

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

MARIANA SILVA CECILIO

**SÍNTESE DE DIAMINA MONOTOSILADA QUIRAL A PARTIR DO AÇÚCAR
D-MANITOL PARA SÍNTESE DO RESPECTIVO COMPLEXO DE RU(II) E
AVALIAÇÃO COMO CATALISADOR EM REAÇÕES DE HIDROGENAÇÃO
ASSIMÉTRICA DE CETONAS E IMINAS**

Porto Alegre

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

MARIANA SILVA CECILIO

**SÍNTESE DE DIAMINA MONOTOSILADA QUIRAL A PARTIR DO AÇÚCAR
D-MANITOL PARA SÍNTESE DO RESPECTIVO COMPLEXO DE RU(II) E
AVALIAÇÃO COMO CATALISADOR EM REAÇÕES DE HIDROGENAÇÃO
ASSIMÉTRICA DE CETONAS E IMINAS**

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
2018

RESUMO

A hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio (ATH), de cetonas e iminas, tem sido reportada ao longo dos anos como uma eficiente metodologia na síntese de álcoois e aminas quirais, fazendo-se o uso de catalisadores de Ru(II) contendo ligantes 1,2-diaminomonotosilados. Um método ainda pouco explorado para obtenção desses ligantes, na forma enantiomericamente pura, é partir de compostos naturais. Nesse trabalho estudou-se a síntese de um ligante quiral 1,2-diaminomonotosilado a partir do açúcar D-manitol para posterior obtenção do respectivo catalisador de Ru(II) a ser utilizado em reações de ATH de cetonas e iminas.

Palavras-chave: Hidrogenação assimétrica, ATH, D-manitol

ABSTRACT

Asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of ketones and imines has been successfully reported along the years as an efficient methodology for the synthesis of alcohols and amines in the chiral form using Ru(II) catalysts based on chiral 1,2-monotosylated diamines as ligands. A poorly explored method to obtain these ligands in a pure enantiomeric form is from natural compounds. In this work we report the studies towards the synthesis of a 1,2-monotosylated diamine from the sugar D-manitol so it could be used as a ligand in a Ru(II) catalyst in ATH of ketones and imines.

Key words: Asymmetric hydrogenation, ATH, D-mannitol

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac ₂ O	Anidrido acético
APT	<i>Attached proton test</i>
ATR	<i>Attenuated total reflectance</i>
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsufóxido
Et ₃ N	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etila
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy</i>
IV	Infravermelho
MeOH	Metanol
MsCl	Cloreto de mesila
NaN ₃	Azida de sódio
Pd/C	Paládio em carbono
PPh ₃	Trifenilfosfina
Py	Piridina
p-TsOH	Ácido p-toluenossulfônico
TfCl	Cloreto de trifila
Tf ₂ O	Anidrido tríflico
THF	Tetraidrofurano
TsCl	Cloreto de tosila
RMN	Ressonância magnética nuclear

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Par de enantiômeros L-ácido láctico e D-ácido láctico.
- Figura 2 Processo de obtenção do (*S*)-DOPA proposto por Knowles.
- Figura 3 Processo de obtenção da (*S*)-fenilalanina para obtenção do aspartame.
- Figura 4 Ligantes (*S*)-BINAP e (*R*)-BINAP.
- Figura 5 Mecanismo proposto para hidrogenação catalítica assimétrica de β -cetoésteres utilizando complexos BINAP-Ru(II).
- Figura 6 Transferência de hidrogênio dificultada pela geometria.
- Figura 7 Transferência de hidrogênio facilitada por um ligante prótico L.
- Figura 8 Diferentes catalisadores de Ru eficientes na hidrogenação assimétrica de iminas e cetonas aromáticas.
- Figura 9 Diferentes catalisadores de Ir e Rh eficientes na hidrogenação assimétrica de iminas e cetonas aromáticas.
- Figura 10 Mecanismo proposto para hidrogenação de cetonas aromáticas utilizando-se ácido fórmico como fonte de hidreto.
- Figura 11 Obtenção de intermediário para síntese do L-699392.
- Figura 12 Obtenção da salsolidina.
- Figura 13 Ligante diamino derivado do terpeno mentol.
- Figura 14 Ligante diamino derivado do açúcar D-sorbitol.
- Figura 15 Metodologia para obtenção de ligante diamino monotosilado.
- Figura 16 Proteção das hidroxilas do açúcar D-manitol.
- Figura 17 Espectro de RMN ^1H do composto 1 (400 MHz, CDCl_3).
- Figura 18 Espectro de RMN ^{13}C APT do composto 1 (100 MHz, CDCl_3).
- Figura 19 Reação de síntese do mesilato 2.
- Figura 20 Espectro de RMN ^1H do composto 2 (400 MHz, CDCl_3).

- Figura 21 Espectro de RMN ^{13}C APT do composto 2 (100 MHz, CDCl_3).
- Figura 22 Reação de substituição pela azida.
- Figura 23 Espectro de RMN ^1H do composto 3 impuro.
- Figura 24 Reação para obtenção do composto 6.
- Figura 25 Reação para obtenção do composto 5.
- Figura 26 Reação para a obtenção do composto 8 a partir do cloreto de trifila.
- Figura 27 Reação de obtenção do composto 8 a partir do anidrido tríflico.
- Figura 28 Espectro de RMN ^1H do composto 8 (400 MHz, CDCl_3).
- Figura 29 Espectro de RMN ^{13}C APT do composto 8 (100 MHz, CDCl_3).
- Figura 30 Reação de obtenção do composto 3 a partir do triflato 8.
- Figura 31 Espectro de RMN ^1H do composto 3 (400 MHz, CDCl_3).
- Figura 32 Espectro de RMN ^{13}C APT do composto 3 (100 MHz, CDCl_3).
- Figura 33 Espectro de Infravermelho-ATR do composto 3.
- Figura 34 Reação de redução da diazida 3 para a obtenção da diamina 4.
- Figura 35 Espectro de RMN ^1H do composto 4 (400 MHz, CDCl_3).
- Figura 36 Espectro de RMN ^{13}C APT do composto 4 (100 MHz, CDCl_3).
- Figura 37 Reação de obtenção do composto 5 a partir da diamina 4.
- Figura 38 Espectro de RMN ^1H da fração 1 do composto 5 purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (400 MHz, CDCl_3).
- Figura 39 Espectro de RMN ^1H da fração 2 do composto 5 purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (400 MHz, CDCl_3).
- Figura 40 Espectro de RMN ^1H da fração 3 do composto 5 purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (400 MHz, CDCl_3).
- Figura 41 Metodologia final utilizada para a obtenção do ligante 1,2-diaminomonotosilado.

- Figura 42 Espectro de RMN HSQC do composto 1 (400 MHz, 100 MHz, CDCl₃).
- Figura 43 Espectro de RMN HSQC ampliado do composto 1 (400 MHz, 100 MHz, CDCl₃).
- Figura 44 Espectro de Infravermelho-ATR do composto 1.
- Figura 45 Espectro de Infravermelho-ATR do composto 2.
- Figura 46 Espectro de Infravermelho-ATR do composto 8.
- Figura 47 Espectro de Infravermelho-ATR do composto 4.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo Geral	10
2.2 Objetivos Específicos	10
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
3.1 Estereoisômeros e implicações farmacêuticas	11
3.2 Catálise assimétrica e hidrogenação	13
4 METODOLOGIA	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.1 Proteção das hidroxilas	24
5.2 Transformação de hidroxilas em melhores grupos de saída	24
5.3 Substituição pela azida	25
5.4 Redução da azida	32
5.5 Monotosilação da diamina	33
6 CONCLUSÃO	37
7 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	38
7.1 Síntese do composto 1	38
7.2 Síntese do composto 2	40
7.3 Síntese do composto 8	41
7.4 Síntese do composto 3	43
7.5 Síntese do composto 4	43
7.6 Síntese do composto 5	45
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1 INTRODUÇÃO

Enantiômeros são dois compostos estereoisômeros considerados imagens especulares não sobreponíveis entre si, interagindo de maneira distinta com sistemas dependentes do arranjo espacial das espécies, como as enzimas. Possuem as mesmas propriedades físicas, como solubilidade e ponto de fusão, o que torna sua separação um processo difícil, porém relevante dentro do contexto farmacêutico, uma vez que dois enantiômeros podem provocar respostas biológicas completamente distintas. O método que melhor preenche as expectativas de um processo eficiente e seletivo atualmente para a obtenção de compostos enantiomericamente puros é a catálise assimétrica. Dentre as reações catalisadas assimetricamente, pode-se destacar a hidrogenação assimétrica, já utilizada para a obtenção de fármacos enantiomericamente puros. A hidrogenação assimétrica de cetonas e iminas vem sendo otimizada através da hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio (ATH) utilizando-se catalisadores de Ru(II) com ligantes 1,2-diamino monotosilados e ácido fórmico como fonte de hidreto. Devido à grande variedade estrutural de substratos, nenhum catalisador é universal, sendo importante o contínuo desenvolvimento de novos catalisadores, sempre visando um menor custo, altos rendimentos e altos excessos enantioméricos. Um método de baixo custo e fácil obtenção de ligantes 1,2-diamino de forma enantiomericamente pura é partir de compostos naturais, porém essa prática ainda é pouco explorada. Dentro desse contexto, foi estudado nesse trabalho a possibilidade de obtenção de um ligante 1,2-diamino monotosilado a partir do açúcar D-manitol, para a síntese de um catalisador de Ru(II) a ser utilizado na ATH de cetonas e iminas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar um ligante diamino monotosilado quiral a partir de fonte natural e seu respectivo complexo metálico para aplicação como catalisador em reações de hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio (ATH).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar um ligante diamino monotosilado a partir do açúcar D-manitol;
- Sintetizar um catalisador de Ru(II) contendo o ligante sintetizado;
- Testar o catalisador sintetizado em reação de hidrogenação assimétrica de cetonas e iminas.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 ESTEREOISÔMEROS E IMPLICAÇÕES FARMACÊUTICAS

Isômeros são espécies de mesma composição atômica, mas com diferentes estruturas moleculares, tendo como consequência diferentes propriedades físicas e/ou químicas. Isômeros que possuem diferentes arranjos espaciais entre seus átomos são chamados de estereoisômeros. Enantiômeros, por sua vez, são dois compostos estereoisômeros considerados imagens especulares não sobreponíveis entre si.¹ Um par de enantiômeros pode ser exemplificado pelos compostos L-ácido láctico e D-ácido láctico (Figura 1).

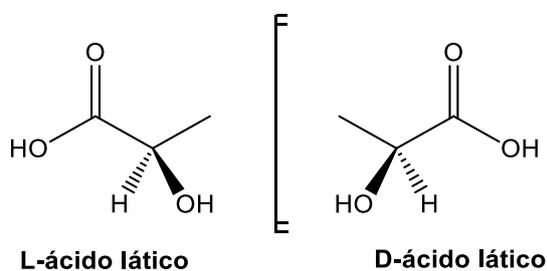
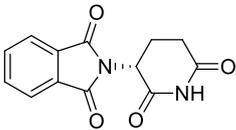
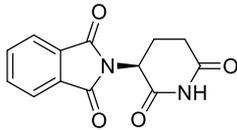
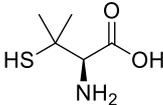
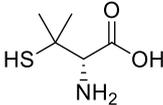
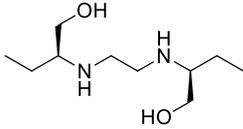
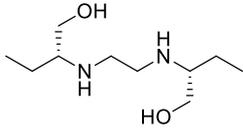


Figura 1. Par de enantiômeros L-ácido láctico e D-ácido láctico.

Enantiômeros possuem as mesmas propriedades físicas, como solubilidade e ponto de fusão, tornando a separação dos mesmos um processo difícil. Existem somente duas diferenças detectáveis entre dois enantiômeros de um composto quiral: desviam o plano da luz polarizada em direções opostas e interagem de maneira distinta com outros sistemas quirais ou dependentes do arranjo espacial das espécies, como as enzimas.²

Dentro do contexto farmacêutico, moléculas biologicamente ativas interagem com enzimas em nosso organismo, gerando respostas biológicas. A existência de enzimas e receptores estereoespecíficos no organismo conduz à preferência por apenas um dos enantiômeros em determinado sítio receptor, tendo como consequência diferentes respostas biológicas para cada enantiômero.³ Exemplos de diferentes atividades biológicas exercidas por enantiômeros isolados podem ser observados na Tabela 1³.

Tabela 1 – Atividades biológicas de alguns enantiômeros isolados.

FÁRMACO	ENANTIÔMEROS	EFEITO
Talidomida		Forma <i>R</i> Sedativa
		Forma <i>S</i> Teratogênica
Penicilamina		Forma <i>S</i> Antiartrítico
		Forma <i>R</i> Tóxica
Etambutol		Forma <i>SS</i> Turberculostática
		Forma <i>RR</i> Causa cegueira

Devido à dificuldade de separação, alguns fármacos ainda são administrados na forma de mistura racêmica (mistura de igual proporção entre enantiômeros). Porém, a administração dos mesmos na forma de um único enantiômero tem como potenciais vantagens o aumento da potência e da seletividade, a diminuição dos efeitos colaterais, o início mais rápido de sua ação, a redução de interações droga-droga e a exposição do paciente a uma menor dosagem.⁴

Para se obter um enantiômero específico ao invés da mistura racêmica, normalmente são utilizadas metodologias que envolvem auxiliares quirais, separação por cromatografia quiral ou resolução de misturas racêmicas com um agente opticamente puro. No entanto, esses processos não são economicamente ou ambientalmente adequados, uma vez que envolvem reações químicas e procedimentos adicionais que geram uma quantidade maior de resíduos e agregam custos aos processos.⁵ O método que melhor preenche as expectativas de um processo eficiente e seletivo atualmente é por meio da catálise assimétrica.

3.2 CATÁLISE ASSIMÉTRICA E HIDROGENAÇÃO

A catálise assimétrica é um tipo de catálise em que um catalisador quiral favorece a formação de um estereoisômero em particular. Como o catalisador não é consumido na reação, este pode ser utilizado em pequenas quantidades (em torno de 10 mmol mol^{-1}) para gerar grande quantidade de produto quiral.⁶

Uma das reações catalíticas mais importantes é a hidrogenação de alcenos, que tornou-se a base do primeiro processo industrial envolvendo catálise assimétrica para a produção do (*S*)-DOPA (3,4-di-hidroxifenilalanina), um aminoácido efetivo no tratamento do mal de Parkinson.⁶ Em 1968, a equipe de Knowles (Monsanto, EUA) desenvolveu o método utilizando uma versão quiral do catalisador de Wilkinson para imprimir enantioselectividade no processo de hidrogenação assimétrica. Posteriormente, em 1975, o método foi otimizado com a descoberta do ligante (*R,R*)-DIPAMP, cujo uso permitia a obtenção de um elevado excesso enantiomérico, alta velocidade de reação e parâmetros de reação apropriados para a produção industrial⁷ (Figura 2).

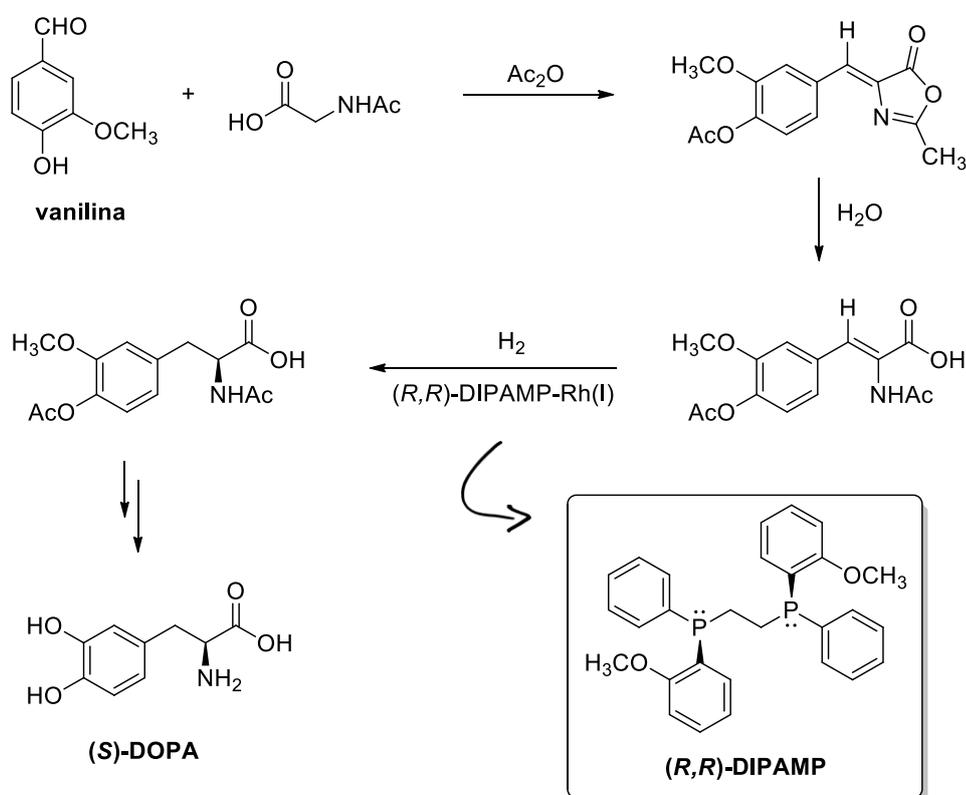


Figura 2. Processo de obtenção do (*S*)-DOPA proposto por Knowles.

