controlo. Tal facto poderá dever-se a uma sobreposição dos efeitos estereoquímicos sobre as interacções orbitais secundárias favorecendo, consequentemente, a formação dos aductos *exo*.

2.2 – Enantioselectividade

Nenhuma das reacções controlo apresenta enantioselectividade pelo que qualquer resultado positivo obtido nas restantes reacções catalisadas poderá ser atribuído ao complexo quiral.

Os ensaios realizados na presença de complexos quirais usando como ligando a diimina (**8**) apresentam níveis de enantioselectividade baixíssimos, praticamente nulos (< 2%).
Para as restantes reacções, catalisadas por complexos quirais tendo por ligando a diimina (**10**) ou o (-)-8-fenilmentol (**1**), os níveis de enantioselectividade não são muito elevados. No entanto, destaca-se o excesso enantiomérico conseguido nos ensaios 19, 29 e 31 nos quais são usados complexos de magnésio para os dois primeiros (ligando diimina (**10**) e (-)-8-fenilmentol (**1**), respectivamente) e titânio [(-)-8-fenilmentol como ligando] para o último. Os melhores resultados foram obtidos quando utilizado, como catalisador, o $Mg(ClO_4)_2$ complexado com a diimina (**10**) ou com o (-)-8-fenilmentol.

O baixo nível de enantioselectividade obtido para a maioria dos ensaios realizados pode dever-se ao facto do dienófilo em causa (acrilato de metilo) apresentar uma elevada flexibilidade configuracional uma vez que a interconversão dos dois confórmeros (*s-trans* e *s-cis*) resulta numa inversão na predição da adição a uma das faces enantioselectivas. Também deve ser tida em conta a possibilidade da componente quiral dos complexos, catalisadores da reacção de cicloadição, não se encontrar suficientemente próxima do centro reactivo, desta forma, não conferindo rigidez conformacional ao estado de transição.

2.3 – Efeito da temperatura

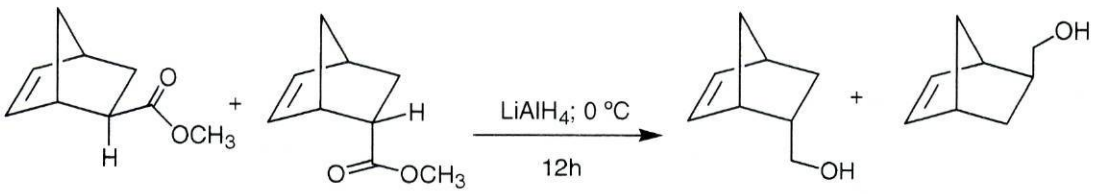
Na sequência dos resultados positivos obtidos no que respeita à enantioselectividade, usando o ácido de Lewis $Mg(ClO_4)_2$ com os ligandos (**10**) e (**11**), decidiu-se realizar as reacções de Diels-Alder usando estes catalisadores a -78 °C por forma a averiguar o efeito da temperatura, que se esperava contribuísse para um aumento da enantioselectividade[74]. No entanto, como se pode ver pelos resultados relativos aos ensaios 20 e 30 (tabela 4) tal não se verificou tendo, pelo contrário, o e.e. diminuído de 13,0 para 1,5 e de 16,0 para 5,0, respectivamente. Estes resultados foram surpreendentes e até à data não nos foi possível propor uma explicação para os factos observados, que vão contra a teoria até então publicada. Seria importante, antes de tirar qualquer tipo de conclusão ou avançar alguma hipótese para o sucedido, repetir estes ensaios para confirmar os resultados obtidos, o que não foi possível devido à falta de tempo.

Para além desta observação também é visível, em ambos os ensaios, um decréscimo significativo do rendimento o que é compreensível uma vez que o tempo de reacção é o mesmo e a temperaturas mais baixas diminui a cinética da reacção; a endoselectividade sofre uma ligeira diminuição, não sendo significativa.

3 – Optimização de vias de derivatização (via clássica), dos álcoois (±)-13 e (±)-14

3.1 – Síntese do (±)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metanol, (±)-*endo*-13 e (±)-*exo*-14

A mistura de aductos da reacção de Diels-Alder, entre o acrilato de metilo e ciclopentadieno, foi transformada nos correspondentes álcoois (±)-**13** e (±)-**14** por redução com $LiAlH_4$ (figura 37) sendo, posteriormente, purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 3:1) obtendo-se um óleo incolor (homogéneo por TLC) e identificado, por espectroscopia de ^{1}H-RMN, como sendo a mistura dos quatro diastereoisómeros com rendimentos compreendidos entre 40% e 80%.

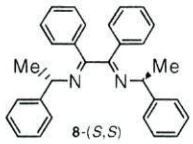
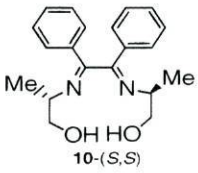


(±)-11 (±)-12 (±)-13 (±)-14

Figura 37: Reacção de síntese do (±)-endo/exo-[Biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metanol, (±)-13 e (±)-14.

Procedeu-se à análise de GC duma solução 0,025 mM em CH_2Cl_2 dos álcoois, (±)-**13** e (±)-**14**, obtidos a partir da reacção de redução dos aductos, de modo a confirmar que se mantêm os níveis de estereoselectividade (*endo* e enantioselectividade). Os resultados obtidos para os diferentes ensaios encontram-se resumidos na tabela que segue:

Tabela 5: Resultados da estereoselectividade referentes à reacção de redução dos aductos obtidos na reacção de Diels-Alder catalisada por complexos quirais de Ácidos de Lewis.

Ensaio	Ligando	Ácido de Lewis	η (%)	*Endo/Exo*
8	 8-(*S,S*)	$TiCl_4$	77	82/18
10		$BF_3.Et_2O$	41	90/10
12		$Cu(OTf)_2$	53	79/21
14	 10-(*S,S*)	$AlMe_3$	69	86/14
16		$SnCl_4$	40	94/6
18		$Mg(ClO_4)_2$	63	85/15
21		$TiCl_4$	69	92/8
23		$BF_3.Et_2O$	29	95/5
25		$Cu(OTf)_2$	24	86/14

Como se pode verificar pelos resultados obtidos (tabela 5), aquando da redução não houve alteração da proporção *endo/exo*, sendo os valores idênticos aos que se obtiveram para os aductos; no entanto, a coluna quiral disponível para a análise por GC não permitiu a determinação do *e.e.* na mistura de álcoois.

Numa tentativa de encontrar uma via clássica que permitisse comprovar os níveis de enantioselectividade obtidos para os aductos, pela técnica de GC e, ao mesmo tempo, conseguir uma possível separação e/ou atribuição da configuração dos álcoois, optou-se por trabalhar com uma amostra de (±)-*endo/exo*-[biciclo [2.2.1]hept-5-eno-2-il]metanol comercial. O método encontrado depois de optimizado, seria testado nas amostras da mistura de álcoois provenientes das reacções de Diels-Alder acima referidas conseguindo, desta forma e para além de corroborar os *e.e.* determinados por GC, um aproveitamento sintético dos aductos. Assim, todas as reacções seguidamente apresentadas foram efectuadas com uma mistura de álcool comercial.

O composto comercial corresponde a uma mistura de (±)-*endo* e (±)-*exo* na proporção de 78:22. A proporção *endo/exo* pode ser determinada pelos sinais correspondentes aos protões metilénicos do grupo -$\underline{CH_2}$OH, como se pode observar no espectro de ^{1}H-RMN (figura 38) do álcool comercial, uma vez que os duplo dupletos correspondentes aos protões dos enantiómeros (+)-*endo* e (-)-*endo* se encontram deslocados para campos mais altos devido ao efeito de protecção pelo sistema π do biciclo.

O facto dos álcoois ainda não estarem disponíveis na sua forma enantiomericamente pura realça a importância da obtenção duma metodologia que permita a sua

separação visto, este tipo de compostos, serem de elevada utilidade sintética em química orgânica (auxiliares quirais em diversas reacções[3] e percursores de polímeros com elevada actividade catalítica[75]).

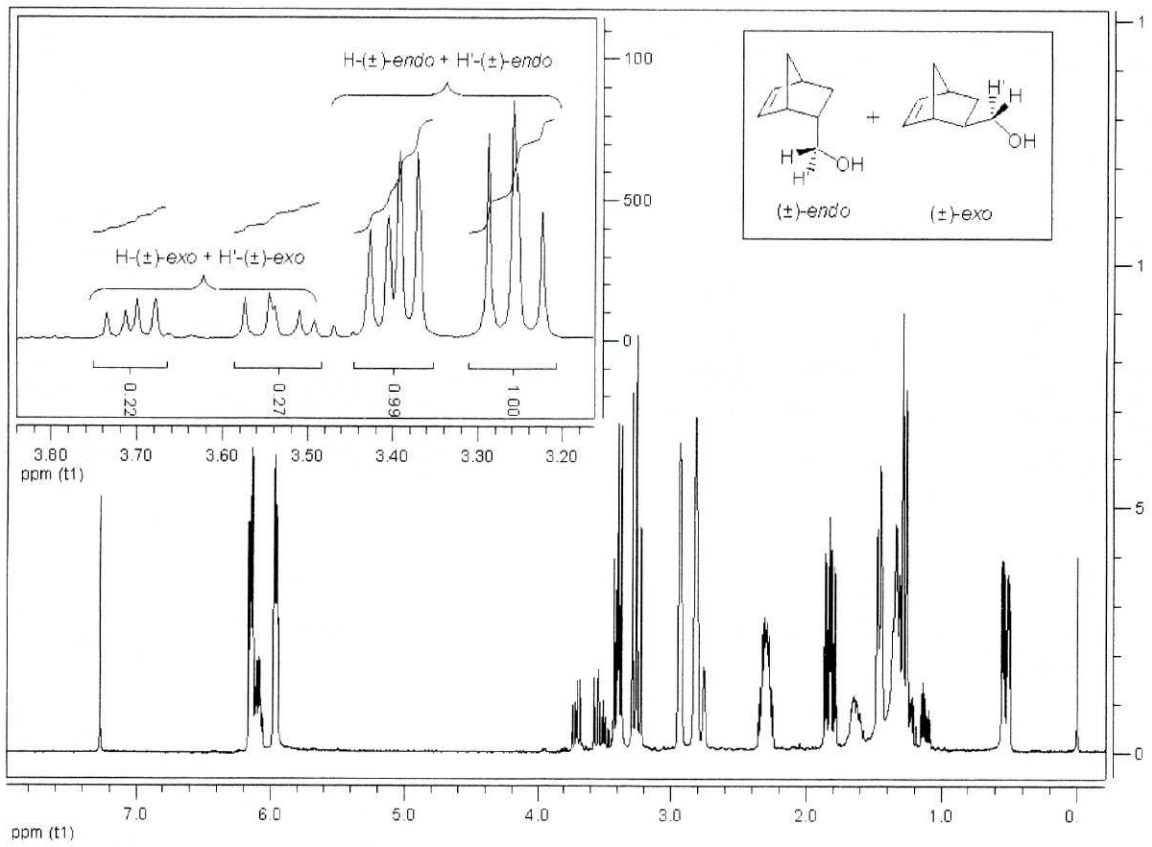


Figura 38: Espectro de ^{1}H-RMN do álcool comercial, biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ilmetanol.

Numa primeira tentativa de determinação do *e.e.* para cada par de enantiómeros traçou-se um espectro de ^{1}H-RMN do álcool comercial na presença do (+)-Eu(hfc)$_3$, em concentrações variadas, não sendo visível qualquer desdobramento claro de sinais.

3.2 – Acetilação da mistura comercial dos álcoois (±)-13 e (±)-14

Uma vez que não foi possível, recorrendo à espectroscopia de ^{1}H-RMN na presença de um agente quiral, determinar a proporção de cada estereoisómero pensou-se transformar os álcoois (±)-**13** e (±)-**14** nos derivados acetilados. Assim, o sinal (singleto) correspondente aos protões do grupo metilo facultaria uma mais fácil observação do seu desdobramento permitindo, desta forma, estabelecer o *e.e.* dos pares de enantiómeros.

Por este motivo, tentou-se a obtenção dos compostos acetilados, (±)-*endo*-**19** e (±)-*exo*-**20**, (figura 39) fazendo reagir o álcool comercial, na presença de uma quantidade catalítica de DMAP e ET_3N, com anidrido acético. Decorridas 12h de reacção, e após o devido tratamento obteve-se o produto pretendido (±)-**19** e (±)-**20**, confirmado por espectroscopia de ^{1}H-RMN, sob a forma de um óleo salmão claro, com um rendimento de 94%.

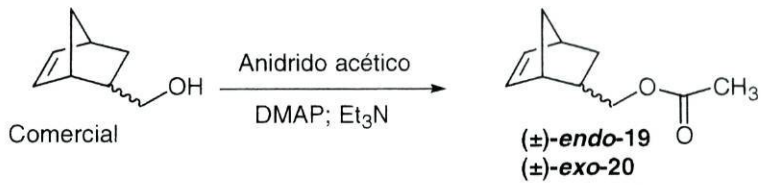


Figura 39: Reacção de síntese do (±)-acetato de *endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (±)-19 e (±)-20.

Por forma a averiguar a possibilidade de determinação do *e.e.* dos pares de enantiómeros o espectro de ^{1}H-RMN foi traçado na presença de um reagente de lantanídeo quiral [(+)-Eu(hfc)$_3$], no entanto não foi visível qualquer desdobramento claro de sinais que nos indicasse a proporção dos diferentes estereoisómeros.

3.3 – Acetilação enzimática; síntese do (±)-acetato de *endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (±)-19 e (±)-20

Uma outra tentativa de obtenção dos álcoois, (±)-**13** e (±)-**14**, na sua forma enantiomericamente pura consistiu na acetilação enzimática tendo por objectivo a possível separação dos diastereoisómeros. Para tal, fez-se reagir a mistura de álcoois com acetato de vinilo (agente acilante) na presença de lipase Novozym 435 em benzeno a 50 °C (figura 40).

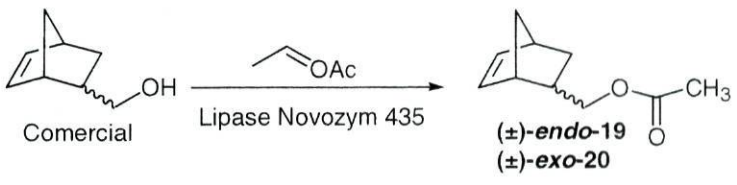


Figura 40: Síntese do (±)-acetato de *endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (±)-19 e (±)-20; acetilação enzimática.

Assim, após 24h de reacção e purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 3:1) obteve-se, nas primeiras fracções, os compostos pretendidos (±)-**19**

e (±)-**20** sob a forma de um óleo salmão claro com um rendimento de 92%. O álcool que ficou por reagir foi recuperado nas fracções seguintes.

De seguida, efectuou-se um espectro de ^{1}H-RMN ao acetato obtido para averiguar se a enzima tinha sido selectiva, facto que não se verificou pois são visíveis os sinais correspondentes aos protões metilénicos do grupo –$\underline{CH_2}$O tanto dos enantiómeros *endo* como *exo*.

As reacções de derivatização, efectuadas no álcool comercial, de forma a obter pares de enantiómeros que possibilitassem a determinação do *e.e.* não permitiram a obtenção de resultados positivos pelo que esta via foi abandonada. Assim, decidiu-se proceder a reacções de síntese de derivados do álcool comercial a partir de reagentes quirais de modo a obter uma mistura de quatro diastereoisómeros (com dois centros estereoquímicos) facilitando uma possível separação dos mesmos.

3.4 – Síntese do (*1S*)-10-canforsulfonato de (*1'S/1'R,endo/exo*)-[biciclo [2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (15), (16), (17) e (18)

Fez-se reagir álcool comercial (±)-**13** e (±)-**14**, na presença duma quantidade catalítica de DMAP e Et_3N, com cloreto de (*1S*)-(+)-10-canforsulfonilo (figura 41) pretendendo-se obter uma mistura de diastereoisómeros que pudessem ser separados por métodos físicos podendo, de seguida, regenerar os correspondentes álcoois enantiómeros separadamente.

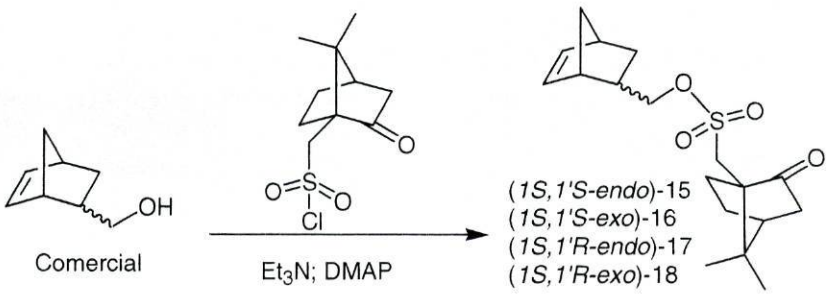


Figura 41: Reacção de síntese do (*1S*)-10-canforsulfonato de (*1'S/1'R,endo/exo*)-[biciclo [2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (15), (16), (17) e (18).

Assim, passadas 24h de reacção e após o devido tratamento, a mistura reaccional foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 3:1) obtendo-se o composto pretendido, **(15), (16), (17) e (18)**, confirmado por espectroscopia de ^{1}H-RMN, sob a forma de um óleo salmão escuro com um excelente rendimento de 96%. Procederam-se a diversas tentativas de separação dos diastereoisómeros da mistura,

por cromatografia em coluna de gel de sílica e, após testar diversos eluentes não foram obtidos resultados positivos.

Por outro lado, a determinação da proporção dos diastereoisómeros na mistura, obtida por ^{1}H-RMN, através dos sinais correspondentes aos protões metilénicos do grupo –$\underline{CH_2}$S- também não foi possível, já que estes se encontram sobrepostos entre si e com os sinais dos protões metilénicos do grupo -$\underline{CH_2}$O-. Ainda na tentativa de observar um desdobramento claro de sinais, traçou-se um espectro de ^{1}H-RMN na presença do reagente de lantanídeo quiral [(+)-Eu(hfc)$_3$], mas não foram conseguidos resultados positivos.

