

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

GREICE MAGALHÃES DOS SANTOS

**SÍNTESE DE LIGANTES QUIRAIS PARA REAÇÕES DE HIDROGENAÇÃO
ASSIMÉTRICA DE CETONAS VIA TRANSFERÊNCIA DE HIDROGÊNIO (ATH)**

PORTO ALEGRE
JUNHO, 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

GREICE MAGALHÃES DOS SANTOS

**SÍNTESE DE LIGANTES QUIRAIS PARA REAÇÕES DE HIDROGENAÇÃO
ASSIMÉTRICA DE CETONAS VIA TRANSFERÊNCIA DE HIDROGÊNIO (ATH)**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso - QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. José Eduardo Damas Martins
Orientador

PORTO ALEGRE
JUNHO, 2014

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, a Deus, por ter me dado a incrível oportunidade de vivenciar esse curso, e por ter me auxiliado nas horas em que eu muito Dele precisei.

Agradeço a minha família pelo apoio, pela paciência e pelo amor incondicional que sempre estiveram presente em nossa relação. Em especial à minha mãe, Iara Regina, por ser a mãe mais maravilhosa e dedicada desse mundo. A minha avó Maria e minha irmã Stéfanie, agradeço por tudo que já fizeram e ainda fazem por mim. Afinal, sem essas incríveis mulheres da minha vida eu não teria realizado essa conquista.

Ao meu namorado, meu companheiro e amor da minha vida, Maykon, agradeço pelo amor e dedicação, e por nunca ter me deixado desistir dos meus sonhos. *Love you so much, forever.*

Agradeço, e muito, ao meu orientador, Prof. Dr. José Eduardo Damas Martins, por aceitar me ajudar nessa jornada e por sempre ter paciência e vontade de me explicar tudo que fosse necessário. Tornaste a química orgânica sintética muito mais fácil!

Aos colegas do laboratório K-102, obrigada por ter me acolhido tão bem e por estarem sempre dispostos a me ajudar. Agradeço também ao Prof. Jairton Dupont por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa.

Pelos amigos que através da UFRGS pude conhecer serei sempre muito grata, em especial à Camila Martins e à Cássia Ribeiro.

Ao Instituto de Química da UFRGS, agradeço pelo curso de bacharelado em Química, uma vez que cada momento nele vivenciado foi extremamente válido e de grande aprendizado. Ao CNPq e ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica pelo apoio financeiro.

RESUMO

Diversos compostos associados aos organismos vivos apresentam quiralidade em suas estruturas. Sendo assim, enantiômeros desses compostos podem oferecer distinta atividade biológica e há, atualmente, uma demanda crescente por enantiômeros com elevado grau de pureza. O emprego da catálise assimétrica, onde um catalisador quiral é utilizado para a produção de grandes quantidades de um composto opticamente ativo, mostra-se como uma alternativa extremamente vantajosa. Dessa forma, nas últimas décadas, tem sido de grande interesse para os químicos orgânicos encontrar novos métodos de reações de síntese assimétrica. No presente trabalho visou-se a síntese de ligantes quirais derivados da (+)-cânfora, com o intuito de serem testados como indutores de quiralidade em reações assimétricas. Observou-se que a tentativa de oxidação de um sistema bidentado, contendo os grupos OH e N-tosil, com o reagente clorocromato de piridínio (PCC), levou à formação de um produto inesperado, que ainda encontra-se em processo de caracterização. Uma proposta de mecanismo de formação do referido produto foi apresentada.

Palavras-chave: Quiralidade. Catálise assimétrica. Ligantes quirais.

LISTA DE ABREVIATURAS

ee	Excesso Enantiomérico
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C APT	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono em modo “ <i>Attached Proton Test</i> ”
ATR	Refletância Total Atenuada (“ <i>Attenuated Total Reflectance</i> ”)
ATH	Transferência assimétrica de hidrogênio
MHz	Mega Hertz
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
THF	Tetraidrofurano
ppm	Partes Por Milhão
EtOAc	Acetato de Etila
NaBH ₄	Boro Hidreto de Sódio
KOH	Hidróxido de Potássio
KCl	Cloreto de Potássio
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
CG-MS	Cromatografia Gasosa acoplada à espectrometria de massas
δ	Deslocamento Químico
TMS	Tetrametilsilano
PCC	Clorocromato de piridínio
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Par de enantiômeros.....	13
Figura 2 - Interdisciplinaridade da síntese orgânica atual	14
Figura 3 - Ligantes quirais.....	19
Figura 4 - Ligantes quirais recentes.....	19
Figura 5 - Estrutura do 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP)	20
Figura 6 - Catalisador de Ru (II) com o ligante BINAP.....	21
Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto 3 (400 MHz, CDCl_3)	25
Figura 8 - Espectro de RMN ^1H do composto 4 (400 MHz, CDCl_3)	27
Figura 9 - Espectro de RMN ^{13}C APT do composto 4	28
Figura 10 - Espectro de RMN ^1H do produto obtido na reação de oxidação do composto 4...30	
Figura 11 - Espectro de RMN ^{13}C APT do produto obtido da reação de oxidação do composto 4	31
Figura 12 - Espectro de ATR do produto da reação de oxidação de 4 com PCC.....	32
Figura 13 - Cromatograma da reação de oxidação do composto 4	32

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Rota sintética desejada para o presente trabalho	11
Esquema 2 - Princípios gerais de um ciclo catalítico	16
Esquema 3 - Hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio.....	18
Esquema 4 - Síntese do agente anti-inflamatório (S)-naproxen com alto rendimento e alto excesso enantiomérico empregando o catalisador BINAP-Ru(II)	21
Esquema 5 - Síntese do aminoálcool 3	22
Esquema 6 - Síntese da diamina monotosilada 7	23
Esquema 7 - Reação de redução do composto 2	23
Esquema 8 - Reação de monotosilação do composto 3.....	26
Esquema 9 - Reação de síntese do PCC	29
Esquema 10 - Mecanismo de formação do reagente PCC.....	29
Esquema 11 - Reação de oxidação do composto 4.....	30
Esquema 12 - Provável reação de formação da N-tosilimina.....	33
Esquema 13 - Provável rota sintética de formação do composto sulfonil-iminolactona.....	33
Esquema 14 - Rota alternativa para a síntese da diamina monotosilada 7	35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	11
2.1	OBJETIVO GERAL	11
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	11
3	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	12
3.1	ESTEREOQUÍMICA E A QUIRALIDADE	12
3.2	QUÍMICA ORGÂNICA SINTÉTICA	13
3.3	SÍNTESE ASSIMÉTRICA	15
3.4	HIDROGENAÇÃO ASSIMÉTRICA	17
3.4.1	Hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio (ATH) ...	17
3.5	LIGANTES QUIRAIS	18
3.5.1	BINAP em síntese assimétrica	20
3.5.2	Catalisadores quirais de Rutênio (II)	20
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	22
4.1	REAÇÃO DE REDUÇÃO (Síntese do composto 3)	23
4.2	REAÇÃO DE MONOTOSILAÇÃO (Síntese do composto 4)	25
4.3	REAÇÃO DE OXIDAÇÃO (Síntese do composto 5)	28
4.3.1	Reação de síntese do PCC	28
4.3.2	Reação de oxidação do aminoálcool monotosilado	29
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	35
6	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	36
6.1	SÍNTESE DO ((1R,3S)-3-(AMINOMETIL)-1,2,2-TRIMETILCICLOPENTIL) METANOL	36
6.1.1	Redução com NaBH ₄ e I ₂	36
6.2	SÍNTESE DO N-(((1S,3R)-3-(HIDROXIMETIL)-2,2,3-TRIMETILCICLOPENTIL)METIL)-4-METILBENZENESULFONAMIDA	37

6.3	SÍNTESE DO CLOROCROMATO DE PIRIDÍNIO (PCC).....	38
6.4	OXIDAÇÃO DO COMPOSTO 4.....	39
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
	APÊNDICES	42

1 INTRODUÇÃO

Uma característica intrínseca a inúmeros compostos vinculados aos organismos vivos é a quiralidade; dentre eles, encontram-se enzimas, anticorpos, hormônios, ácido desoxirribonucleico (DNA), entre outros. Moléculas quirais são aquelas que não são superponíveis em suas imagens especulares, não possuindo, portanto, planos de simetria. Nesse caso, cada átomo ligado a quatro substituintes diferentes representa um centro quiral, sendo assim responsável por essa propriedade. Cada isômero presente no par imagem/imagem especular é denominado enantiômero.

Dentre as grandes aplicações encontradas para moléculas quirais destacam-se as áreas da Farmacologia e da Medicina, onde fármacos corretamente sintetizados a partir dos enantiômeros desejados podem apresentar efeitos muito satisfatórios para a sociedade, no que tange o tratamento e a prevenção de doenças. Todavia, é de extrema relevância que esses fármacos sejam produzidos com alta pureza enantiomérica, de forma que esse seja empregado positivamente, não se mostrando inativo ou, em casos extremos, causando danos à saúde humana. Na década de 60, o composto talidomida era empregado para amenizar as crises de enjoos matinais de mulheres grávidas; contudo, não era sabido que esse apresentava dois enantiômeros distintos, sendo que um possuía efeitos teratogênicos. A prescrição da forma racêmica deste fármaco ocasionou deformação nos membros dos fetos, e então houve o entendimento de que os sítios receptores no corpo humano apresentam interações diferentes com um par de enantiômeros. Por conseguinte, percebeu-se a grande necessidade da descoberta de uma nova forma eficiente de controle da enantiosseletividade das reações químicas, principalmente pelo enfoque farmacêutico.

Tendo em vista que a obtenção de precursores naturais enantiomericamente puros é um procedimento de difícil execução, a reação de síntese assimétrica mostrou-se como uma excelente alternativa. Nos últimos 20 anos, os químicos orgânicos vêm ocupando-se com o estudo de novas rotas empregando a síntese assimétrica, capazes de produzir enantiômeros puros, com alto excesso enantiomérico. Até então, a resolução de racematos era a técnica empregada para a separação dos enantiômeros; todavia, não apresentava boa eficiência, visto que grande parte da produção era indesejada. Já a síntese assimétrica apresenta resultados considerados excelentes, tanto em relação ao rendimento do enantiômero desejado, como na seletividade da reação. Sendo assim, essas reações químicas capazes de induzir quiralidade em uma molécula são de crescente relevância no contexto mundial.

Em uma reação sintética de catálise assimétrica, emprega-se um catalisador quirial para a produção de grandes quantidades de um composto opticamente ativo, partindo-se de um precursor quirial ou aquiral. Uma expressiva quantidade de produto quirial pode ser gerada a partir de uma pequena quantidade deste catalisador, apresentando alta enantiosseletividade. Este catalisador é constituído de um ligante quirial, desenhado especificamente para produzir altos excessos enantioméricos do produto. Portanto, sintetizar ligantes quirais de fácil obtenção e que apresentem ampla eficiência é uma área da Química Orgânica Sintética que vem mostrando-se de grande interesse e utilidade.

No presente trabalho, desenvolveu-se uma possível rota sintética para a produção de ligantes quirais bidentados, sendo estes possíveis precursores na síntese de complexos de Ru (II) a serem testados em reações de hidrogenação assimétrica de cetonas via transferência de hidrogênio (ATH).

2 OBJETIVOS

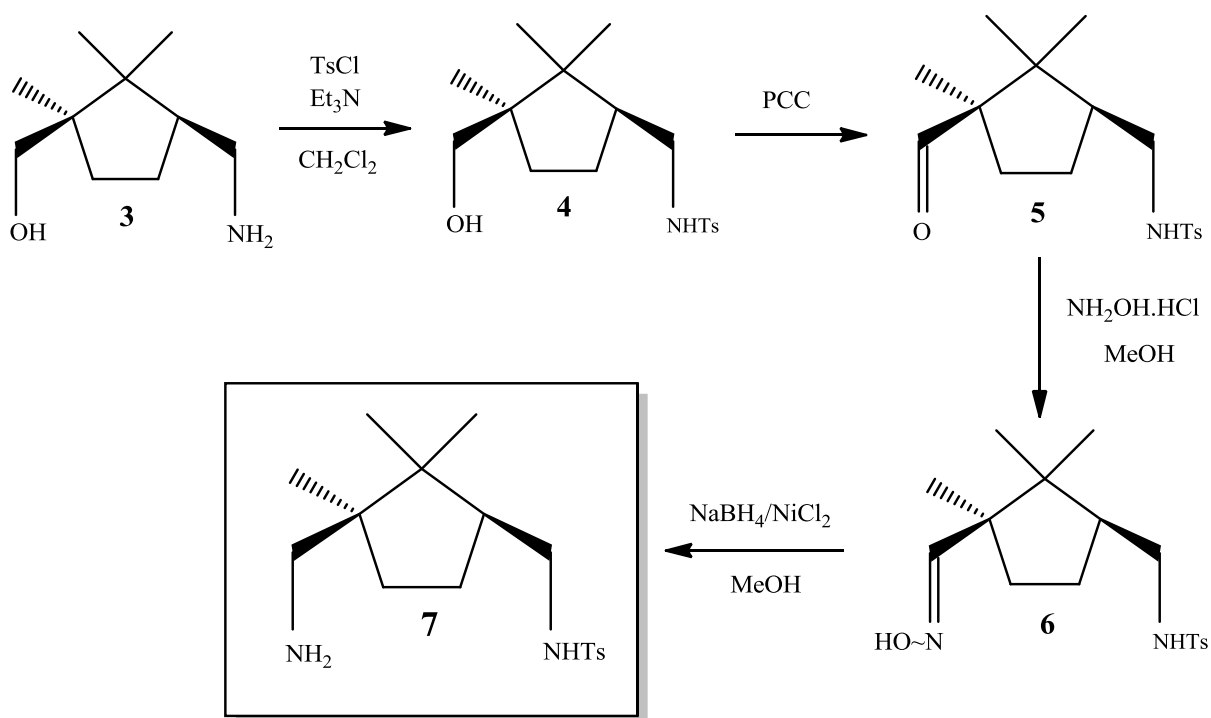
2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal do presente trabalho consiste no desenvolvimento de uma série de ligantes bidentados quirais, a partir do precursor natural (+)-cânfora, com o intuito de serem testados na síntese de complexos quirais de Ru(II), e posteriormente aplicados em reações de hidrogenação assimétrica por ATH.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Com o intuito de se atingir o objetivo geral desse trabalho, uma rota sintética com ponto de partida no produto natural (+)-cânfora, até a formação dos ligantes bidentados com centros assimétricos foi inicialmente proposta. Após a realização das devidas caracterizações espectroscópicas e a confirmação da obtenção dos ligantes, objetiva-se sintetizar catalisadores quirais para seu posterior emprego em reações de hidrogenação assimétrica de cetonas por ATH. Abaixo segue o esquema reacional para tal objetivo (Esquema 1).