A produção do aminoácido (*S*)-fenilalanina, ligada ao processo de produção do adoçante artificial aspartame[®], também é baseada no processo catalítico de hidrogenação assimétrica utilizando-se do ligante (*R,R*)-PNNP⁶ (Figura 3).

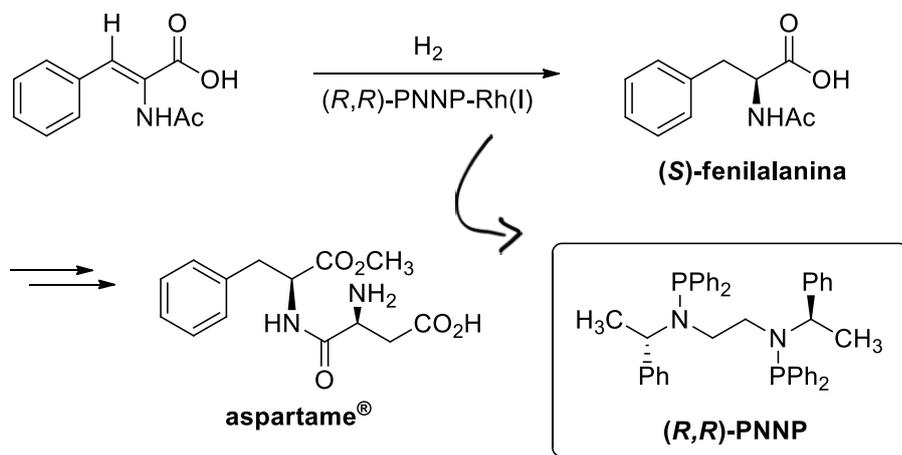


Figura 3. Processo de obtenção da (*S*)-fenilalanina para obtenção do aspartame.

Porém, a alta eficiência desses catalisadores do tipo Rh(I)-fosfinas quirais limitava-se a hidrogenação de alcenos derivados de aminoácidos. Em 1980, Noyori reportou o uso do ligante BINAP (Figura 4), que expandiu o alcance da metodologia da hidrogenação catalítica assimétrica para outras classes de compostos orgânicos, especialmente para β -cetoésteres ao utilizar complexos de BINAP-Ru(II).⁸

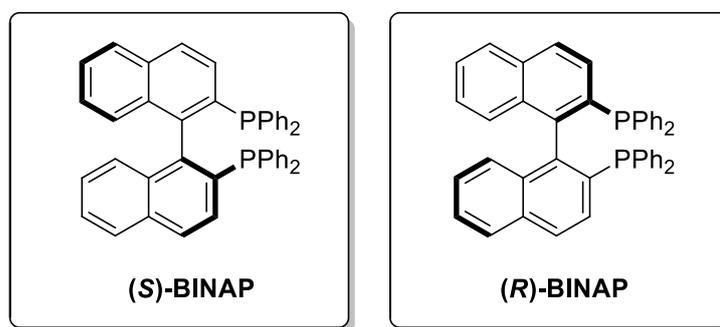


Figura 4. Ligantes (*S*)-BINAP e (*R*)-BINAP.

O mecanismo sugerido por Noyori e colaboradores para a hidrogenação assimétrica de β -cetoésteres (Figura 5) inicia-se pela heterólise da molécula de hidrogênio pelo complexo

diclorado de Ru(II) gerando um monohidreto. Esse complexo interage reversivelmente com o cetoéster formando um complexo quelato. A protonação do oxigênio cetônico aumenta a eletrofilicidade do carbono carbonílico, facilitando a transferência de hidrogênio intramolecular. O produto quiral é então liberado pela ação de moléculas de solvente. A espécie catiônica de rutênio reage, então, com o hidrogênio e regenerando o complexo monohidreto e completando o ciclo catalítico.⁸

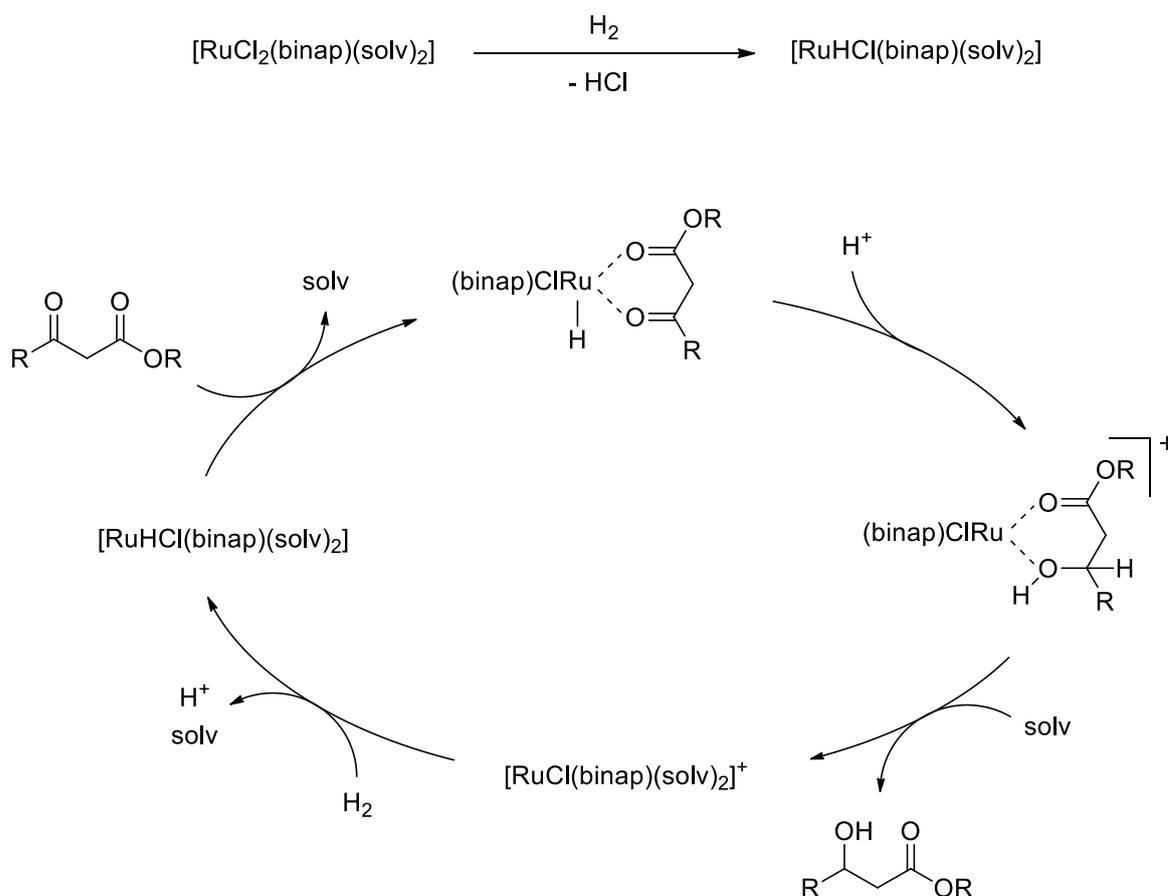


Figura 5. Mecanismo proposto para hidrogenação catalítica assimétrica de β-cetoésteres utilizando complexos BINAP-Ru(II).

Porém, o processo não foi igualmente eficiente para cetonas mais simples, devido à baixa reatividade desses compostos e a ausência de heteroátomos coordenantes próximos ao grupo carbonílico. Como metais eletrofílicos costumam formar ligação σ ao invés de ligação π com compostos carbonílicos, a transferência de hidrogênio do metal para o carbono carbonílico torna-se difícil, também, por razões geométricas (Figura 6).

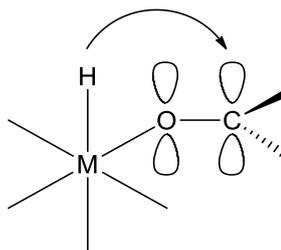


Figura 6. Transferência de hidrogênio dificultada pela geometria.

Uma maneira de resolver essa dificuldade se deu pela introdução de um ligante prótico ao metal que, por meio de interações do tipo ligação de hidrogênio entre o ligante e o substrato, facilita a transferência de hidrogênio (Figura 7).

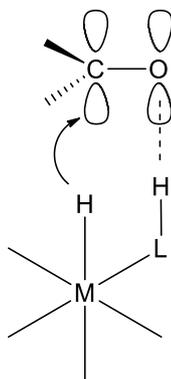


Figura 7. Transferência de hidrogênio facilitada por um ligante prótico L.

Dentro desse contexto, uma série de catalisadores foram estudados nos últimos anos, principalmente utilizando-se um ligante diamino como ligante prótico. No caso da hidrogenação assimétrica de iminas e cetonas aromáticas, encontrou-se uma metodologia otimizada, utilizando-se diferentes catalisadores de Ru(II) contendo ligantes aril e diamino monotosilados⁹. Diversos catalisadores inspirados nesse modelo estrutural foram estudados recentemente (Figura 8), inclusive com diferentes metais, como Ir e Rh (Figura 9).

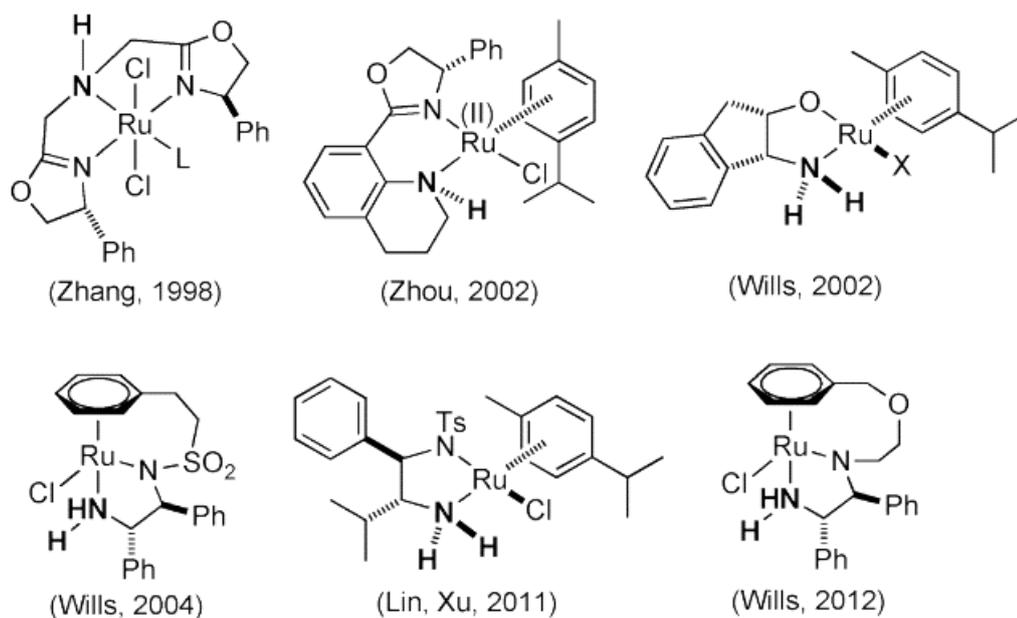


Figura 8. Diferentes catalisadores de Ru eficientes na hidrogenação assimétrica de iminas e cetonas aromáticas.

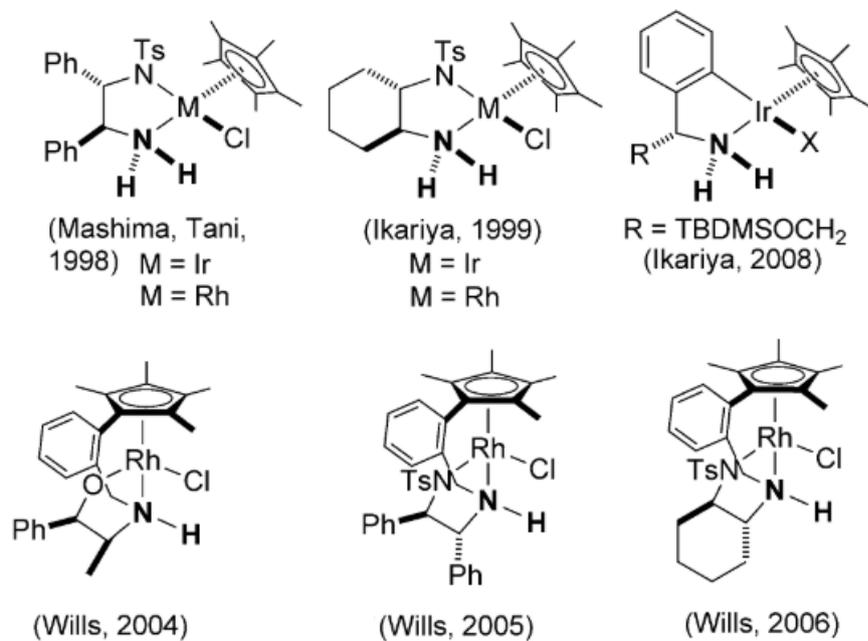


Figura 9. Diferentes catalisadores de Ir e Rh eficientes na hidrogenação assimétrica de iminas e cetonas aromáticas.

O mecanismo sugerido para esse processo (Figura 10) se inicia pela desprotonação do ligante diamino na região não tosilada pela base trietil amina, liberando HCl com a saída do cloreto também ligado ao metal. É formado um complexo de 16 elétrons em que a porção amina é novamente protonada devido a presença de ácido fórmico no meio, que é liberado na forma de CO₂ ao transferir um hidreto para o metal. O complexo formado interage, então, com a cetona aromática por meio de ligação de hidrogênio com a carbonila, transferindo o hidreto do metal para o carbono carbonílico. O oxigênio, então carregado, desprotona novamente a porção amina do ligante, completando o ciclo catalítico.

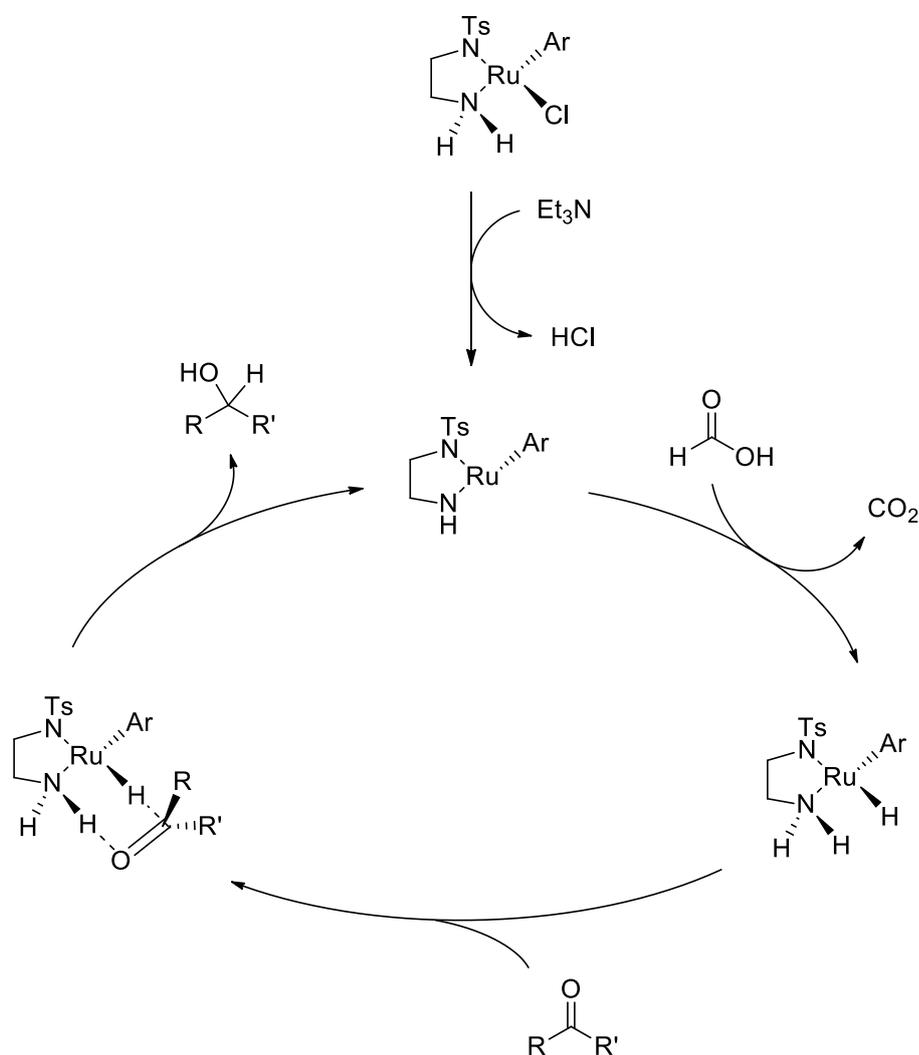


Figura 10. Mecanismo proposto para hidrogenação de cetonas aromáticas utilizando-se ácido fórmico como fonte de hidreto.

