



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Síntese assimétrica organocatalítica de aminas quirais na fase homogénea e heterogénea

Marina Menúria da Costa

Orientação: Professor Doutor Anthony J. Burke

Co-orientação: Doutora Elisabete P. Carreiro

Mestrado em Química

Área de especialização: Química de Materiais

Dissertação

Évora, 2017



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Síntese assimétrica organocatalítica de aminas quirais na fase homogénea e heterogénea

Marina Menúria da Costa

Orientação: Professor Doutor Anthony J. Burke

Co-orientação: Doutora Elisabete P. Carreiro

Mestrado em Química

Área de especialização: Química de Materiais

Dissertação

Évora, 2017

“Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas.”

Antoine de Saint-Exupéry

Agradecimentos

Ao longo da vida tenho-me imposto sempre metas que pretendo alcançar. Felizmente, todos os caminhos que tenho percorrido e os obstáculos com que me tenho deparado são sempre mais fáceis e leves de ultrapassar na companhia daqueles que me são queridos. Por isso agradeço a todos os que de uma maneira ou de outra fizeram parte deste caminho e o tornaram inesquecível.

Agradecer à empresa Chiratecnics LDA. pelos reagentes fornecidos e materiais utilizados neste trabalho.

Ao Professor Anthony Burke agradeço a oportunidade de trabalhar neste grupo fantástico. Fico-lhe para sempre grata pelo conhecimento, acompanhamento, disponibilidade, orientação e amizade demonstrados ao longo deste projeto.

Aos que comigo partilharam o 029, o “nossa” laboratório.

À co-orientadora Elisabete Carreiro, a quem estas linhas não chegam para agradecer por tudo. Obrigada por toda a ajuda disponibilizada, pela paciência, pelos ensinamentos, pelos momentos dentro e fora do laboratório.

À colega de laboratório e amiga Carolina Marques por toda a ajuda no 029 e fora dele, por todo o apoio e conselhos, por todos os jantares e momentos de descontração.

Ao Pedro Brandão por todas as pesquisas feitas, por todas as ajudas prestadas, por todos os momentos de desabafos, pela companhia na bancada ao lado, pelos momentos de descontração e aulas de química.

À Arona Pires pelos cafés, pelos almoços, pela companhia, por todos os momentos de riso e aprendizagem (e “farmácia”), por todas as ajudas prestadas e desabafos ouvidos.

Ao vizinho do património, “Pikasso”, pela boa disposição e alegria sempre demonstrada em momentos de trabalho e não só.

Foi muito bom ter-vos a todos comigo e são para mim uma INSPIRAÇÃO.

For my special colleague and one of my best friends “Miss Xaiza”, thanks for all the help, for listening to me, for advising me, for all the songs, and all the hours passed out and in the lab together, you had turn this time unforgettable, and you are always an inspiration for me, for your dedication and hard work. I know that we will be here for each other always. Thanks for being who you are.

Às minhas “miguxas” Cátia Guarda e Silvânia Afonso por tudo o que vivemos estes anos, por terem tornado esta etapa mais leve, por todo o apoio dentro e fora da universidade, por todas as horas de estudo e de festa, e por todo o carinho e amizade.

À melhor colega de casa Laura Marchã, minha pequenina, por todas as manhãs em que me acordou, pelos jantares feitos quando chegava tarde, pelas horas passadas a trabalhar ou não, porque se tornou uma grande amiga e que vou levar para a vida.

Aos de sempre e para sempre, à “irmandade” porque mesmo distantes as coisas não mudam, pela amizade de sempre e o apoio incondicional em tudo, à D, ao puto, à Di e à Wu.

Às amigas da “Couçolândia”, pelos anos de amizade, e já lá vão muitos, pelo carinho, pela partilha de todos os momentos mais ou menos felizes à Nêis e à Nocas, à Aninhas e à Laurecas.

E por último aqueles que ao longo da vida têm sido sempre uma inspiração, e a quem tento orgulhar porque para mim também são um orgulho, há minha família, pelo amor, pelo carinho, pelo esforço e pelo apoio em tudo o que sou e no que faço.

A todos um muito obrigada.

Resumo

Esta dissertação centra-se na síntese assimétrica organocatalítica de aminas quirais na fase homogénea e heterogénea, uma vez que cerca de 45% dos ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) em desenvolvimento contêm uma amina quiral. Para tal, foram utilizados diversos catalisadores, incluindo catalisadores dos alcaloides de cinchona.