Esquema 1- Rota sintética desejada para o presente trabalho



3 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

3.1 ESTEREOQUÍMICA E A QUIRALIDADE

De acordo com Pilli (2001), a proposta trazida em 1874 por van't Hoff e Le Bel a respeito do arranjo de quatro grupos ligados ao átomo de carbono ser tetraédrico, proporcionou uma nova dimensão para a sociedade química da época. Desde então, tornou-se necessário considerar que os compostos químicos apresentam estruturas tridimensionais, para que se obtivesse uma completa e correta descrição de suas propriedades. O autor também afirma que os trabalhos anteriores de Louis Pasteur, datados de 1848, puderam ser colocados sob a devida perspectiva, onde foi demonstrada a existência de dois tipos de cristais em amostras de tartarato de sódio e amônio racêmico obtidas em laboratório. Por esta razão, ele é considerado como o fundador da *estereoquímica*.

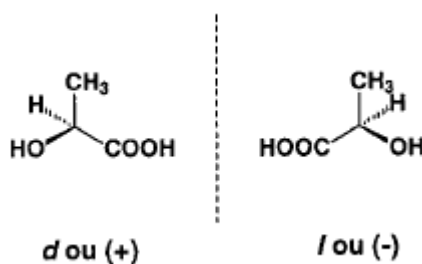
Carey e Giuliano (2011, p.279) definem estereoquímica como sendo a química em três dimensões, e afirmam que uma consequência do arranjo tetraédrico das ligações ao redor do átomo de carbono é a existência de dois compostos diferentes entre si, devido à disposição de seus átomos no espaço não ocorrer igualmente. Isômeros que possuem a mesma constituição, mas diferem no arranjo espacial de seus átomos são denominados estereoisômeros. Os autores ainda observam que tudo que conhecemos possui uma imagem especular; todavia, não é característica geral que os objetos e suas imagens especulares sejam sobreponíveis.

Clayden, Greeves, Warren e Wothers (2001, p.382) definem estruturas como sendo quirais se essas não puderem ser sobrepostas em relação as suas imagens especulares; já moléculas aquirais são ditas sobreponíveis em suas imagens especulares. Ainda segundo os autores, se uma molécula contiver um átomo de carbono carregando quatro diferentes grupos, ela não apresentará plano de simetria e, por conseguinte, possuirá quiralidade. Um átomo de carbono que apresente quatro grupos ligantes distintos é definido como centro quiral ou estereogênico. Segundo Atkinson (1995, p.7), as duas configurações possíveis para uma molécula que contenha um único centro quiral são descritas como R ou S, seguindo a convenção de Cahn-Ingold-Prelog.

Lima (1997) expõe que um enantiômero existe sob a forma de dois pares de isômeros, não superponíveis, mas simétricos em relação a um plano (Figura 1). Dias, Ferreira e Cunha (2012) enfatizam que a quiralidade foi uma propriedade negligenciada pela comunidade científica até meados de 1960, quando o incidente envolvendo a molécula de talidomida mostrou uma nova realidade. Enquanto que o enantiômero (R) estava relacionado com propriedades sedativas, o enantiômero (S) relacionava-se com os efeitos teratogênicos que

esse composto poderia ocasionar. Ainda segundo os autores, é de suma importância salientar que um par de enantiômeros pode apresentar diversificadas ações sobre os organismos vivos, devido as diferentes propriedades físicas dos diastereoisômeros formados a partir da interação entre os enantiômeros de um substrato e os receptores biológicos, que são moléculas quirais.

Figura 1 - Par de enantiômeros



Fonte: LIMA, 1997.

Novamente segundo Lima (1997), misturas contendo quantidade igual de enantiômeros (50:50) são denominadas misturas racêmicas (ou racematos) e são opticamente inativas. Neste caso, a ausência de atividade óptica é decorrente do fato de que, enquanto um dos enantiômeros desvia o plano da luz para um determinado valor, o seu par desvia, na mesma proporção, na direção exatamente oposta, o que resulta na anulação do resultado final. Ainda segundo a autora, este é o caso em que uma substância quiral é dita opticamente inativa.

Conforme Barreiro, Ferreira e Costa (1997) o mercado atual para drogas quirais está em torno de US\$ 18 bilhões. Ainda conforme explanam os autores, além das companhias químicas que comercializam serviços de tecnologia, existe um número expressivo de empresas que se especializaram na comercialização de produtos quirais, tais como catalisadores, auxiliares e intermediários quirais.

Quiralidade é uma característica universal intrínseca de vários níveis da matéria, como especifica Noyori (2003). O autor complementa enunciando que a quiralidade molecular desempenha um papel de extrema relevância na ciência e na tecnologia de nossa sociedade, e que a vida humana depende da quiralidade molecular, sendo que várias funções biológicas são inerentemente dissimétricas.

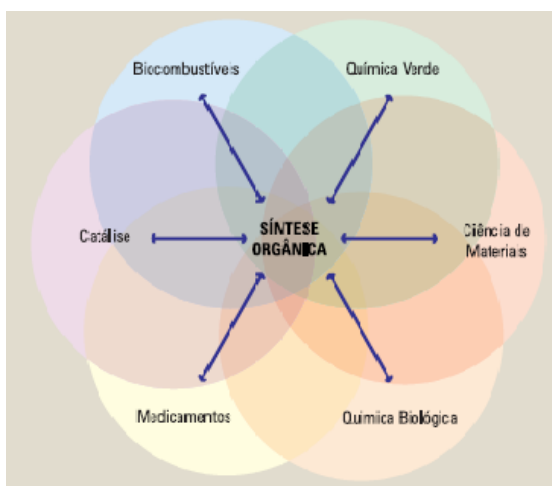
3.2 QUÍMICA ORGÂNICA SINTÉTICA

Segundo Correia e Oliveira (2011), a síntese orgânica é uma área da química que está em constante evolução. Até a década de 50, as atividades de um químico orgânico sintético

eram apenas elucidar a estrutura de produtos naturais, investigar reações básicas e então preparar novas substâncias químicas. Os autores expõem que, após esse período, com o surgimento de novas e modernas técnicas (como a ressonância magnética nuclear e a espectrometria de massas), a sua grande associação atual com a biologia, a medicina e as ciências ambientais trouxe à química orgânica sintética um caráter mais amplo e de maior interdisciplinaridade.

Ainda de acordo com Correia e Oliveira (2011), o desenvolvimento de novas reações orgânicas, mais robustas e estereosseletivas, transformou a preparação de moléculas cada vez mais complexas uma realidade. Conforme elucidam os autores, a evolução para estas sínteses mais complexas, que se tornaram possíveis atualmente, é decorrente da criação de novas técnicas laboratoriais e de novas metodologias de síntese, mais robustas e mais elaboradas, bem como pela importância que passou a ser dada para o planejamento sintético (Figura 2).

Figura 2 - Interdisciplinaridade da síntese orgânica atual



Fonte: CORREIA E OLIVEIRA, 2012.

Bruice (2006, p. 270) atenta para a relevância de um planejamento prévio antes de se realizar uma síntese orgânica uma vez que, se a estereoquímica da reação não for controlada, a mistura final de estereoisômeros resultantes poderá ser de difícil ou praticamente impraticável separação. Ainda segundo a autora, existem algumas reações estereosseletivas que também são enantiosseletivas, sendo essa uma reação na qual forma-se maior quantidade de um dos enantiômeros em relação ao outro.

Correia e Oliveira (2011), para finalizar, expõem que a síntese orgânica tem se adaptado às atuais exigências da sociedade e da comunidade científica. Para exemplificar, citam que, atualmente, agem de forma integrada as sínteses alvo-orientadas, definidas como sínteses de moléculas específicas (comumente um produto natural bioativo) e as abordagens

de síntese função-orientada (síntese de moléculas, ou um conjunto delas, de maneira a desempenhar uma atividade específica). Segundo Correia e Oliveira (2011), esse último método é amplamente empregado no descobrimento de novos fármacos, daí a tendência atual e futura de uma interação crescente entre a síntese orgânica, a química medicinal, a farmacologia, a biologia e a bioquímica, exigindo uma boa formação dos futuros químicos nessa área da ciência.

3.3 SÍNTESE ASSIMÉTRICA

De acordo com Pilli (2001), até meados de 1970, a grande maioria dos químicos orgânicos recorria à técnica de resolução de racematos, quando era necessário obter compostos enantiomericamente puros. Posteriormente, o emprego de matérias-primas quirais produzidas pela natureza tornou-se a abordagem mais utilizada, até a segunda metade daquela década, quando teve por início o desenvolvimento de reagentes quirais que permitem a obtenção exclusiva de um enantiômero partindo-se de uma matéria-prima aquiral, processo que foi denominado *síntese assimétrica*.

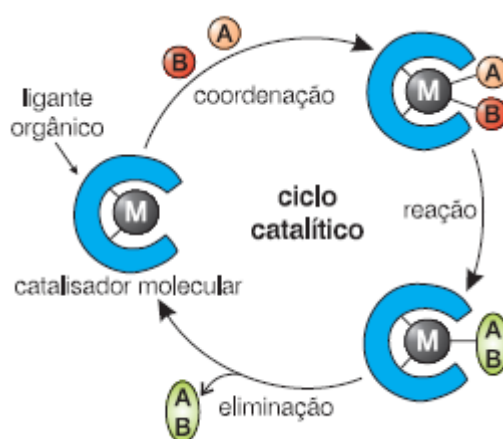
Segundo Noyori (1994, p.2), a síntese orgânica é caracterizada pela sua generalidade e flexibilidade, e os químicos sintéticos acabaram por descobrir uma grande variedade de reações estereosseletivas versáteis capazes de complementar os processos biológicos já conhecidos e utilizados. Ainda de acordo com o autor, encontrar novas formas de realizar reações de síntese assimétrica, nos últimos 20 ou 30 anos, tem se tornado uma atividade fundamental para os químicos orgânicos sintéticos.

Temba, Oliveira e Donnici (2003) explanam que foi realmente a partir da década de 70 que a síntese assimétrica ganhou destaque como método de obtenção de compostos enantiomericamente puros, em substituição à resolução de racematos. Ainda conforme os autores, isso se deve ao fato desse novo método possibilitar a criação de novos centros quirais durante as etapas de síntese, proporcionando a preparação de substâncias com pureza enantiomérica, através da obtenção exclusiva ou preferencial de um enantiômero. Sendo assim, a síntese assimétrica é uma das mais relevantes áreas da síntese orgânica contemporânea.

Noyori (2003) explica que uma pequena quantidade de material que contenha a informação quiral pode gerar uma expressiva quantidade de produto quiral desejado. O autor ainda ressalta que tem havido intensa pesquisa para desenvolver métodos para síntese assimétrica catalítica, isto é, métodos catalíticos para preparar um dos enantiômeros em preferência ao outro. Em uma reação assimétrica catalítica, um catalisador quiral é empregado

para produzir grandes quantidades de um composto opticamente ativo partindo-se de um precursor que pode apresentar quiralidade ou não. No Esquema 2, Pilli (2001) mostra o princípio geral da reação de catálise assimétrica, no qual uma pequena quantidade de um catalisador metálico com ligante quiral pode combinar A e B (compostos aquirais) originando estereosseletivamente AB como produto, sendo esse uma substância quiral em alta quantidade.

Esquema 2 - Princípios gerais de um ciclo catalítico



Fonte: PILLI, 2001.

Conforme Temba, Oliveira e Donnici (2003), o aspecto de maior relevância para que seja possível a obtenção desses compostos quirais é o controle estereoquímico, fator essencial para uma boa síntese enantiosseletiva e que influencia considerações estratégicas, como a escolha de uma rota em particular. Ainda segundo os autores, a eficiência da síntese, ou o grau de seletividade na obtenção preferencial de um dos enantiômeros é, geralmente, avaliada em termos de excesso enantiomérico (ee), definido por $(R-S)/(R+S) \times 100$, onde R e S são quantidades relativas dos enantiômeros R e S.

Noyori (2003) complementa que o uso de catalisadores organometálicos quirais é uma das melhores estratégias para ser empregada nas reações de catálise assimétrica. O autor ainda afirma que a catálise assimétrica é uma abordagem integrada dentro da química, na qual a máxima eficiência quiral é obtida através de condições reacionais adequadas juntamente com uma estrutura molecular apropriada.

3.4 HIDROGENAÇÃO ASSIMÉTRICA

Genet (2003) explica que um grande número de compostos opticamente ativos apresentam um átomo de hidrogênio presente no centro estereogênico. Uma vez que esse átomo de hidrogênio pode ser introduzido através do uso de apropriados precursores insaturados pelo processo de hidrogenação, a reação de hidrogenação assimétrica é de grande importância para obter compostos com alta pureza enantiomérica.

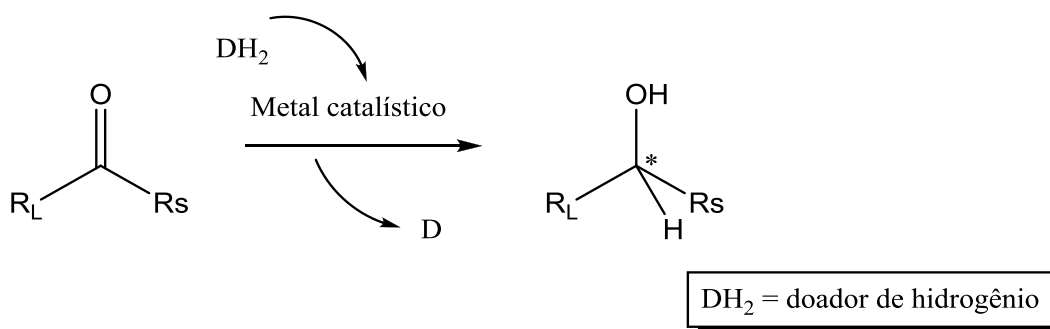
Segundo Imamoto (2012), a hidrogenação assimétrica de compostos insaturados pró-quirais, tais como alcenos, cetonas e iminas, é um dos métodos mais eficientes e simples para a preparação de compostos opticamente ativos. Ainda de acordo com o autor, esse método emprega pequenas quantidades de um complexo quiral de metal de transição, sendo atualmente reconhecido como econômico e operacionalmente simples, além de ambientalmente amigável. Imamoto (2012) ainda expõe que esse método é frequentemente usado tanto na indústria quanto nas atividades acadêmicas, com o intuito de realizar a síntese de aminoácidos quirais, aminas, alcoóis e alcanos, em uma forma enantiomericamente enriquecida ou pura.