O sucesso desse processo se deu pelo uso de ácido fórmico como fonte de hidreto. Anteriormente, isopropanol era utilizado para este fim, liberando acetona após sua desprotonação seguida da transferência de hidreto. Porém, a liberação de CO₂ tornou o processo irreversível. Aplicações bem-sucedidas desse método podem ser exemplificadas pela obtenção de um importante intermediário para a síntese do L-699392 (antagonista do LTD₄, um vasoconstritor) a partir da hidrogenação de uma cetona (Figura 11) e pela obtenção da salsolidina, um antiespasmódico, pela hidrogenação de uma imina cíclica (Figura 12)¹⁰.

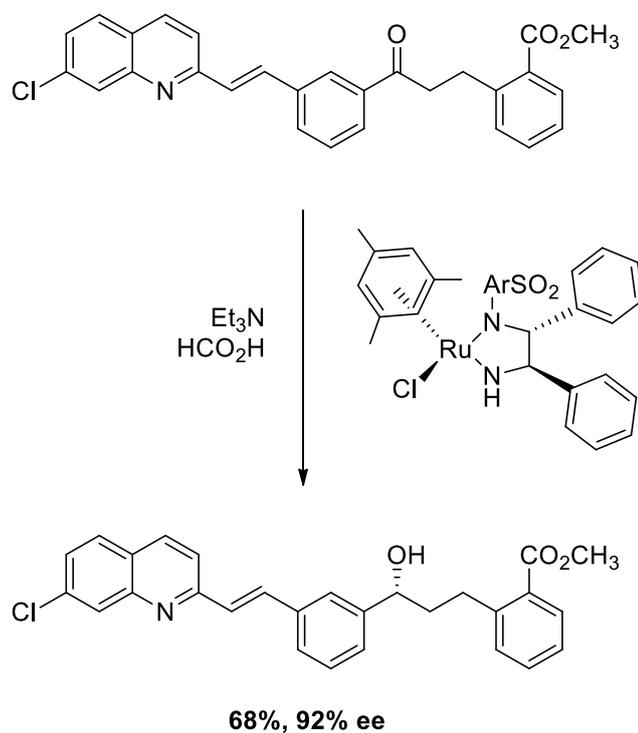


Figura 11. Obtenção de intermediário para síntese do L-699392.

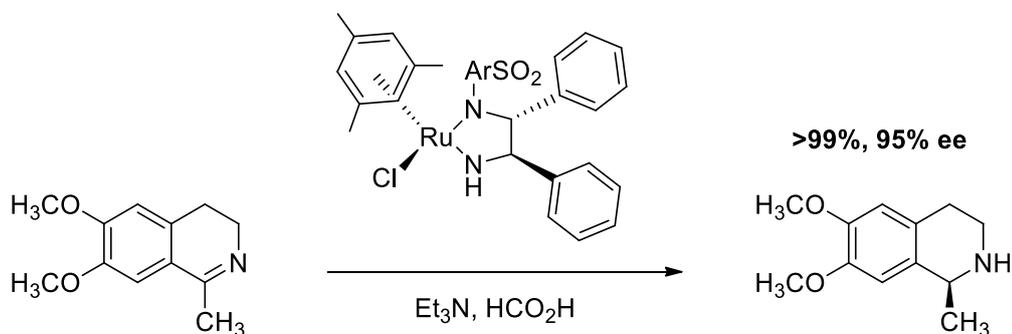


Figura 12. Obtenção da salsolidina.

Devido à grande variedade estrutural de substratos, nenhum catalisador é universal, sendo importante o contínuo desenvolvimento de novos catalisadores, sempre visando um menor custo, altos rendimentos e altos excessos enantioméricos. Um método de baixo custo e fácil obtenção de ligantes 1,2-diamino de forma enantiomericamente pura é partir de compostos naturais. Já foram reportados, por exemplo, ligantes obtidos através de derivados de terpenos, como o mentol¹¹ (Figura 13) e o limoneno, e de carboidratos¹² (Figura 14). Porém, essa é uma prática ainda pouco explorada.

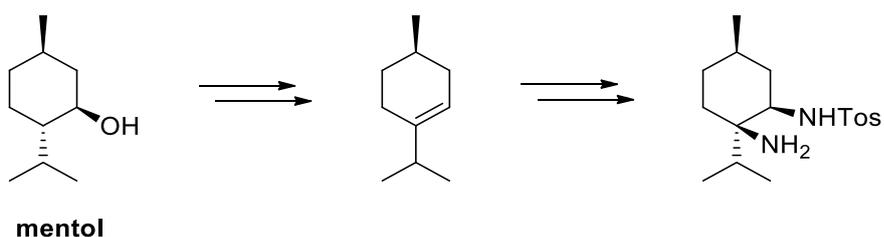


Figura 13. Ligante diamino derivado do terpeno mentol.

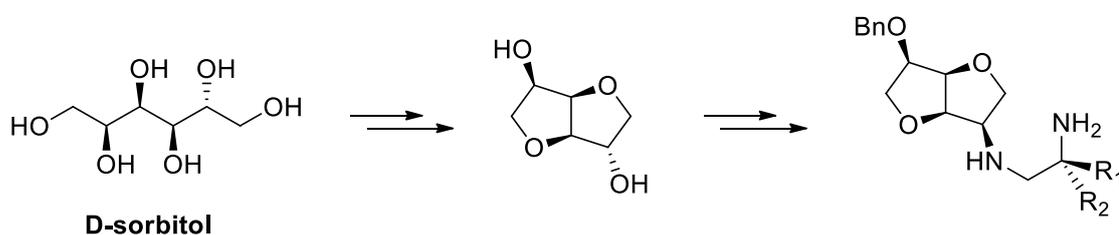


Figura 14. Ligante diamino derivado do açúcar D-sorbitol.

4 METODOLOGIA

A metodologia proposta para a síntese do ligante diamino monotosilado a partir do açúcar D-manitol está simplificada na Figura 15 abaixo.

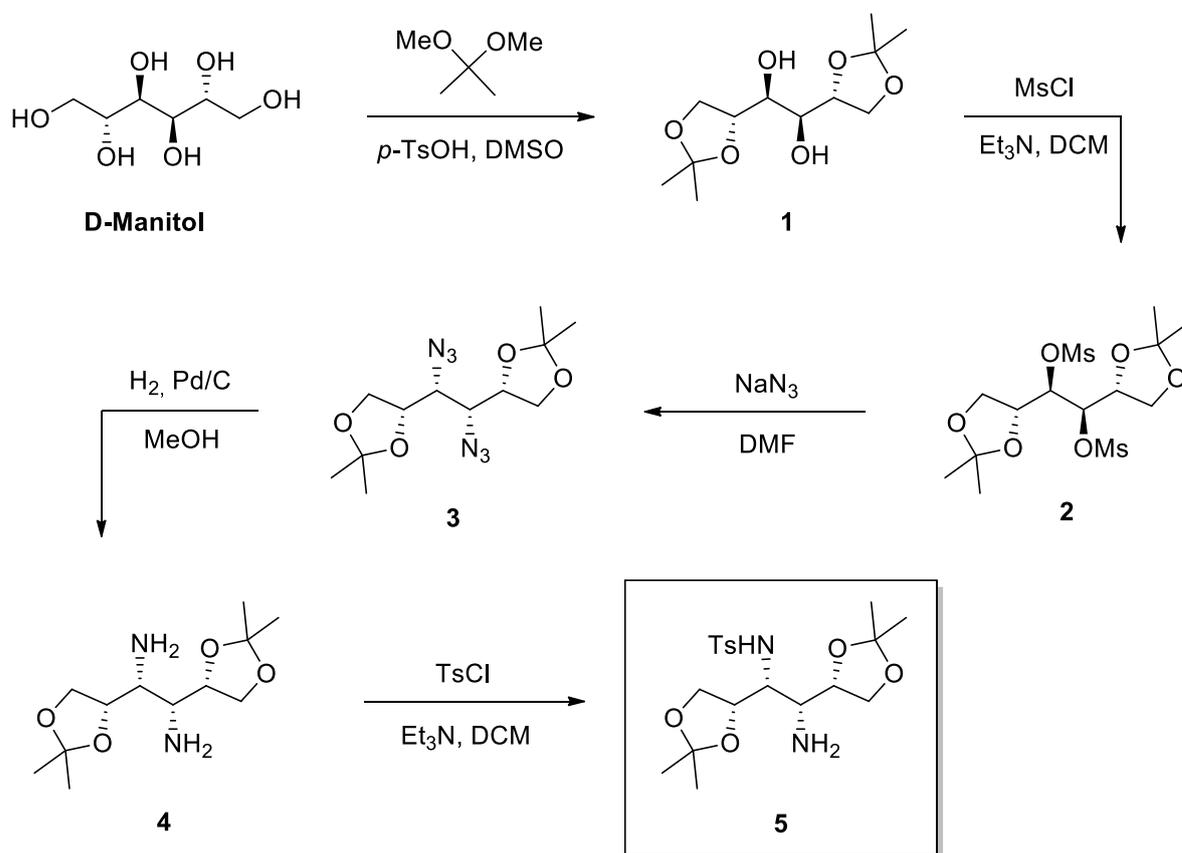


Figura 15. Metodologia para obtenção de ligante diamino monotosilado.

A primeira etapa consiste da proteção de hidroxilas do açúcar D-manitol, reagindo-o com 2,2-dimetoxipropano e ácido *p*-toluenossulfônico, resultando no composto 1. Depois, segue-se para a transformação das hidroxilas remanescentes em grupos mesilatos, por meio da reação do composto protegido com cloreto de mesila e trietilamina, gerando o composto 2. Posteriormente, esse composto passa por uma reação de substituição por azida utilizando-se azida de sódio e obtendo-se o composto 3. A diazida é, então, reduzida por meio de hidrogenação catalisada por paládio e carbono, gerando a diamina 4. Essa última passa por uma reação de monotosilação, utilizando-se cloreto de tosila e trietilamina para obter-se, finalmente, o composto 5. Esse será então testado como ligante, associado ao seu complexo de Ru(II), em reações de hidrogenação assimétrica de cetonas aromáticas por transferência de hidrogênio (ATH).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A obtenção do ligante diamino monotosilado foi estudada em cinco etapas: proteção de hidroxilas, transformação de hidroxilas em melhores grupos de saída, substituição pela azida, redução da azida e monotosilação da diamina.

5.1 PROTEÇÃO DE HIDROXILAS

A primeira etapa se deu pela proteção de grupos hidroxila do açúcar D-manitol de origem comercial, reagindo-se o mesmo com 2,2-dimetoxipropano e ácido *p*-toluenossulfônico em DMSO como solvente¹³, obtendo-se o composto **1** (Figura 16).

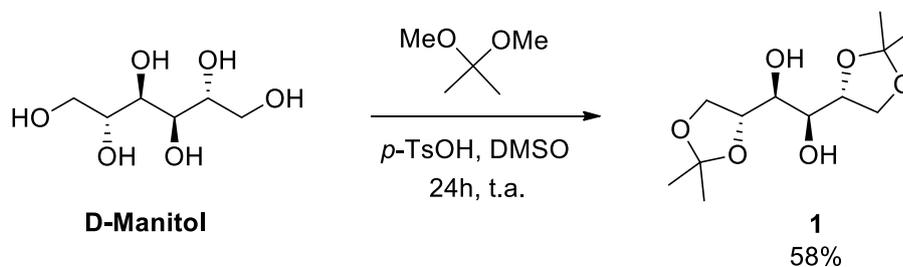


Figura 16. Proteção das hidroxilas do açúcar D-manitol.

O produto foi obtido com 58% de rendimento e sua obtenção pôde ser confirmada por RMN ¹H (Figura 17) e RMN ¹³C APT (Figura 18). No espectro de RMN de ¹H, é possível destacar dois singletos em 1,36 e 1,42 ppm, referentes às metilas do grupo acetonídeo. No espectro de RMN ¹³C APT, também se observa os dois sinais em 25,19 e 26,70 ppm referentes a essas metilas. Esses e os demais sinais estão coerentes com os previamente reportados na literatura¹³.

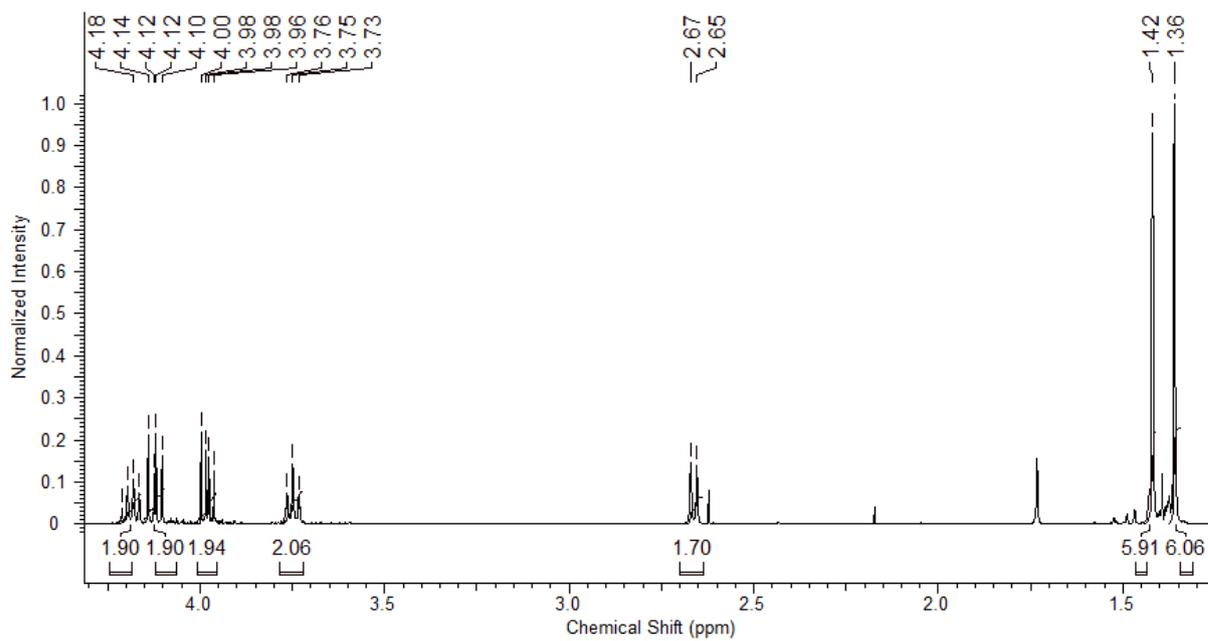


Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto **1** (400 MHz, CDCl_3).

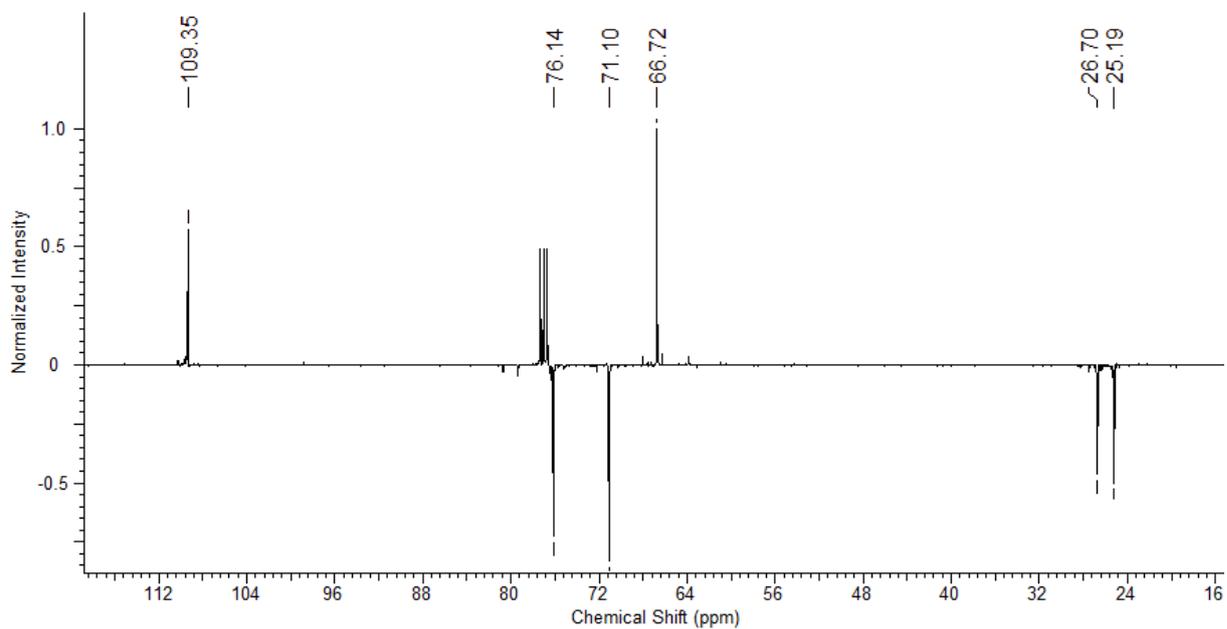


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C APT do composto **1** (100 MHz, CDCl_3).