3.5 – Síntese do *(2R)*-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R,endo/exo*)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ilo, (21), (22), (23) e (24), e (2*S*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R,endo/exo*)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ilo, (25), (26), (27) e (28)

Fez-se reagir álcool comercial (±)-**13** e (±)-**14** com ácido (*R*)-α-fenil-α-metoxiacético (e com ácido (*S*)-α-fenil-α-metoxiacético num segundo ensaio) na presença de DCC[76], pretendendo a obtenção duma mistura de diastereoisómeros que pudessem ser separados por métodos físicos (figura 42). Posteriormente, seriam regenerados os correspondentes álcoois enantiómeros separadamente e recuperar-se-ia o agente de resolução.

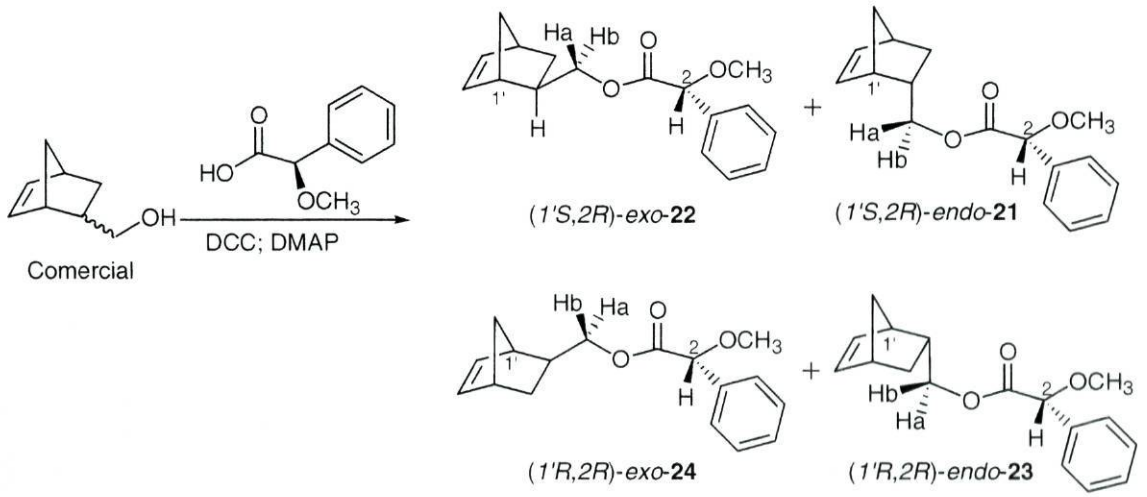


Figura 42: Reacção de síntese do (*2R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R,endo/exo*)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (*1'S,2R*)-*endo*-21, (*1'S,2R*)-*exo*-22, (*1'R,2R*)-*endo*-23 e (*1'R,2R*)-*exo*-24

O método de esterificação na presença de uma carbodiimida foi escolhido por apresentar condições reaccionais mais suaves (temperatura ambiente) evitando a ocorrência de epimerizações[77]. A *N,N*-diciclohexilcarbodiimida é um composto muito usado, principalmente na síntese de péptidos, tendo como função a conversão do ácido carboxílico num derivado que, tal como os cloretos de ácidos ou anidridos, é muito reactivo. Quando se adiciona a DCC ao ácido carboxílico forma-se uma *O*-acilisoureia, um potente agente de condensação, que de seguida é atacado pelo nucleófilo (álcool) e, uma vez eliminada a *N,N*-diciclohexilureia, origina-se o éster correspondente (figura 43).

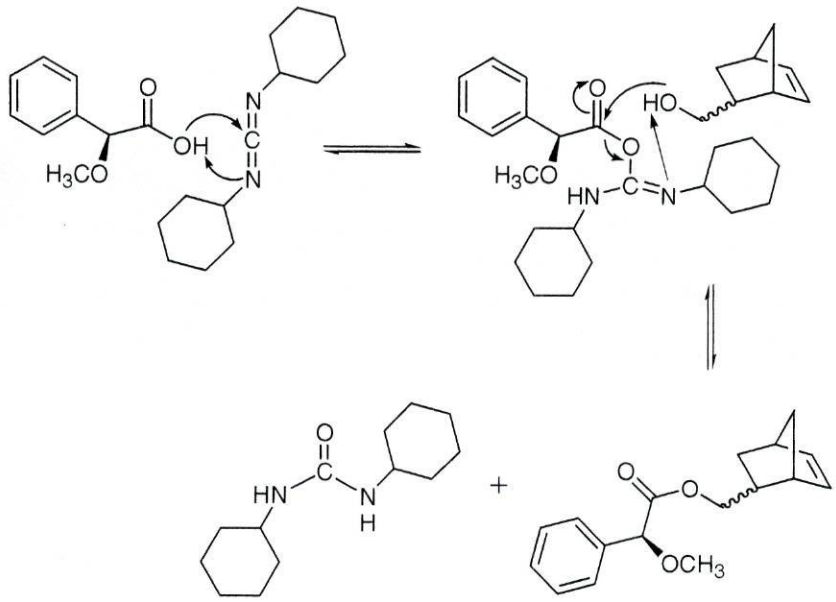


Figura 43: Mecanismo de reacção de esterificação via carbodiimida.

Após 24h de reacção e purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 4:1), foi obtido um óleo amarelo pálido identificado, por espectroscopia de ^{1}H-RMN, como sendo uma mistura dos compostos pretendidos, (**21**), (**22**), (**23**) e (**24**). Estes foram submetidos a um estudo no qual se testaram duas fases estacionárias (óxido de alumínio e gel de sílica) e diferentes eluentes com vista a poder separar os diastereoisómeros. Apesar do esforço realizado ainda não foi possível a sua separação por métodos cromatográficos, impossibilitando assim a obtenção dos álcoois de partida enantiomericamente puros.

Para além da tentativa de resolução química, os compostos obtidos poderiam permitir a determinação da configuração absoluta pelo método de Mosher-Trost[78] (figura 44), desde que se conseguisse determinar qual dos sinais corresponde aos protões Ha e Hb (modelo/cálculo teórico). Assim, devido ao efeito anisotrópico do grupo fenilo, o

sinal correspondente ao grupo substituinte eclipsado com o anel aromático (Ph) será sempre deslocado para campos mais altos. Logo, atribuindo arbitrariamente os sinais aos protões Ha e Hb, no composto (*1'S,2R*)-*endo* o sinal relativo ao protão Hb deverá estar deslocado para campos mais altos do que o sinal correspondente no composto (*1'R,2R*)-*endo*; o inverso é verificado para o sinal do protão Ha. O exemplo ilustra apenas o sucedido com os isómeros *endo* mas verifica-se o mesmo para o par *exo*.

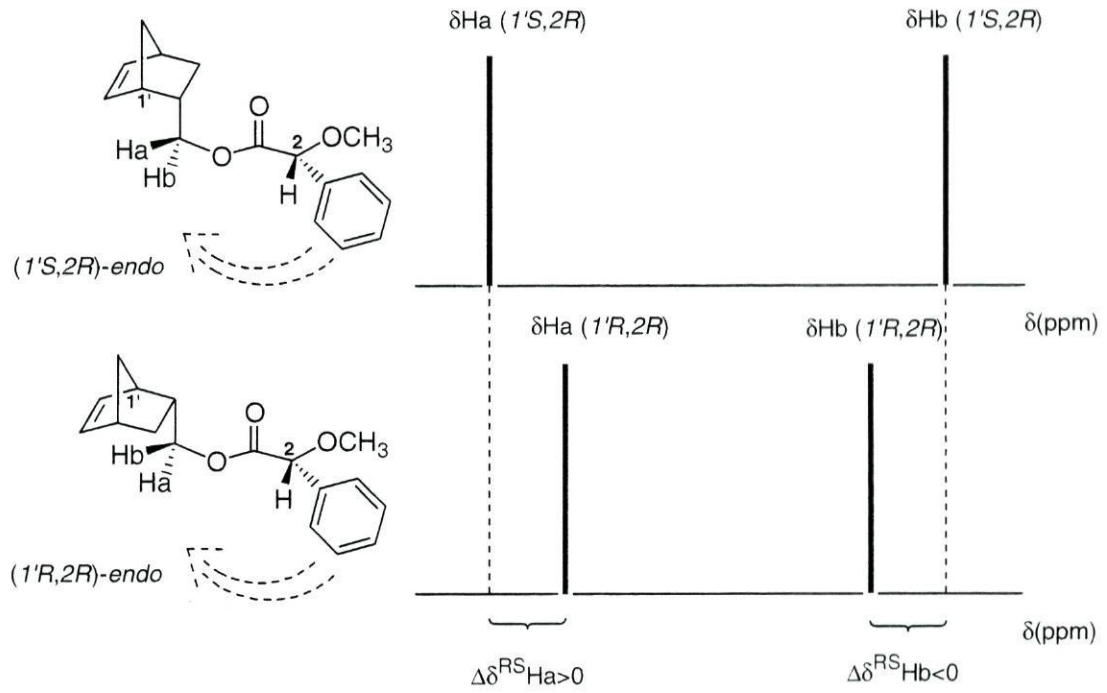


Figura 44: Esquema ilustrativo do modelo de Mosher-Trost aplicado ao composto (2*R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo.

Da análise do espectro que foi traçado para o composto obtido pode observar-se uma sobreposição de sinais (figura 45) referentes aos protões metilénicos em causa, não sendo possível uma determinação da proporção dos diferentes diastereoisómeros. Ainda na tentativa de determinar a configuração absoluta (e proporção diastereomérica), traçou-se um novo espectro num espectrómetro com uma frequência de 750 MHz com o objectivo de aumentar a resolução dos picos, mas os resultados não foram positivos (figura 46).

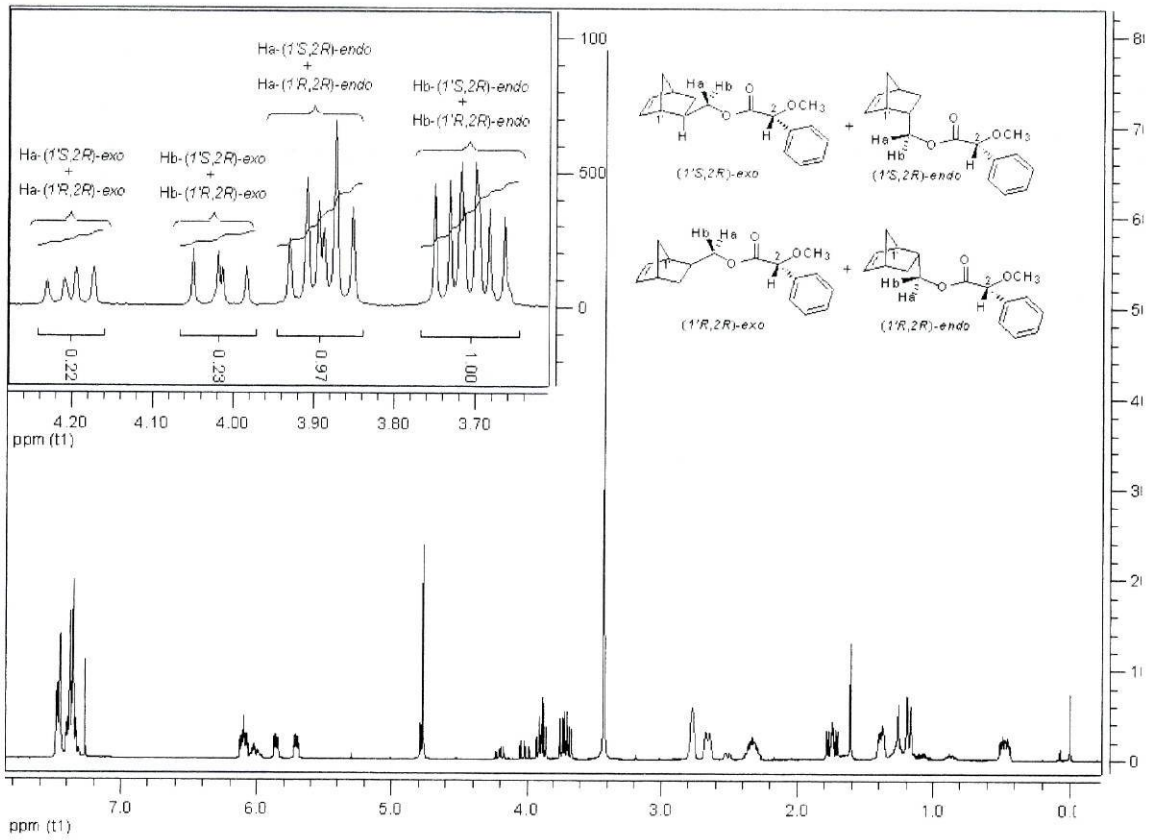


Figura 45: Espectro de ^{1}H-RMN duma mistura de *(2R)*-(2-fenil-2-metoxi)acetato de *(1'S/1'R)*-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, traçado num espectrómetro de 300 MHz.

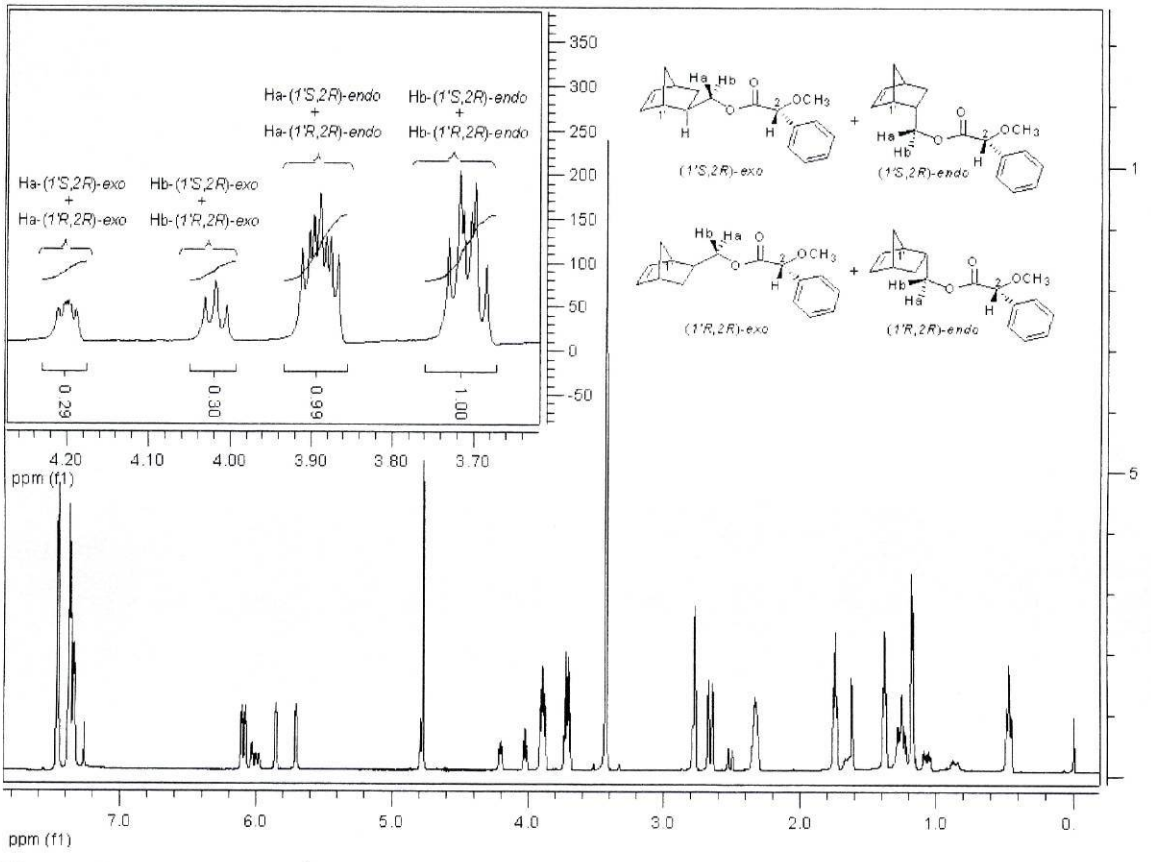


Figura 46: Espectro de ^{1}H-RMN duma mistura de *(2R)*-(2-fenil-2-metoxi)acetato de *(1'S/1'R)*-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, traçado num espectrómetro de 750 MHz.

No entanto, verifica-se um desdobramento claro dos sinais dos protões vinílicos. Assim, a análise do espectro de ^{1}H-RMN dos ésteres do ácido (*R*)-α-fenil-α-metoxiacético permite a determinação do *e.d.* dos aductos *endo* (que será igual ao *e.e.* dos álcoois *endo*); o *e.d.* dos aductos *exo* não se consegue determinar uma vez que os sinais dos protões correspondentes não se encontram resolvidos. Neste caso, verifica-se que a nossa mistura contém os isómeros *endo* numa proporção de 1:1, determinação feita com base nas intensidades dos picos com desvio químico de 5,85 e 5,70 ppm (ver figura 47). Pensa-se que estes sinais (dois duplo dupletos) correspondam ao protão 5'-H por este se encontrar mais protegido (consequentemente deslocado para campos mais altos) que o protão 6'-H. No entanto, seria necessário confirmar esta atribuição através de um estudo/cálculo teórico.