Para Imamoto (2012), a reação de hidrogenação assimétrica é perfeita do ponto de vista econômico, sendo usualmente realizada em condições brandas, além de possibilitar a obtenção de rendimentos essencialmente quantitativos. O autor ainda afirma que, indubitavelmente, é um dos procedimentos que apresenta as reações mais benignas para o meio ambiente, sendo extremamente relevante a realização de novas pesquisas nessa área, visto que dispõe de grande variedade de catalisadores metálicos quirais. Para finalizar, Imamoto (2012) ainda afirma que a hidrogenação assimétrica permite o desenvolvimento de muitas metodologias novas, sendo essas eficientes e convenientes para a preparação de compostos opticamente ativos.

3.4.1 Hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio (ATH)

Segundo Palmer e Wills (1999), a reação de hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio (ATH) pode ser definida como uma redução de múltiplas ligações com o auxílio de um doador de hidrogênio, sendo esse processo realizado na presença de um catalisador. O Esquema 3 apresenta um modelo para esta reação, de acordo com os autores.

Esquema 3 - Hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio



Fonte: PALMER; WILLS, 1999.

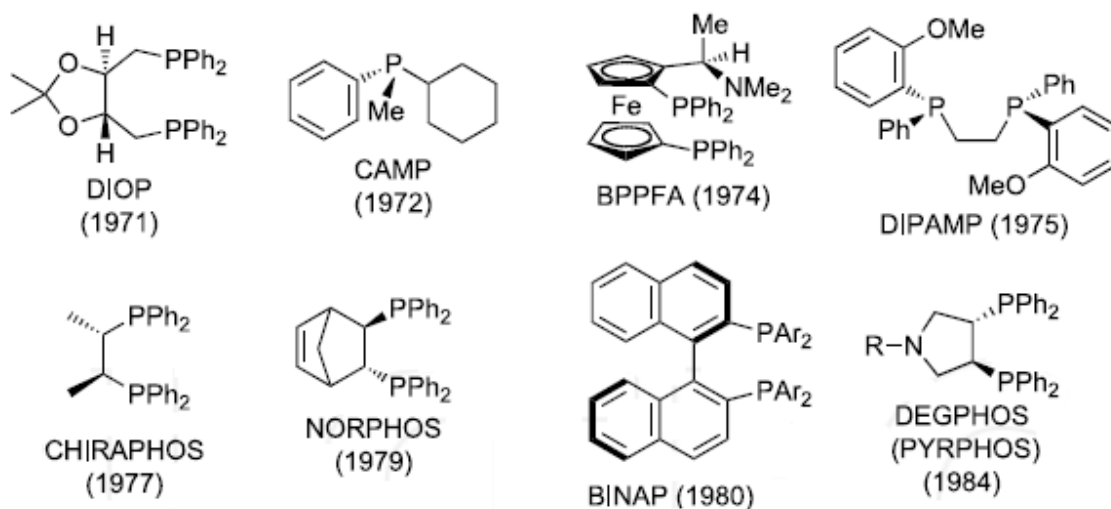
Stefane e Pozgan (2012) expõem que a reação de ATH representa uma alternativa extremamente atrativa para as hidrogenações, uma vez que é de simples execução e um grande número de reagentes químicos de baixo custo pode ser utilizado como doadores de hidrogênio. De acordo com Noyori e Hasiguchi (1997), a reação de hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio, além de simples realização, pode apresentar seletividades, que incluem a diferenciação do grupo funcional, divergentes daquelas da hidrogenação convencional. Esses autores ainda afirmam que o método de ATH apresentou resultados bem sucedidos apenas há alguns anos, através do uso de doadores de hidrogênio provenientes de alcoóis, como o isopropanol, ou o ácido fórmico.

3.5 LIGANTES QUIRAIS

McCarthy e Guiry (2001) enunciam que a síntese assimétrica pode ser realizada com o auxílio de reagentes ou auxiliares quirais, sendo que um expressivo número de exemplos bem sucedidos já foi reportado. Os autores ainda abordam o fato de que essa área de pesquisa inclui o uso de enzimas, catalisadores metálicos e não metálicos.

Segundo Noyori (2003), para que os ligantes quirais produzam alta reatividade e estereosseletividade, esses devem apresentar estruturas tridimensionais e funcionalidades apropriadas. Conforme McCarthy e Guiry (2001), a atividade catalítica do catalisador metálico origina-se do metal e da assimetria do processo catalítico, e é geralmente induzida por ligantes orgânicos associados ao metal. Os autores explanam que esses auxiliares orgânicos são os responsáveis por controlar as ligações entre os reagentes e seus subsequentes caminhos executados na reação, através de efeitos estéreos e eletrônicos. A Figura 3 apresenta alguns ligantes quirais já sintetizados e muito empregados em reações de catálise assimétrica.

Figura 3 - Ligantes quirais

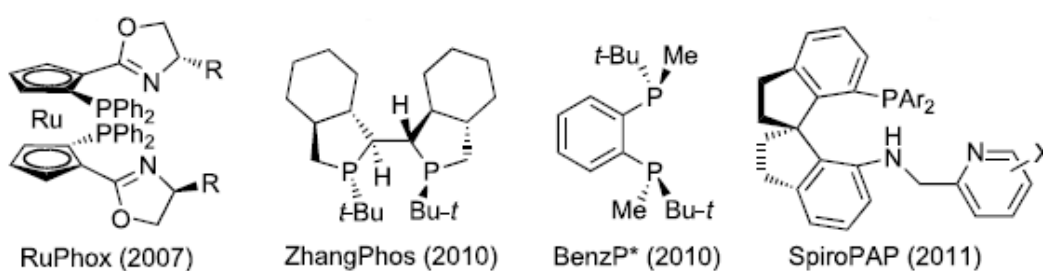


Fonte: IMAMOTO, 2012.

De acordo com McCarthy e Guiry (2001), comumente usa-se ligantes do tipo átomos doadores de densidade eletrônica, tais como fósforo, nitrogênio, oxigênio e enxofre, uma vez que esses auxiliam na estabilização do complexo metálico. Ainda segundo os autores, existe uma grande variedade de ligantes mono, bi e polidentados que vem sendo aplicados com sucesso em síntese assimétrica e, quanto maior for o efeito quelante produzido por esses, maior será a estabilidade do complexo formado.

Todavia, conforme afirmam Pinheiro e Ferreira (1998), não há ligantes quirais que apresentem total perfeição, visto que podem ser de grande excelência para alguns tipos de reações, mas ocasionarem baixa estereosseletividade em outras. Wu et. al. (2009) acrescentam que dentre as substâncias quirais de ocorrência natural, a cânfora e seus derivados são excelentes ligantes quirais para reações de síntese assimétrica. Na Figura 4 estão representados alguns exemplos de ligantes quirais descobertos recentemente.

Figura 4 - Ligantes quirais recentes

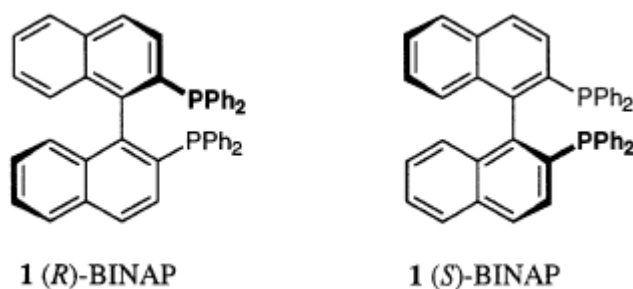


Fonte: IMAMOTO, 2012.

3.5.1 BINAP em síntese assimétrica

O exemplo mais bem conhecido de um ligante quiral, segundo McCarthy e Guiry (2001), é o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, mais popularmente conhecido como BINAP (Figura 5), o qual teve sua síntese e primeira aplicação reportada por Noyori e Tanaka em 1980. Noyori (2003) afirma que o ligante BINAP foi aplicado em uma reação de hidrogenação assimétrica empregando catalisador de complexo de ródio (Rh), e que o ee produzido chegou até 100%.

Figura 5 - Estrutura do 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP)



Fonte: McCARTHY; GUIRY, 2001.

Clayden, Greeves, Warren e Wothers (2001, p.1235) definem o BINAP como uma difosfina quelante, onde o metal situa-se entre os dois átomos de fósforo, firmemente ancorado em um meio quiral. Os autores ainda reforçam o fato de que o BINAP não é derivado de um produto natural, sendo necessária tanto a sua síntese quanto a sua resolução em laboratório.

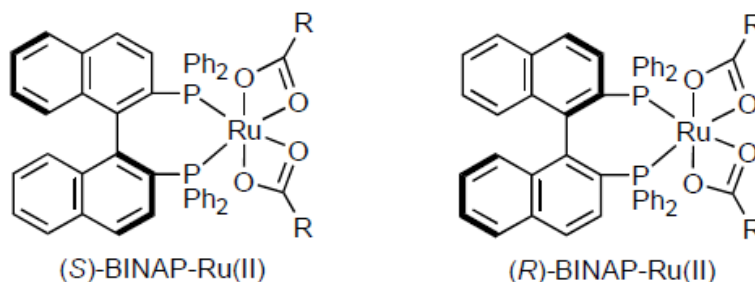
De acordo com Pilli (2001), a introdução do BINAP como ligante quiral teve implicações extraordinárias para a área da catálise assimétrica em geral. O autor complementa afirmando que, para muitas das reações que são atualmente disponíveis, existem versões assimétricas eficientemente fundamentadas na utilização de ligantes quirais da família do BINAP. Noyori (2003) expõe ainda que a eficiência quiral do BINAP origina-se de modelos dissimétricos únicos criados por uma transição do átomo metálico (ou íons) e o centro C2 quiral da difosfina.

3.5.2 Catalisadores quirais de Rutênio (II)

Segundo Imamoto (2012), a descoberta de catalisadores quirais de rutênio (Ru) ampliou significativamente a área de síntese assimétrica, e a Figura 6 mostra um exemplo deste tipo de catalisador, juntamente com o ligante quiral BINAP. Conforme Stefane e Pozgan (2012), complexos de rutênio circundados de ligantes quirais estão entre os catalisadores mais

utilizados para reações de hidrogenação assimétrica, bem como hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio (ATH), seguidos de ródio (Rh) e irídio (Ir). McCarthy e Guiry (2001) acrescentam que, a partir de 1992, complexos de Ru-BINAP vem apresentando sucesso na indução de excelentes enantiosseletividades na hidrogenação de substratos olefínicos.

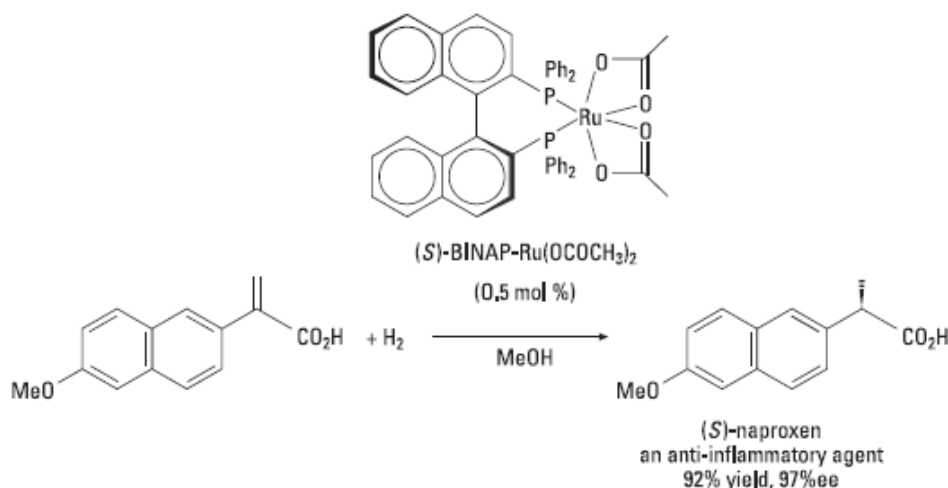
Figura 6 - Catalisador de Ru (II) com o ligante BINAP



Fonte: IMAMOTO, 2012.

Imamoto (2012) complementa que os sistemas catalíticos de Ru (II) têm sido aplicados com sucesso na hidrogenação enantiosseletiva de ésteres e ácidos carboxílicos α,β -insaturados, lactonas e cetonas. O autor ainda exemplifica afirmando que, com o uso desses catalisadores quirais, isoquinolinas, alcaloides, morfina e seus análogos artificiais podem ser preparados na forma enantiomericamente pura. Noyori (2003), através de sua grande descoberta do catalisador BINAP-Ru(II), mostrou que esses complexos funcionam como precursores catalíticos para reações de hidrogenação altamente enantiosseletivas, como é exemplificado, no Esquema 4, através da síntese do agente anti-inflamatório (S)-naproxen.