5.2 TRANSFORMAÇÃO DE HIDROXILAS EM MELHORES GRUPOS DE SAÍDA

O composto **1** foi submetido a uma reação para transformar as hidroxilas em grupos de saída mais eficientes considerando-se as etapas posteriores. Reagiu-se o diol **1** com cloreto de metano sulfonila e trietilamina¹⁴, obtendo-se o composto **2** (Figura 19).

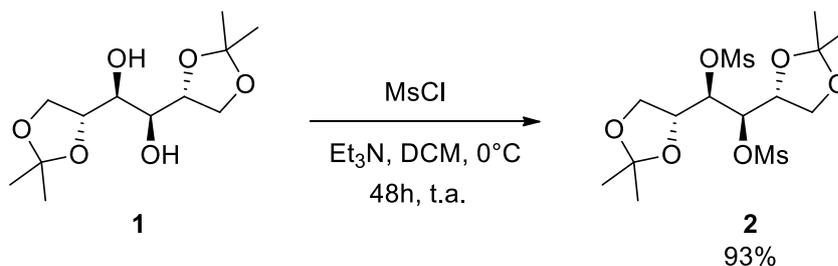


Figura 19. Reação de síntese do mesilato **2**.

O produto foi obtido com 93% de rendimento. O sucesso da reação pode ser comprovado em seu espectro de RMN de ^1H (Figura 20), onde é possível verificar o aparecimento de um singlete em 3,17 ppm referente aos seis hidrogênios das metilas dos grupos mesila, e em seu espectro de RMN ^{13}C APT (Figura 21), onde observa-se um sinal em 38,8 ppm referente aos carbonos desses mesmos grupos.

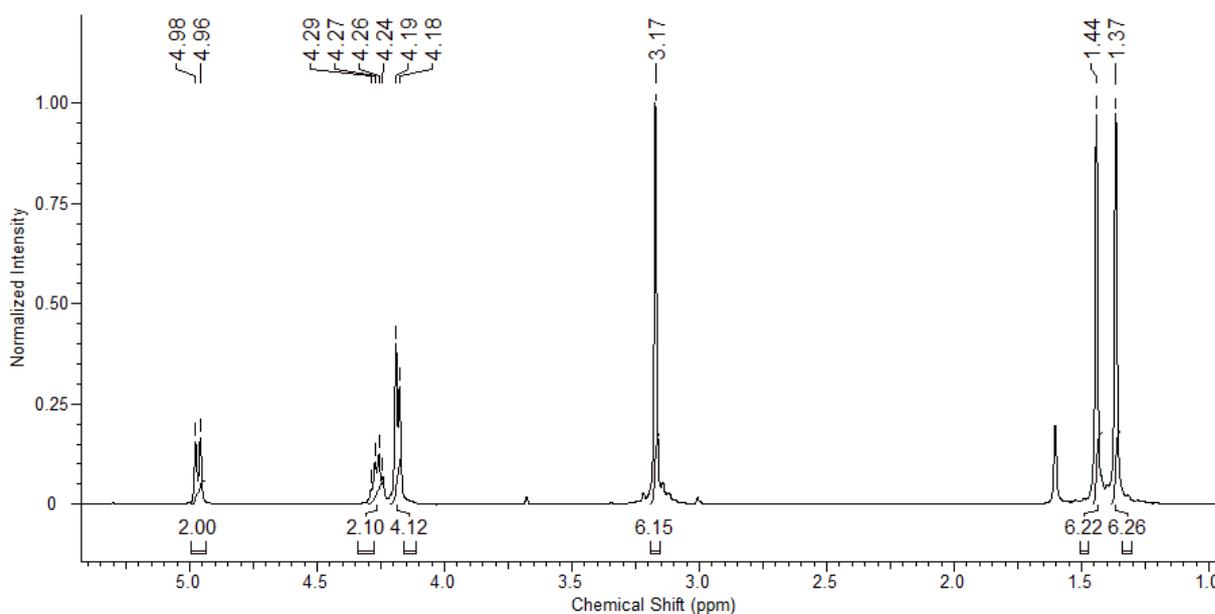


Figura 20. Espectro de RMN ^1H do composto **2** (400 MHz, CDCl_3).

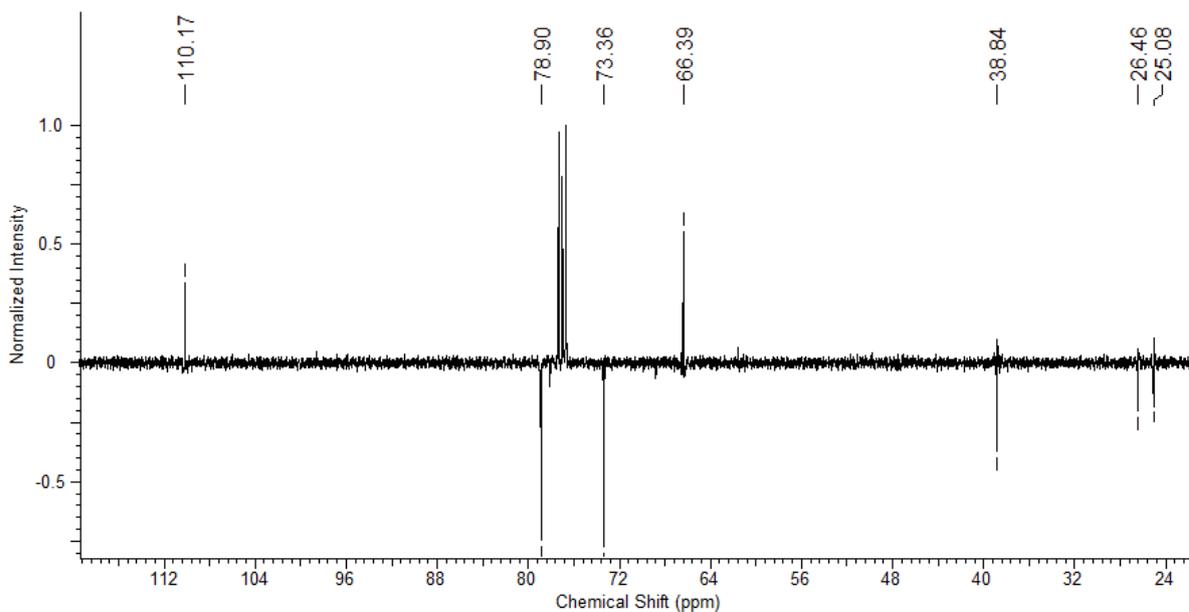


Figura 21. Espectro de RMN ¹³C APT do composto **2** (100 MHz, CDCl₃).

5.3 SUBSTITUIÇÃO PELA AZIDA

Prosseguiu-se, então, para a substituição nucleofílica do grupo mesila (CH₃SO₃⁻) no composto **2** pelo grupo azida¹⁴, a fim de se obter o composto **3** (Figura 22).

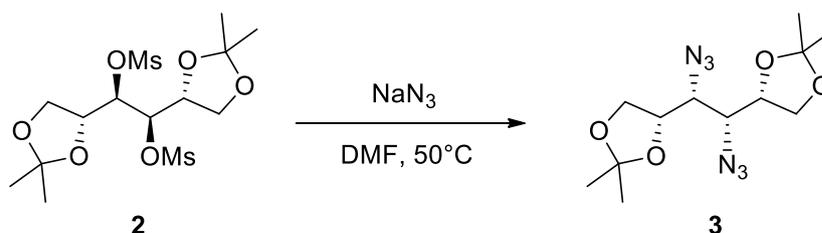


Figura 22. Reação de substituição pela azida a partir do composto **2**.

Partiu-se do composto **2** e azida de sódio dissolvidos em DMF seco. A mistura foi mantida sob agitação, atmosfera de argônio e temperatura de 50°C por 48 horas. Uma alíquota da reação foi analisada por meio de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS), sendo apenas observado picos referentes aos reagentes, concluindo-se que a reação não ocorreu sob essas condições. Assim, optou-se por elevar a temperatura a 100°C por mais 24 horas. Após esse período, foi observado o desaparecimento dos picos referentes ao material

de partida em uma nova análise por GC-MS. O produto foi então extraído e analisado por RMN ^1H (Figura 23), onde foi possível observar a presença de sinais previamente descritos na literatura, mas com a presença de uma série de impurezas.

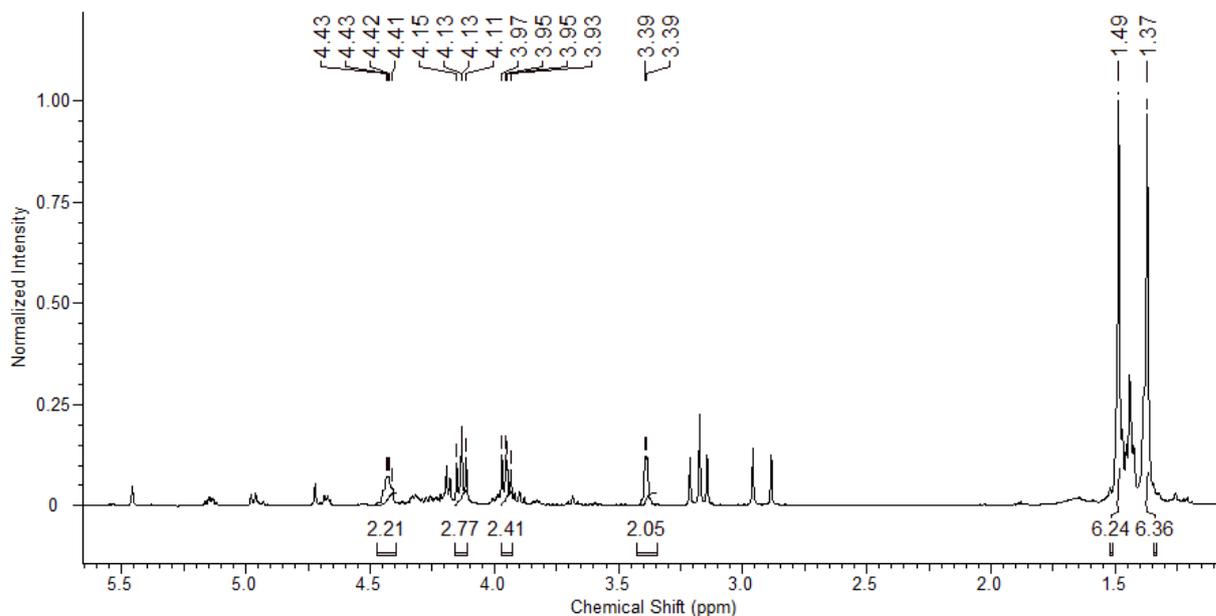


Figura 23. Espectro de RMN ^1H do composto **3** impuro.

Porém, ao submeter o composto **3** impuro ao procedimento de purificação por coluna cromatográfica de sílica gel, não foi possível recuperar quantidade significativa do composto puro (< 20 mg). Diante deste problema, houve a necessidade de utilizar outra metodologia para a obtenção da azida **3** com maiores rendimentos. Diferentes condições reacionais foram testadas, utilizando-se o composto **2** e azida de sódio (Tabela 2).

Tabela 2 – Condições reacionais na reação de substituição do grupo mesilato por azida.

	Solvente	NaN_3	Temperatura	Tempo	Rendimento Bruto
1	DMF	5 eq.	50°C	48 horas	0%
2	DMF	7 eq.	100°C	24 horas	30%
3 ¹⁵	Tolueno	25 eq.	30°C	24 horas	5%
4	DMF	5 eq.	120°C	48 horas	35%
5	DMF	5 eq.	120°C	4 horas	40%

No entanto, em todos os casos, as análises de RMN ^1H demonstraram uma série de impurezas e apenas traços do produto. Então, explorou-se a possibilidade de substituir as hidroxilas do diol **1** por outros grupos de saída.

Primeiramente, considerou-se a obtenção do composto com iodos (composto **6**) por meio da reação de Appel, ao reagir o composto **1** com iodo, trifetilfosfina e imidazol em diclorometano¹⁶ (Figura 24). Porém, a mesma não foi bem-sucedida, sendo obtido apenas os reagentes de partida após extração ao fim do tempo reacional.

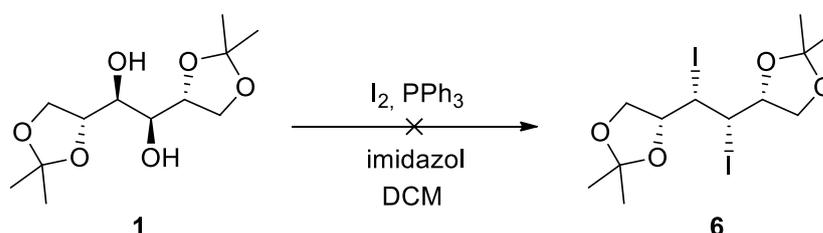


Figura 24. Reação para obtenção do composto **6**.

Outra possibilidade estudada foi a síntese do respectivo tosilato ($\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$), obtendo-se o composto **7** por meio da reação do diol **1** com cloreto de tosilato e piridina¹⁷ (Figura 25). No entanto, ao final da reação, somente foram isolados os reagentes sem a obtenção do produto.

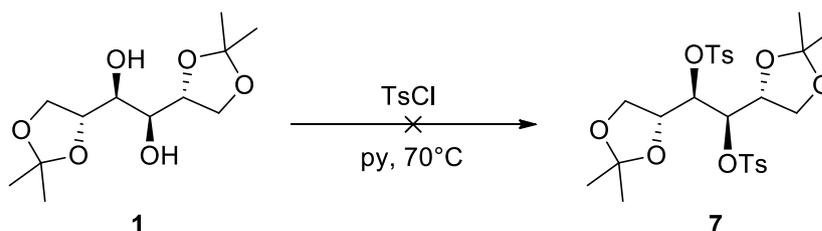


Figura 25. Reação para obtenção do composto **7**.

Também se considerou o uso do grupo triflato (CF_3SO_3^-) como grupo de saída para a posterior reação de substituição pela azida. Foi feita a reação para obtenção do composto **8** a partir do composto **1**, cloreto de triflato e piridina (Figura 27). A reação foi acompanhada por meio de GC-MS e, mesmo após três dias de reação, não foi observado o consumo dos materiais de partida.

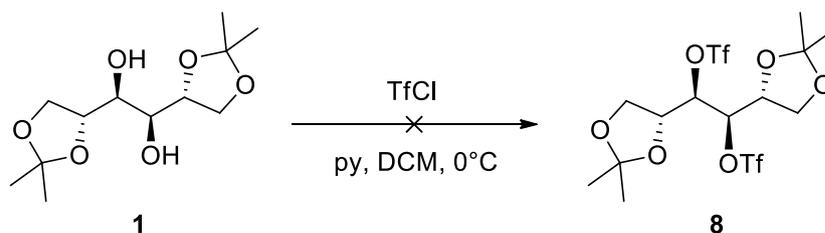


Figura 26. Reação para a obtenção do composto **8** a partir do cloreto de trifila.

Alternativamente, para obter o triflato **8**, reagiu-se o diol **1** com anidrido trifílico e piridina¹⁸ (Figura 27). A reação resultou em um óleo castanho com 96% de rendimento.

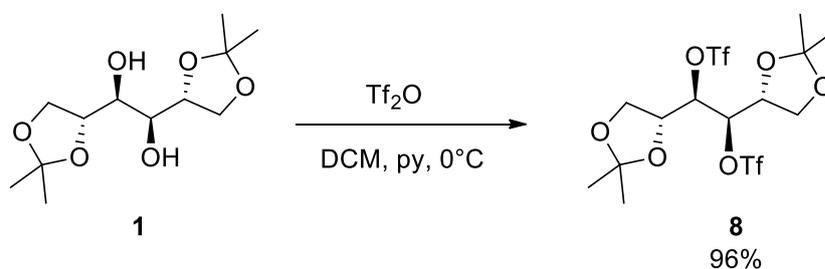


Figura 27. Reação de obtenção do composto **8** a partir do anidrido trifílico.