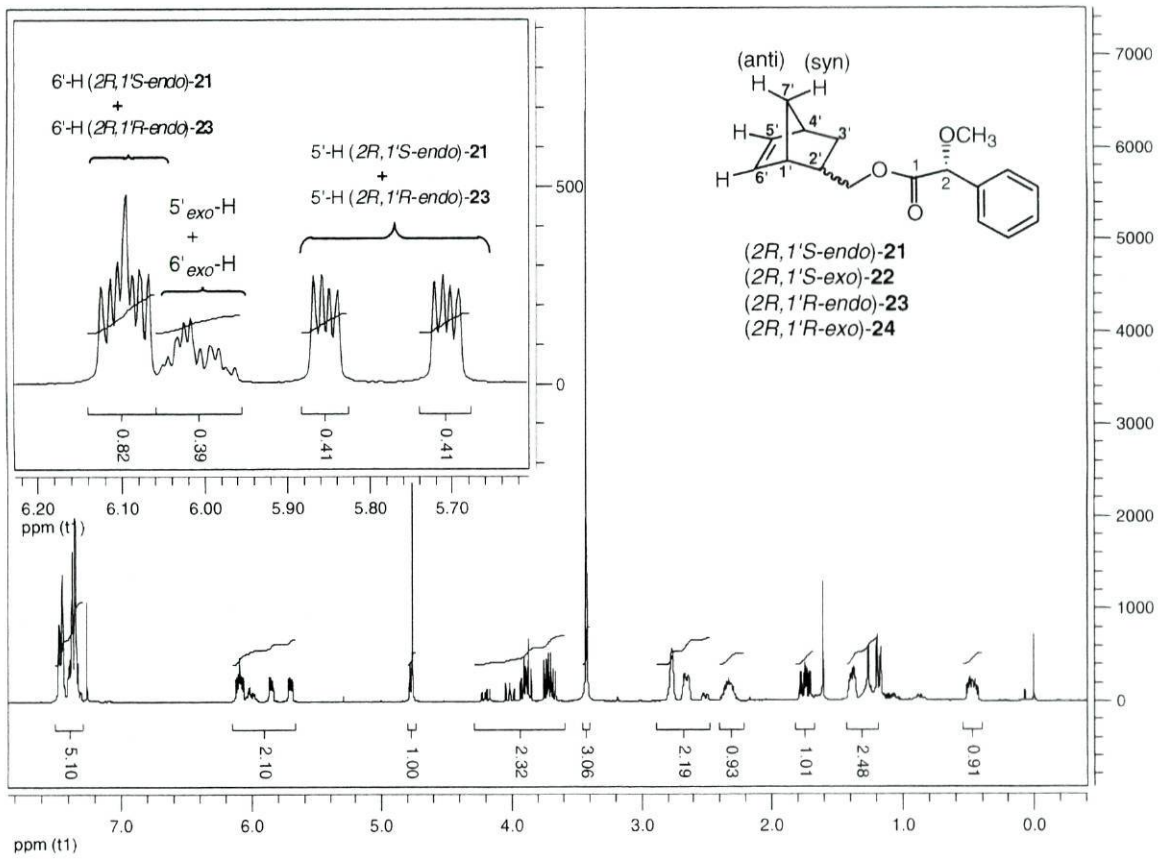


Figura 47: Espectro de ^{1}H-RMN duma mistura de (*2R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-endo/exo-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo

Assim, esta reacção permite confirmar os níveis de enantioselectividade, embora apenas para os aductos *endo* da reacção de Diels-Alder, obtidos por GC.

É de referir que em todas as reacções anteriormente efectuadas é visível a *endo/exo*selectividade, verificando-se que a proporção *endo/exo* não se altera, durante nenhuma reacção de derivatização, comparativamente à do álcool de partida.

CONCLUSÕES

Durante este trabalho foram sintetizadas diversas novas diiminas quirais enantioméricas puras, as quais se testaram como catalisadores (quando complexadas com ácidos de Lewis) na reacção de cicloadição entre acrilato de metilo e ciclopentadieno.

Assim, as diiminas (**8**), (**9**) e (**10**) foram obtidas com sucesso, apresentando rendimentos na ordem dos 50-70 %. Relativamente à diimina (**7**), não foi possível o seu isolamento nas condições testadas, apesar de se ter confirmado, por espectroscopia de ^{1}H-RMN, a sua formação, embora em pequena extensão. Pensa-se que a sua recristalização também tenha sido dificultada devido à existência de diversos confórmeros bem como à possível formação de mono-imina. Assim, futuramente, estas reacções poderão ser optimizadas testando diferentes catalisadores ($TiCl_4$, $SiCl_4$) de modo a aumentar a percentagem de conversão.

Na segunda parte deste trabalho foi escolhida a reacção de cicloadição entre acrilato de metilo e ciclopentadieno, como reacção modelo, para avaliar a actividade catalítica dos ligandos quirais sintetizados. Os resultados obtidos foram os seguintes:

1) os ácidos de Lewis $BF_3.Et_2O$ e $Cu(OTf)_2$ revelaram não serem catalisadores eficientes uma vez que apresentaram rendimentos muito baixos, apesar de induzirem uma elevada endoselectividade.
2) quando os ácidos de Lewis $BF_3.Et_2O$ e $Cu(OTf)_2$ foram complexados com os ligandos quirais, observou-se um aumento pronunciado do rendimento das reacções não havendo, no entanto, variações significativas do nível de diastereoselectividade.
3) os ensaios realizados com os restantes catalisadores apresentaram bons rendimentos e endoselectividade elevada. A presença do ligando quiral não influenciou a diastereoselectividade da reacção (excepto para complexos de Al; ensaios 5, 15, 27 e 34).
4) os ácidos de Lewis, quando usados como catalisadores, não induziram qualquer enantioselectividade na reacção de cicloadição.
5) o uso dos complexos quirais como catalisadores provocou um ligeiro aumento do *e.e.,* na ordem dos 2 % (excepto ensaios 19, 29 e 39). Deste modo, revelaram não serem catalisadores eficientes em termos de enantioselectividade. Os melhores níveis de *e.e.* foram obtidos usando como catalisador o complexo de $Mg(ClO_4)_2$ com (-)-8-fenilmentol (16 %) e com *N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina (13 %).
6) a diminuição da temperatura para os ensaios em que se obtiveram os melhores *e.e.* provocou uma diminuição da enantioselectividade. Antes de avançar

qualquer teoria para o sucedido é importante repetir os ensaios para confirmar os resultados.

Os complexos quirais derivados das diiminas sintetizadas revelaram não serem bons catalisadores para esta reacção de cicloadição, nas condições testadas. Os baixos níveis de *e.e.* apontam para um possível afastamento dos centros quirais ao centro reactivo, não permitindo uma selectividade facial. Por isso, futuramente, seria interessante determinar/estudar a geometria do complexo formado (catalisador) possibilitando uma melhor previsão da estrutura do estado de transição "dienófilo--ácido de Lewis", podendo projectar catalisadores com maior probabilidade de indução.

Também seria interessante testar outra família de diiminas, derivadas não de aminoálcoois ou aminas quirais mas sim de aminoácidos. Existe uma grande variedade destes últimos disponíveis comercialmente, de preço bastante acessível.

É ainda de referir o interesse duma melhor "exploração" dos complexos de Al visto estes revelarem uma tendência a favorecer a formação de aductos *exo*.

Na última parte do trabalho verificou-se ser possível confirmar os resultados de enantioselectividade (apenas para os aductos *endo*) obtidos pela análise de GC da mistura de aductos. De facto, a análise do espectro de ^{1}H-RMN, dos respectivos ésteres do ácido (*R*)-α-fenil-α-metóxiacético (sintetizado com rendimentos na ordem dos 80 %), no qual o sinal correspondente ao protão 5'-H dos aductos *endo* se encontra claramente desdobrado, permite determinar o excesso enantiomérico do álcool de partida relativamente aos aductos *endo*. No entanto, esta confirmação não foi efectuada por falta de tempo.

A reacção de acetilação apenas permitiu a determinação da proporção *endo/exo*; na resolução cinética enzimática a enzima Lipase Novozym 435 mostrou não ser selectiva, pelo que não se conseguiu o isolamento de nenhum dos diastereoisómeros.

Na reacção de síntese dos ésteres do cloreto de (*1S*)-(+)-10-canforsulfonilo os compostos pretendidos foram obtidos com rendimentos elevados, na ordem dos 90%, não sendo, no entanto, possível a separação dos diferentes diastereoisómeros nem a determinação do *e.d.*

Resumindo, apesar de se conseguir calcular a proporção *endo/exo* (em todas as reacções de derivatização) assim como o *e.d.* dos aductos *endo* [reacção de síntese dos ésteres do ácido (*R*)-α-fenil-α-metoxiacético], as reacções referidas não permitiram a determinação da configuração absoluta nem a separação dos diferentes diastereoisómeros.

PARTE EXPERIMENTAL

1 – ASPECTOS GERAIS

Os solventes utilizados nas reacções foram purificados segundo os procedimentos descritos em "*Vogel's textbook of pratical organic chemistry 5th ed.*" e secos por destilação sobre um agente secante, em atmosfera inerte de árgon antes de serem usados. Os agentes secantes empregues foram sódio ou potássio com benzofenona para THF, éter etílico, benzeno, tolueno e hidrocarbonetos; pentóxido de fósforo para clorofórmio, diclorometano e acetonitrilo; carbonato de potássio para acetona e acetato de etilo; hidróxido de potássio para trietilamina e piridina; magnésio/iodo para álcoois metílicos, etílico e isopropílico.

O ciclopentadieno utilizado nas reacções de Diels-Alder foi previamente bidestilado sob decalina aquecida e aquando da recolha do destilado adicionou-se hidroquinona.

Para acompanhar a evolução das reacções e confirmar a pureza dos compostos sintetizados recorreu-se à técnica de cromatografia em camada fina (TLC), utilizando-se placas de alumínio recobertas com gel de sílica Merck tipo 60 F_{254} e sensíveis à luz ultravioleta (U. V.) no comprimento de onda de 254 nm. Os cromatogramas foram revelados por irradiação com luz ultravioleta λ= 254 nm (lâmpada U. V.: VOO 7752 da Vilben Lourmat), vapores de iodo e/ou ácido fosfomolibdíco a quente.

Os compostos obtidos foram purificados usando a técnica de cromatografia líquida de adsorção em coluna de vidro. A fase estacionária utilizada foi gel de sílica chromagel 60 A da SDS (granulometria 35-70 μm, pH= 7, superfície mássica 550 m^2/g), que foi previamente suspensa no eluente a usar. A eluição e recolha de fracções de eluato foram realizadas manualmente.

Os eluentes utilizados, quer em placa quer em coluna, foram (hexano, Hex/Et_2O, Hex/AcOEt, CH_2Cl_2/MeOH, MeOH) em diferentes proporções volumétricas que serão indicadas caso a caso.

Os solventes foram eliminados sob pressão reduzida numa evaporador rotativo modelo Büchi Heating Bath B-490.

No sistema de sublimação, na destilação no forno de bolas e no sistema de destilação convencional, a pressão reduzida (entre 1 e 10^{-3} mmHg), utilizou-se uma bomba de alto vácuo modelo Edwards.

A determinação do *e.e.* dos aductos foi realizada pela técnica do GC num cromatógrafo Varian CP 3380, com um detector de ionização de chama (FID), equipado com uma coluna capilar Varian Chrompack capillary CP-Chirasil-Dex CB (25m X 0,25 mm d.i. X 0,25 μm). O gás de arraste utilizado foi o hélio e as condições cromatográficas (rampa) foram: 60 °C (durante 3 min.), 5 °C / min., 170 °C (durante 2

min.), 20 °C / min. e 200 °C (durante 10 min.); temperatura do injector, 200 °C e a temperatura do detector 300 °C.

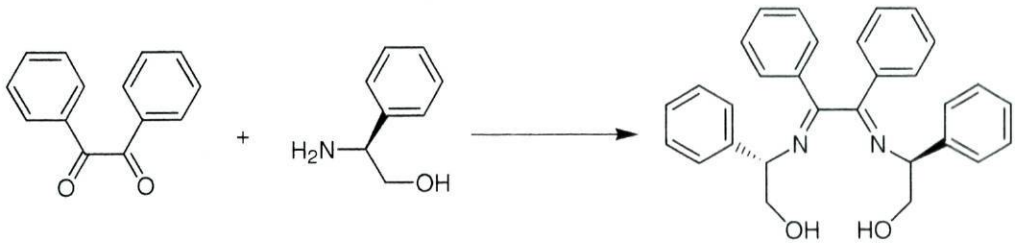
As actividades ópticas foram medidas com um polarímetro Perkin-Elmer 241, do Departamento de Química Orgânica da Universidade de Santiago de Compostela, expressando-se a rotação específica em $°.dm^{-1}.g^{-1}.mL$.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de protão (^{1}H-RMN-300 MHz) foram registados num aparelho Brucker AMX-300, da Universidade de Santiago de Compostela (R.I.A.I.D.T., serviço de RMN), à temperatura ambiente em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO), segundo os casos, e usando o sinal do tetrametilsilano (TMS) como referência.

Os dados referentes aos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Protão (^{1}H-RMN) encontram-se especificados do seguinte modo: desvio químico (em ppm), multiplicidade do sinal (s-singleto, d-dupleto, t-tripleto, q-quarteto, dd-duplo dupleto, m-multipleto, bs-broad singleto), área relativa do sinal (nH ou nº de protões), constante de acoplamento (*J*, em Hz) e localização do protão na molécula.

No traçado dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de protão com um reagente de lantanídeo quiral foi usado o (+)-tris-[3-(trifluorometil-hidroximetileno)cânforato] de európio (III) ou (+)-tris-[3-(heptafluoropropil-hidroximetileno)cânforato] de európio (III) em concentrações relativas, C, entre 0,1 e 0,5, sendo C= nº de moles de lantanídeo / nº de moles do substrato.

2 – SÍNTESE DE *N,N'-BIS*-[(*1S*)-(1-FENIL-2-HIDROXIETIL)]-BIBENZILDIIMINA, (7)



	2	3	7
MM ($g.mol^{-1}$)	210,23	137,18	448,56

A tentativa de síntese desta diimina foi sempre feita usando os mesmos reagentes de partida, (*S*)-2-amino-2-feniletanol (**3**) e bibenzoílo (**2**). Uma vez que foram realizados diversos ensaios (introduzindo algumas alterações ao procedimento inicial) e para cada um deles tentadas várias purificações do produto, não sendo fácil o resumo de todos esses ensaios numa só tabela optou-se por descrever o procedimento para cada um deles.

Em cada um dos ensaios foi realizada uma análise de espectroscopia de ^{1}H-RMN da mistura reaccional obtendo-se, em todos eles, um espectro idêntico e que indicava a presença de material de partida (bibenzoílo e aminoálcool) e produtos da condensação.

1° Ensaio

Num schlenk, contendo uma solução de bibenzoílo (**2**) (2,80 g; 13,3 mmol) em THF (30 mL) e filtros moleculares, S3Å (1,35 g) anidros, adicionou-se uma solução de aminoálcool (**3**) (3,00 g; 21,6 mmol) em THF (20 mL). Acrescentou-se uma quantidade catalítica de $ZnCl_2$ e deixou-se refluxar (T ≈ 50 °C) com agitação magnética. Ao fim de 24h retirou-se o aquecimento e deixou-se em agitação magnética, à T_{amb}, durante 6 dias. Filtrou-se a mistura reaccional por CELITE, evaporou-se o solvente a pressão reduzida e procedeu-se a uma recristalização em Hex/Et_2O. Filtrou-se para uma placa filtrante e lavou-se o sólido com pentano (3 x 20 mL). Secou-se o precipitado na linha de vácuo obtendo-se um sólido amarelo pálido (3,24 g). No entanto, verificou-se que o sólido obtido correspondia a mistura de dois compostos (confirmado por TLC) pois exibia cristais brancos e outros amarelos, pelo que se tentaram diversas purificações (tabela 6).

Tabela 6: Tentativas de purificação para o 1° ensaio de síntese do *N,N'-bis*-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina, (7).

Tentativa de purificação	Descrição do método de purificação
Recristalização	Dissolveram-se 0,1 g do sólido (tubo de ensaio), aquecendo ligeiramente, numa quantidade mínima de etanol absoluto e colocou-se no frigorífico durante 24h. Após diversas tentativas para criar núcleos de cristalização (seeding e scratching) voltou-se a colocar no frio mas não foi recolhido qualquer precipitado.
Recristalização	Num tubo de ensaio colocaram-se 20 mg do sólido e adicionou-se MeOH absoluto em quantidade mínima para dissolver. Aqueceu-se ligeiramente e colocou-se no frio mas não se observou a formação de quaisquer cristais.
Recristalização	Num balão, dissolveram-se 0,25 g de sólido em 15 mL de Et_2O e deixou-se em refluxo durante 1h (T= 50 °C). Após refluxo, arrefeceu-se a 0 °C verificando-se que a mistura estava turva. Filtrou-se sob vácuo e lavou-se com Et_2O frio. Obteve-se um sólido muito pastoso com aspecto de caramelo. Por espectroscopia de ^{1}H-RMN verificou-se não se tratar do composto pretendido.
Cromatografia em coluna	Procedeu-se à purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 4:1) de 0,60 g de sólido. Não se conseguiram separar os diferentes conjuntos de manchas, o que inicialmente (por TLC) parecia possível.
Cromatografia em coluna	Procedeu-se à purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 9:1) de 0,52 g de sólido. Verificou-se o aparecimento de um desdobramento de manchas não sendo possível uma separação das mesmas.
Recristalização	Num balão de fundo redondo dissolveram-se 1,82 g de sólido na mínima quantidade de heptano, aquecendo-se na lamparina com auxílio de um condensador de ar. Deixou-se arrefecer e verificou-se a formação dum precipitado. Filtrou-se e lavou-se com pentano obtendo-se 1,40 g dum sólido "bege". Verificou-se, por espectroscopia de ^{1}H-RMN, tratar-se duma mistura de produto e aminoálcool de partida.

2° Ensaio

Num schlenk, contendo uma solução de bibenzoílo (**2**) (0,74 g; 3,52 mmol) em MeOH (30 mL) e filtros moleculares anidros, S3Å (4,60 g), adicionou-se uma solução de aminoálcool (**3**) (1,35 g; 9,64 mmol) em MeOH (15 mL). Acrescentou-se uma quantidade catalítica de $ZnCl_2$ e deixou-se refluxar (T ≈ 60 °C) com agitação magnética. Ao fim de 3 dias retirou-se o aquecimento e deixou-se em agitação

magnética, à T_{amb}, durante 4 dias. Filtrou-se a mistura reaccional por CELITE e evaporou-se o solvente obtendo-se 2,12 g dum óleo amarelo torrado. Constatou-se, por TLC, que a reacção não foi completa pelo que se procederam a tentativas de purificação (tabela 7) do produto.

Tabela 7: Tentativas de purificação para o 2° ensaio de síntese do *N,N'-bis*-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina, (7).

Tentativa de purificação	Descrição do método de purificação
Cromatografia em coluna	Procedeu-se à purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/Et_2O - 3:1) de 2,12 g de óleo. Tentou-se separar um conjunto de manchas verificando, após análise de RMN, tratar-se duma mistura complexa. Recuperou-se a mistura reaccional da coluna usando MeOH como eluente.
Recristalização	Transferiu-se o óleo (1,50 g) para um balão de fundo redondo e adicionou-se MeOH em quantidade mínima para dissolver. Deixou-se em refluxo durante 24h, tempo após o qual se deixou arrefecer à T_{amb}. Filtrou-se a solução e recolheu-se um sólido amarelo pálido (1,06 g) observando, por TLC, tratar-se duma mistura idêntica à mistura reaccional.
Recristalização	Para um balão de fundo redondo pesaram-se 0,50 g do óleo, dissolveu-se em 50 mL de CH_3CN e deixou-se em refluxo durante 30 min. Ao parar o aquecimento decantou-se, de imediato, para um matrás esmerilado pois formou-se um óleo muito pastoso que se agarrava às paredes. Deixaram-se arrefecer as águas-mãe, filtraram-se e recolheu-se um sólido amarelo pálido (0,30 g) correspondendo, verificado por TLC, a uma mistura idêntica à mistura reaccional.