Esquema 4 - Síntese do agente anti-inflamatório (S)-naproxen com alto rendimento e alto excesso enantiomérico empregando o catalisador BINAP-Ru(II)

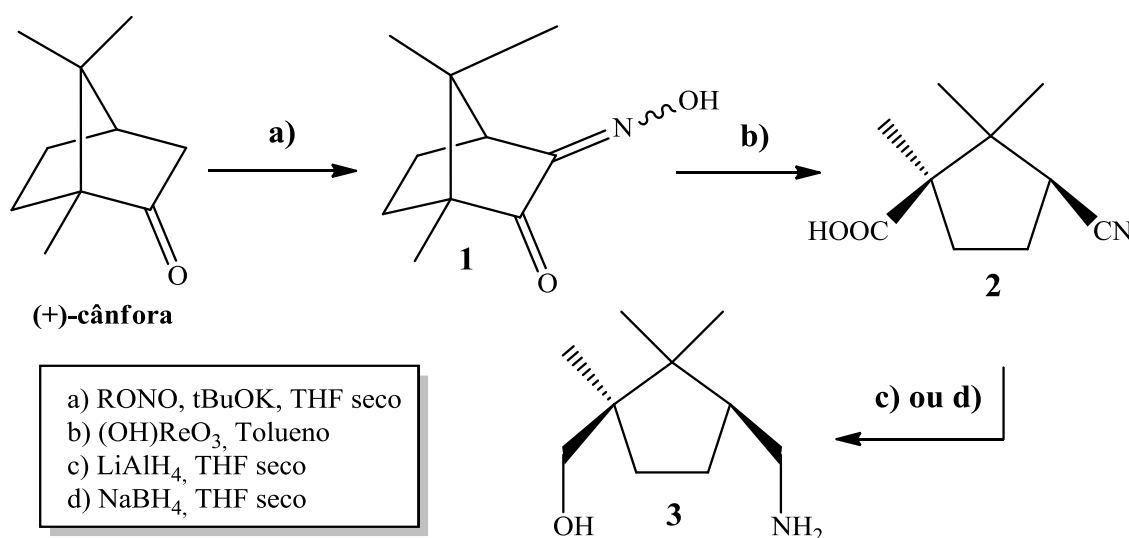


Fonte: NOYORI, 2003.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Em trabalho anterior (KRAY, L.J., 2013) sintetizou-se o aminoálcool **3**, como é ilustrado no Esquema 5. Partiu-se do produto natural (+)-cânfora e, inicialmente, realizou-se uma reação de α -oximação, originando o composto **1**. Na próxima etapa, o emprego de ácido perrênico ((OH)ReO₃) como catalisador para a quebra da ligação C-C entre os grupos funcionais cetona e oxima possibilitou a formação de um ciclopentano, com a presença de dois centros quirais funcionalizados, nas posições 1 e 3, apresentando grupos nitrila e ácido carboxílico (composto **2**). Finalizando, na terceira e última etapa, a obtenção do aminoálcool foi dada através da redução dos dois grupos funcionais já citados.

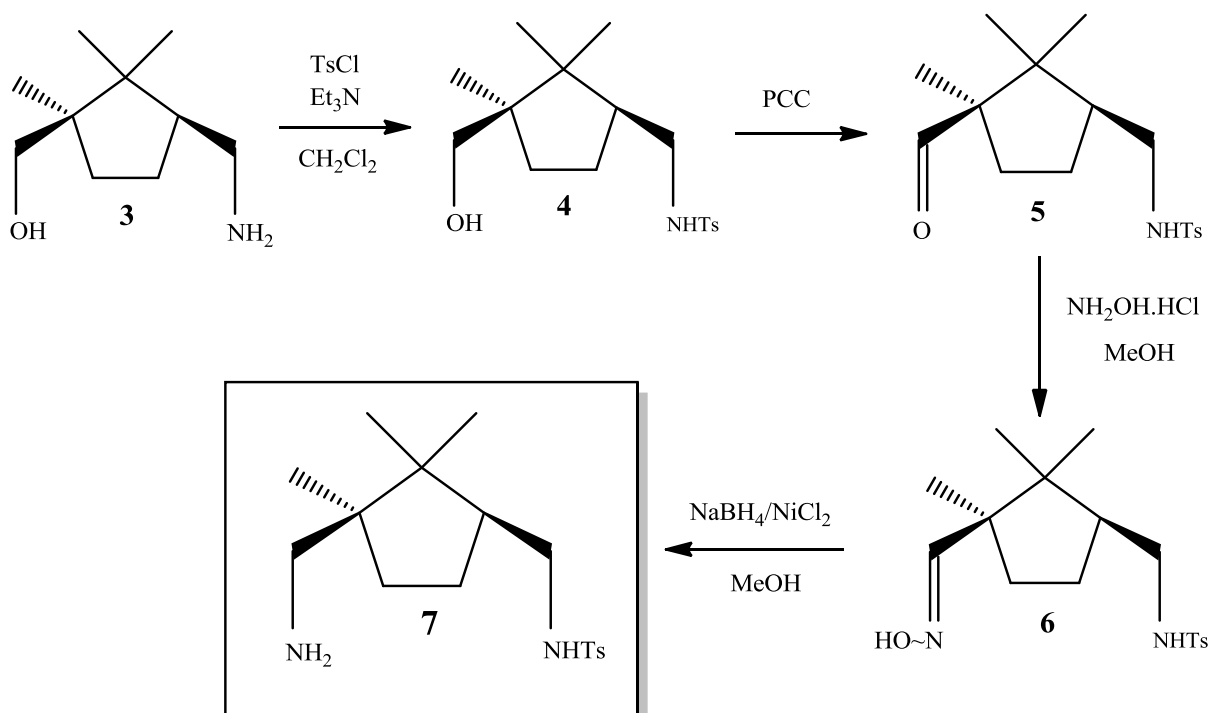
Esquema 5 - Síntese do aminoálcool **3**



Cabe ressaltar que a síntese do composto **3** apresentou inúmeras dificuldades ao longo de sua execução, proporcionando um rendimento para o composto **1** de 33%, quando no reagente o radical R era um butil, e 22% para o radical isopentil. Já na etapa de formação do produto **2**, obteve-se 80% de rendimento. Na última etapa mostrou-se necessária a otimização da reação de redução, obtendo-se o produto **3** com rendimento moderado de 45-50%.

A proposta do presente trabalho consiste em, a partir do precursor aminoálcool **3**, concluir a reação de síntese da diamina monotosilada **7**, mostrada no Esquema 6.

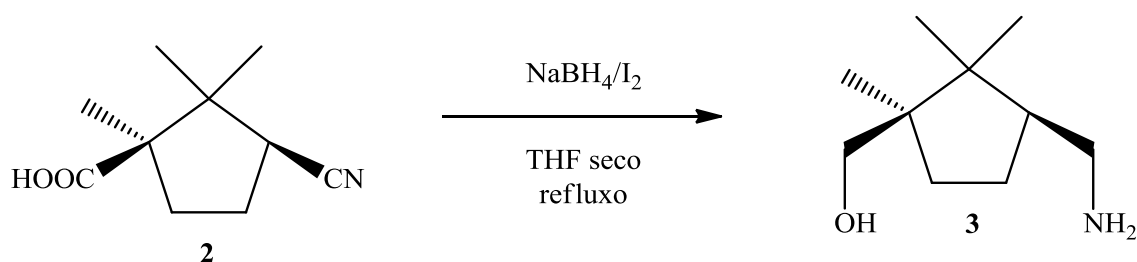
Esquema 6 - Síntese da diamina monotosilada 7



4.1 REAÇÃO DE REDUÇÃO (Síntese do aminoálcool **3**)

Visto que esta reação já havia sido realizada em trabalho anterior (KRAY, L.J., 2013), utilizou-se o método otimizado para sintetizar o aminoálcool **3**, necessário para prosseguir com a rota sintética desejada. Sendo assim, optou-se pela redução com o emprego do boro hidreto de sódio (NaBH_4), na presença de iodo (I_2), como mostra o Esquema 7.

Esquema 7 - Reação de redução do composto 2



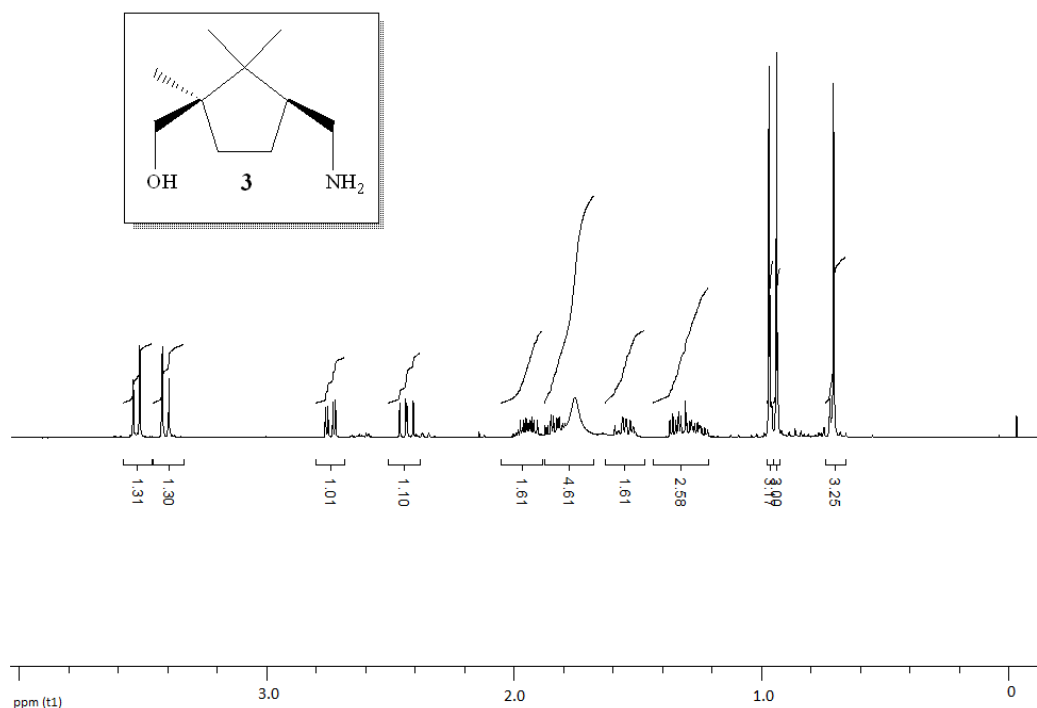
Emprega-se o sistema de NaBH_4 juntamente com I_2 por esse ser conhecido como um forte redutor. Sendo assim, o iodo participa da síntese como um auxiliar para a formação do BH_3 *in situ* (MCKENNON, M. J.; MEYERS, A. I., 2013)

Para a purificação do composto **3**, optou-se por uma extração ácido-base que foi capaz de prover o aminoálcool puro, apesar do baixo rendimento. Rejeitou-se a opção de realizar coluna cromatográfica em sílica gel como forma de purificação, uma vez que, pela otimização

do trabalho anterior, sabe-se que o produto desejado fica retido na sílica gel, não ocorrendo a sua eluição junto com o solvente. A purificação via processo ácido-base consiste na protonação do nitrogênio através da adição do ácido clorídrico em solução aquosa, originando um sal de amônio quaternário. Após essa etapa, é realizada a lavagem com solvente orgânico, sendo todos os compostos orgânicos não protonados e não solúveis em água assim retirados. Finalizado esse processo, adiciona-se uma solução aquosa 20% de hidróxido de potássio (KOH), até que seja atingido o pH 8. Dessa forma, ocorre a precipitação do aminoálcool, enquanto há a neutralização do ácido e a formação do sal cloreto de potássio (KCl). O aminoálcool é extraído da fase aquosa com o uso de solvente orgânico.

O espectro completo de RMN ^1H do composto **3** é apresentado na Figura 7. Pode-se observar que os hidrogênios α -hidroxila não são equivalentes entre si, devido à quiralidade dos carbonos β aos quais estão ligados. Por essa razão, os picos apresentam uma configuração de dois dubletos, que possuem a mesma constante de acoplamento, conhecido como sistema AB. O sistema AB dos hidrogênios α -hidroxila sofrem maior desblindagem eletrônica devido ao oxigênio, e se localizam em 3,4-3,6 ppm. Já os hidrogênios α -amino, presentes em um sistema ABX, sofrem menos desblindagem eletrônica, e estão localizados em torno de 2,4-2,8 ppm. Nota-se também os três singletos referentes às três metilas desse composto e, com a integração das áreas, o valor relativo dos hidrogênios mostra-se de acordo com o valor estimado. No Apêndice 1 é mostrado o espectro de RMN ^1H do composto **3** ampliado, com o intuito de destacar as regiões citadas anteriormente.

Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto **3** (400 MHz, CDCl_3)

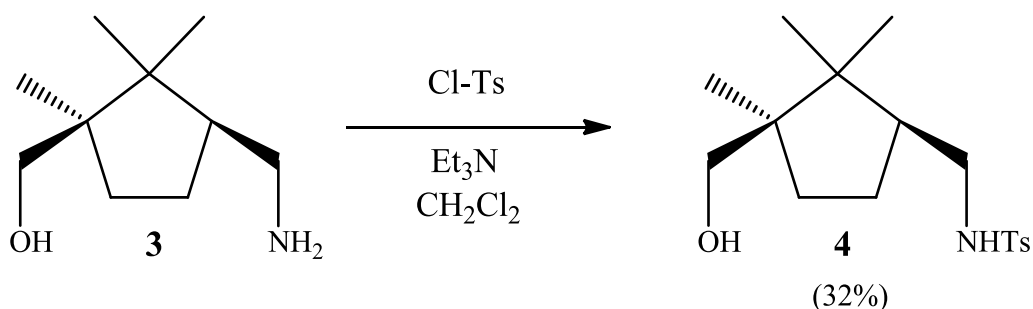


O espectro de RMN ^{13}C APT comprova a obtenção do composto **3** e é apresentado no Apêndice 2. É possível observar quatro carbonos em frequências baixas do espectro, na faixa de 18-23 ppm, representando os três carbonos das metilas (CH_3) e o único carbono terciário presente (CH), em aproximadamente 52 ppm. Já na parte superior, são evidenciados os outros sinais, relativos aos carbonos secundários e quaternários. Nota-se também o desaparecimento do sinal de $\text{C}=\text{O}$, que era característico da função ácido carboxílico do composto **2**, bem como também não há mais a presença do sinal do carbono da nitrila.