A obtenção do produto pôde ser verificada por meio de análise de RMN ¹H (Figura 28), onde há o aparecimento de um dubleto em 5,24 ppm característico do hidrogênio α ao grupo triflato, além dos demais sinais já descritos na literatura. Também, no espectro de RMN ¹³C APT (Figura 29) observa-se um sinal em 82,0 ppm referente ao carbono ligado ao grupo triflato e um quarteto em 118,1 ppm atribuído ao carbono do grupo CF₃ acoplado com os respectivos átomos de flúor.

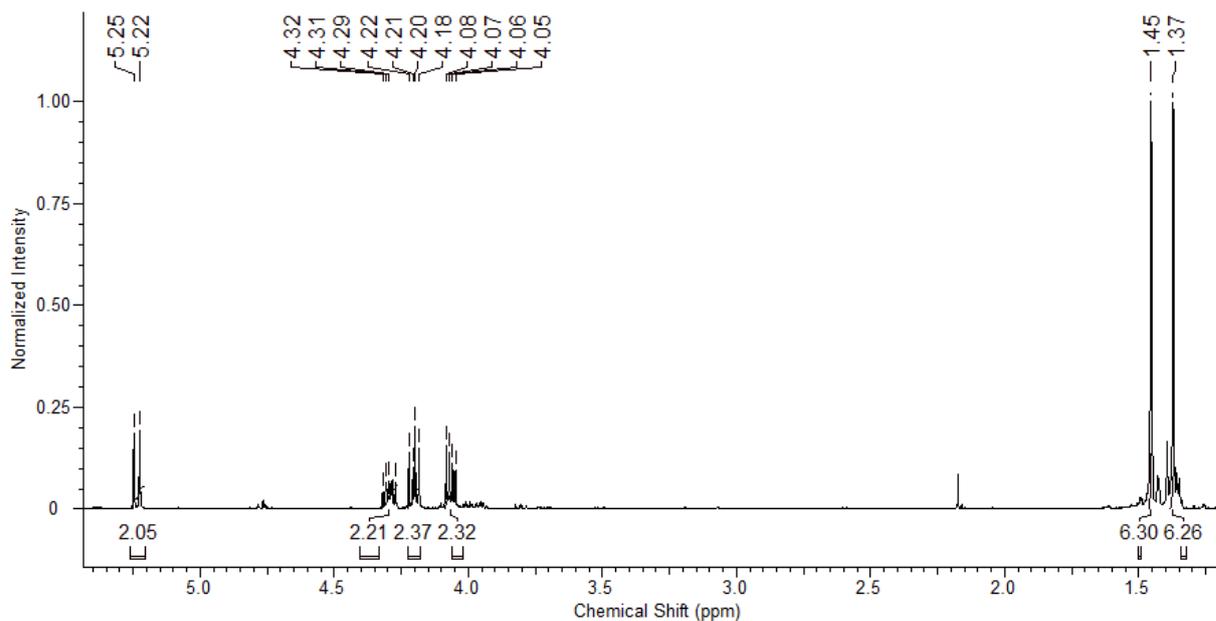


Figura 28. Espectro de RMN ^1H do composto **8** (400 MHz, CDCl_3).

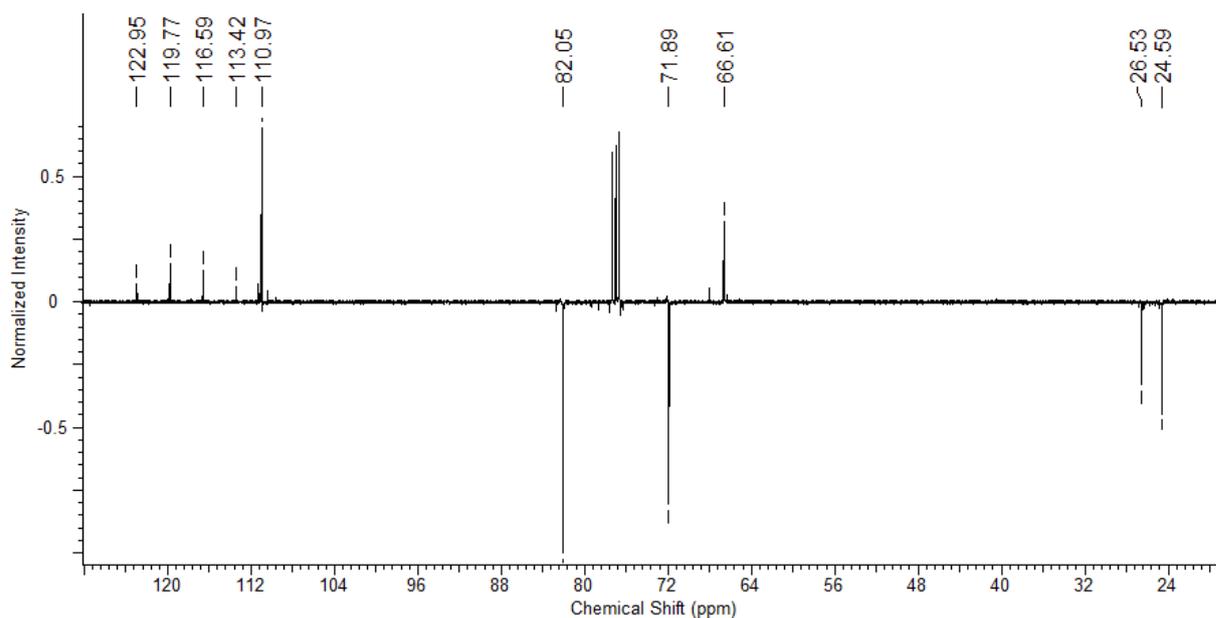


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C APT do composto **8** (100 MHz, CDCl_3).

Assim, procedeu-se para a substituição do grupo triflato pela azida, reagindo-se o composto **8** com azida de sódio em dimetilformamida seca (Figura 30). Foi obtido um óleo amarelado, com rendimento de 75%, sendo atingido o objetivo de se obter o composto **3** com maiores rendimentos reacionais.

Cabe salientar que o triflato **8** se decompõe em torno de 24h, passando de uma coloração amarelada para preta. Dessa forma fez-se necessária sua utilização imediata após a sua síntese.

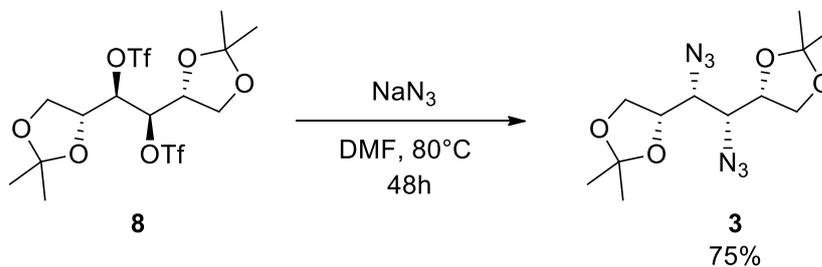


Figura 30. Reação de obtenção do composto **3** a partir do triflato **8**.

A análise de RMN ^1H (Figura 31) comprova a obtenção da azida **3** por meio dos sinais referentes aos 20 hidrogênios de sua estrutura química conforme previamente reportado na literatura. O espectro de RMN de ^{13}C APT (Figura 32) também condiz com o esperado para esse composto.

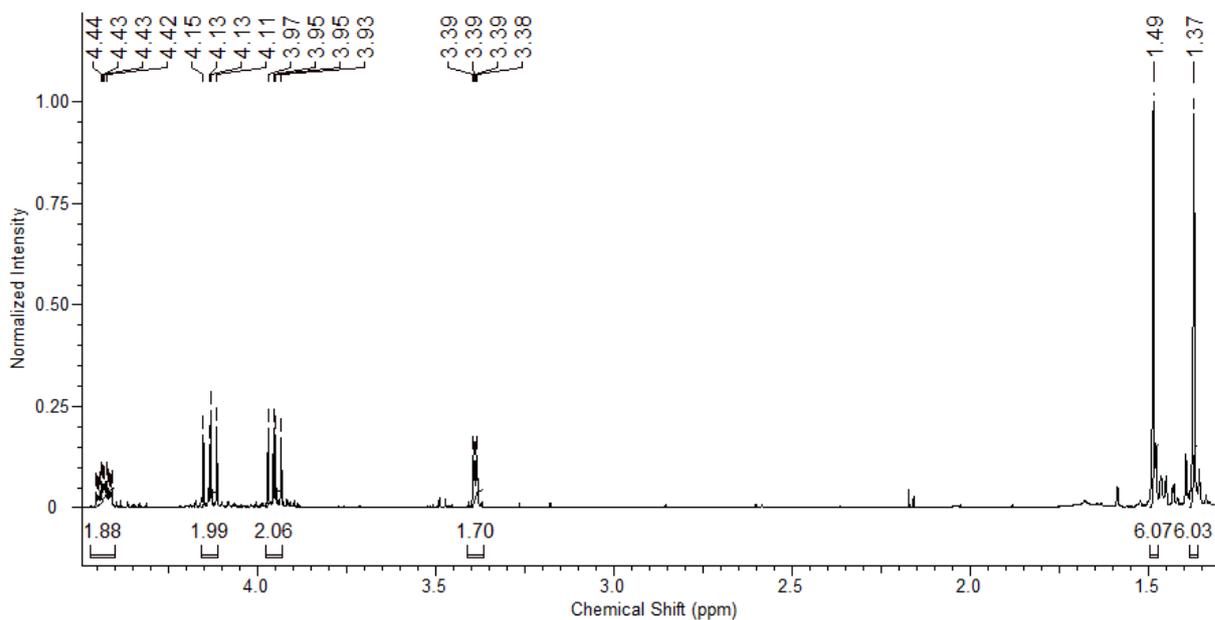


Figura 31. Espectro de RMN ^1H do composto **3** (400 MHz, CDCl_3).

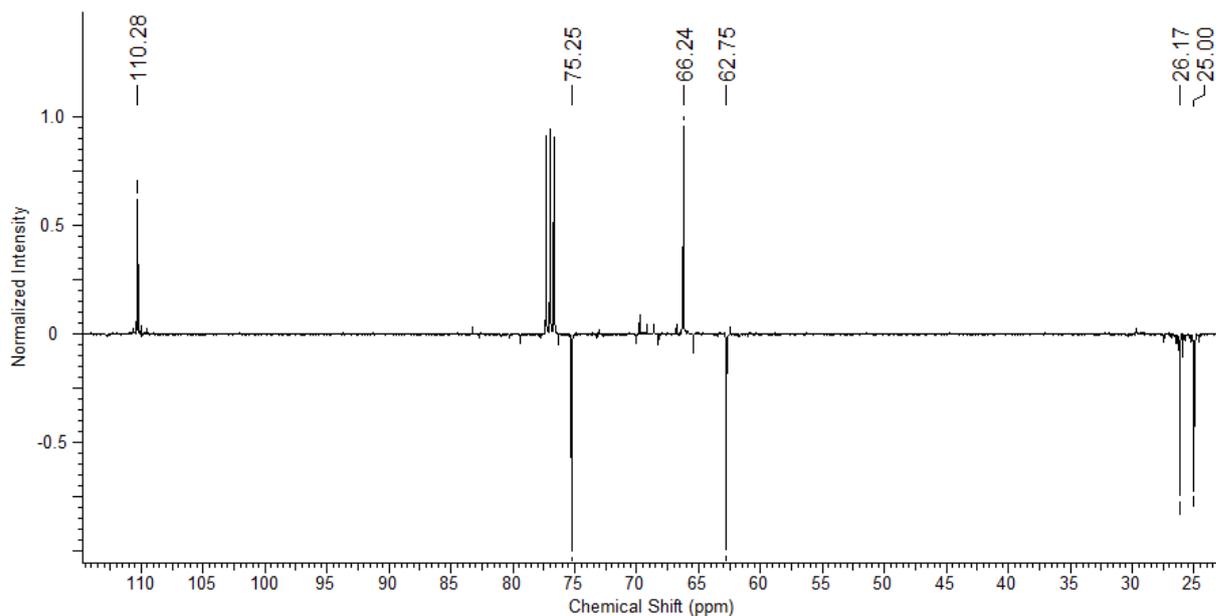


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C APT do composto **3** (100 MHz, CDCl₃).

No espectro de IV (Figura 33) é possível observar a banda característica de deformação axial de ligação N=N=N em 2100 cm⁻¹, mais uma vez confirmando a obtenção da diazida **3**.

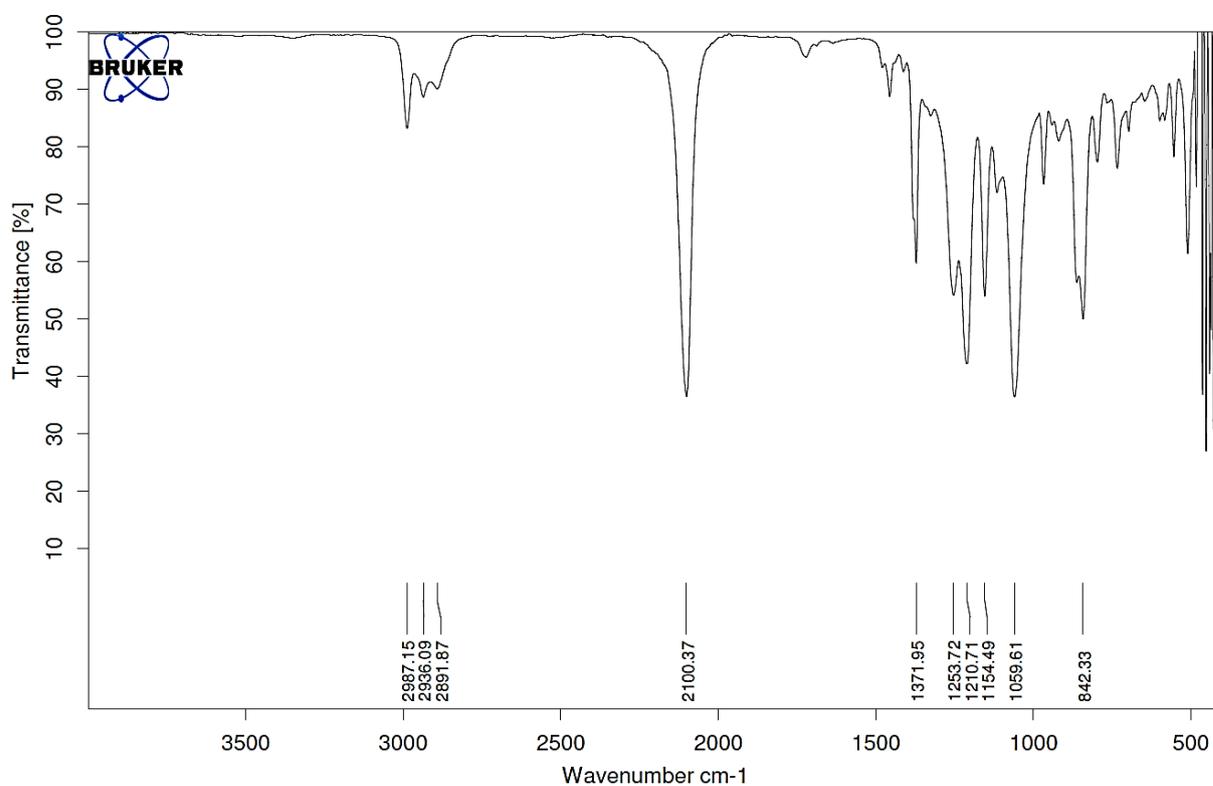


Figura 33. Espectro de Infravermelho-ATR do composto **3**.

5.4 REDUÇÃO DA AZIDA

A diazida **3** foi submetida a uma reação de redução utilizando-se gás hidrogênio e paládio em carbono como catalisador (Figura 34). O composto **4** foi obtido com aproximadamente 95% de rendimento.

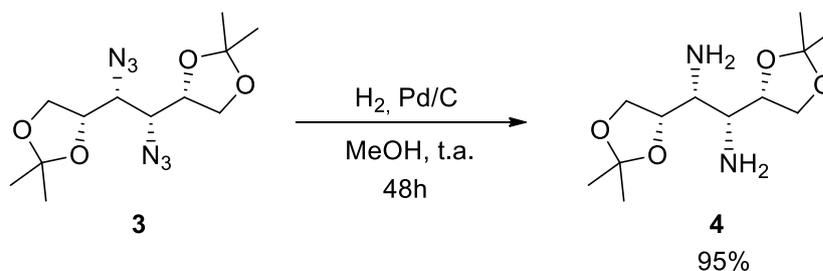


Figura 34. Reação de redução da diazida **3** para a obtenção da diamina **4**.