Com o objetivo de se obter os produtos aminas quirais, foram testados dois métodos, a hidrossililação catalítica enantioseletiva de substratos cetimina e a redução por hidrogenação de transferência com o uso do éster de Hantzsch como fonte de hidreto.

Para as reações de hidrossililação foram sintetizados, com sucesso, substratos de *terc*-butilsufinilimina para serem aplicados pela primeira vez neste tipo de reação, foi ainda sintetizada uma cetimina para posteriormente utilizar nas reações de hidrossililação na fase heterogénea.

Nas reações de hidrossililação na fase heterogénea o catalisador de cinchona-picolinamida foi imobilizado num suporte polimérico, a resina tentagel-SH, e foi possível obter a amina quiral.

Palavras-chave: Aminas, Cetiminas, Cinchona, Éster de Hantzsch, Hidrossililação, Organocatalisador, Organocatálise, Polímeros, Síntese assimétrica, Suportes.

Abstract

Asymmetric organocatalytic synthesis of chiral amines in the homogeneous and heterogeneous phase

This thesis focuses on the asymmetric organocatalytic synthesis of chiral amines in the homogeneous and heterogeneous phase, since about 45% of the active pharmaceutical ingredients (APIs) in development contain a chiral amine. For this purpose, several catalysts were used, including cinchona alkaloids catalysts.

In order to obtain access to chiral amine products, two methods were tested, the enantioselective catalytic hydrosilylation of ketimine substrates and the reduction by transfer hydrogenation using the Hantzsch ester as the hydride source.

In the case of the hydrosilylation reactions some *tert*-butylsufinylimine substrates were successfully synthesized and applied for the first time in this type of reaction. Another ketimine was also synthesized that was later used in the heterogeneous hydrosilylation reaction. In this case, the hydrosilylation reactions were performed with a cinchona catalyst that was immobilized to the polymeric support, tentagel-SH resin, and the chiral amine product was obtained.

Key words: Amines, Ketimines, Cinchona, Hantzsch ester, Hydrosilylation, Organocatalyst, Organocatalysis, Polymers, Asymmetric synthesis, Supports.

Abreviaturas e Símbolos

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AIBN – Azobisisobutironitrilo

BF₃Et₂O – Eterato de dietiltrifluoreto de boro

C-Nu – Ligação simples carbono-nucleófilo

CD – Cinchonidina

CN – Cinchonina

CDI – 1,1- carbonildiimidazol

DCM – Diclorometano

DCC – *N,N'* – Diciclohexil- carbodiimida

DMF – *N,N'*-Dimetilformamida

DMAP – 4-Dimetilaminopiridina

DMSO – Dimetilsulfóxido

HOBt – Hidroxibenzotriazole

HOMO – “Highest Occupied Molecular Orbital” (Orbital ocupada de maior energia)

LUMO – “Lowest Unoccupied Molecular Orbital” (Orbital molecular não ocupada de menor energia)

Me₃OBF₄ – Tetrafluorborato de trimetiloxónio

MeI – Iodometano

MeOTf – Trifluorometanosulfonato de metilo

MIBA – Ácido 2-iodo-5-metoxifenilborónico

MNP – Nanopartículas de óxido de ferro

NaCl – Cloreto de sódio

NaOMe – Metóxido de sódio

NHPI – *N*-Hidroxiftalimida

HOSu – *N*-Hidroxisuccinimida

PEG – Polietilenoglicol

PMP- *p*-Metoxifenil

QD – Quinidina

QN – Quinina

RAE – “redox- active esters” (Ésteres redox ativos)

RMN – Ressonância magnética nuclear

S_NAc – Substituição acílica nucleófila

S_N2 – Substituição nucleófila bimolecular

THF – Tetrahidrofurano

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Abreviaturas e Símbolos	vi
I. Introdução.....	1
1. Quiralidade.....	2
1.1. Importância dos compostos quirais.....	3
1.2. Aminas quirais - importância e síntese	3
2. Síntese assimétrica.....	5
2.1. Contextualização histórica	5
2.2. Importância e aplicações	6
2.3. Catálise assimétrica.....	9
3. Organocatálise	14
3.1. Conceito de organocálise.....	14
3.2. Contextualização histórica	14
3.3. Organocatalisadores	16
3.4. Organocatalisadores de alcaloides de cinchona.....	19
4. Hidrossililação	20
4.1. Hidrossililação assimétrica de cetiminas	21
5. Redução cetiminas - hidrogenação por transferência usando o éster de Hantzsch como fonte de hidreto	22
6. Referências bibliográficas	25
II. Discussão de Resultados	29
1. Síntese de organocatalisadores de cinchona-picolinamida	30
1.1. Síntese de organocatalisadores	30