4.2 REAÇÃO DE MONOTOSILAÇÃO (Síntese do composto **4**)

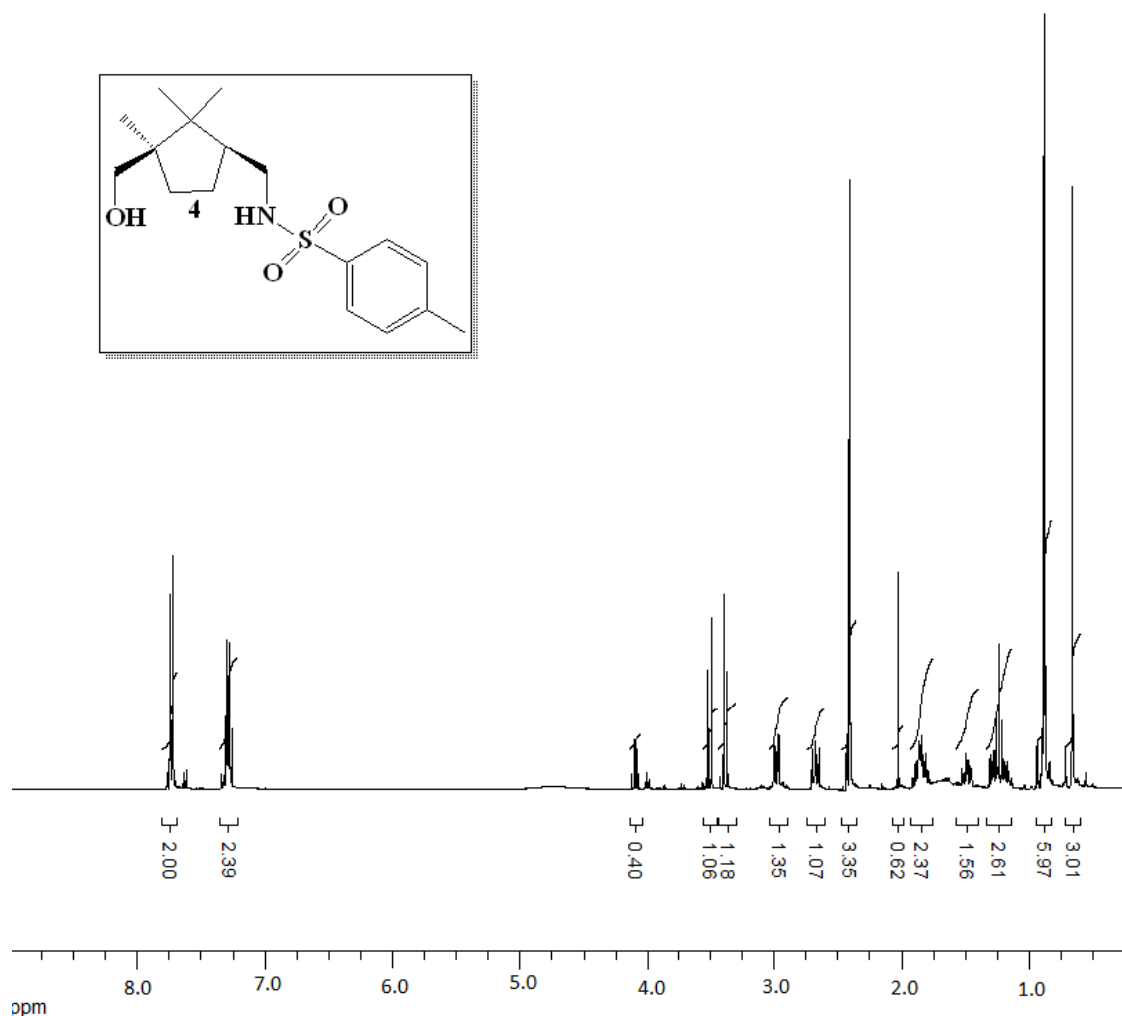
A reação de monotosilação do composto **3**, utilizando-se cloreto de tosila e trietilamina, forneceu o aminoálcool monotosilado **4**, conforme ilustra o Esquema 8.

Esquema 8 - Reação de monotosilação do composto 3

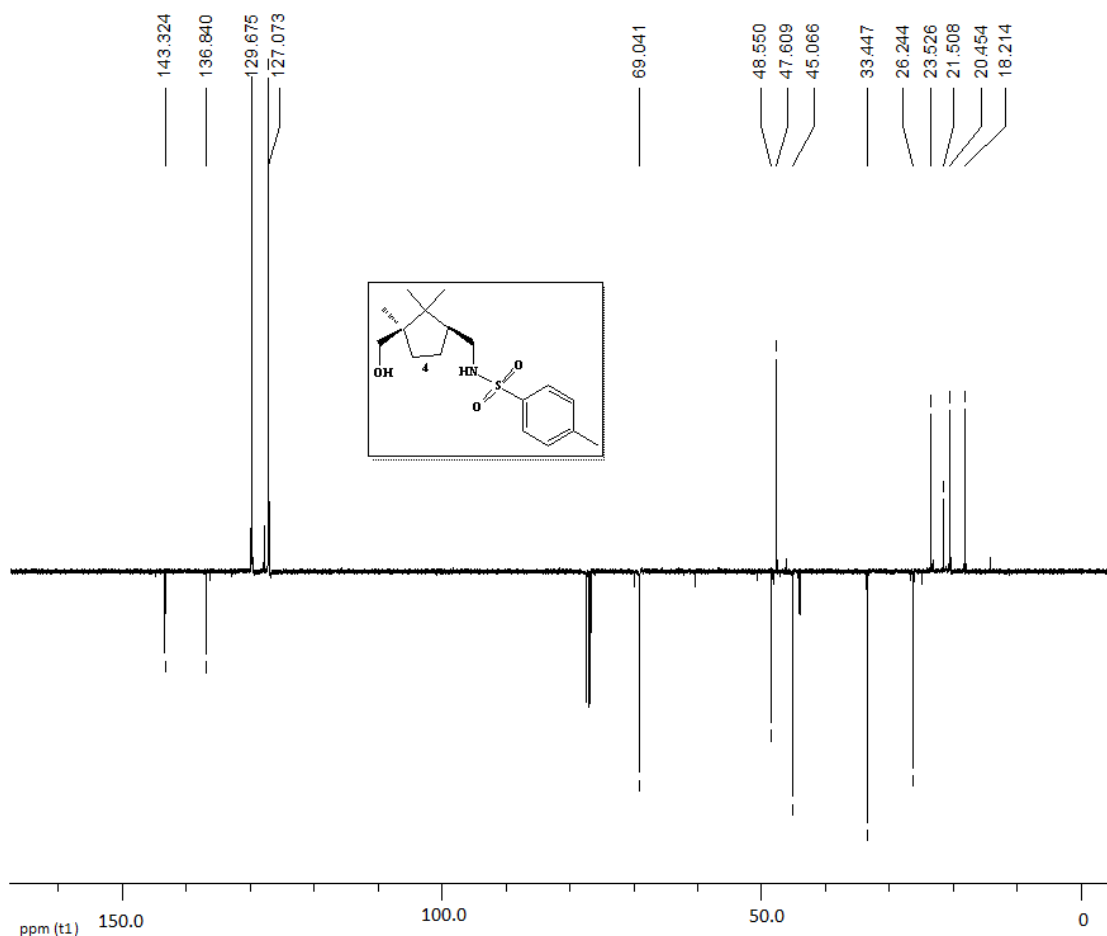


A fim de evitar perdas na extração ácido-base do composto **3**, optou-se por realizar a reação de tosilção no composto bruto, estando esse impuro, o que explica o baixo rendimento obtido. A reação foi monitorada através de cromatografia em camada delgada (CCD), usando-se uma mistura 1:1 de hexano/acetato de etila como eluente. Já a etapa de purificação do produto foi feita através de cromatografia em coluna empregando sílica gel eluída em 1:1 de hexano e acetato de etila (EtOAc). As análises espectroscópicas realizadas confirmaram a obtenção do composto **4**.

O espectro de RMN ^1H do composto **4** é apresentado na Figura 8. Observa-se que, com a inserção do grupo tosila nesse composto, há mais um sinal referente aos hidrogênios da metila presente nesse grupo em 2,6 ppm. Também nota-se a presença dos hidrogênios que se referem a α -hidroxila, representados como dois dubletos com mesma constante J , o que confirma que não houve adição do grupo tosila no oxigênio da hidroxila, apenas no nitrogênio da amina. Outra confirmação da obtenção do composto **4** são os hidrogênios do anel benzênico do grupo tosila, que aparecem na região de 7-8 ppm. No Apêndice 3 é apresentado o espectro de RMN ^1H do composto **4**, da região de 2,5 a 4,0 ppm, para comprovar o que foi anteriormente descrito.

Figura 8 - Espectro de RMN ^1H do composto **4** (400 MHz, CDCl_3)

O espectro de RMN ^{13}C APT do composto **4** é apresentado na Figura 9. Confirma-se a obtenção do produto através da inserção de mais um carbono na parte superior, referente à metila do grupo tosil, bem como os sinais dos carbonos terciários do anel benzênico. Na parte inferior, ainda nota-se a presença dos carbonos secundários e quaternários presentes nesse composto. O espectro de IV no modo ATR do presente composto encontra-se no Apêndice 4.

Figura 9 - Espectro de RMN ^{13}C APT do composto 4

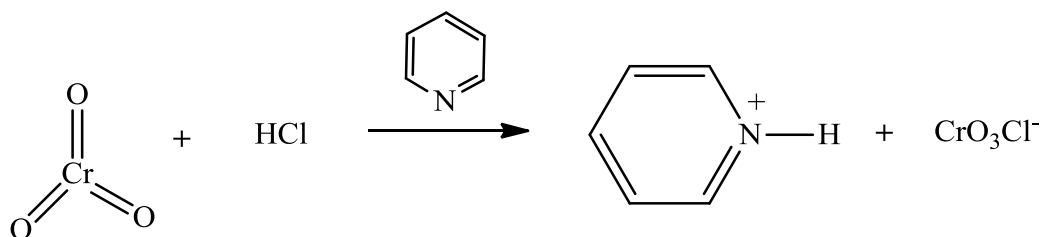
4.3 REAÇÃO DE OXIDAÇÃO (Síntese do composto 5)

Para essa etapa, inicialmente, foi necessária a preparação do clorocromato de piridínio (PCC), o qual seria empregado como reagente oxidante na síntese do correspondente aldeído (composto 5).

4.3.1 Reação de síntese do PCC

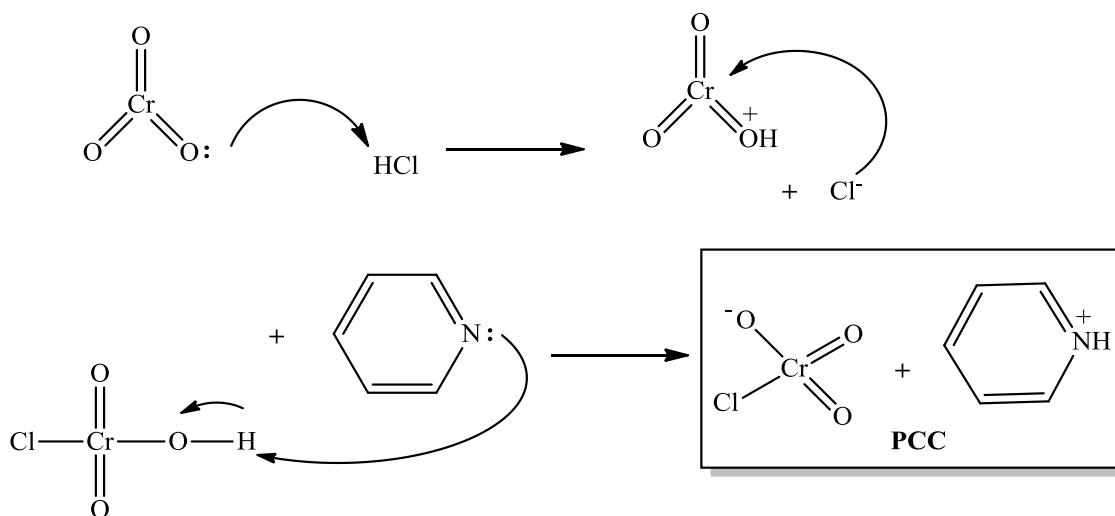
O clorocromato de piridínio (do inglês, *pyridinium chlorochromate*, PCC) é um reagente oxidante, rápido e seletivo, sendo muito bem empregado para a oxidação de alcoóis primários a aldeídos, parando nesse estágio. Possui também a característica de apresentar grande solubilidade em solventes orgânicos, especialmente em diclorometano (CH_2Cl_2). O PCC é formado quando o trióxido de cromo é dissolvido em ácido clorídrico e tratado com piridina (Esquema 9), sendo reproduzido o procedimento descrito por Corey e Suggs (1975), para a obtenção do reagente oxidante.

Esquema 9 - Reação de síntese do PCC



O mecanismo observado na formação do PCC é mostrado no Esquema 10. O par de elétrons livres de um dos átomos de oxigênio ligado ao cromo realiza um ataque nucleofílico ao hidrogênio do ácido clorídrico. Formam-se então espécies carregadas onde, na sequência, há o ataque nucleofílico do ânion cloreto ao cromo, resultando na formação do ácido clorocrômico. O ataque do par de elétrons livres do nitrogênio da piridina ao hidrogênio do ácido fornece o reagente clorocromato de piridínio, o PCC. Obteve-se rendimento quantitativo.