O produto **4** foi analisado por RMN ^1H (Figura 35) onde destaca-se o sinal arredondado em 2,39 ppm, característico de hidrogênio ligado a nitrogênio em aminas. No espectro de RMN ^{13}C APT (Figura 36) é possível observar sinais coerentes com sua estrutura química.

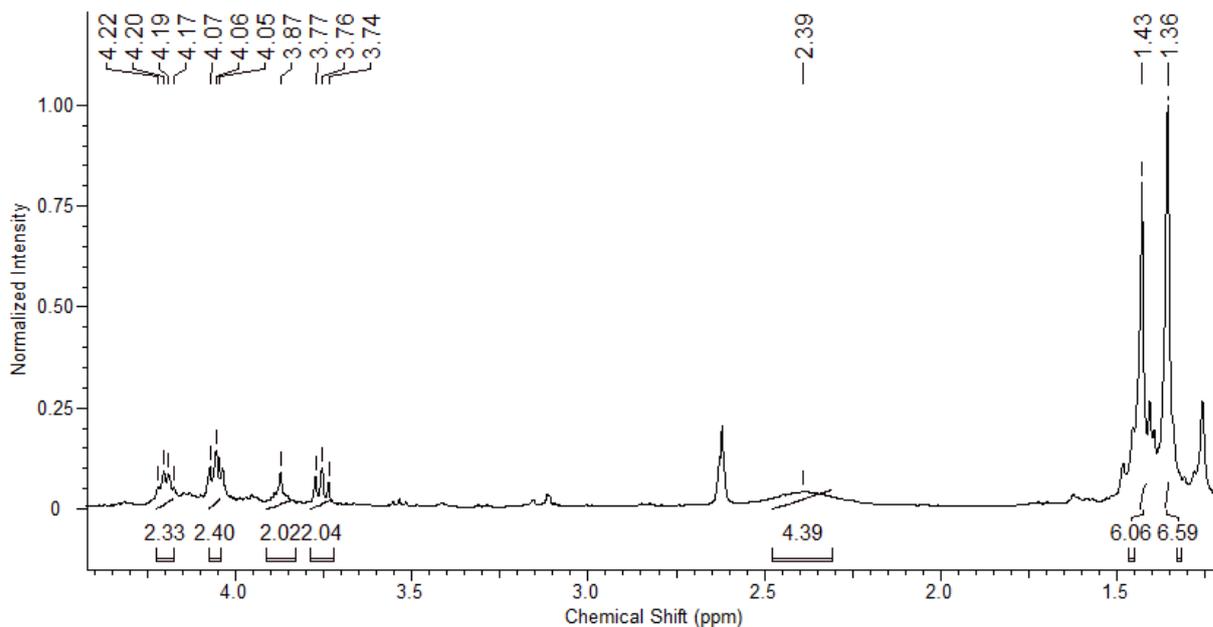


Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto **4** (400 MHz, CDCl_3).

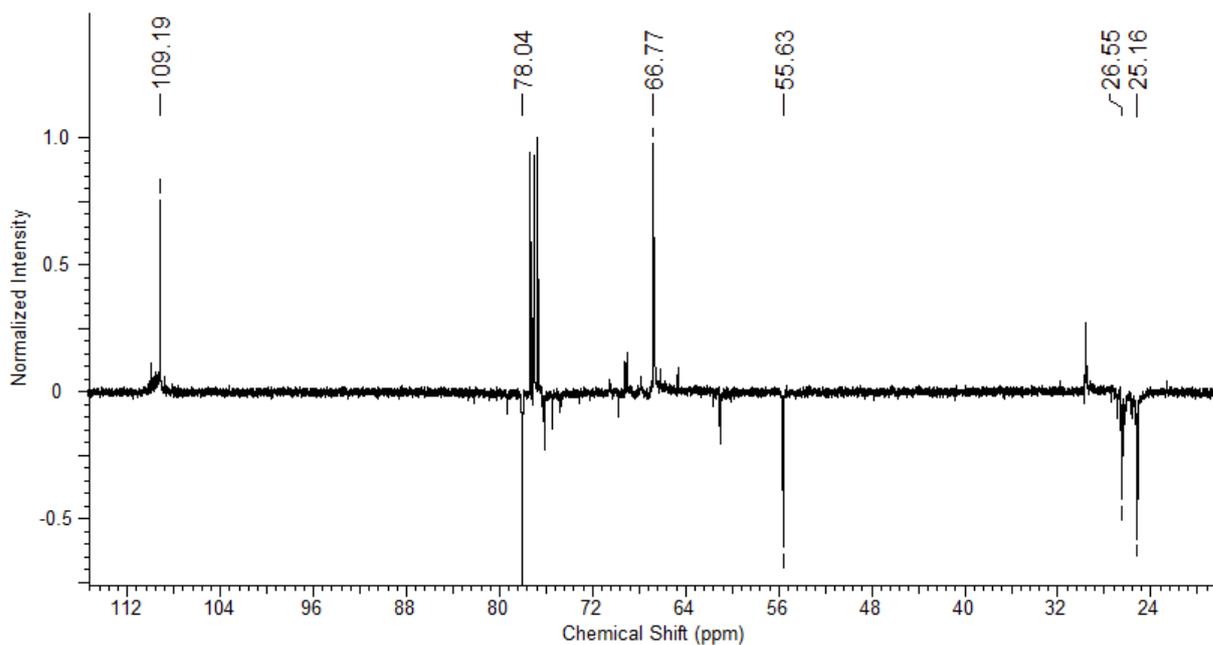


Figura 36. Espectro de RMN ¹³C APT do composto **4** (100 MHz, CDCl₃).

5.5 MONOTOSILAÇÃO DA DIAMINA

A diamina **4** e trietilamina foram dissolvidas em THF e a essa mistura foi adicionado TsCl lentamente a baixa temperatura¹⁹ (Figura 37).

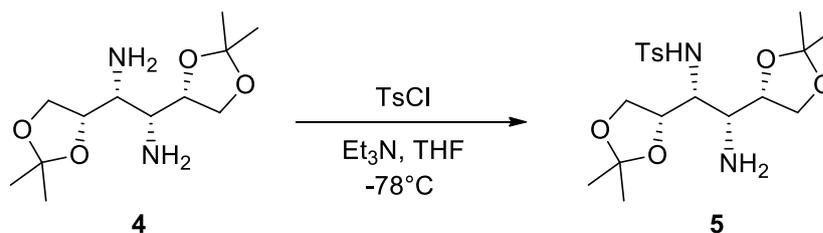


Figura 37. Reação de obtenção do composto **5** a partir da diamina **4**.

O produto final foi extraído e submetido a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. Porém, foram obtidas frações impuras de difícil caracterização (Figura 38, Figura 39 e Figura 40). A otimização das condições reacionais para se obter o composto **5** em maior pureza ainda está em andamento.

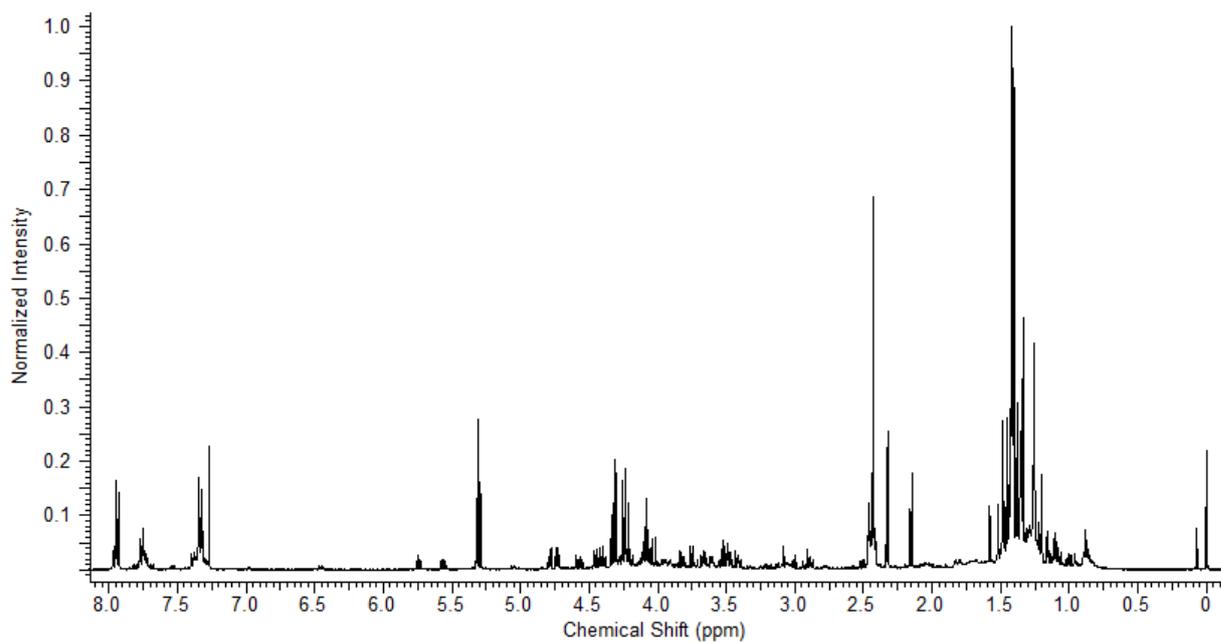


Figura 38. Espectro de RMN ¹H da fração 1 do composto **5** purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (400 MHz, CDCl₃).

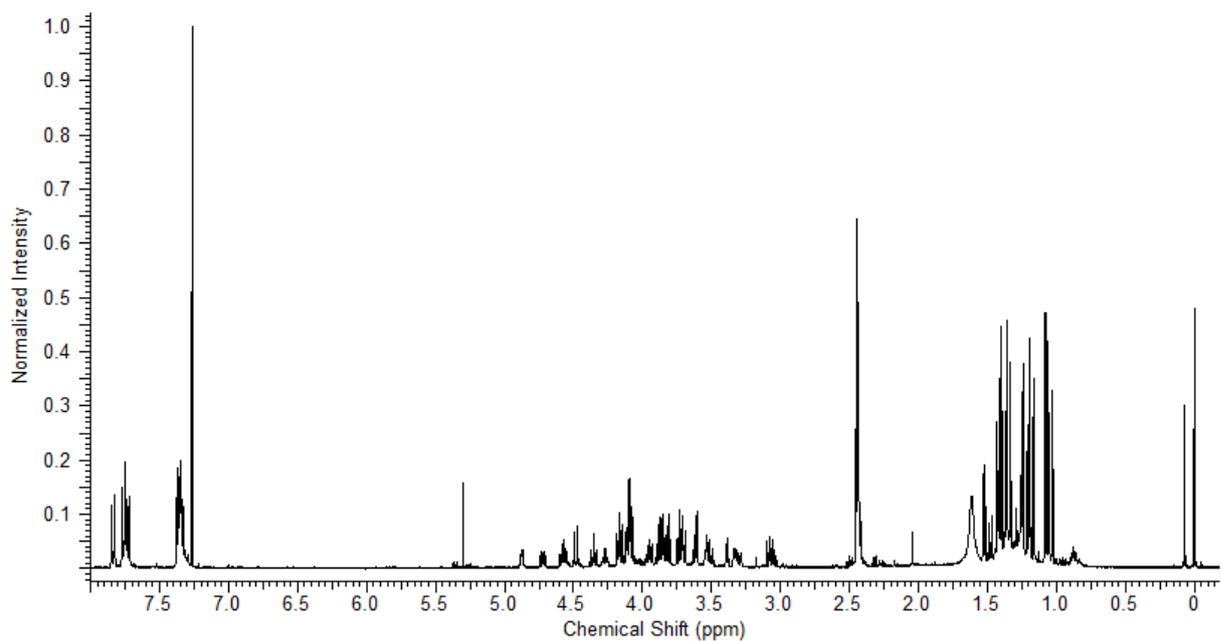


Figura 39. Espectro de RMN ¹H da fração 2 do composto **5** purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (400 MHz, CDCl₃).

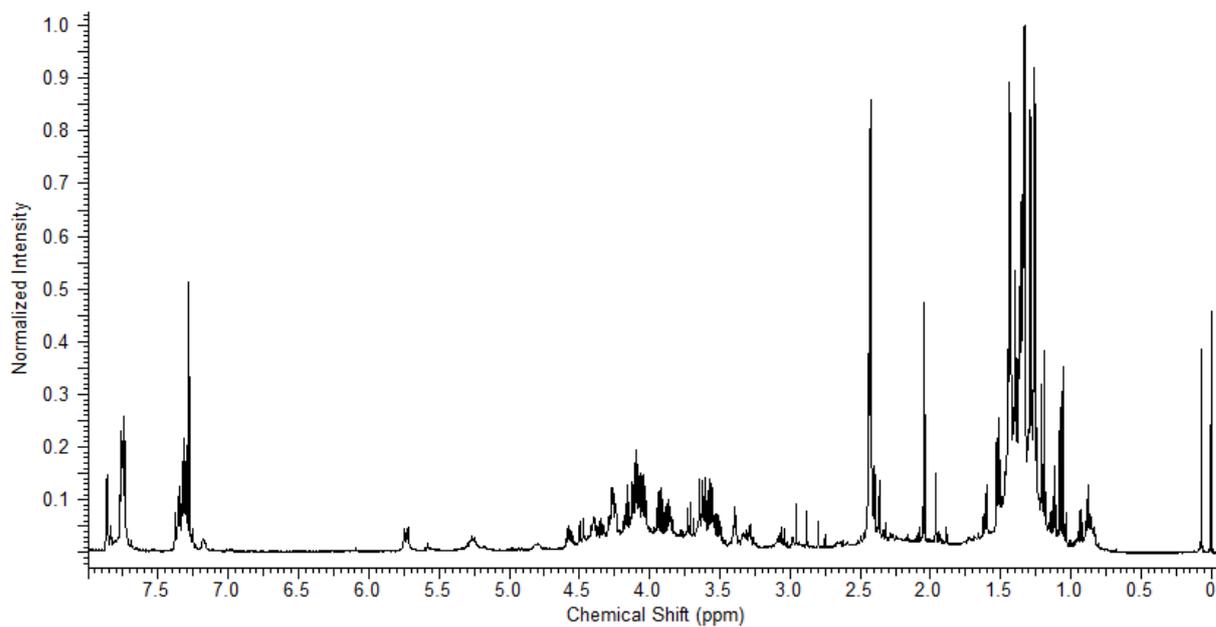


Figura 40. Espectro de RMN ^1H da fração 3 do composto **5** purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (400 MHz, CDCl_3).

Assim, a metodologia de obtenção de um ligante 1,2-diaminomonotosilado a partir do açúcar D-manitol, até então, está resumida na Figura 41.

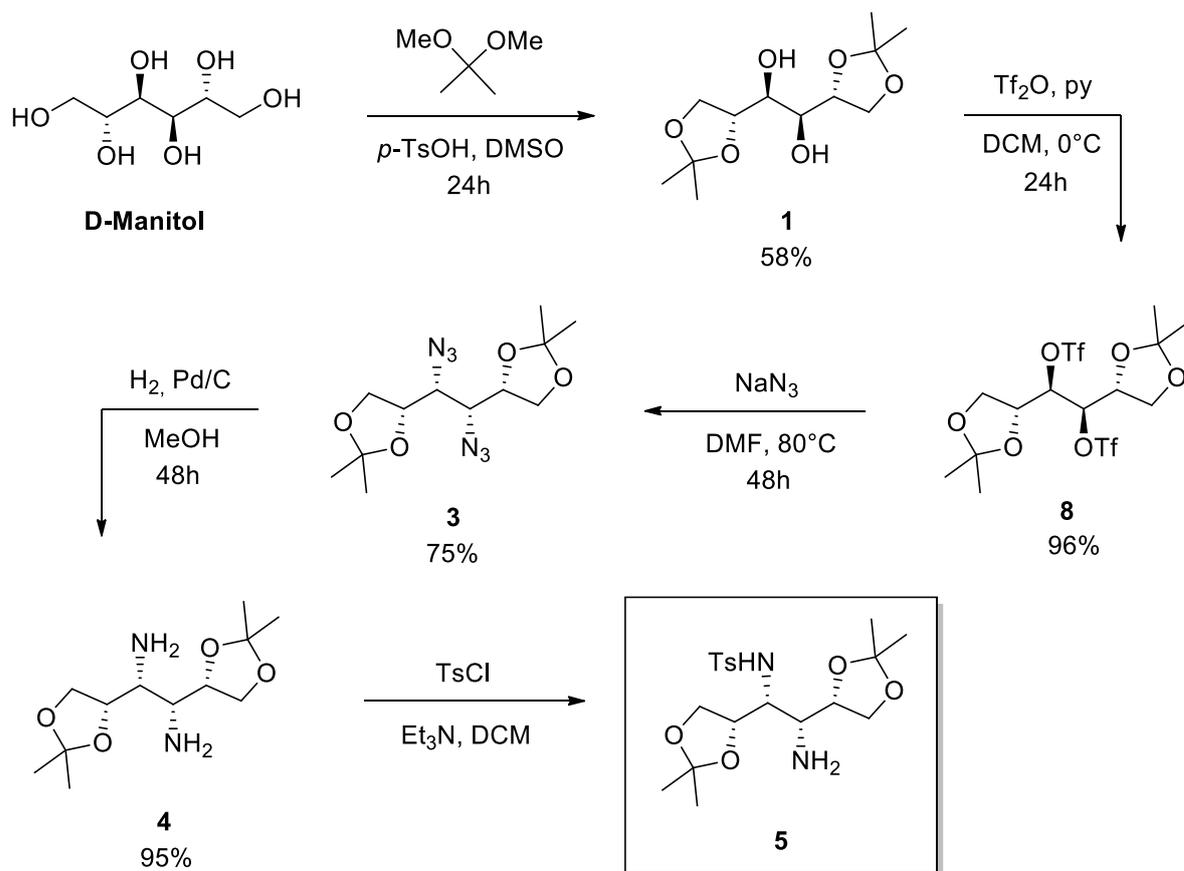


Figura 41. Metodologia final utilizada para a obtenção do ligante 1,2-diaminomonosilado.