3° Ensaio

A uma solução de bibenzoílo (0,72 g; 3,42 mmol) em CH_2Cl_2 (100 mL) adicionou-se uma solução de aminoálcool (1,00 g; 7,14 mmol) no mesmo solvente (10 mL), $MgSO_4$ anidro (0,50 g) e deixou-se em agitação magnética, à T= 0 °C, durante 2h. Decorrido esse tempo, a reacção ficou em refluxo durante 24h. Retirou-se o aquecimento, arrefeceu até atingir a T_{amb}, filtrou-se por CELITE e eliminou-se o solvente no evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo torrado e tentou-se uma recristalização em EtOH absoluto (45 mL) deixando-se em refluxo durante 1h. Retirou-se o aquecimento e arrefeceu-se à T_{amb} mas não se verificou a formação de qualquer precipitado.

4° Ensaio

A uma solução de bibenzoílo (0,72 g; 3,42 mmol) em CH_2Cl_2 (100 mL) adicionou-se uma solução de aminoálcool (1,00 g; 7,14 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL), uma quantidade catalítica de $Ce_2(SO_4)_3$, 0,50 mL de HCOOH 98% e deixou-se em agitação magnética, à T≈ 75°C, durante 24h. Decorrido esse tempo, retirou-se o aquecimento e deixou-se em agitação, à T_{amb}, por mais 12 dias. Como, por TLC não se verificava qualquer alteração parou-se a reacção, filtrou-se por CELITE e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Tentou-se recristalizar o produto obtido (óleo amarelo torrado) primeiro com CH_3CN e, posteriormente, com MeOH não havendo precipitação em nenhum dos casos.

5° Ensaio

A uma solução de bibenzoílo (0,38 g; 1,80 mmol) em THF (60 mL) na presença de filtros moleculares anidros (S3Å; 4,50 g), adicionou-se o aminoálcool (1,00 g; 7,14 mmol), uma quantidade catalítica de $ZnCl_2$ e deixou-se em agitação magnética a refluxar durante 6 dias. Ao fim desse tempo, parou-se o aquecimento, filtrou-se a mistura reaccional por CELITE e evaporou-se o solvente. Tentou-se uma primeira recristalização em pentano e, posteriormente em hexano mas sem conseguir a precipitação do composto.

Transferiu-se o óleo para um sublimador (0,02 - 0,03 mmHg; T= 60 °C) e recuperou-se, por sublimação, o aminoálcool (0,70 g) que não reagiu. Assim, após eliminar um dos reagentes tentou-se uma nova recristalização em THF/Hex mas, novamente, sem sucesso.

6° Ensaio

Para um balão de duas tubuladuras, provido de condensador e ampola de adição, transferiram-se os filtros moleculares anidros (S3Å; 4,50 g), juntou-se o aminoálcool (1,00 g; 7,14 mmol), dissolveu-se em THF (60 mL) e aqueceu-se em refluxo com agitação magnética. Na ampola de adição dissolveu-se o bibenzoílo (0,37 g; 1,76 mmol) em THF (20 mL) e adicionou-se, gota-a-gota, ao conteúdo do balão deixando-se reagir durante 5 dias. Decorrido esse tempo, parou-se o aquecimento, deixou-se arrefecer (T_{amb}), filtrou-se por CELITE e evaporou-se o solvente no evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo torrado (1,71 g) que se transferiu para o sublimador (0,02 - 0,03 mmHg; T= 60 °C) recuperando-se o aminoálcool (0,28 g) por reagir. Com o "resíduo" tentou-se recristalizar o produto em pentano, metanol e hexano mas sem qualquer êxito. Tentou-se, ainda, uma purificação por destilação no forno de bolas (0,02 - 0,03 mmHg) no qual se colocou a mistura sendo recolhido um

óleo incolor aos 115-120 °C verificando-se, após análise de RMN, tratar-se duma mistura complexa.

7° Ensaio

A uma solução de bibenzoílo (0,31 g; 1,47 mmol) em MeOH (50 mL) na presença de filtros moleculares anidros (S3Å; 5,00 g) adicionou-se uma solução de aminoálcool (0,50 g; 3,57 mmol) no mesmo solvente (10 mL) e deixou-se em agitação magnética a refluxar (T≈ 60 °C) durante 30h. Decorrido esse tempo, parou-se o aquecimento, deixou-se arrefecer (T_{amb}), filtrou-se por CELITE e evaporou-se parte do solvente de modo a deixar a quantidade mínima para que o produto permanecesse dissolvido. Colocou-se o balão, devidamente fechado, no frigorífico e esperou-se que houvesse formação de cristais o que não aconteceu.

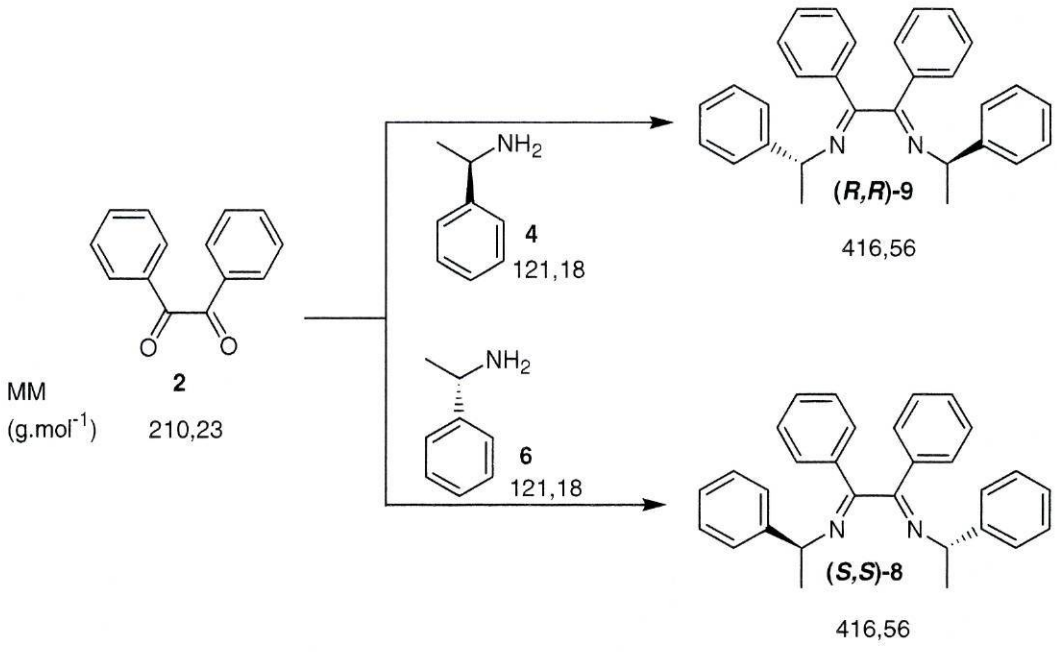
8° Ensaio

A uma solução de bibenzoílo (0,36 g; 1,71 mmol) em benzeno (25 mL), adicionou-se uma solução de aminoálcool (0,50 g; 3,57 mmol) em benzeno (10 mL), uma quantidade catalítica de $ZnCl_2$ e deixou-se a mistura a refluxar num sistema de Dean-Stark, com eliminação azeotrópica de água, durante 24h. Finda a reacção, eliminou-se o solvente no evaporador rotativo obtendo-se um óleo amarelo torrado (0,98 g). No sublimador (0,02 - 0,03 mmHg; T= 60 °C) recuperou-se o aminoálcool (0,10 g) por reagir e tentou-se uma recristalização do "resíduo" primeiro em THF/Hex e, posteriormente, em MeOH não conseguindo formação de cristais em qualquer das tentativas.

O espectro de ^{1}H-RMN do composto impuro apresenta sinais característicos que indicam a presença da diimina (7), sendo os sinais os seguintes:

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 4,60 (dd; 2H; J= 4,6 e 7,5 Hz; 2 x C<u>H</u>); 3,93 (dd; 2H; J= 7,5 e 11,2; 2 x <u>H</u>CHOH); 3,81 (dd; 2H; J= 4,6 e 11,2 Hz; 2 x <u>H</u>CHOH).

3 – SÍNTESE DA *N,N'-BIS*-[(*1S*)-FENILETIL]-BIBENZILDIIMINA, (8) E DA *N,N'-BIS*-[(*1R*)-FENILETIL]-BIBENZILDIIMINA, (9)



A uma solução de bibenzoílo (1,70 g; 8,09 mmol) em THF (50 mL) na presença de filtros moleculares anidros (S3Å; 6,00 g) adicionou-se *1S*-feniletilamina (3,00 g; 24,5 mmol), uma quantidade catalítica de $ZnCl_2$ e deixou-se em agitação magnética, a refluxar, durante 3 dias. Finda a reacção parou-se o aquecimento, deixou-se arrefecer (T_{amb}), filtrou-se a mistura reaccional por CELITE e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo amarelo torrado (4,85 g) verificando-se, por TLC, corresponder a uma mistura de reagentes e produto. Por destilação no forno de bolas (0,03 mmHg; T= 80 °C) recuperou-se a amina (0,50 g) que não reagiu e procedeu-se a uma recristalização em THF/Hex do "resíduo". Verificou-se a formação dum precipitado, filtrou-se e secou-se sob vácuo obtendo-se um sólido amarelo pálido (2,05 g; η= 61%) que confirmou ser, por análise de ^{1}H-RMN, a diimina pretendida (**8**).

***N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina, (8)**

p.f: 102-103^{0}C.

$[\alpha]_D^{25}$ +59.9° (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 7.92-7.19 (m, 20H, Ph); 4.65 (q; 2H; J= 6,4 Hz; 2 x C<u>H</u>); 1.50 (d, 6H, J= 6,4 Hz; 2 x C<u>H</u>$_3$)

***N,N'-bis*-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina, (9)**

p.f: 102-103^{0}C.

$[\alpha]_D^{25}$ -60.1° (*c* 1, $CHCl_3$)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 7.92-7.19 (m, 20H, Ph); 4.65 (q; 2H; J= 6,4 Hz; 2 x C<u>H</u>); 1.50 (d, 6H, J= 6,4 Hz; 2 x C<u>H</u>$_3$)

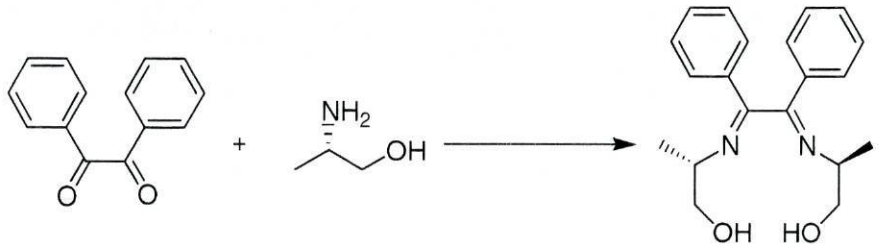
Foram realizados mais ensaios, cujos resultados se encontram na tabela que segue:

<u>Tabela 8</u>: Resultados dos ensaios realizados para a síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina, (8) e de *N,N'-bis*-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina, (9), respectivamente.

Reacção com (*1S*)-feniletilamina				
Ensaio	**Reagentes**	**$m_{amina\ recup.}$ (g)**	**$m_{diimina}$[a] (g)**	**η (%)**
1	Bibenzoílo: 0,81 g; 3,85 mmol Amina: 1,00 g; 8,09 mmol S3Å: 4,50 g $ZnCl_2$: Quantidade catalítica	0,30	0,79	49
2		0,50	0,63	39
Reacção com (*1R*)-feniletilamina				
1	Bibenzoílo: 0,81 g; 3,85 mmol Amina: 1,00 g; 8,09 mmol S3Å: 4,50 g $ZnCl_2$: Quantidade catalítica	0,25	0,70	44
2	Bibenzoílo: 2,12 g; 10,1 mmol Amina: 5,00 g; 40,4 mmol S3Å: 6,00 g $ZnCl_2$: Quantidade catalítica	3,19	1,76	42
3	Bibenzoílo: 1,62 g; 7,70 mmol Amina: 2,00 g; 16,18 mmol S3Å: 9,00 g $ZnCl_2$: Quantidade catalítica	0,51	1,25	39

[a] Sólido obtido após recristalização.

4 – SÍNTESE DE *N,N'-BIS*-[(*1S*)-(2-HIDROXI-1-METILETIL)]-BIBENZILDIIMINA, (10)



MM	**2**	**5**	**10**
($g.mol^{-1}$)	210,23	75,11	324,42

A uma solução de bibenzoílo (2,72 g; 12,9 mmol) em THF (50 mL) na presença de filtros moleculares anidros (S3Å; 14,5 g) adicionou-se o aminoálcool (**5**) (1,93 g; 25,7 mmol), uma quantidade catalítica de $ZnCl_2$ e deixou-se em agitação magnética, a refluxar, durante 2 dias. Após esse período de tempo, retirou-se o aquecimento e manteve-se a reacção em agitação durante mais 6 dias. Finda a reacção, filtrou-se por CELITE e evaporou-se o solvente no evaporador rotativo obtendo-se um óleo amarelo torrado (5,80 g) que se verificou (TLC) corresponder a uma mistura de reagentes e produto. Realizaram-se diversas tentativas de recristalização testando vários solventes como o MeOH, propanol, CH_3CN, Et_2O e THF, não se verificando, em nenhum dos casos, a formação de qualquer precipitado.

Recuperou-se, por destilação no forno de bolas (0,03 mmHg; T= 70 °C), um líquido incolor (0,73 g) que foi identificado, por espectroscopia de ^{1}H-RMN, como sendo o aminoálcool de partida que ficou por reagir. Procedeu-se à recristalização, do "resíduo" da destilação, em THF/Hex e após arrefecimento, colocou-se o balão no frigorífico e decorrido algum tempo verificou-se a formação dum precipitado. Filtrou-se sob vácuo e secou-se obtendo-se um sólido amarelo pálido (2,92 g; η= 70%). Por análise de ^{1}H-RMN, o sólido obtido revelou ser a diimina pretendida (**10**).

***N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina, (10)**

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 7,13-8,06 (m; 10H; ArH); 3,22-4,33 [(4 x dd) + (2 x m) parcialmente sobrepostos; 4H + 2H; (2 x CH_2OH) + (2 x CHN)]; 2,51 (bs; 2H, 2 x OH); 0,76-1,55 [d (vários); 6H; 2 x CH_3]

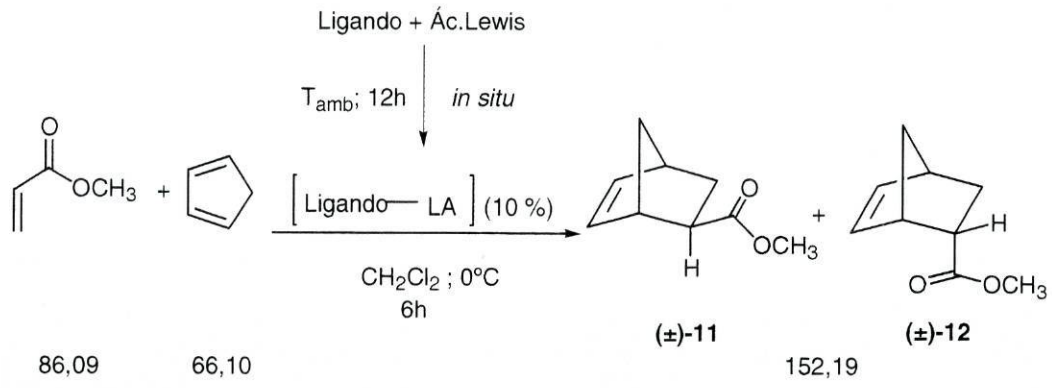
Foram realizados mais dois ensaios, cujas condições experimentais e resultados se encontram na tabela que segue.

Tabela 9: Condições experimentais e resultados dos ensaios realizados para a síntese de *N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina, (10).

Ensaio	Reagentes	Tempo (dias)	$m_{aminoálcool}$ recuperado (g)	$m_{diimina}$ [a] (g)	η (%)
2	Benzilo: 0,90 g; 4,33 mmol Aminoálcool: 1,00 g; 13,0 mmol Filtros moleculares: 4,50 g $ZnCl_2$: Quantidade catalítica Sv: MeOH (90 mL)	3	0,50	0,96	69
3		5	0,30	0,23	16

[a] Sólido obtido após recristalização.

5 – SÍNTESE DO (±)-*EXO*/*ENDO*-BICICLO[2.2.1]HEPT-5-ENO-2-CARBOXILATO DE METILO, (±)-11 E (±)-12



MM ($g.mol^{-1}$)	86,09	66,10	**(±)-11** 152,19	**(±)-12**

Esta síntese pode ser dividida em duas partes: inicialmente procede-se à preparação, *in situ*, do catalisador e seguidamente realiza-se a reacção de cicloadição (Diels-Alder) propriamente dita. Para uma mais fácil leitura dos dados optou-se por descrever o procedimento geral e resumir os diferentes ensaios numa tabela, juntamente com os ensaios da reacção seguinte.

Formação *in situ* do catalisador

Num balão de fundo redondo dissolveu-se o ligando quiral (0,394 mmol)) em CH_2Cl_2 (20 mL) e à solução adicionou-se o ácido de Lewis (0,394 mmol). Deixou-se a mistura em agitação e sob atmosfera de árgon, à T_{amb}, durante 12h.