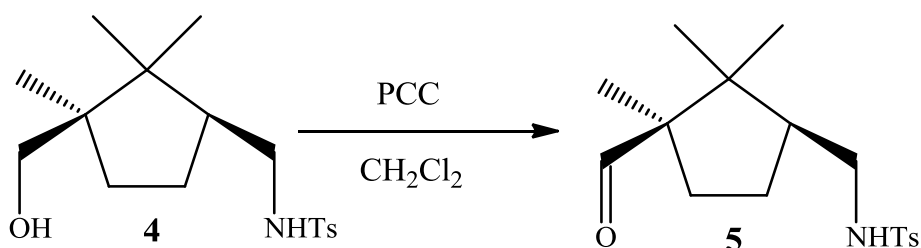
Esquema 10 - Mecanismo de formação do reagente PCC



4.3.2 Reação de oxidação do aminoálcool monotosilado

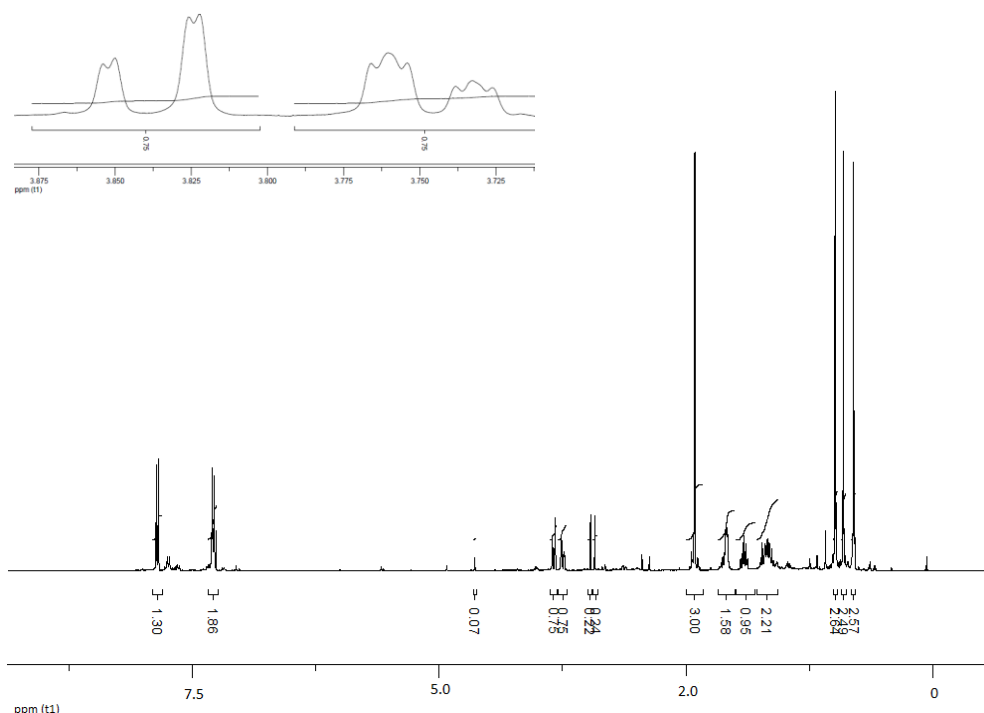
Realizou-se o tratamento do composto **4** com PCC, seguindo o procedimento de Corey e Suggs (1975), objetivando-se a obtenção do aldeído **5** (Esquema 11).

Esquema 11 - Reação de oxidação do composto 4



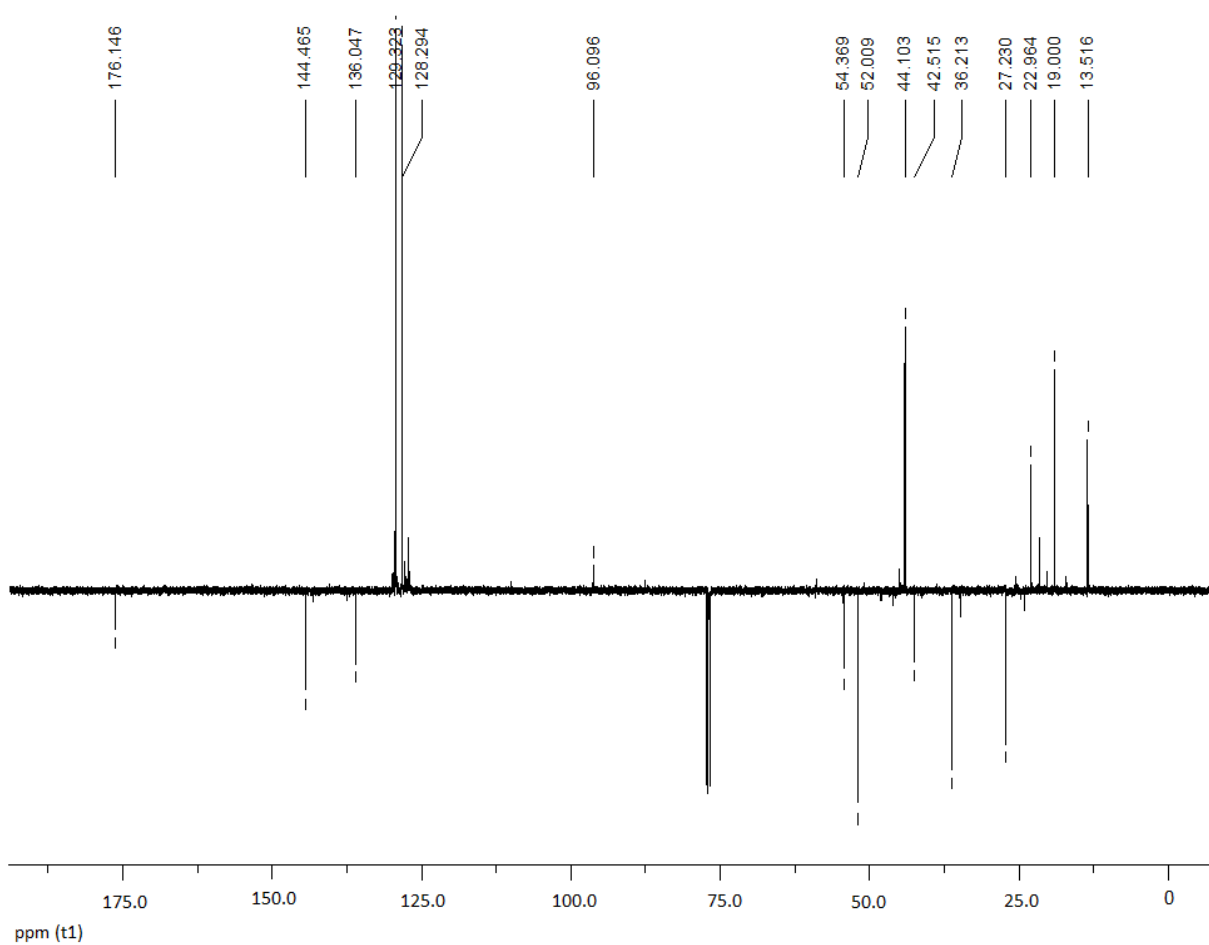
Essa reação também foi monitorada através de cromatografia em camada delgada (CCD), usando-se uma mistura 1:1 de hexano/acetato de etila como eluente, onde se observou que o composto de partida foi totalmente consumido em 2.5 h, formando um único produto.

Após análise do espectro de RMN ^1H do produto obtido (Figura 10), observou-se que os hidrogênios $\alpha\text{-OH}$ de **4**, desapareceram e os hidrogênios $\alpha\text{-NHTs}$, que no produto de partida se encontravam em 2,4-2,8 ppm, sofreram uma desblindagem absorvendo agora em 3,79 ppm na forma de um dublo-dublete.

Figura 10 - Espectro de RMN ^1H do produto obtido na reação de oxidação do composto 4

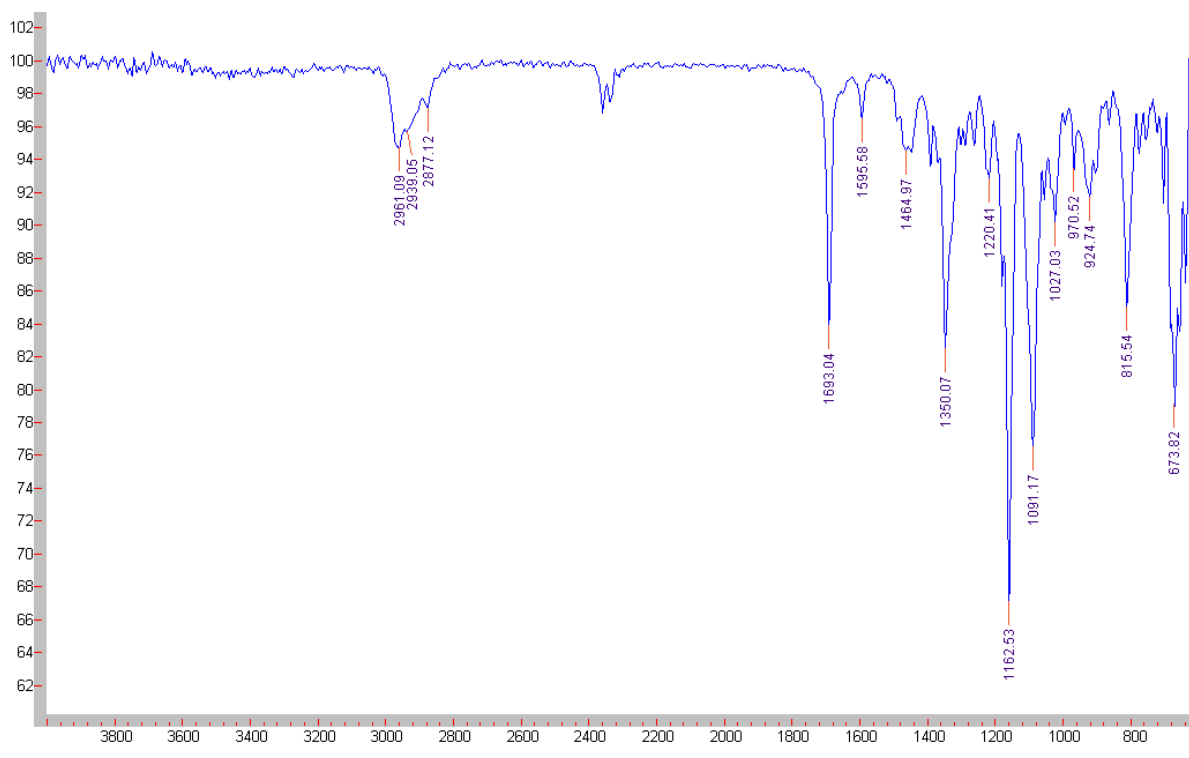
O espectro de RMN ^{13}C APT mostra que o sinal do $\text{CH}_2\text{-}\alpha\text{-OH}$, em 69,0 ppm no produto de partida, não está mais presente nesse novo composto. No produto obtido, tem-se um sinal em 52 ppm relativo ao $\text{CH-}\alpha\text{-NHTs}$, além de um sinal em 176 ppm compatível com carbonila de amidas (Figura 11).

Figura 11 - Espectro de RMN ^{13}C APT do produto obtido da reação de oxidação do composto 4



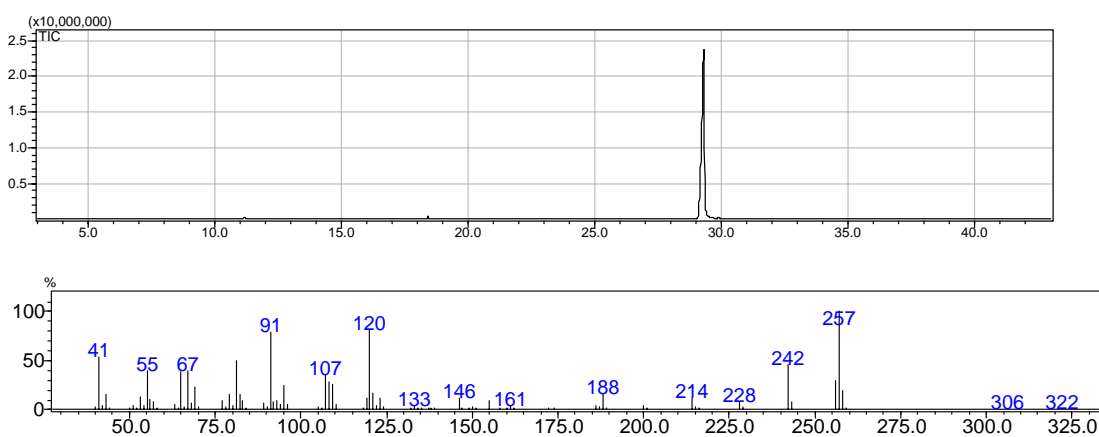
A análise de IV no modo ATR mostra claramente a ausência do estiramento OH, mais uma vez evidenciando a oxidação, no entanto o mesmo não possui o sinal de carbonila de aldeído, apresentando, em 1693 cm^{-1} , um sinal compatível com o estiramento C=O de função amida (Figura 12).

Figura 12 - Espectro de IV- ATR do produto da reação de oxidação de 4 com PCC

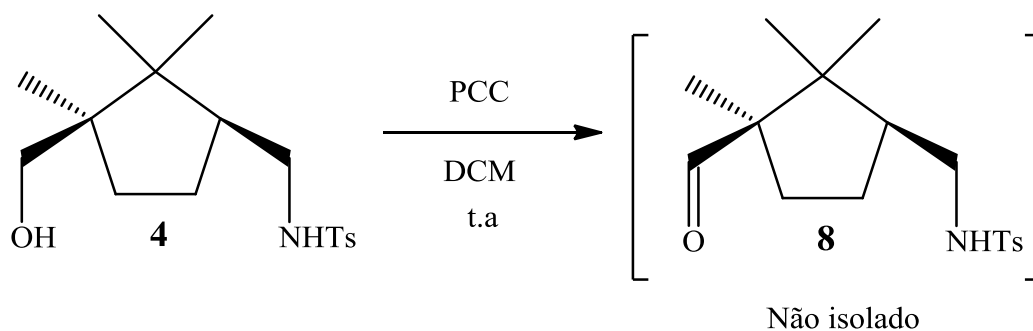


Realizou-se também a caracterização do ponto de fusão desse composto, visto que esse se apresentou na forma sólida, e o valor obtido foi de 119,7-121°C. A análise de CG-MS do bruto de reação mostrou a formação de um único produto com m/z de 322, conforme apresentado na Figura 13.