6 CONCLUSÃO

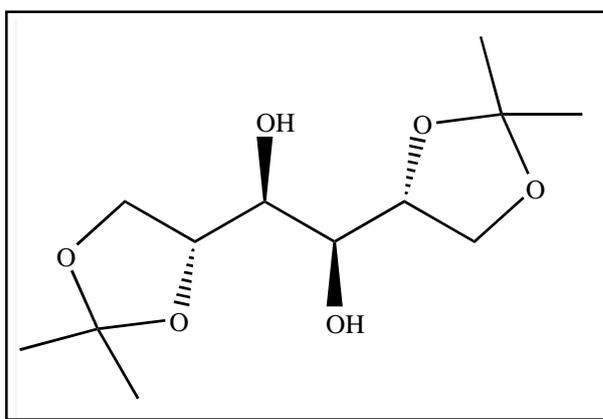
A metodologia inicialmente proposta neste trabalho para a obtenção de um ligante 1,2-diaminomonotosilado a partir do açúcar D-manitol foi baseada em reações já descritas na literatura, porém, algumas delas mostraram-se ineficientes ou não reprodutíveis. Desta forma, estudou-se a rota sintética inicialmente proposta e foram otimizadas quatro de suas etapas, utilizando diferentes condições reacionais, sendo possível obter e caracterizar com sucesso os produtos intermediários com métodos simples e de rendimentos satisfatórios.

A etapa final para a obtenção do composto monotosilado ainda está sendo otimizada, para que o mesmo possa vir a ser aplicado na síntese de um catalisador de Ru(II) para reações de hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio de cetonas e iminas.

7 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os reagentes mencionados neste trabalho foram obtidos comercialmente e utilizados sem purificação adicional. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono (RMN ^{13}C APT) foram obtidos no aparelho Varian 400 MHz. Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho IR-ATR Bruker, modelo Alpha P.

7.1 Síntese do composto 1



O procedimento foi realizado utilizando-se D-manitol (3,0 g, 16,5 mmol), ácido p-toluenossulfônico monohidratado (11,4 mg, 0,066 mmol), 2,2-dimetoxi-propano (4,0 mL, 33 mmol) e DMSO seco como solvente¹³. Todos os reagentes foram colocados em balão reacional de 50 mL sob agitação constante, em atmosfera de argônio e temperatura ambiente por 24 horas. Ao

final da reação, foram adicionados 10 mL de solução de bicarbonato de sódio 5% e feita extração com 30 mL de acetato de etila quatro vezes. Lavou-se a fase orgânica com água (100 mL) e separou-se a fase orgânica. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e evaporada em rotaevaporador, sendo obtido um sólido branco. Este sólido foi recristalizado em solução de hexano e acetato de etila (8:2), obtendo-se o composto 1 com 58% de rendimento (2,5 g). O produto foi caracterizado por RMN ^1H (Figura 17), RMN ^{13}C APT (Figura 18), RMN HSQC (Figura 42, Figura 43) e Espectroscopia de IV-ATR (Figura 44).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1,36 (s, 6H); 1,42 (s, 6H); 2,66 (d, $J = 6,7$, 2H); 3,75 (t, $J = 6,3$, 2H); 3,98 (dd, $J = 8,6$; 4,1, 2H); 4,12 (dd, $J = 8,6$; 4,1, 2H); 4,19 (q, $J = 6,3$, 2H).

RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 25,2; 26,7; 66,7; 71,1; 76,1; 109,3.

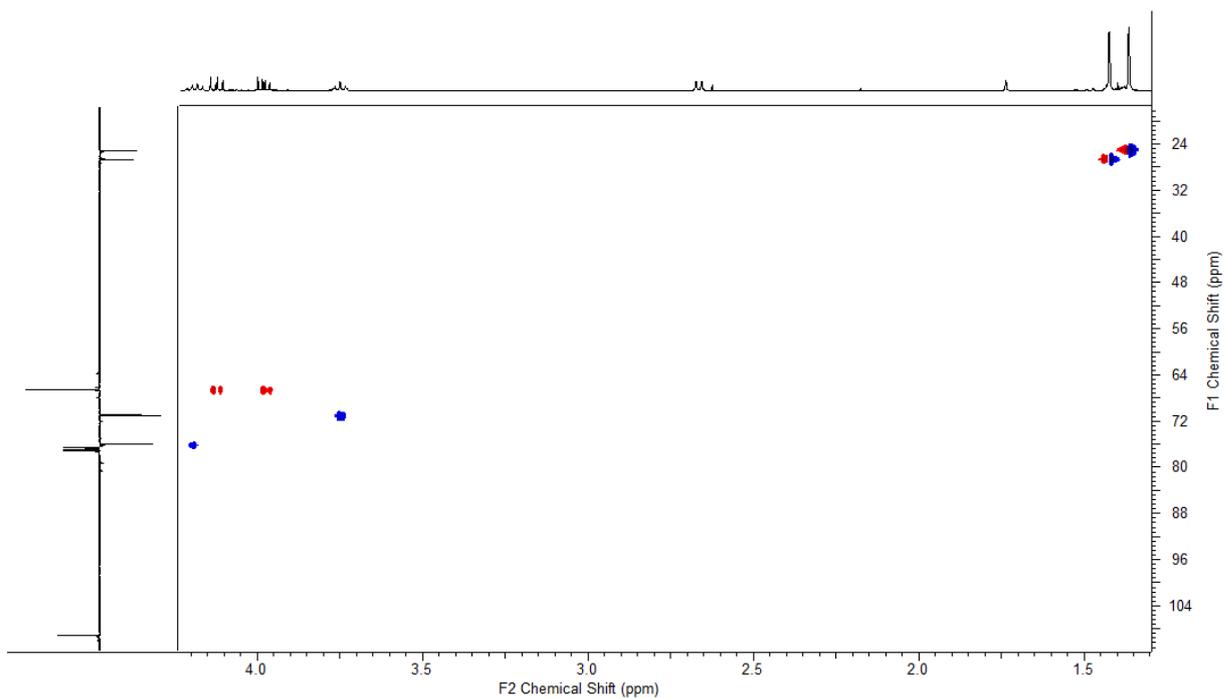


Figura 42. Espectro de RMN HSQC do composto **1** (400 MHz, 100 MHz, CDCl_3).

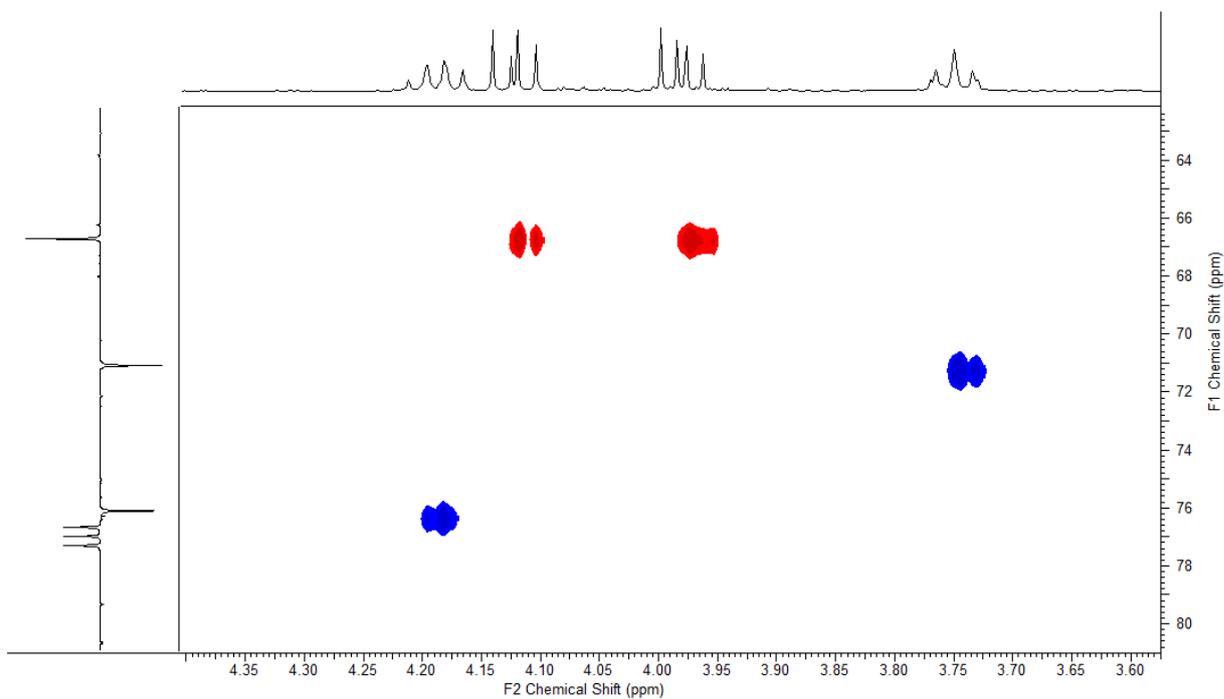


Figura 43. Espectro de RMN HSQC ampliado do composto **1** (400 MHz, 100 MHz, CDCl_3).

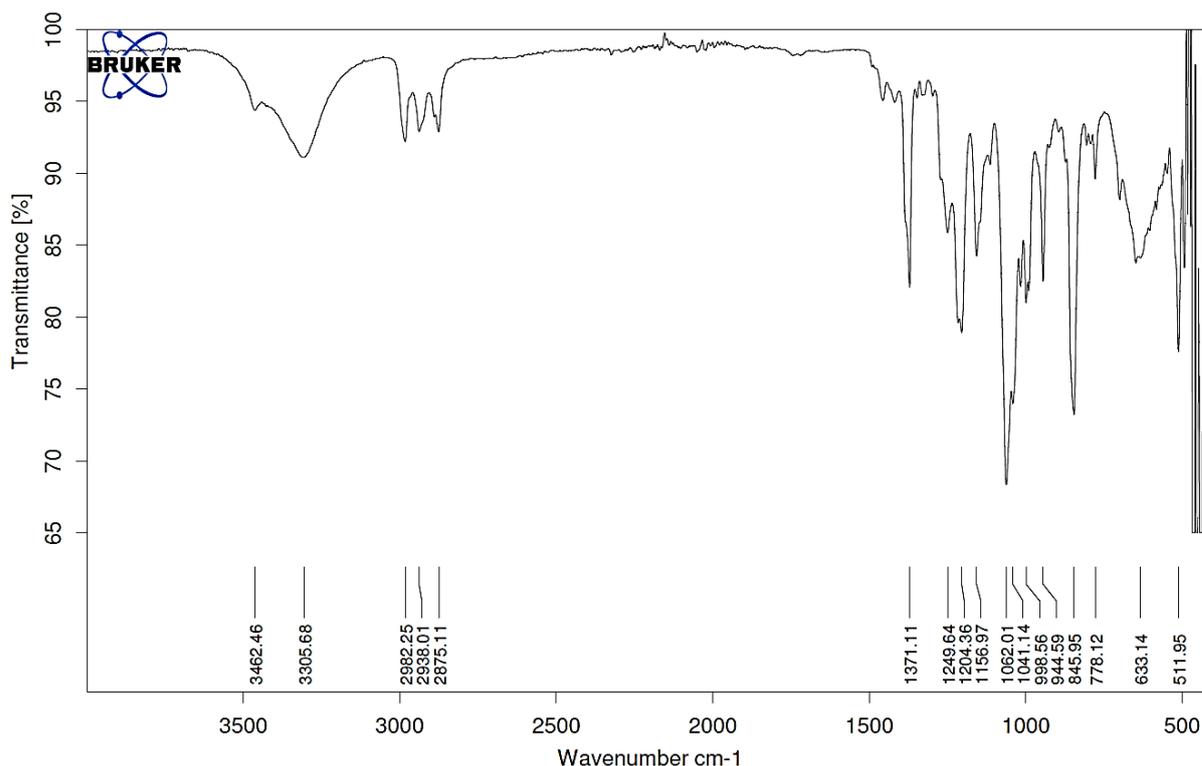
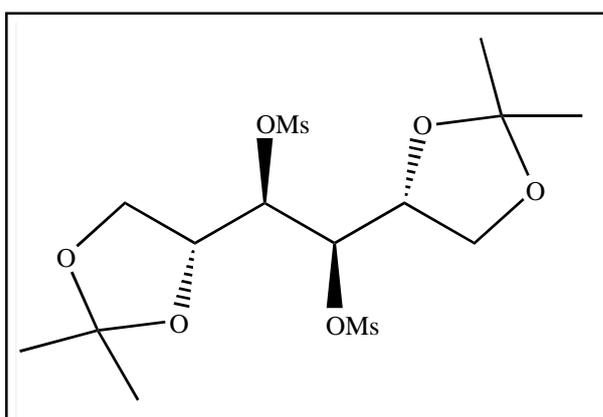


Figura 44. Espectro de Infravermelho-ATR do composto **1**.

7.2 Síntese do composto **2**



Partiu-se do composto **1** (2,06 g, 7,85 mmol) dissolvido em 35 mL de diclorometano seco em balão de 100 mL, sendo a este adicionado trietilamina (2,8 mL, 19,6 mmol). O frasco reacional foi levado a banho de gelo e atmosfera de argônio. Então, adicionou-se, gota a gota, cloreto de mesila (1,9 mL, 24,3 mmol). A reação foi deixada, ainda sob atmosfera de argônio, em

agitação e a temperatura ambiente por 48 horas. Ao final desse período, foi realizada extração com 30 mL de água e três vezes de 30 mL de diclorometano. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e evaporada em rotaevaporador. Foi obtido um óleo amarelado e espesso com 93% de rendimento, referente ao composto **2**. Foi realizada análise de RMN de ^1H (Figura 20), RMN de ^{13}C APT (Figura 21) e Espectroscopia de IV-ATR (Figura 45).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1,37 (s, 6H); 1,44 (s, 6H); 3,17 (s, 6H); 4,18 (d, $J = 4,2$, 4H); 4,26 (q, $J = 6,2$, 2H); 4,97 (d, $J = 7,4$, 2H).

RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 25,0; 26,2; 62,8; 66,2; 75,3; 110,3.