Reacção de Diels-Alder

Arrefeceu-se, a 0 °C, a mistura contendo o catalisador quiral, juntou-se o acrilato de metilo (360 µL; 3,94 mmol) e deixou-se em agitação e sob atmosfera de árgon durante 30min. Decorrido esse tempo, adicionou-se ciclopentadieno (1,00 mL; 12,0 mmol) e deixou-se em agitação a 0 °C durante 6h. Parou-se a reacção com a adição, em banho de gelo, de 50 mL duma solução saturada de $NaHCO_3$ e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Lavaram-se as fases orgânicas, sucessivamente, com 50 mL duma solução saturada de $NaHCO_3$ e 50 mL de $NaCl_{sat}$. De seguida, secaram-se com Na_2SO_4 anidro, filtraram-se e evaporou-se o solvente no evaporador rotativo. Obteve-se, regra geral, um óleo amarelo torrado que, por análise de ^{1}H-RMN, confirmou ser uma mistura dos aductos (±)-**11** e (±)-**12**.

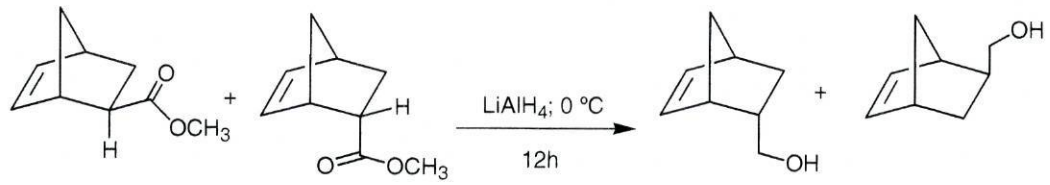
Em alguns casos a mistura de aductos foi imediatamente reduzida (ver reacção seguinte), noutros casos procedeu-se à sua análise por GC, tendo-se por isso

preparado uma solução 0,025 mM em CH_2Cl_2, após ter purificado a mistura reaccional por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 12:1).

(±)-*exo/endo*-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, (±)-11 e (±)-12

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 7,16-7,91 [m; 20H; ArH (contaminação diimina)]; 5,88-6,21 [4 x dd (parcialmente sobrepostos); 2H; 5-H + 6-H]; 4,62 [q; 2H; CHN (contaminação diimina 8)]; 3,69 (s; 3H; OCH_3-*exo*); 3,62 (s; 3H; OCH_3-*endo*); 2,81-3,23 [s + s + m (parcialmente sobrepostos); 3H; 1-H + 4-H + 2-H]; 1,90 (m; 1H; 7_{syn}-H); 1,31-1,60 [m + d (sobrepostos); 2H + 6H; 3-H + 2 x CH_3 (contaminação diimina 8)]; 0,84 (m; 1H; 7_{anti}-H)

6 – SÍNTESE DO (±)-*ENDO/EXO*-BICICLO[2.2.1]HEPT-5-ENO-2-ILMETANOL, (±)-13 E (±)-14



(±)-11 (±)-12 (±)-13 (±)-14

MM ($g.mol^{-1}$)	152,19	124,18

Num balão de fundo redondo preparou-se uma suspensão de $LiAlH_4$ (6eq.) em THF anidro (50 mL) e arrefeceu-se a 0 °C. Através duma ampola de adição adicionou-se, gota-a-gota, uma mistura dos aductos, (±)-**11** e (±)-**12**, em THF anidro (20 mL). Deixou-se a mistura reaccional em agitação magnética e sob atmosfera de árgon durante 12h, à T_{amb}. Finda a reacção juntou-se, gota-a-gota e a T= 0 °C, MeOH (20 mL) e H_2O (30 mL) e procedeu-se a uma extracção com AcOEt (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram lavadas, sucessivamente, com 50 mL de H_2O e 50 mL de $NaCl_{sat}$. De seguida, secaram-se com Na_2SO_4 anidro, filtraram-se e eliminou-se o solvente no evaporador rotativo. Purificou-se a mistura reaccional por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 3:1) obtendo-se um óleo incolor que, por análise de ^{1}H-RMN, confirmou ser uma mistura dos álcoois pretendidos, (±)-**13** e (±)-**14**.

(±)-*endo/exo*-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ilmetanol, (±)-13 e (±)-14

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 6,15 (dd; 1H; J= 3,0 e 5,7; 6_{endo}-H); 6,09 [2 x dd (sobrepostos); 2H; 6_{exo}-H + 5_{exo}-H]; 5,96 (dd; 1H; J= 2,9 e 5,7; 5_{endo}-H); 3,70 (dd; 1H; J= 6,5 e 10,5; HbCHOH-*exo*); 3,54 (dd; 1H; J= 8,8 e 10,5; HaCHOH-*exo*); 3,40 (dd; 1H; J= 6,5 e 10,5; HbCHOH-*endo*); 3,26 (dd; 1H; J= 8,8 e 10,5; HaCHOH-*endo*); 2,93 (s; 1H; 1_{endo}-H); 2,81 [2 x s (sobrepostos); 2H; 1_{exo}-H + 4_{endo}-H]; 2,75 (s; 1H; 4_{exo}-H); 2,30 (m; 1H; 2-H); 1,82 (M; 1H; 7_{syn}-H); 1,23-1,51 (m; 3H; 3-H + OH); 0,53 (m; 1H; 7_{anti}-H)

De seguida, apresenta-se um resumo de todos os ensaios efectuados para estas duas reacções, fazendo uma tabela individual para cada ligando. Os *e.e.* referente aos diversos ensaios foram obtidos por análise GC (coluna quiral; t_r-*exo*= 16,79; 16,88 e t_r-*endo*= 17,77; 17,95) de uma solução da mistura de aductos 0,025 mM em CH_2Cl_2.

Tabela 10: Resultados obtidos, com o ligando quiral *N,N'-bis*-[(*1R*)-feniletil]-bibenzildiimina (9), nas reacções de Diels-Alder.

Ensaio	Ácido de Lewis	T (°C)	m_{ROH} (mg)	m_{aducto} (mg)	η (%)	*endo/exo*	*e.e.* (%) (*endo*)
1	$AlMe_3$	- 78	60,0	---	12	75/25	Não det.
2	$AlMe_3$	- 40	140	---	28	82/18	Não det.
3	$SnCl_4$	0	450	---	92	94/6	Não det.
4	$Mg(ClO_4)_2$	0	300	---	61	92/8	Não det.

Tabela 11: Resultados obtidos, com o ligando quiral *N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina (8), nas reacções de Diels-Alder (T= 0 °C).

Ensaio	Ácido de Lewis	m_{ROH} (mg)	m_{aducto} (mg)	η (%)	*endo/exo*	*e.e.* (%) (*endo*)
5	$AlMe_3$	---	310	52	82/18	<1
6	$SnCl_4$	---	550	92	96/4	<1
7	$Mg(ClO_4)_2$	---	365	61	90/10	1,7
8	$TiCl_4$	380	---	77	82/18	---
9	$TiCl_4$	---	450	75	85/15	1,8
10	$BF_3.Et_2O$	200	---	41	90/10	---
11	$BF_3.Et_2O$	---	270	45	92/8	1,0
12	$Cu(OTf)_2$	260	---	53	79/21	---
13	$Cu(OTf)_2$	---	340	57	80/20	1,2

Tabela 12: Resultados obtidos, com o ligando quiral *N,N'-bis*-[(*1S*)-(2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina (10), nas reacções de Diels-Alder (T= 0 °C).

Ensaio	Ácido de Lewis	m_{ROH} (mg)	m_{aducto} (mg)	η (%)	*endo/exo*	*e.e.* (%) (*endo*)
14	$AlMe_3$	340	---	69	86/14	---
15	$AlMe_3$	---	440	73	85/15	1,2
16	$SnCl_4$	200	---	40	94/6	---
17	$SnCl_4$	---	550	92	93/7	2,0
18	$Mg(ClO_4)_2$	310	---	63	85/15	---
19	$Mg(ClO_4)_2$	---	470	78	87/13	13
20[a]	$Mg(ClO_4)_2$	---	260	43	83/17	1,5
21	$TiCl_4$	340	---	69	92/8	---
22	$TiCl_4$	---	490	82	95/5	1,2
23	$BF_3.Et_2O$	140	---	29	95/5	---
24	$BF_3.Et_2O$	---	350	58	97/3	1,6
25	$Cu(OTf)_2$	120	---	24	86/14	---
26	$Cu(OTf)_2$	---	150	25	83/17	1,0

[a] Este ensaio da reacção de cicloadição (Diels-Alder) foi realizado a T= -78 °C.

Tabela 13: Resultados obtidos, com o ligando quiral (-)-8-fenilmentol (1), nas reacções de Diels-Alder (T= 0 °C).

Ensaio	Ácido de Lewis	m_{aducto} (mg)	η (%)	*endo/exo*	*e.e.* (%) (*endo*)
27	$AlMe_3$	470	78	83/17	1,2
28	$SnCl_4$	400	67	93/7	<1
29	$Mg(ClO_4)_2$	510	85	91/9	16
30[a]	$Mg(ClO_4)_2$	340	57	87/13	5,0
31	$TiCl_4$	535	89	95/5	8,2
32	$BF_3.Et_2O$	480	80	96/4	<1
33	$Cu(OTf)_2$	400	67	93/7	1,6

[a] Este ensaio da reacção de cicloadição (Diels-Alder) foi realizado a T= -78 °C.

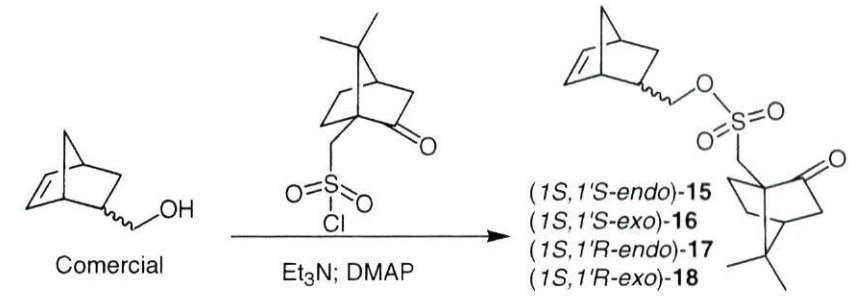
As reacções de controlo foram realizadas nas mesmas condições das Diels-Alder já referidas, tendo-se usado em vez do ligando quiral somente o ácido de Lewis como catalisador; os resultados obtidos estão resumidos na tabela que segue.

Tabela 14: Resultados obtidos nas reacções de Diels-Alder quando catalizadas apenas pelo ácido de Lewis (T= 0 °C).

Ensaio	Ácido de Lewis	m_{ROH} (mg)	η (%)	*endo/exo*	*e.e.* (%)[a] (*endo*)
34	$AlMe_3$	340	70	93/7	<1
35	$SnCl_4$	360	73	94/6	<1
36	$Mg(ClO_4)_2$	370	76	90/10	<1
37	$TiCl_4$	390	80	94/6	<1
38	$BF_3.Et_2O$	30,0	7,0	97/3	<1
39	$Cu(OTf)_2$	100	21	89/11	<1

[a] O *e.e.* referente aos diversos ensaios das reacções controlo foram obtidos por análise GC do aducto. Para isso preparou-se uma solução 0,025 mM em CH_2Cl_2 retirando uma amostra antes de reduzir a mistura dos aductos.

7 – SÍNTESE DO (*1S*)-10-CANFORSULFONATO DE (*1'S/1'R*)-*ENDO/EXO*-[BICICLO[2.2.1]HEPT-5-ENO-2-IL]METILO, (*1S,1'S-ENDO*)-15, (*1S,1'S-EXO*)-16, (*1S,1'R-ENDO*)-17 E (*1S,1'R-EXO*)-18



Comercial

MM ($g.mol^{-1}$) 124,18

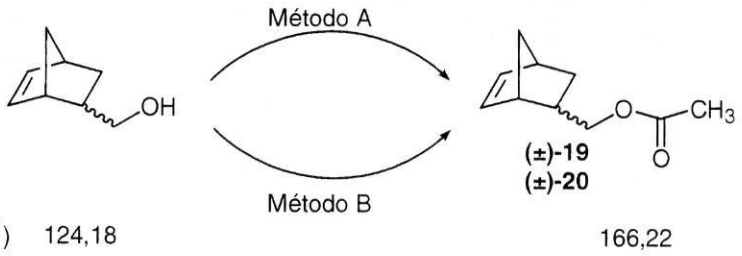
338,46

A uma solução de álcool (100 mg; 810 µmol) em CH_2Cl_2 anidro (30mL) adicionou-se, a 0 °C, uma quantidade catalítica de DMAP (0,1 % mol), Et_3N (220 µL; 1,60 mmol) e o cloreto de ácido (400 mg; 1,60 mmol) dissolvido em CH_2Cl_2 (15 mL). Após adição, a mistura permaneceu em agitação magnética e sob atmosfera de árgon, a refluxar, durante 24h. Decorrido esse tempo, parou-se a reacção com a adição, em banho de gelo, de 50 mL de H_2O e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Lavaram-se as fases orgânicas, sucessivamente, com $NaHCO_3$ (5 x 50 mL), $NaCl_{sat}$ (50 mL), secaram-se com Na_2SO_4 anidro e filtraram-se. Após evaporar o solvente (evaporador rotativo) procedeu-se a uma purificação do óleo obtido (360 mg) por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 3:1) obtendo-se, nas primeiras fracções, um óleo salmão escuro (260 mg; η= 96%) que se verificou, por análise de ^{1}H-RMN, corresponder ao produto pretendido, como uma mistura de diastereoisómeros, (**15**), (**16**), (**17**) e (**18**).

(*1S*)-10-canforsulfonato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (15), (16), (17), e (18)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 5,95-6,25 (m; 2H;5'-H e 6'-H); 3,51-4,40 (m; 4H, CH_2O e CH_2S); 2,76-3,07 (m; 3H; 1'H + 4'-H + 3-H_{endo}); 2,40-2,60 (m; 2H; 4-H + 3-H_{exo}); 2,00-2,18 (m; 2H; 6-H); 1,80-1,95 (m; 1H; 2'-H); 1,60-1,75 (m; 1H; 7'-H_{syn}); 1,39-1,45 (m; 2H; 5-H); 1,22-1,35 (m; 2H; 3'-H); 1,13 (s; 3H; CH_{3syn}); 0,89 (s; 3H; CH_{3anti}); 0,58 (m; 1H; 7'-H_{anti})

8 – Síntese do (±)-acetato de *endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (±)-19 e (±)-20



MM (g.mol^{-1}) 124,18 166,22

Método A

A uma solução de álcool (100 mg; 810 µmol) em CH_2Cl_2 anidro (20 mL) adicionou-se, a 0 °C, uma quantidade catalítica de DMAP, Et_3N (220 µL; 1,60 mmol) e anidrido acético (150 µL; 1,60 mmol). Após adição deixou-se a mistura em agitação magnética e sob atmosfera de árgon durante 12h. Decorrido esse tempo, parou-se a reacção com a adição, em banho de gelo, de 50 mL de H_2O e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram lavadas, sucessivamente, com $NaHCO_3$ (3 x 50 mL), $NaCl_{sat}$ (50 mL), secaram-se com Na_2SO_4 anidro e filtraram-se. Evaporou-se o solvente (evaporador rotativo) e obteve-se um óleo salmão claro (125 mg; η= 94%) que, após análise ^{1}H-RMN, revelou ser o composto pretendido (±)-**19** e (±)-**20**.

Método B - Acetilação enzimática

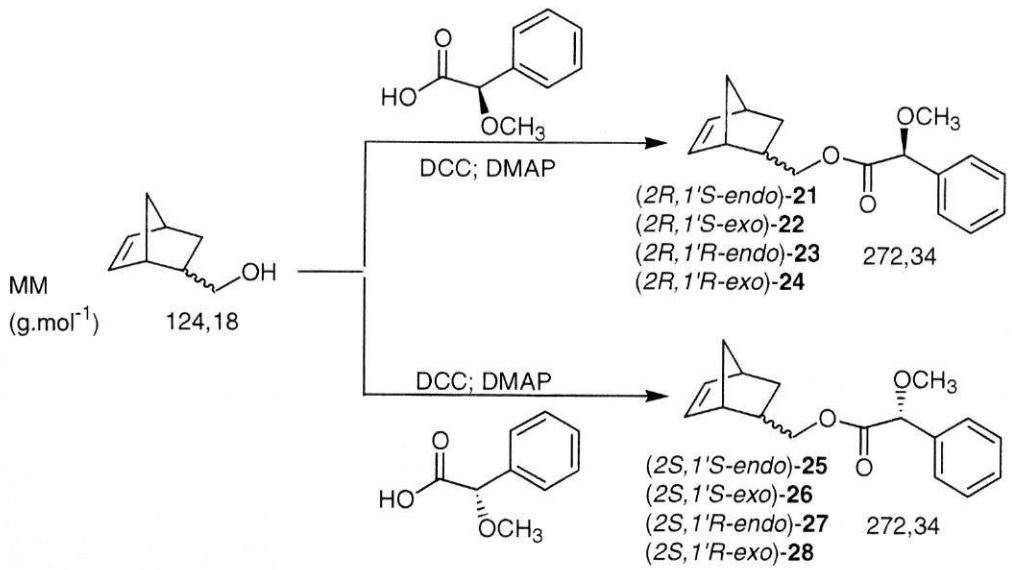
A uma solução de álcool (100 mg; 810 µmol) em benzeno (15 mL) adicionou-se a enzima Lipase Novozym 435 (90,0 mg), acetato de vinilo (50,0 µL; 540 µmol) e deixou-se em agitação magnética e sob atmosfera de árgon, à T_{amb}, durante 24h. Finda a reacção, filtrou-se (funil de Buchner) a mistura reaccional recuperando-se a enzima e evaporou-se o solvente no evaporador rotativo obtendo-se um óleo incolor (150 mg). Procedeu-se a uma purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 3:1) obtendo-se nas primeiras fracções um óleo salmão claro (82,5 mg; η= 92%). Por análise de ^{1}H-RMN verificou-se ser o composto pretendido (±)-**19** e (±)-**20** como uma mistura de diastereoisómeros. Nas fracções seguintes recuperou-se um óleo incolor (30 mg) que se verificou, por TLC, tratar-se do álcool que ficou por reagir.