Figura 13 - Cromatograma da reação de oxidação do composto 4

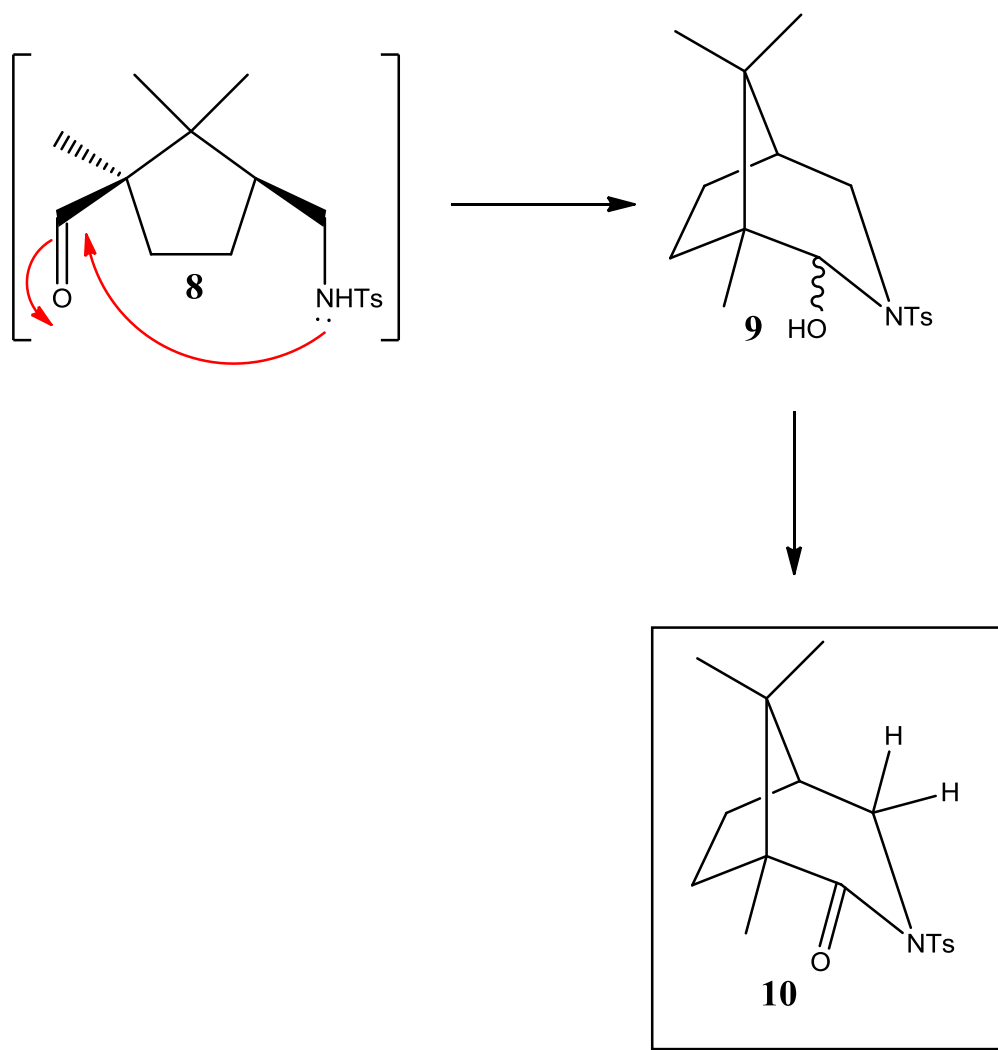


Com base nos dados acima, podemos concluir que a oxidação do grupo OH, em um primeiro momento foi realizada, como é mostrado no Esquema 12. No entanto, os dados espectrais sugerem a formação de um novo produto, diferente do esperado.

Esquema 12 – Oxidação de **4** com PCC

Devido à alta reatividade do grupo carbonila do aldeído, o grupo NHTs pode realizar uma reação de adição nucleofílica intramolecular ao carbono carbonílico, fornecendo assim o biciclo **9**. Posteriormente, esse também é oxidado, levando ao suposto composto N-tosil-lactama **10**, conforme ilustrado no Esquema 13.

Esquema 13 - Provável rota sintética de formação do composto N-tosil-lactama

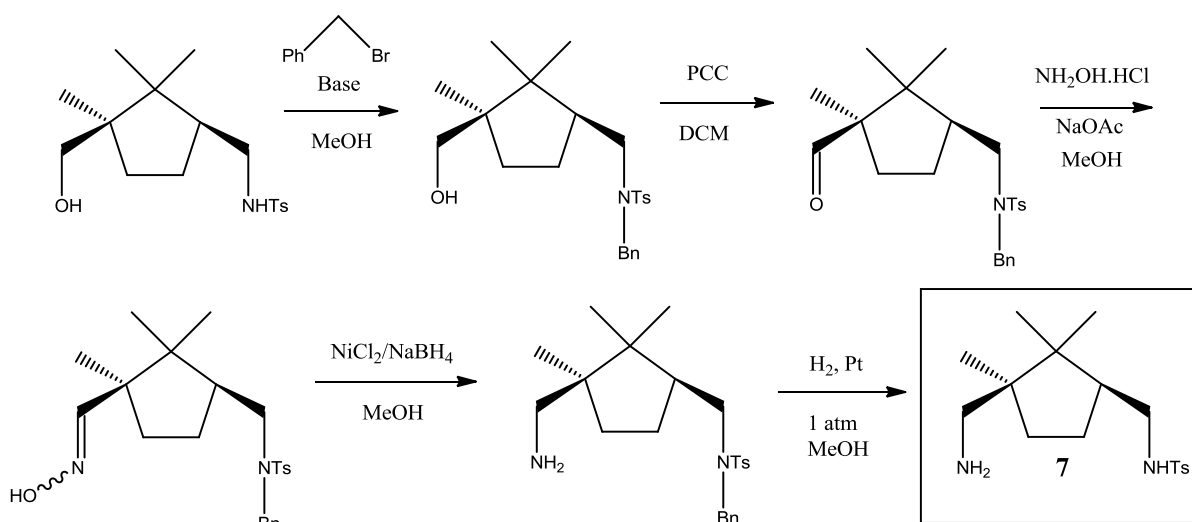


Cabe salientar que o produto proposto possui massa molecular 321, o que difere de uma unidade do valor obtido via CG-MS. Dessa forma, a caracterização total do composto ainda está em andamento, sendo necessário um estudo mais aprofundado.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A rota proposta no Esquema 6 mostrou-se eficaz até a síntese do composto **4**; entretanto, quando tentou-se a síntese do correspondente aldeído (composto **5**) via oxidação com PCC observou-se a formação de um novo produto ainda não totalmente caracterizado. Desta forma, com o intuito de se realizar a síntese da diamina monotosilada **7**, deverá ser testada uma rota alternativa, proposta no Esquema 14.

Esquema 14 - Rota alternativa para a síntese da diamina monotosilada **7**



Na etapa seguinte, pretende-se empregar o ligante bidentado **7**, após sua purificação e caracterização, na síntese de catalisadores quirais de Ru (II). Posteriormente, seria então possível prosseguir com o emprego desses catalisadores quirais em reações de hidrogenação assimétrica de cetonas por ATH.

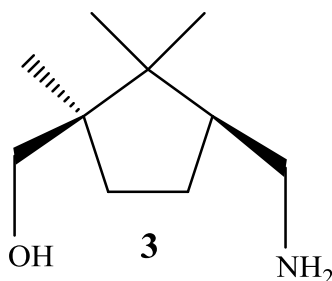
6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Para as análises de RMN H^1 e RMN C^{13} -APT utilizou-se um espectrômetro da marca Varian MR-400, com intensidade de campo magnético de 9,4 Tesla, o qual operou em 400 MHz para o hidrogênio e em 100 MHz para o carbono. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm). Como solvente empregou-se clorofórmio deuterado ($CDCl_3$), sendo o trimetilsilano (TMS) utilizado como padrão interno. Representaram-se, entre parênteses, as multiplicidades (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, m = multipeto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J), expressa em Hertz (Hz).

Já as análises de infravermelho foram realizadas em um espectrômetro Varian-640 IR, operando em uma faixa de 4000 a 600 cm^{-1} , tendo sido realizadas 32 varreduras. As análises do ponto de fusão dos compostos foram determinadas pelo equipamento Büch Melting Point B-545. As análises de cromatografia gasosa (GC) acopladas à espectroscopia de massas foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu modelo GCMS-QP2010 com detector de chama (FID). As análises foram realizadas com temperatura do injetor em 250°C, temperatura do detector em 250 °C, com uma pressão de 14,3 psi, utilizando gás hidrogênio (H_2).

A purificação dos compostos sintetizados, quando se mostrou necessário, foi alcançada através de coluna cromatográfica, utilizando-se como fase estacionária Sílica Gel Flash, e como eluente empregaram-se proporções variadas de hexano e acetato de etila, quando indicado.

6.1 SÍNTESE DO ((1R,3S)-3-(AMINOMETIL)-1,2,2-TRIMETILCICLOPENTIL) METANOL



6.1.1 Redução com $NaBH_4$ e I_2

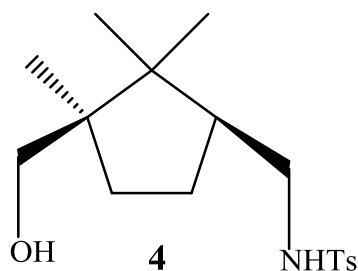
Em um balão monotubulado com agitação constante, equipado com um funil de adição, dissolveu-se o composto **2** (1,0 g; 5,52 mmol), sintetizado em trabalho anterior (KRAY, L.J., 2013), em THF previamente seco (45 mL) e, após, adicionou-se o $NaBH_4$ (1,2

g; 32,4 mmol). Resfriou-se o sistema reacional a 0 °C e então adicionou-se lentamente uma solução de iodo (3,4 g; 13,4 mmol) em THF seco (20 mL), através do funil de adição adaptado, por aproximadamente 30 minutos. Após a finalização da evolução de gás H₂ na solução, adaptou-se um condensador de refluxo e iniciou-se o aquecimento do sistema, através de uma manta térmica, até a temperatura de 66°C. Após 24 horas de reação, adicionou-se vagarosamente metanol, para a completa eliminação do boro hidreto restante e, então, retirou-se todo o solvente no evaporador rotativo. Após, uma solução aquosa de 20% de KOH (40 mL) foi adicionada e deixou-se agitando por mais 24 horas. Transcorrido esse tempo, foi realizada três extrações com 40 mL de diclorometano e a fase orgânica foi separada, sendo a umidade excedente retirada com cloreto de cálcio anidro. Filtrou-se o sistema anterior e o solvente foi novamente retirado por evaporação rotativa, fornecendo como produto um óleo viscoso e levemente esbranquiçado.

A purificação foi feita através de um processo por extração ácido-base, na qual ocorreu a protonação do nitrogênio com a adição de ácido clorídrico concentrado, para a formação de um sal de amônio quaternário. Usou-se uma solução de KOH 30% para elevar o pH para aproximadamente 11-12. Fez-se então uma extração com éter, com a finalidade de se retirar alguma possível impureza. A fase aquosa da etapa anterior foi extraída com diclorometano e o solvente retirado por evaporação rotativa. Após, obteve-se o composto **3**. (0,1974g; 21 % de rendimento)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,70 (s, 3H), 0,93(s, 3H), 0,96(s, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,55 (m, 1H,), 1,75 (s, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,44 (dd, 1H, *J*₁ = 11,8, *J*₂ = 11,8), 2,74 (dd, 1H, *J*₁ = 11,8, *J*₂ = 3,8), 3,40 (d, 1H, *J*=10,70), 3,52 (d, 1H, *J*=10,74). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18,3 (CH₃), 20,5 (CH₃), 23,6 (CH₃), 26, 6 (C), 33,7 (CH₂), 43, 7 (CH₂), 48,6 (CH₂), 51,6 (CH), 52,4 (C), 69,0 (CH₂).

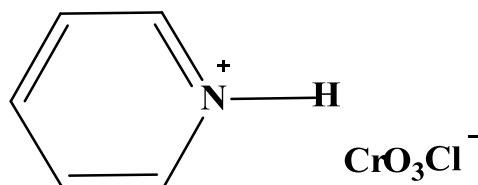
6.2 SÍNTESE DO N-(((1S,3R)-3-(HIDROXIMETIL)-2,2,3-TRIMETILCICLOPENTIL)METIL)-4-METILBENZENESULFONAMIDA



Em um balão monotubulado de 50 mL, dissolveu-se o aminoálcool **3** (0,125g; 0,73 mmol) e o cloreto de toсила (0,17g; 0,9 mmol) em diclorometano (6 mL), e após adicionou-se trietilamina (0,12 mL; 0,9 mmol), deixando esse sistema sob agitação constante por 24 horas. Transcorrido esse tempo reacional, foram adicionados 10 mL de água deionizada, com o intuito de lavar o óleo resultante, deixando o sistema em agitação por 20 minutos. Após, realizou-se duas extrações com 30 mL de diclorometano, sendo a fase orgânica separada e tendo seu excesso de umidade retirado com carbonato de potássio anidro. A purificação do produto foi feita através de coluna cromatográfica, empregando Sílica Gel Flash como fase estacionária, e uma mistura acetato de etila/hexano (1:1) como eluente, para obter o composto **4**. (0,5078g; 32% de rendimento)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,66 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,67 (dd, $J_1 = 11,8$, $J_2 = 11,8$), 2,98 (dd, 1H, $J_1 = 11,7$ $J_2 = 3,96$), 3,37 (d, 1H, $J = 10,77$), 3,50 (d, 1H, $J = 10,80$), 7,28 (d, 2H, $J = 8,05$), 7,73 (d, 2H, $J = 8,34$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18,2 (CH_3), 20,45 (CH_3), 21,5 (CH), 23,5 (CH_3), 26,2 (CH_2), 33,4 (CH_2), 44,0 (C), 45,0 (CH_2), 47,6 (CH_3), 48,5 (C), 69,0 (CH_2), 127,0 (CH), 129,6 (CH), 136,8 (C), 143,3 (C). ν_{max} IV (ATR)/ (cm^{-1}): 609, 663, 753, 814, 920, 1027, 1094, 1156, 1322, 1453, 1598, 2874, 2942, 2962.

6.3 SÍNTESE DO CLOROCROMATO DE PIRIDÍNIO (PCC)



Em um béquer de 100 mL adicionou-se trióxido de cromo (10g; 0,1 mmol) a ácido clorídrico concentrado (18,4 mL, 0,11 mmol), rapidamente e com agitação constante. Após 5 minutos, a solução homogênea resultante foi resfriada a 0°C em banho de gelo e, lentamente, adicionou-se piridina (8 mL; 0,1 mmol), ainda em agitação, resultando em um tempo aproximado de 10 minutos. Aos poucos, foi obtendo-se o produto como um sólido amarelo alaranjado com aspecto pastoso, o qual foi levado a secar em vácuo. Rendimento quantitativo.