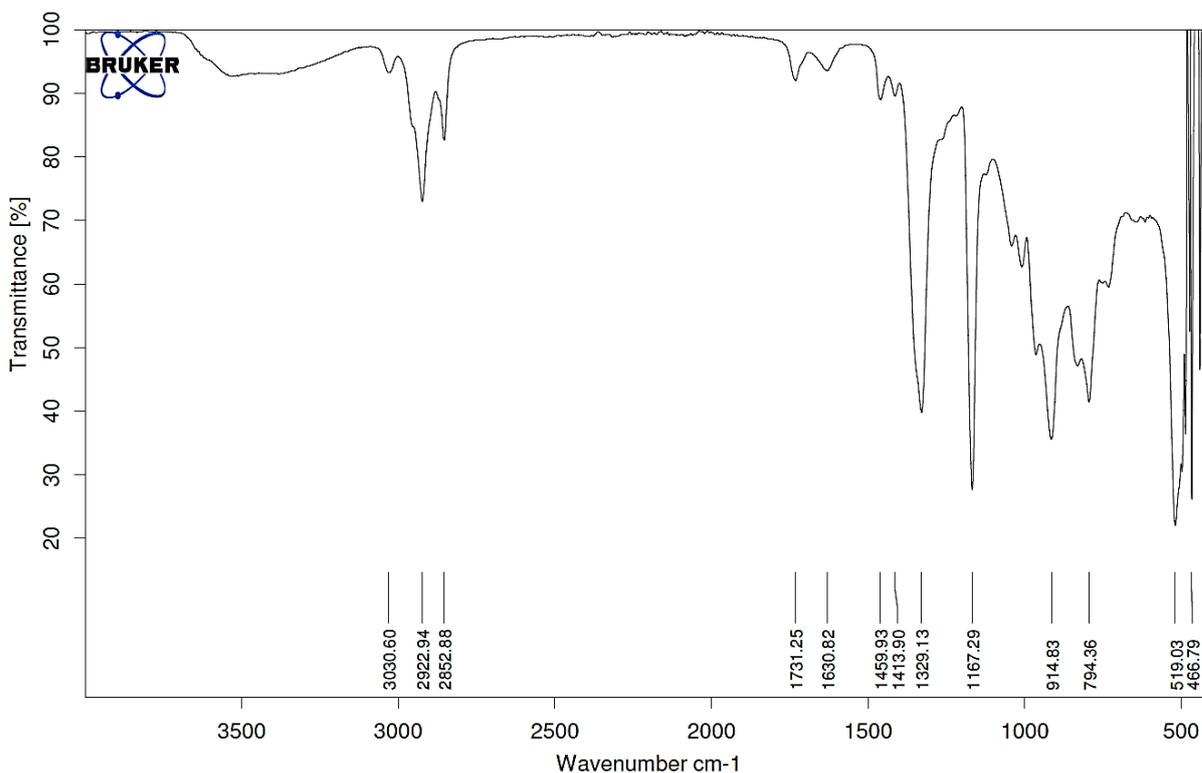
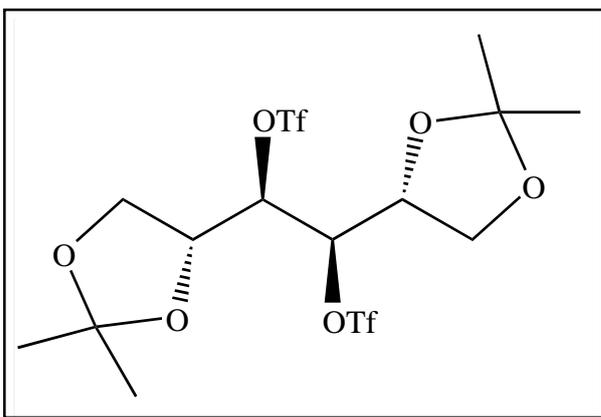


Figura 45. Espectro de Infravermelho-ATR do composto **2**.

7.3 Síntese do composto **8**



O composto **1** (200 mg, 0,76 mmol) foi dissolvido em diclorometano seco juntamente com piridina (0,43 mL, 5,32 mmol) e anidrido trifílico (0,50 mL, 3 mmol) sob atmosfera de argônio e agitação a 0 °C. Foi obtido um óleo amarelo claro após adição de água e extração com três vezes de diclorometano (3 x 30 mL), secagem da fase orgânica com carbonato de sódio anidro e

evaporação em rotaevaporador. O composto **6** foi obtido com 96% de rendimento e caracterizado por RMN de ^1H (Figura 28), RMN de ^{13}C APT (Figura 29) e Espectroscopia de IV-ATR (Figura 46).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1,37 (s, 6H); 1,49 (s, 6H); 4,06 (dd, $J = 9,2; 4,7$, 2H); 4,20 (dd, $J = 9,4; 4,5$, 2H); 4,30 (m, 2H), 5,23 (d, $J = 8,6$, 2H).

RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 24,6; 26,5; 66,6; 71,9; 82,1; 118,1 (q, $J = 319$).

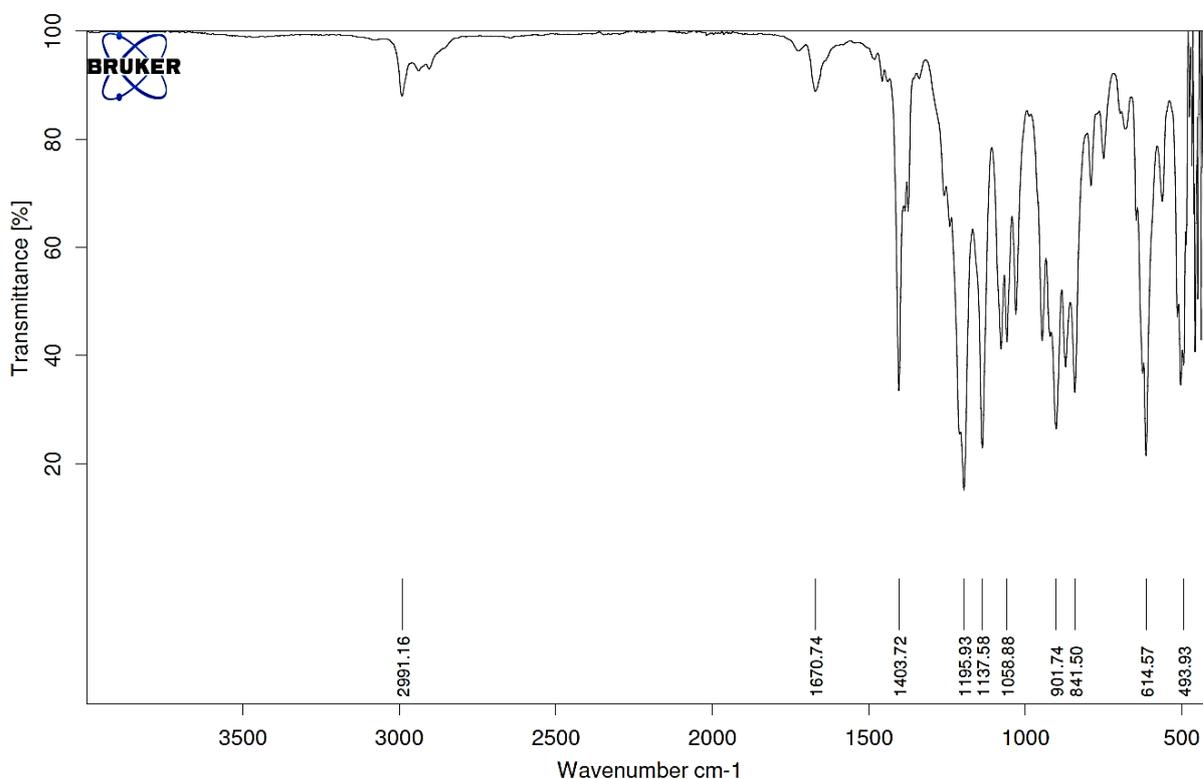
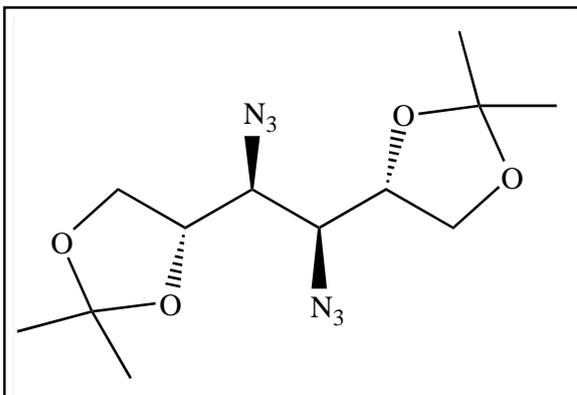


Figura 46. Espectro de Infravermelho-ATR do composto **8**.

7.4 Síntese do composto 3



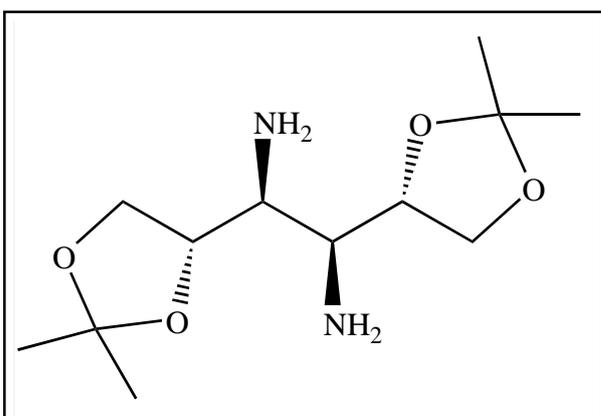
Em um balão de vidro de 250 mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se o composto **8** (1,85 g, 3,5 mmol) dissolvido em DMF seco (60 mL) e azida de sódio (1,59 g, 24,5 mmol). Foi deixado sob agitação e aquecimento de 80°C por 48h. Ao final desse período, foi adicionado água e extraído o produto com diclorometano três vezes. A fase

orgânica foi seca com o carbonato de sódio e evaporada em rotaevaporador, sendo obtido um óleo amarelo claro. O óleo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se mistura de hexano e acetato de etila como solvente. O produto foi isolado com 75% de rendimento. O composto **3** foi caracterizado por RMN ¹H (Figura 31), RMN ¹³C APT (Figura 32), Espectroscopia de IV-ATR (Figura 33) e obtido $[\alpha]_D^{20} = -44,0$ (c = 1,2 EtOAc).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1,37 (s, 6H); 1,49 (s, 6H); 3,39 (dd, $J = 3,0; 1,5$, 2H); 3,95 (dd, $J = 8,3; 4,8$, 2H); 4,13 (dd, $J = 8,6; 4,2$, 2H); 4,42 (m, 2H).

RMN ¹³C APT (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 24,6; 26,5; 66,6; 71,9; 82,1; 111,0; 113,4; 116,6; 119,8; 122,9.

7.5 Síntese composto 4



O composto **3** (0,091 g, 0,29 mmol) foi dissolvido em metanol (6 mL), juntamente com Pd/C 10% (30 mg) como catalisador, em um balão de 50 mL sob atmosfera de gás hidrogênio (balão). O sistema foi mantido sob agitação e temperatura ambiente por 48h. Ao final da reação, a mistura foi filtrada em celite com a adição de diclorometano (200 mL). O filtrado foi

evaporado em rotaevaporador, sendo obtido o produto desejado na forma de um óleo espesso

amarelado com 95% de rendimento. A diamina **4** foi caracterizada por RMN ^1H (Figura 34), RMN ^{13}C APT (Figura 35) e IV-ATR (Figura 47).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1,36 (s, 6H); 1,43 (s, 6H); 2,39 (ws, 4H); 3,76 (t, $J = 7,8$, 2H); 3,87 (m, 2H); 4,06 (m, 2H); 4,20 (q, $J = 5,5$, 2H).

RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 25,2; 26,5; 55,6; 66,8; 78,0; 109,2$.

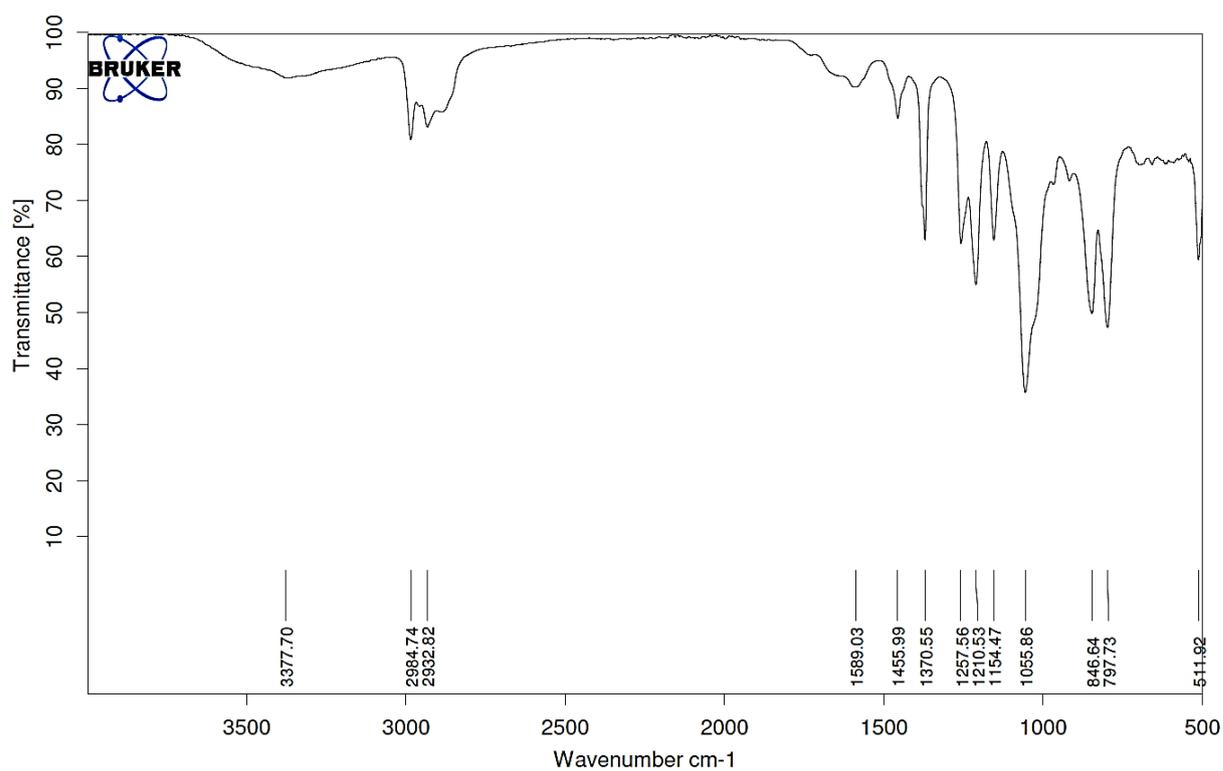
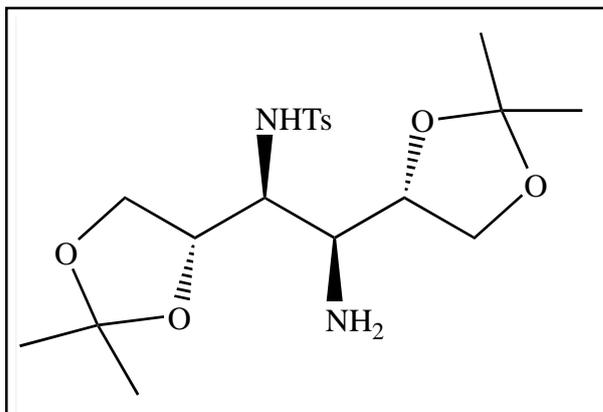


Figura 47. Espectro de Infravermelho-ATR do composto **4**.

7.6 Síntese do composto 5 ¹⁹



A diamina **4** (0,36g, 1,37 mmol) e trietilamina (0,21 mL, 1,5 mmol) foram dissolvidas em THF (5 mL) em balão reacional de 50 mL sob atmosfera de argônio. O sistema foi resfriado a -78°C utilizando-se uma mistura de etanol e gelo seco. Foi adicionado cloreto de 4-toluenossulfonila (0,26g, 1,37 mmol) dissolvido em THF (5 mL), com o auxílio de

sistema *syringe pump*, gota à gota durante uma hora. O óleo obtido foi purificado por meio de coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se gradiente de acetato de etila e hexano como solvente (0 à 40 %). A análise de RMN-¹H das frações obtidas (Figuras 39, 40, 41) ainda estão sob análise.

8 REFERÊNCIAS

1. International Union of Pure and Applied Chemistry. *Compendium of Chemical Terminology - Gold Book*. **2014**, (2014).
2. Lucia, V., Lima, E. *Quim. Nova* **1997**, *20*, 657–663
3. FASSIHI, A. *Int. J. Pharm.* **1993**, *92*, 1–14
4. Calcaterra, A. & D'Acquarica, I. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *147*, 323–340
5. Luiz Braga, A., Seibert Lüdtke, D., Schneider, P. H., Andrade, L. H., Paixão, M. W. *Quim. Nov.* **2013**, *36*, 1591–1599
6. Pilli, R. A. *Química Nova na Escola*. **2001**, *14*, 16-24
7. Knowles, W. S. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222
8. Noyori, R., Ohkuma, T. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73
9. Zhao, B., Han, Z., Ding, K. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 4744–4788
10. Noyori, R., Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102
11. Roszkowski, P., Maurin, J. K., Czarnocki, Z. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2184–2188
12. Margalef, J., Pàmies, O., Diéguez, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1301–1308
13. Pharma, D., Venkata, O., Raju, S., Reddy, Y. V. R. *Der Pharma Chem.* **2011**, *3*, 39–44
14. Mohammed, A. I., Saad Jwad, R., Al-Radha, N. A. *Int. J. Chem. Sci* **2013**, 1–11
15. Hanessian, S., Gauthier, J. Y., Okamoto, K., Beauchamp A. Al, Theophanides, T. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 880–885
16. Ye, B., Jiang P., Zhang, T., Ding, Y., Hao, X. Li, L. Wang, L, Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6741–6747
17. Al Majid, A. M. *J. Saudi Chem. Soc.* **2010**, *14*, 257–260
18. Cumpstey, I., Ramstadius, C., Akhtar, T., Goldstein, I. J., Winter, H. C. *European J. Org. Chem.* **2010**, 1951–1970
19. Yu, J., Guo, R., Wang, H., Li, Z., Zhang, D. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *768*, 36–41