(±)-Acetato de *endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (±)-19 e (±)-20

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 6,16 (dd; 1H; J= 3,0 e 5,7; 6_{endo}-H); 6,09 [2 x dd (sobrepostos); 2H; 6_{exo}-H + 5_{exo}-H]; 5,94 (dd; 1H; J= 2,9 e 5,7; 5_{endo}-H); 4,15 (dd; 1H; J= 6,4 e 10,9;

HbCHO-*exo*); 3,96 (dd; 1H; J= 9,1 e 10,9; HaCHO-*exo*); 3,85 (dd; 1H; J= 6,4 e 10,9; HbCHO-*endo*); 3,65 (dd; 1H; J= 9,1 e 10,9; HaCHO-*endo*); 2,88 (s; 1H; 1_{endo}-H); 2,82 [2 x s (sobrepostos); 2H; 1_{exo}-H + 4_{endo}-H]; 2,71 (s; 1H; 4_{exo}-H); 2,38 (m; 1H; 2-H); 2,07 (s; 3H; CH_3-*exo*); 2,05 (s; 3H; CH_3-*endo*); 1,84 (m; 1H; 7_{syn}-H); 1,21-1,50 (m; 2H; 3-H); 0,56 (m; 1H; 7_{anti}-H)

9 – Síntese de *(2R)*-(2-fenil-2-metoxi)acetato de *(1'S/1'R)*-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, *(2R,1'S-endo)*-21, *(2R,1'S-exo)*-22, *(2R,1'R-endo)*-23, *(2R,1'R-exo)*-24 e *(2S)*-(2-fenil-2-metoxi)acetato de *(1'S/1'R)*-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, *(2S,1'S-endo)*-25, *(2S,1'S-exo)*-26, *(2S,1'R-endo)*-27, *(2S,1'R-exo)*-28



A uma solução de álcool (100 mg; 810 µmol) em CH_2Cl_2 anidro (20mL) adicionou-se DCC (170 mg; 810 µmol), ácido (*R*)-α-fenil-α-metoxiacético (160 mg; 970 µmol), uma quantidade catalítica de DMAP e deixou-se em agitação magnética, à T_{amb}, durante 24h. Finda a reacção, eliminou-se a diciclohexilureia formada por filtração e evaporou-se o solvente no evaporador rotativo. Procedeu-se a uma extracção com hexano (3 x 50 mL) e lavaram-se as fases orgânicas, sucessivamente, com HCl 1N (2 x 25 mL), $NaHCO_3$ (2 x 25 mL) e $NaCl_{sat}$ (2 x 25 mL). De seguida, secaram-se com Na_2SO_4 anidro, filtraram-se e evaporou-se o solvente obtendo-se um óleo amarelo pálido que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hex/AcOEt – 4:1). Recolheram-se as primeiras fracções e isolou-se um óleo incolor (180 mg; η= 82%) que, após análise de ^{1}H-RMN, confirmou ser o produto pretendido como uma mistura dos diastereoisómeros (**21**), (**22**), (**23**) e (**24**).

Num segundo ensaio usou-se o ácido (*S*)-α-fenil-α-metoxiacético (160mg; 970 µmol) repetindo-se o procedimento descrito anteriormente, obtendo-se um óleo incolor correspondendo, após confirmação por análise ^{1}H-RMN, ao acetato pretendido (180 mg; η= 82%) como uma mistura dos diastereoisómeros (**25**), (**26**), (**27**) e (**28**).

(*2R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-il]metilo, (21), (22), (23) e (24)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ = 7,30-7,50 (m; 5H; ArH); 6,10 [2 x dd (sobrepostos); 1H; 6'$_{endo}$-H); 6,00 [4 x dd (sobrepostos); 2H; 6'$_{exo}$-H + 5'$_{exo}$-H]; 5,85 (dd; 1H; J= 2,9 e 5,7; 5'$_{endo}$-H); 5,70 (dd; 1H; J= 2,9 e 5,7; 5'$_{endo}$-H); 4,79 (s; 1H; CH_{exo}); 4,77 (s; 1H; CH_{endo}); 4,20 (dd; 1H; J= 6,6 e 10,8; HbCHO-*exo*); 4,02 (dd; 1H; J= 9,1 e 10,8; HaCHO-*exo*); 3,89 [2 x dd (sobrepostos); 1H; HbCHO-*endo*]; 3,70 [2 x dd (sobrepostos); 1H; HaCHO-*endo*); 3,42 (s; 3H; CH_3O); 2,46-2,81 (m; 2H; 1'-H + 4'-H); 2,33 (m; 1H; 2-H); 1,74 (m; 1H; 7-H_{syn}); 1,15-1,43 (m; 2H; 3-H); 0,47 (m; 1H; 7-H_{anti})

BIBLIOGRAFIA

1. Evans, D. A.; Johnson, J. S.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III; Diels-Alder Reactions*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg **1999**, cap.33.1, pág.1177.
2. (a) Hashimoto, S. I.; Komeshima, N.; Koga, K., *"Asymmetric Diels-Alder Reactions Catalysed by Chiral Alkoxyaluminium Dichloride"*, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 437. (b) Northcott, C. J.; Valenta, Z., *"A Study of Chiral in Some Diene Additions Catalyzed by Chiral Alkoxyaluminium Dichlorides"*, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1917.
3. Temba, E. S. C.; de Oliveira, I. M. F.; Donnici, C. L., *"Álcoois Quirais: Métodos Químicos e Catalíticos de Obtenção por Redução Assimétrica"*, *Química Nova* **2003**, *26 (1)*, 112.
4. Fonseca, M. H.; Eibler, E.; Zabel, M.; König, B., *"Synthesis, Structure and Catalytic Activity of New Chiral Nitrogen-Containig Ligands"*, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *352*, 136.
5. Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; Mander, L.N.; *Stereochemistry of Organic Compounds*, Jonh Wiley & Sons Inc: New York, **1994**, cap.12.
6. Jacques, J. *"Brève pré-histoire de la Synthèse Asymétrique"*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 353.
7. Pinheiro, S.; Ferreira, V.F., *"Approaches in Asymmetric Synthesis"*, *Quím. Nova* **1998**, *21*, 312.
8. Thall, E., *"When Drug Molecules Look in the Mirror"*, *J. Chem. Ed.* **1996**, *3(6)*, 481.
9. Parker, D., *"NMR Determination of Enantiomeric Purity"*, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.
10. Goering, H. L.; Eikenberry, J. N.; Koermer, G. S.; Lattimer, C. J., *"Direct Determination of Enantiomeric Compositions With Optically Active Nuclear Magnetic Ressonance Lanthanide Schift Reagents"*, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *96*, 1493.
11. Fernandez-Cervera, A.P.; *Estúdio de nuevos auxiliares quirales en reacciones de Aza-Diels-Alder*; Departamento de Química Orgânica, Facultad de Farmácia, Universidade de Santiago de Compostela, **2003**.
12. Klibanov, A.M.; Kirchner, G.; Scollar, M. P., *"Resolution of racemic mixtures via lipase catalysis in organic solvents"*, J. Am. Chem. Soc. 1985, 107(24), 7072.
13. Blaser, H.U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*; Wiley-VGH: Weinhem, **2004**, Cap.1, pág. 1-19.
14. Knowles, W. S., *"Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture)"*, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **2002**, *41*, 1998.

15. Noyori, R., *"Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture)", Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **2002**, *41*, 2008.

16. Sharpless, K. B., "Searching for New Reactivity (Nobel Lecture)", Angew. Chem., Int. Ed. Eng. **2002**, 41, 2024.

17. Para mais detalhes históricos acerca da química e químicos envolvidos nos estudos primórdios da reacção de Diels-Alder consultar: Berson, J. A., *"Discoveries Missed, Discoveries Made: Creativity, Influence and Fame in Chemistry", Tetrahedron* **1992**, *48 (1)*, 3.

18. Bonnesen, P. V.; Puckett, C. L.; Honeychuck, R. V.; Hersch, W. H., *"Catalysis of Diels-Alder Reactions by Low Oxidation State Transition-Metal Lewis Acids: Facts and Fiction", J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6070.

19. Danishefsky, S.; DeNiinno, M. P., *"Totally Synthetic Routes to the Higher Monosaccharides", Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 15.

20. Gilchrist, T. L.; Storr, R. C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*; 2ª Ed.; Cambridge University Press: London, **1979**, pág.100-101.

21. Sauer, J.; Sustmann, R., *"Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey", Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779.

22. Rozeboom, M. D.; Tegmo-Larsson, I.; Houk, K. N., *"Frontier Molecular Orbital Theory of Substitutent Effects on Regioselectivities of Nucleophilic Additions and Cycloadditions to Benzoquinones and Naphthoquinones", J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2338.

23. Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, D., *"Transition Structures of Hydrocarbon Pericyclic Reactions", Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 682.

24. Van Eldick, R.; Asano, T.; Le Noble, W. J., *"Activation and reaction volumes in solution. 2", Chem. Rev.* **1989**, *89*, 549.

25. Houk, K. N.; Loncharich, R. J.; Blake, J. F.; Jorgensen, W. L., *"Substituent Effects and Transition Structures for Diels-Alder Reactions of Butadiene and Cyclopentadiene with Cyanoalkenes", J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9172.

26. (a) Tanaka, J.; Kanemasa, S., *"Ab Initio Study of Lewis Acids Catalyzed Nitrone Cycloaddition to Electron Deficient Alkenes. Does a Lewis Acid Catalyst Change the Reaction Mechanism?", Tetrahedron* **2001**, *57*, 899. (b) Sustmann, R.; Tappanchai, S.; Bandmann, H., *"(E)-1-Methoxi-1,3-butadiene and 1,1-Dimethoxy-1,3-butadiene in (4+2) Cycloadditions. A Mechanistic Comparision", J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12555. (c) Branchadell, V.; Font, J.; Moglioni, A. G.; Ochoa de Echaguen, C.; Oliva, A.; Ortnuno, R. M.; Veciana, J.; Vidal-Gancedo, J., *"A Biradical Mechanism in the Diels-Alder Reactions of 5-Methylene-2-(5H)-furanones:*

Experimental Evidence and Theorical Rationalization", J. Am. Chem. Soc. **1997**, *119*, 9992.

27. Gilchrist, T. L.; Storr, R. C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*; 2ª Ed.; Cambridge University Press: London, **1979**, pág. 71.

28. Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *"The Conservation of Orbital Symmetrya", Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1969**, *81*, 781.

29. Houk, K. N., *"Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions", J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092.

30. Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L., *"Do Secondary Orbital Interactions Really Exist?", Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 658.

31. Birney, D. M.; Houk, K. N., *"Transition Structures of the Lewis Acid Catalyzed Diels-Alder Reaction of Butadiene with Acrolein. The Origins of Selectivity", J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4127.

32. Powers, T. S.; Jiang, W.; Su, J.; Wulff, W. D., *"Asymmetric Exo-Selective Diels-Alder Reactions by Steric Attenuation of Secondary Orbital Interactions", J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6438.

33. Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *"Conservation of orbital symmetry", Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17.

34. Houk, K. N., *"The Role of Secondary Orbital Interactions in Cycloaddition Reactions", Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2621.

35. Salem, L., *"Intermolecular orbital theory of the interaction between conjugated systems. II. Thermal and photochemical cycloadditions", J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 553.

36. Alston, P. V.; Ottenbrite, R. M.; Cohen, T., *"Secondary orbital interactions determining regioselectivity in the Diels-Alder reaction. 3. Disubstituted dienes", J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1864.

37. Singleton, D. A., *"A [4 + 3] transition state for a [4 + 2] cycloaddition. A new secondary orbital interaction in Diels-Alder reactions", J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6563.

38. Yamabe, S.; Nishiara, Y.; Minato, T., *"Asymmetry in Symmetric Cycloadditions", J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 4980.

39. Woodward, R. B.; Katz, T. J., *"The Mechanism of the Diels-Alder Reaction", Tetrahedron* **1959**, *5*, 70.

40. Gaede, B.; Balthazor, T. M., *"Stereochemistry of the Diels-Alder reaction of cyclopentadiene and 3,3,3-trifluoropropene", J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 276.

41. Mellor, J. M.; Webb, C. F., *"Stereochemistry of the Diels–Alder reaction: steric effects of the dienophile on endo-selectivity", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 17.

42. Fotiadu, F.; Michel, F.; Buono, G., *"High exoselectivity in diels-alder additions of α-vinylidene and α-methylene-γ-butyrolactones to cyclopentadiene", Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4863.

43. Gilchrist, T. L.; Storr, R. C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*; 2ª Ed.; Cambridge University Press: London, **1979**, pág. 107.

44. Gilchrist, T. L.; Storr, R. C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*; 2ª Ed.; Cambridge University Press: London, **1979**, pág. 109.

45. Sauer, J., *"Diels-Alder reactions II: The Reaction Mechanism", Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1967**, *6*, 16.

46. (a) Desimoni, G.; Faita, G.; Pasini, D.; Righetti, P. P., *"Solvent Effect as the Result of Frontier Molecular Orbital Interaction. VII. The Retro-Diels-Alder reaction", Tetrahedron* **1992**, *48*, 1667. (b) Sangwan, N. K.; Schneider, H., *"The kinetic effects of water and of cyclodextrins on Diels–Alder reactions. Host–guest chemistry. Part 18", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 1223. (c) Cativiela, C.; Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Royo, A. J.; Assfeld, X.; Ruiz-Lopez, M. F., *"Experimental and theoretical study of the influence of the solvent on asymmetric diels - alder reactions", J. Phys. Org. Chem.* **1992**, *5*, 230. (d) Gajewski, J. J., *"A semitheoretical multiparameter approach to correlate solvent effects on reactions and equilibria", J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5500.

47. (a) Cativiela, C.; Garcia, J. I.; Gil, J.; Martinez, R. M.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L.; Urieta, J: S.; Mainar, A. M.; Abraham, M. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 653. (b) Cativiela, C.; Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L., *"Solvent effects on endo/exo- and regio-selectivities of Diels–Alder reactions of carbonyl-containing dienophiles", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 847.

48. Oppolozer, W., *"Asymmetric Diels-Alder and Ene Reactions in Organic Synthesis. New Synthetic Methods", Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1984**; *23*; 876.

49. Dias, L. C., *"Chiral Lewis Acid Catalyst in Diels-Alder Cycloadditions: Mechanistic Aspects and Synthetic Applications of Recent Systems", J. Brez. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289.

50. Yates, P.; Eaton, P., *"Acceleration of the Diels-Alder Reaction by Aluminum Chloride", J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436.

51. Houk, K. N.; Strozier, R. W., *"Lewis acid catalysis of Diels-Alder reactions", J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094.

52. Motoyoshiya, J.; Kameda, T.; Asari, M.; Miyamoto, M.; Narita, S.; Aoyama, H.; Hayashi, S., *"Importance of the role of secondary orbital interactions in the Diels–Alder reaction. Regioselectivity in the catalyzed and uncatalyzed reactions of juglone and aliphatic dienes", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1845.

53. Gladysc, J. A.; Boone, B. J., *"Chiral Recognition in π Complexes of Alkenes, Aldehydes, and Ketones with Transition Metal Lewis Acids; Development of a General Model for Enantioface Binding Selectivities", Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 550.

54. Shambayati, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L., *"On the Conformation and Structure of Organometal Complexes in the Solid State: Two Studies Relevant to Chemical Synthesis", Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 256.

55. (a) Reetz, M. T.; Hüllmann, M.; Massa, W.; Berger, S.; Rademacher, P.; Heymanns, P., *"Structure and electronic nature of the benzaldehyde/boron trifluoride adduct", J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2405. (b) Corey, E. J.; Loh T. P.; Sarshar, S.; Azimioara, M., *"The structure of the 2-methylacrolein boron trifluoride complex in the crystalline phase and in solution", Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6945. (c) Denmark, S. E.; Almstead, N. G., *"Spectroscopic studies on the structure and conformation of Lewis acid-aldehyde complexes", J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3133.

56. (a) Goodman, J. M., *"Molecular Orbital Calculations on $R^1R^2C{=}O.H_2BF$ Complexes: Anomeric Stabilisation and Conformational Preferences", Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7219. (b) Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fischer, A.; Azimioara, M. D., *"A Hypothesis for Conformational Restriction in Complexes of Formyl Compounds with Boron Lewis Acids. Experimental Evidence for Formyl C-H.....O and C-H.....F Hydrogens Bonds", Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33. (c) Corey, E. J.; Rohde, J. J., *"The Application of the Formyl C-H.....O Hydrogen Bond Postulate to the Understanding of Enantioselective Reactions Involving Chiral Boron Lewis Acids and Aldehydes", Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37. (d) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W., *"The Formyl C.....H.....O Hydrogen Bond as a key to Transition-State Organization in Enantioselective Allylation, Aldol and Diels-Alder Reactions Catalyzed by Chiral Lewis Acids", Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1699.

57. Amendola, M. C.; Stockman, K. E.; Hoic, D. A.; Davis, W. M.; Fu, G. C., *"Defining the Conformation of Lewis Acid/Lewis Base Complex: Crystallographic Evidence for Simultaneous σ and π Donation by a Carbonyl Group to a Divalent Boron Lewis Acid", Angew. Chem. Int., Ed. Eng.* **1997**, *36*, 267.

58. Loncharic, R. J.; Schwartz, T. R.; Houk, K. N., "Theoretical studies of conformations of acrolein, acrylic acid, methyl acrylate, and their Lewis acid complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 14.

59. IUPAC Compendium of Chemical Terminology 2nd Edition (**1997**)

60. Solomons G.; Fryhle C.; Organic Chemistry 7ª Ed.John Wiley & Sons, Inc.; New York; **2000**; pág.596-598

61. Kündig, E.P.; Botuha, C.; Lemercier, G.; Romanens, P.; Saudan, L.; Thibault, S., *"Asymmetric Synthesis of 2-(1-Aminoethyl)phenols", Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 561.

62. (a) d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A.; *"The asymmetric Michael addition reactions using chiral imines", Tetrahedron: Asym.* **1992,** *3*, 459. (b) Williams, R.M.; Hendriz, J. A., *"Asymmetric synthesis of arylglycines", Chem. Rev.* **1992,** *92,* 889. (c) Takahashi, H.;et al; *Chem. Pharm. Bull.*; **1982**; *30*; 3160. (d) Yamamoto, Y.; Asao, N., "Selective reactions using allylic metals", *Chem. Rev.* **1993,** *93,* 2207. (e) Pellissier, H., *"Dynamic Kinetic Resolution", Tetrahedron*; **2003**; *59*; 8291.

63. Pfaltz, A., *"Chiral semicorrins and related nitrogen heterocycles as ligands in asymmetric catalysis", A. Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339.

64. Muller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A., *"C_2-Symmetric 4,4',5,5'-Tetrahydrobi(oxazoles) and 4,4',5,5'-Tetrahydro-2,2'-methylenebis[oxazoles] as Chiral Ligands for Enantioselective Catalysis Preliminary Communication", Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232. (b) Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K. T.; Hansen, D., *"C_2-Symmetric Bioxazolines and Bithiazolines as New Chiral Ligands for Metal Ion Catalyzed Asymmetric Syntheses: Asymmetric Hydrosilylation", Synlett;* **1991**; 257.