6.4 OXIDAÇÃO DO COMPOSTO 4

Em um balão monotubulado de 100 mL colocou-se o PCC (0,7g; 3,2 mmol) juntamente com um pequeno volume de diclorometano para solubilizá-lo. Adicionou-se então o produto **4** (0,419g; 1,3 mmol), já solubilizado em diclorometano (30 mL). A reação permaneceu sob agitação constante por 2 horas e 30 minutos. Depois de transcorrido esse tempo, hexano (20 mL) foi adicionado, com o intuito de decantar o sobrenadante da goma escura formada na reação, por 10 minutos em agitação. Realizou-se então uma coluna cromatográfica para filtração do produto, com o emprego de diclorometano. O líquido resultante dessa etapa teve seu solvente retirado em evaporador rotatório, processo que resultou em um óleo levemente amarelado. Levou-se então à linha de vácuo, onde se observou, após a completa secagem do solvente, que o produto foi obtido como um sólido esbranquiçado (0,351g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,80 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,74 (dt, 1H, $J_1 = 10,9$, $J_2=2,35$, $J_3= 2,5$), 3,83(dd, 1H, $J_1 = 11,2$ $J_2= 1,5$), 7,28 (d, 2H, $J=8,02$), 7,85 (d, 2H, $J= 8,30$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13,5 (CH_3), 19,0 (CH_3), 21,6 (CH), 22,9 (CH_3), 27,2 (CH_2), 36,2 (CH_2), 42,5 (C), 44,1 (CH_3), 52,0 (CH_2), 54,3 (C), 128,2 (CH), 129,3 (CH), 136,0 (C), 144,4 (C), 176,1 (C=O). ν_{max} IV (ATR)/ (cm^{-1}): 673, 815, 1091, 1162, 1350, 1693, 2877, 2961.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKTINSON, R. S. **Stereoselective synthesis**. Inglaterra: John Wiley and Sons, 1995.
- BARREIRO, E. J; FERREIRA, V. F; COSTA, P. R. R. Substâncias enantiomericamente puras (sep): a questão dos fármacos quirais. **Química Nova**, São Paulo, v. 20, n. 6, p. 647-657, 1997.
- BRUCE, P. Y. **Química Orgânica**. 4.ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006. Vol.2.
- CAREY, F. A.; GIULIANO, R. M. **Organic Chemistry**. 8 ed. Nova York: Ed. Mc Graw-Hill, 2011. 1247 f.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. 2.ed. Nova York: Ed. Oxford University Press, 2001, 1490 f.
- CORREIA, C. R.D.; OLIVEIRA, C. C. A evolução da química orgânica sintética: Quo vadis?. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v.63, n.1, p. 33-36, 2011.
- DIAS, F. R. F.; FERREIRA, V. F.; CUNHA, A. C. Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p. 840-871, 2012.
- GAYET, A.; BOLEA, C.; ANDERSSON, P. G. Development of new camphor based N,S ligands and their application in transfer hydrogenation. **Organic and Biomolecular Chemistry**, Suécia, v. 2, p. 1887-1893, 2004.
- GENET, J. Asymmetric catalytic hydrogenation. Design of new Ru catalysts and chiral ligands: from laboratory to industrial applications. **Accounts of Chemical Research**, França, v. 36, n. 12, p. 908-980, 2003.
- IMAMOTO, T. Asymmetric Hydrogenation. **Hydrogenation**, Japão, cap. 1, 2012, p. 3-27. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/hydrogenation/asymmetric-hydrogenation>>. Acesso em: 01 maio 2014.
- KRAY, L. J. **Síntese de novos ligantes quirais bidentados derivados da (+)-cânfora e suas avaliações como indutores assimétricos**. 2013. 61 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.
- LIMA, V. L. E. Os Fármacos e a Quiralidade: Uma Breve Abordagem. **Química Nova**, Rio Grande do Sul, v. 20, n. 6, 1997.
- MARTINS, J. E. D.; WILLS, M. Synthesis of a series of novel N,N-dialkyl-TsDPEN ligands and their application to enantioselective addition of dialkylzinc to benzaldehyde. **Tetrahedron: Asymmetry**, Inglaterra, v. 19, p. 1250-1255, 2008
- MCCARTHY, M.; GUIRY, P. J. Axially chiral bidentate ligands in asymmetric catalysis. **Tetrahedron**, Irlanda, v. 57, p. 3809-3844, 2001.

MCKENNON, M. J.; MEYERS, A. I. A convenient reduction of amino acids and their derivatives. **Journal of Organic chemistry**, Colorado, v. 58, p. 3568- 3571, 1993.

NOYORI, R.; HASHIGUCHI, S. Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by chiral ruthenium complexes. **Accounts of Chemical Research**, v. 30, p. 97-102, 1997.

NOYORI, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture, 2001). **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 345, n. 1+2, p. 15-32, 2003.

NOYORI, R. **Asymmetric catalysis in organic synthesis**. Nova York: John Wiley and Sons, 1994.

PALMER, M. J.; WILLS, M. Asymmetric transfer hydrogenation of C=O and C=N bonds. **Tetrahedron: Asymmetric**, v.10, p. 2045-2061, 1999.

PILLI, R. A. Catálise Assimétrica e o Prêmio Nobel de Química de 2001. Novos Paradigmas e Aplicações Práticas. **Química Nova na Escola**, São Paulo, n. 14, 2001.

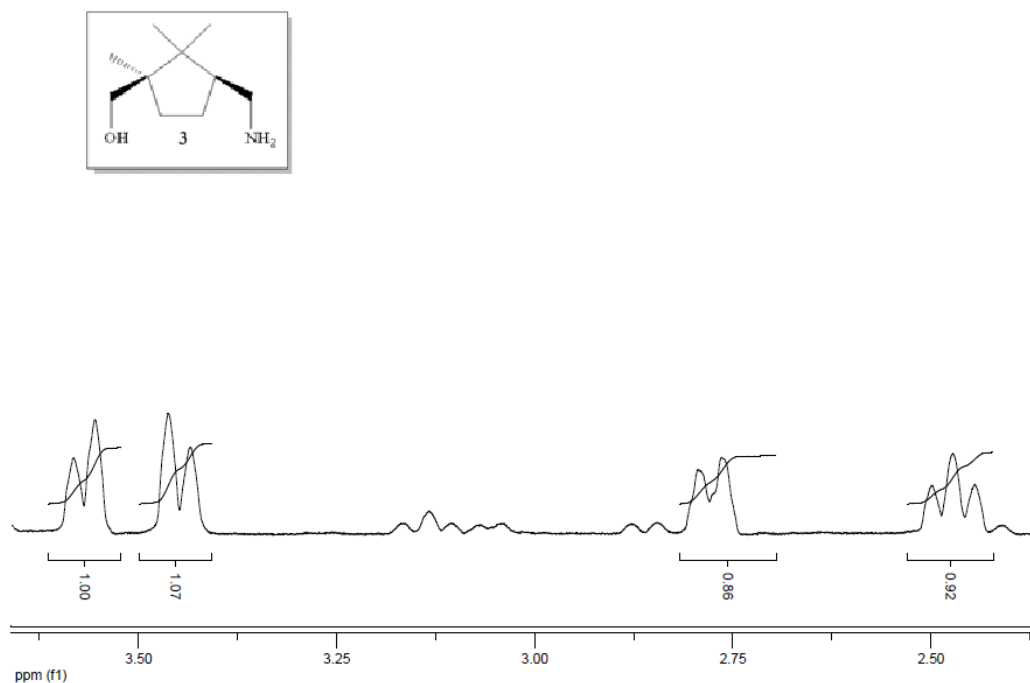
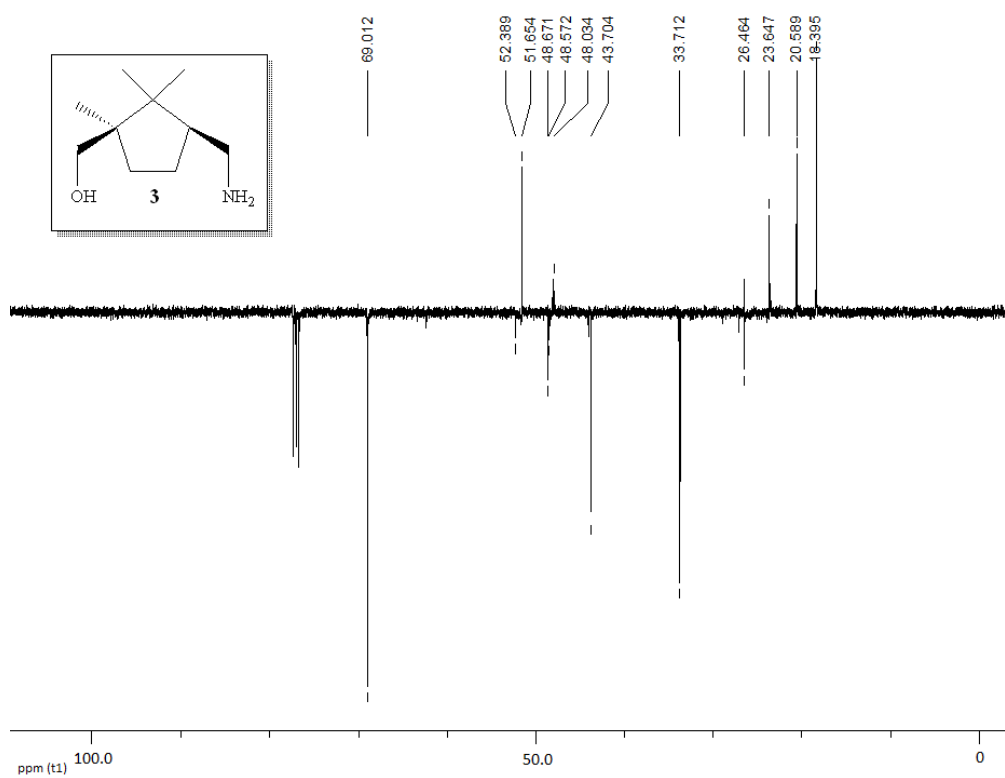
PINHEIRO, S.; FERREIRA, V. F. Abordagens em síntese assimétrica. **Química Nova**, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 313-318, 1998.

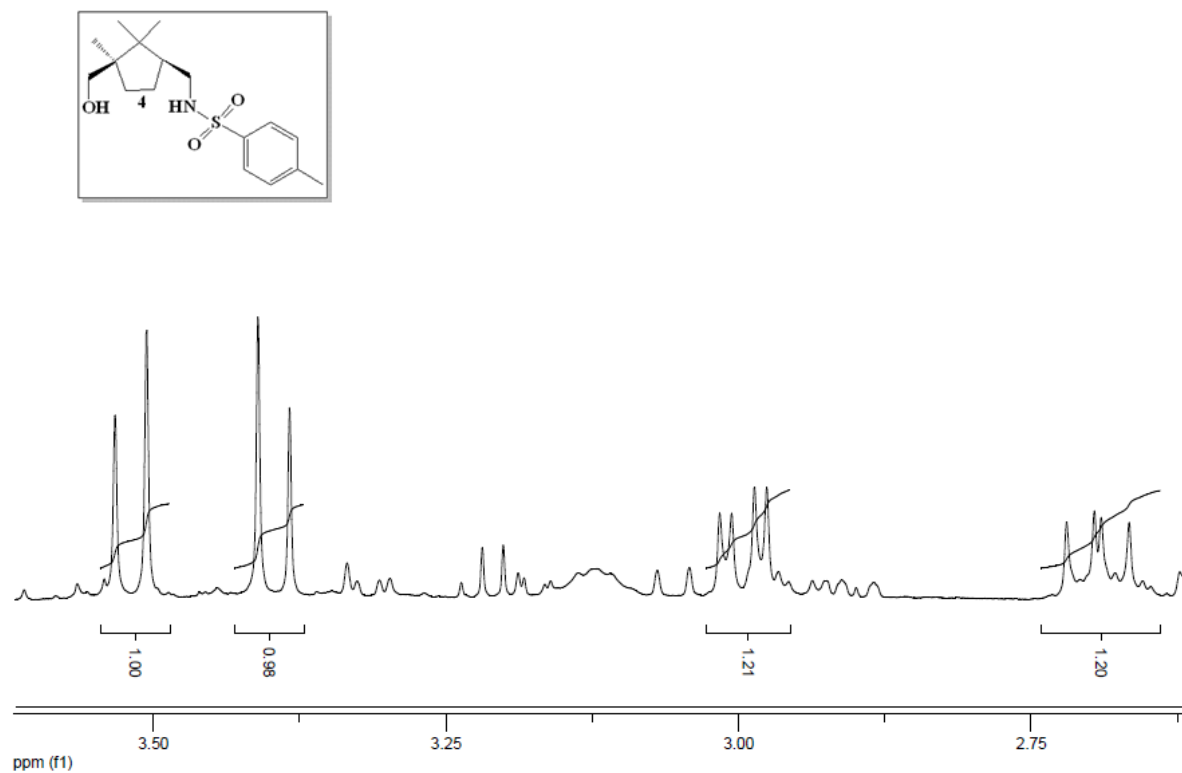
STEFANE, B.; POZGAN, F. Asymmetric Hydrogenation and Transfer Hydrogenation of Ketones. **Hydrogenation**, Eslovênia, cap. 2, 2012, p. 31-54. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/hydrogenation/asymmetric-hydrogenation-and-transfer-hydrogenation-of-ketones>. Acesso em: 02 maio 2014.

TEMBA, E. S. C.; OLIVEIRA, I. M. F.; DONNICI, C. L. Alcoóis quirais: métodos químicos e catalíticos de obtenção por redução assimétrica. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 112-122, 2003.

WU, Z.; WU, H.; WU, P.; UANG, B. Asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by a camphor-derived β -amino alcohol. **Tetrahedron: Asymmetry**, Taiwan, v. 20, p. 1556-1560, 2009.

APÊNDICES

Apêndice 1 - Espectro ampliado de RMN ^1H do composto **3** (400 MHz, CDCl_3)Apêndice 2 - Espectro de RMN ^{13}C APT do composto **3** (100 MHz, CDCl_3)

Apêndice 3- Espectro ampliado de RMN ^1H do composto **4** (400 MHz, CDCl_3)Apêndice 4- Espectro IV-ATR do composto **4** (400 MHz, CDCl_3)