65. Kanemasa, S. ; Oderaotoshi, Y. ; Yamamoto, H. ; Tanaka, J. ; Wada, E. ; Curran, D. P., *"Cationic Aqua Complexes of the C_2-Symmetric trans-Chelating Ligand (R,R)-4,6-Dibenzofurandiyl-2,2'-bis(4- phenyloxazoline). Absolute Chiral Induction in Diels-Alder Reactions Catalyzed by Water-Tolerant Enantiopure Lewis Acids", J. Org. Chem.* **1997,** *62,* 6454.

66. Nishiyama, H. ; Sakaguchi, H. ; Nakamura, T. ; Horihata, M. ; Kondo, M. ; Itoh, K., *"Chiral and C2-symmetrical bis(oxazolinylpyridine)rhodium(III) complexes: effective catalysts for asymmetric hydrosilylation of ketones", Organomet.* **1989**, *8*, 846.

67. Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S., *"Asymmetric catalytic cyclopropanation of olefins: bis-oxazoline copper complexes", Tetrahedron Let.* **1990** *31* 6005. (b) Bedekar, A. V.; Andersson, P. G., *"A new class of bis-oxazoline ligands for the Cu-catalysed asymmetric cyclopropanation of olefins" Tetrahedron Let.* **1996,** *37,* 4073.

68. Gant, T.G.; KabalkaLi, G. W.; Su, N., *"Alkylation of α,α-dichloroarylmethane with trialkylboranes: synthesis of alkylarylcarbinols" Tetrahedron Let.* **1995**, *36*, 8745. (b) Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kishi, E.; Kitayama, K.; Hayashi, T., *"Homochiral 2,2'-bis(oxazolyl)-1,1'-binaphthyls as ligands for copper(I)-catalyzed asymmetric cyclopropanation", Tetrahedron: Asym.*; **1996**; *7*; 1603.

69. Gago, S.; Rodríguez-Borges, J. E.; Teixeira, C.; Santos, A. M.; Zhao, J.; Pillinger, M.; Nunes, C. D.; Petrovski, Ž.; Santos, T. M.; Kühn, F. E.; Romão, C. C.; Gonçalves, I. S., *"Synthesis, characterization and catalytic studies of bis(chloro)dioxomolybdenum(VI)-chiral diimine complexes", J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *236*, 1.

70. Zang, W.; Hirao, T.; Ikeda, I.; *"Interesting and effective P,N-chelation of tetrasubstituted ferrocene ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution", Tetrahedron Let.* **1996**, *37*, 4545.

71. Whitesell, J.K. *"C_2 symmetry and asymmetric induction", Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.

72. Corey, E.J.; Imai, N.; Zhang, H. Y., *"Designed catalyst for enantioselective Diels-Alder addition from a C2-symmetric chiral bis(oxazoline)-iron(III) complex", J. Am. Chem. Soc.*; **1991**; *113*; 728.

73. Corey, E. J.; Ishihara, K., *"Highly enantioselective catalytic Diels-Alder addition promoted by a chiral bis(oxazoline)-magnesium complex", Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807.

74. (a)Thadani, A. N.; Stankovic, A. R.; Rawal, V. H., *"Enantioselective Diels–Alder reactions catalyzed by hydrogen bonding", Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* **2004**, *101*, 5846. (b) Mahindaratne, M. P. D.; Quiñones, B. A.; Recio, A.; Rodriguez, E. A.; Lakner, F. J.; Negrete, G. R., *"Salt, concentration, and temperature effects on an asparagine-based, aqueous Diels–Alder cycloaddition", Tetrahedron* **2005**, *61*, 9495. (c) Manickam, G.; Sundararajan, G., *"Asymmetric Diels–Alder and ene reactions promoted by a Ti(IV) complex bearing a C2-symmetric tridentate ligand", Tetrahedron Asym.***1999**, *10*, 2913.

75. Harned, A. M.; Zhang, M.; Vedantham, P.; Mukherjee, S.; Herpel, R. S.; Flynn, D. L.; Hanson, P. R., *"ROM Polymerization in Facilitated Synthesis", Aldrichimica Acta* **2005**, *38 (1)*, 4.

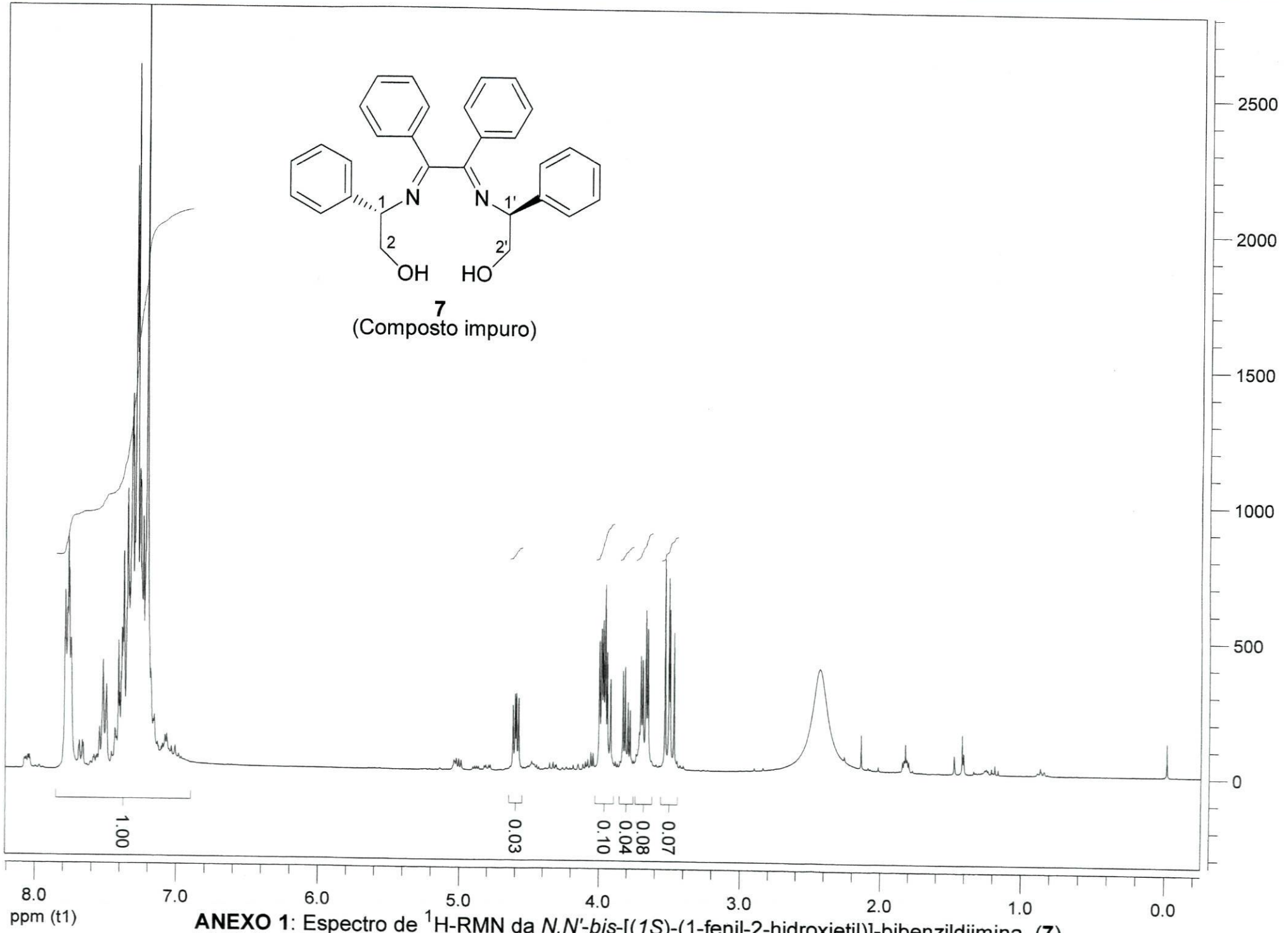
76. (a) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M., *"On the Use of the O-Methylmandelate Ester for Establishment of Absolute Configuration of Secondary Alcohols", J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370. (b) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Pulley, S. R., *"On the Use of O-Methylmandelic Acid for the*

Establishment of Absolute Configuration of α–Chiral Primary Amines", J. Org. Chem. **1994**, *59*, 4202.

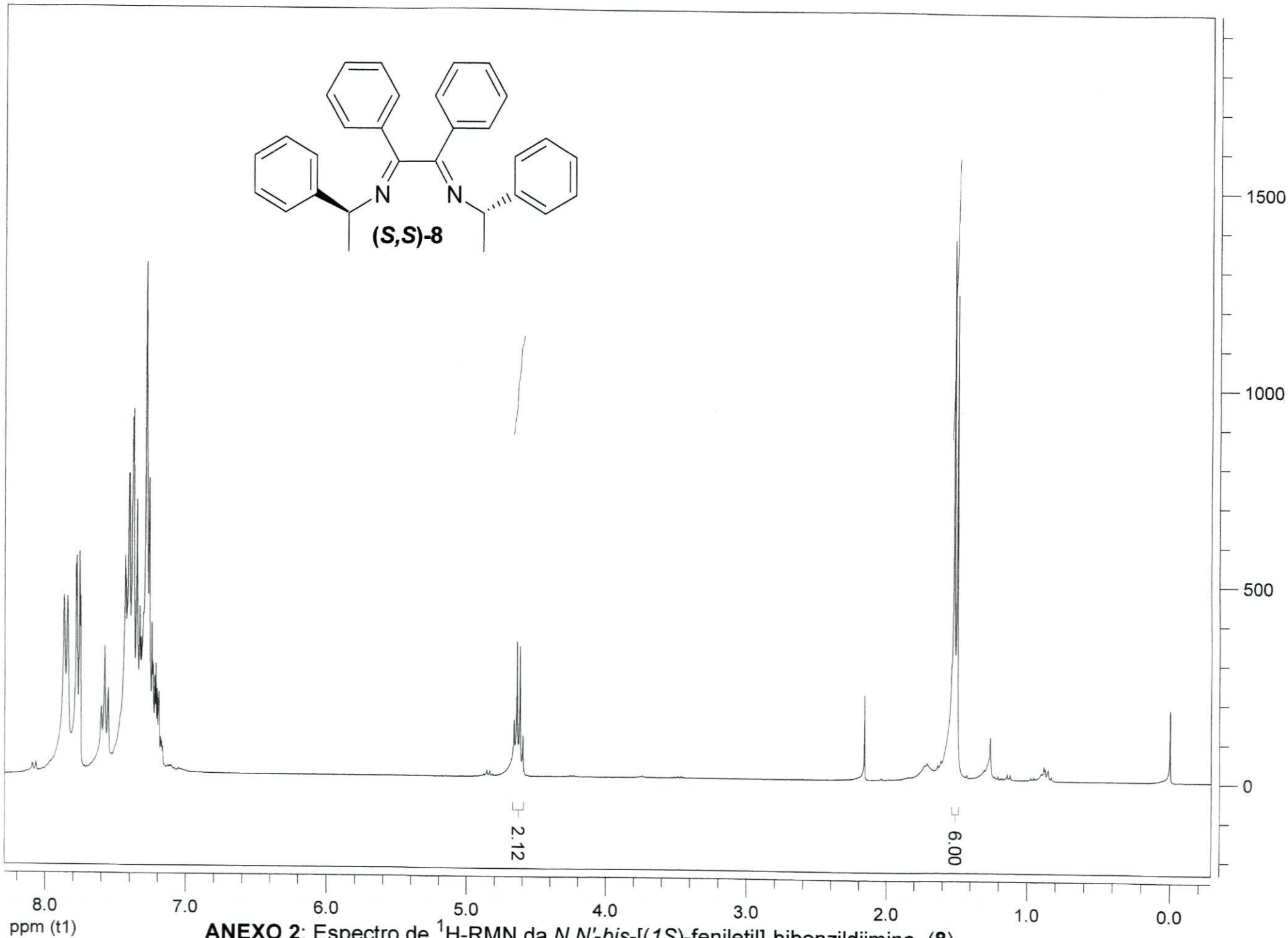
77. Schoffers, E.; Golebiowski, A.; Johnson, C. R. *"Enantioselective Synthesis Through Enzymatic Asymmetrization", Tetrahedron* **1996**, *52*, 3769.

78. Dale, J. A.; Mosher, H. S., "Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Reagents. Configurational Correlations Via Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Diastereomeric Mandelate, O-methylmandelate, and α-methoxy-α.-trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters", J. Amer. Chem. Soc. **1973**, 95, 512.

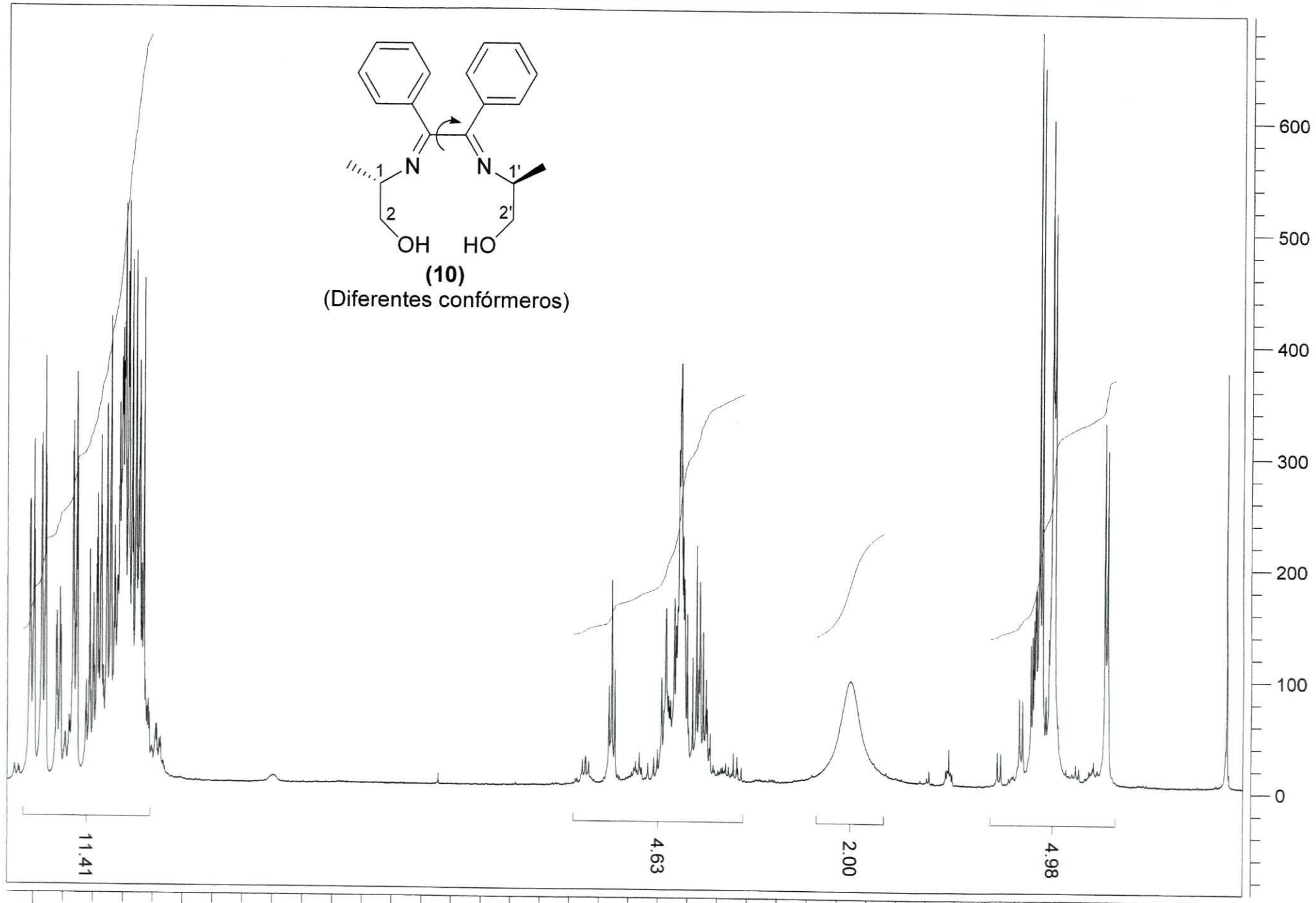
ANEXOS



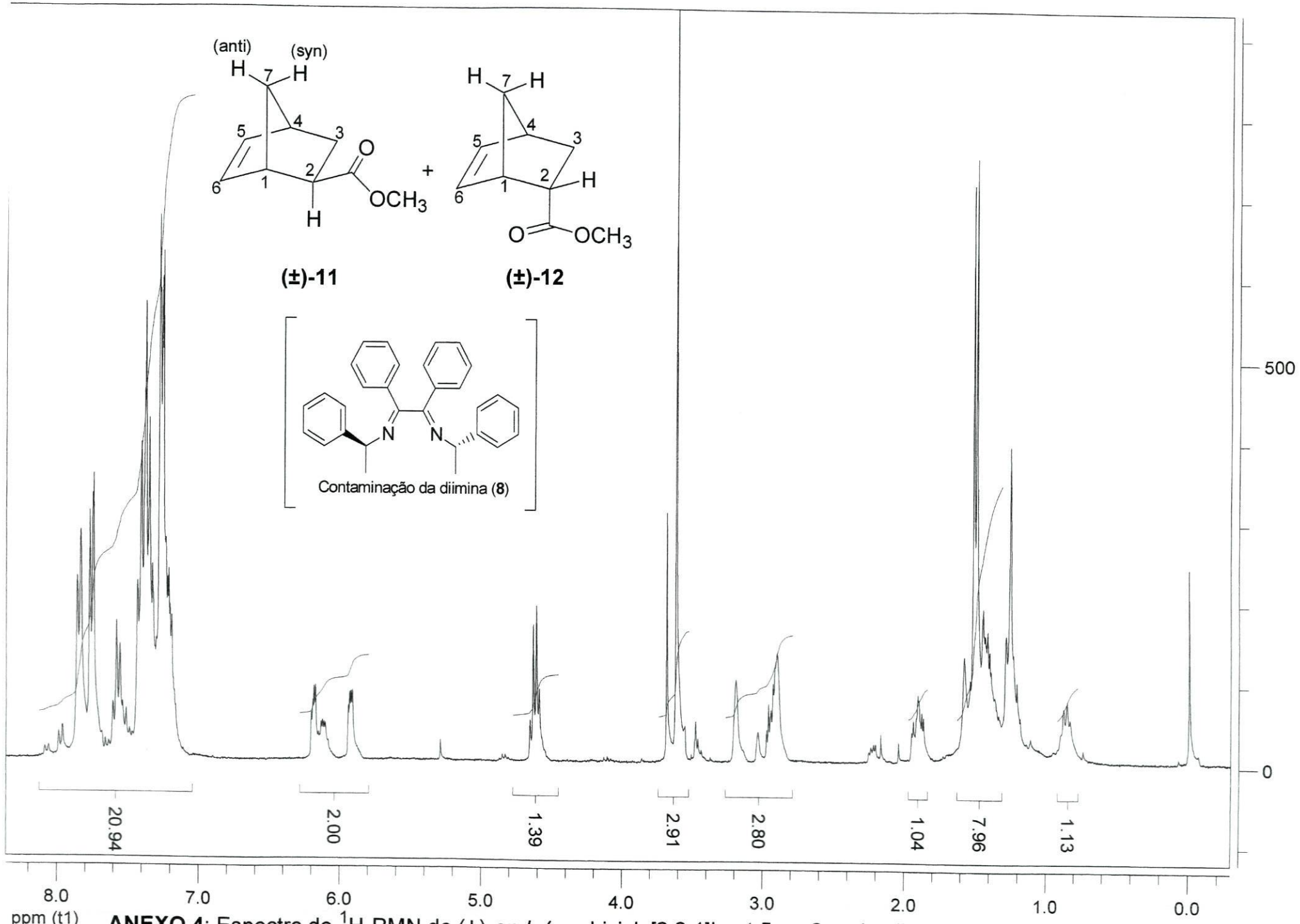
ANEXO 1: Espectro de ^{1}H-RMN da *N,N'-bis*-[(*1S*)-(1-fenil-2-hidroxietil)]-bibenzildiimina, (**7**)



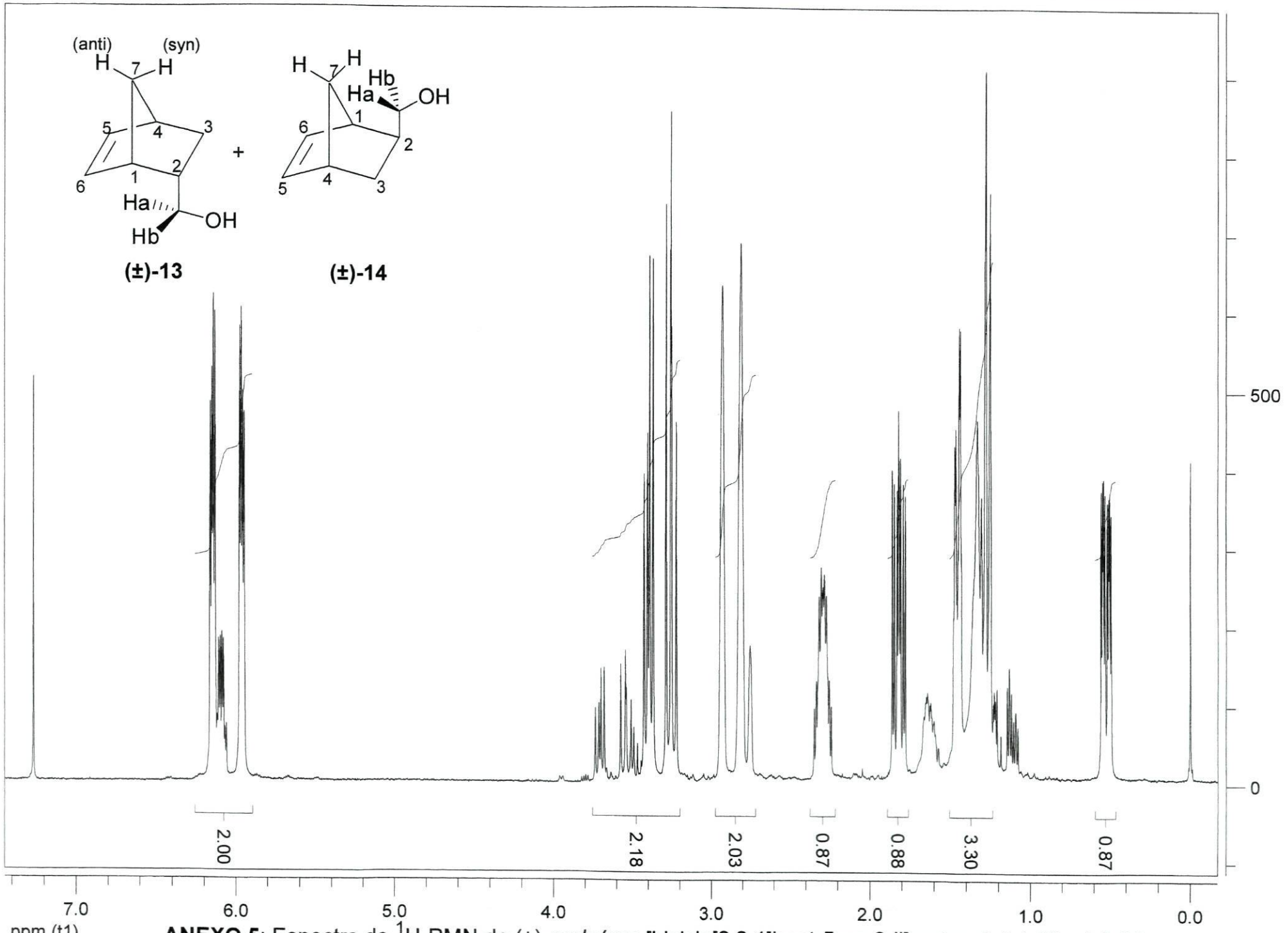
ANEXO 2: Espectro de ^{1}H-RMN da *N,N'-bis*-[(*1S*)-feniletil]-bibenzildiimina, (**8**).



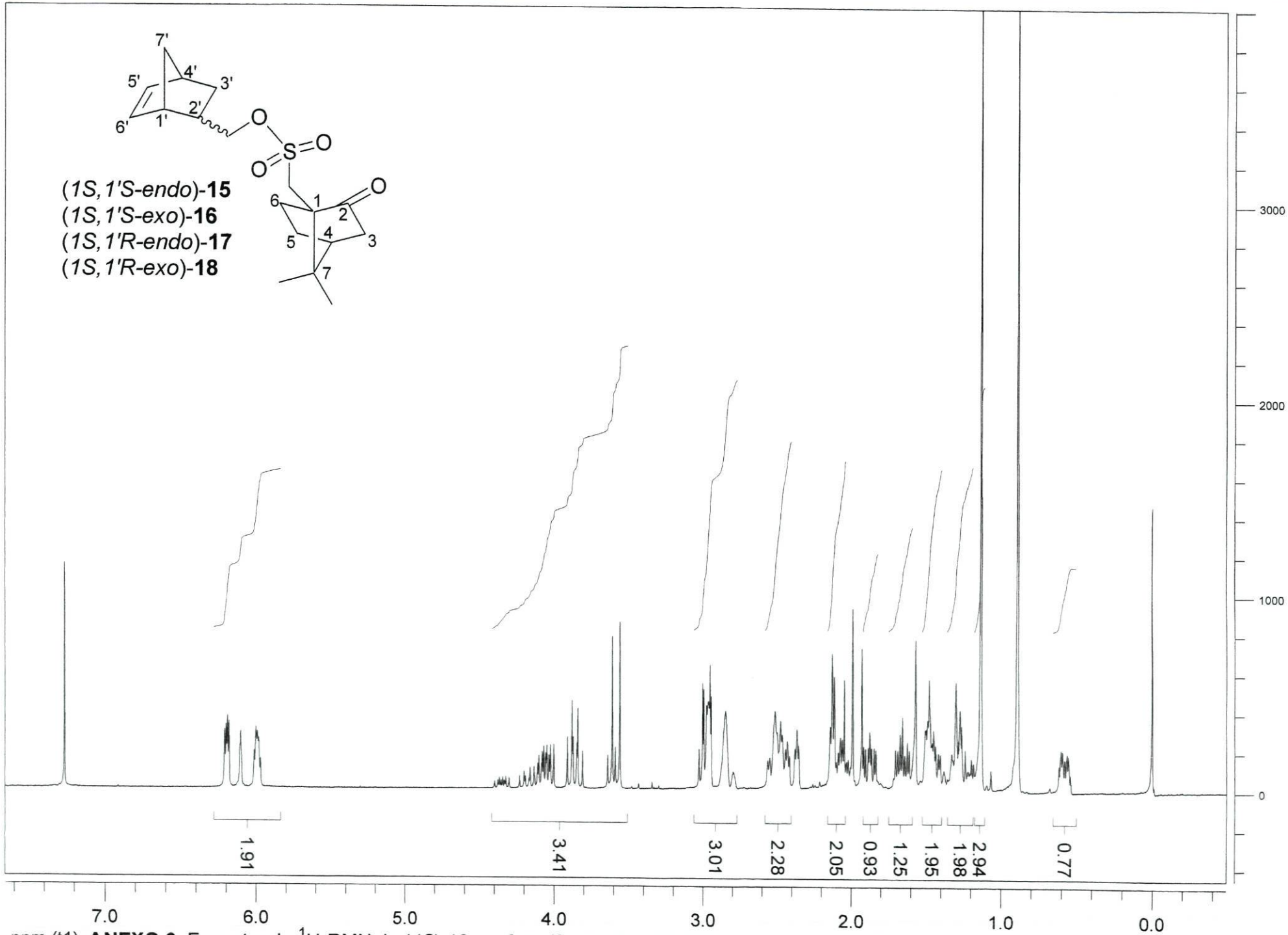
ANEXO 3: Espectro de ^{1}H-RMN da *N,N'-bis*-[(*1S*)-2-hidroxi-1-metiletil)]-bibenzildiimina, (**10**)



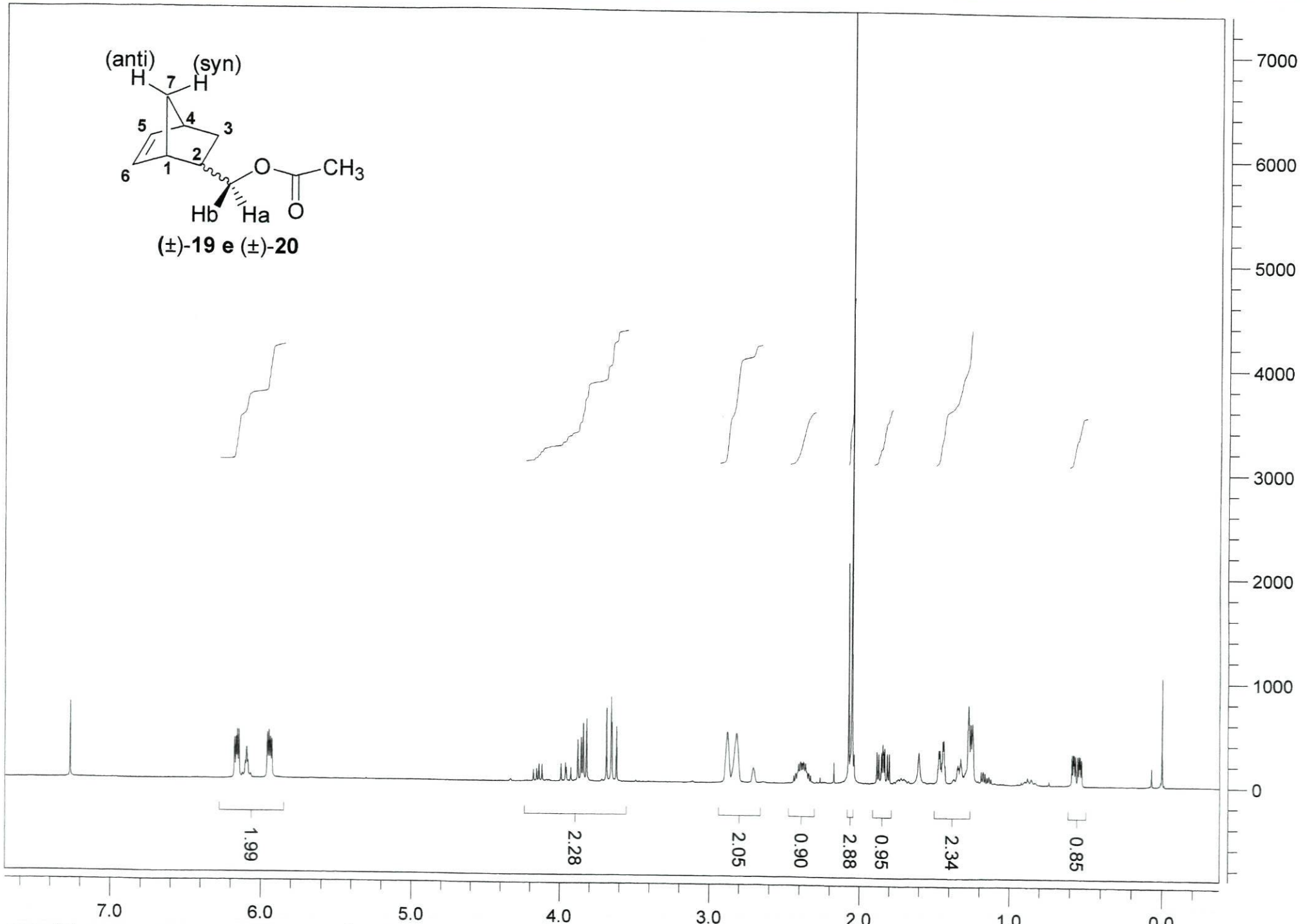
ANEXO 4: Espectro de ^{1}H-RMN do (±)-*endo/exo*-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo, (±)-**11** e (±)-**12**.



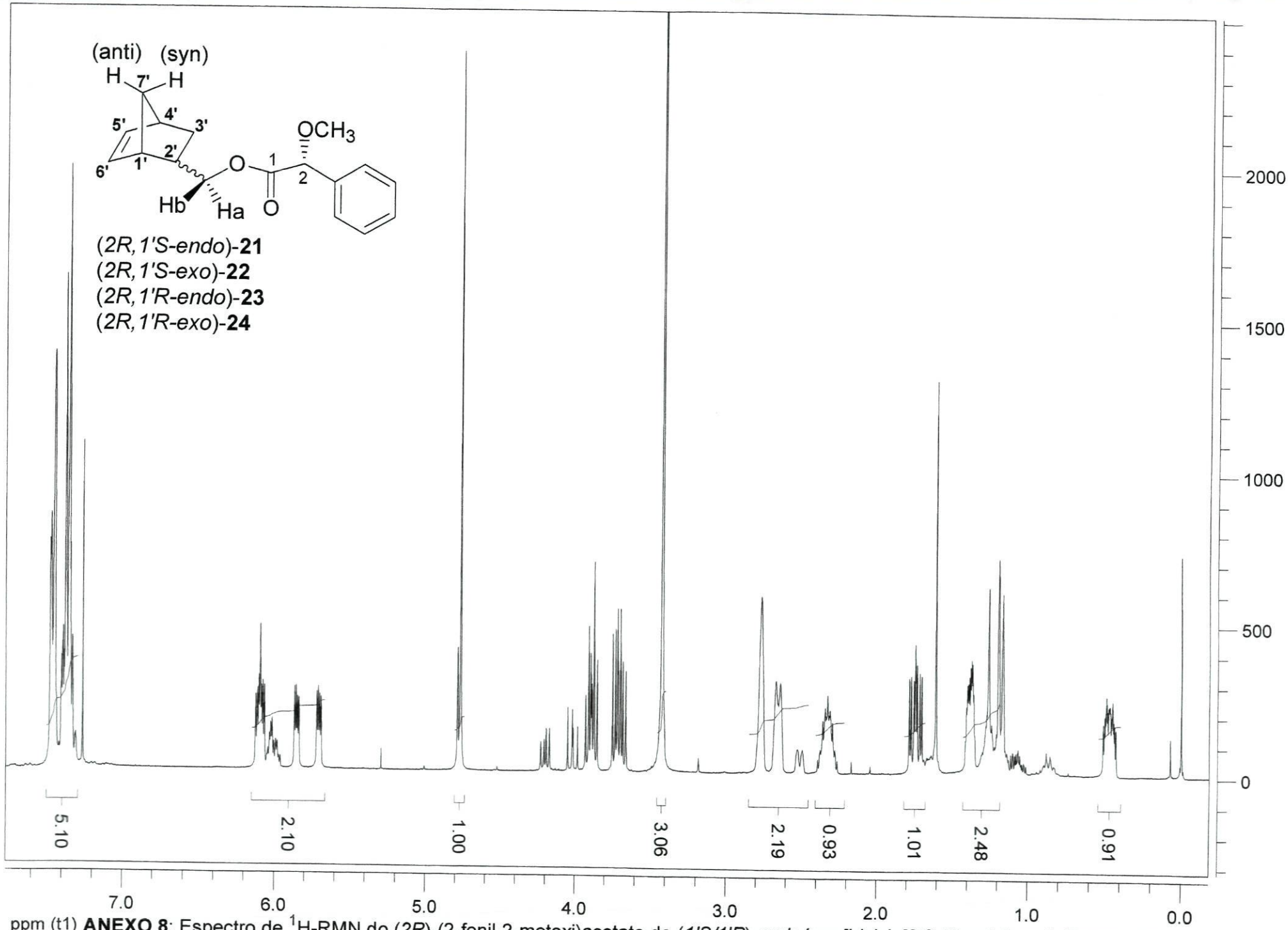
ANEXO 5: Espectro de ^{1}H-RMN do (±)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]metanol, (±)-**13** e (±)-**14**



ANEXO 6: Espectro de ^{1}H-RMN do (*1S*)-10-canforsulfonato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]metilo, **15**, **16**, **17** e **18**



ANEXO 7: Espectro de ^{1}H-RMN do (±)-acetato de *endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]metilo, (±)-**19** e (±)-**20**



ANEXO 8: Espectro de ^{1}H-RMN do (*2R*)-(2-fenil-2-metoxi)acetato de (*1'S/1'R*)-*endo/exo*-[biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]metilo, **21**, **22**, **23** e **24**