2. Síntese de organocatalisadores cinchona-picolinamida N-metilados	33
2.1. Contextualização.....	33
2.2. Investigação de novos métodos para a síntese do organocatalisador (iodo (8S,9S)-9-[2-(N-metil)piridinío]-(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1e))	35
2.2.1. Métodos de síntese do organocatalisador <i>N</i> -metilado	36
3. Redução de cetiminas: Obtenção de aminas quirais	53
3.1. Síntese dos substratos de (R/S) - <i>terc</i> -butilsulfinilimina	53
3.2. Síntese de substratos de cetimina	55
3.3. Reações de redução catalíticas assimétricas para obtenção das aminas quirais	55
3.3.1. Hidrossililação catalítica assimétrica de <i>terc</i> -butilsulfiniliminas e cetiminas	56
3.3.2. Redução de cetiminas por hidrogenação de transferência usando um éster de Hantzsch como fonte de hidreto.....	58
4. Hidrossililação catalítica assimétrica da cetimina 10 usando um organocatalisador cinchona-picolinamida imobilizado.....	64
4.1. Imobilização do organocatalisador cinchona-picolinamida 1d numa resina de tentagel	64
5. Referências bibliográficas	70
III. Conclusões finais e Perspetivas futuras.....	74
IV. Parte Experimental	77
1. Considerações gerais	78
2. Síntese de organocatalisadores - Derivados de Cinchonidina e Quinidina.....	79
2.1. Síntese do (8S,9R)-9-O-mesilcinchonidina (1a).....	79
2.2. Síntese (8S,9S)-9-azido(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1b)	80
2.3. Síntese do (8S,9S)-9-amino(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1c)	81
2.4. Síntese do (8S,9S)-9-picolinamida(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1d) pelo método de condensação direta	82
2.5. Síntese do (8S,9R)-9-O-mesilquinidina (2a)	83
2.6. Síntese do (8S,9S)-9-azido(9-deoxi)-epi-quinidina (2b)	84

2.7. Síntese do (8S,9S)-9-amino(9-deoxi)-epi-quinidina (2c)	85
2.8. Síntese do (8S,9S)-9-picolinamida(9-desoxi)-epi-cinchonidina (2d) pelo método dos anidridos mistos	86
3. Imobilização do catalisador (8S,9S)-9-picolinamida(9-desoxi)-epi cinchonidina (1g) por ancoragem polimérica tentagel	88
4. Intermediários obtidos para as reações de metilação.....	88
4.1. Síntese do iodeto de 2-(N-metil)piridinío (3a)	88
4.2. Tentativa de síntese de 1e pelo método de condensação direta.....	89
5. Tentativas da síntese do organocatalisador (8S,9S)-9-[2-(N-metil)piridinío]-(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1e).....	90
5.1. Métodos de amidação investigados:	90
5.1.1. Método dos cloretos de acilo	90
5.1.2. Método do acilimidazole usando 1,1-carbonildiimidazol (CDI).....	91
5.1.3. Método da carbonildiimidazole usando DCC.....	91
5.1.4. Método dos anidridos mistos	91
5.1.5. Método dos ésteres de alquilo	92
5.1.5.1. Síntese do metil picolinato (3f)	92
5.1.5.2. Metilação do 2-(metoxicarbonil)-1-metilpiridina-1-ião iodeto (3g)	93
5.1.5.3. Tentativa de Síntese do organocatalisador 1e.....	93
5.1.6. Método dos ésteres ativos.....	94
5.1.6.1. Síntese do 2,5-dioxopirrolidina-1-il-picolinato (3h).....	94
5.1.6.2. Tentativa de síntese de 2-(((2,5-dioxopirrolidina-1-il)oxi)carbonil)-1-metilpiridina-1-ião iodeto (3i)	94
5.1.6.3. Síntese do 2,5-dioxopirrolidina-1-il nicotinato (5a).....	95
5.1.6.4. Tentativa de síntese de 3-(((2,5-dioxopirrolidina-1-il)oxi)carbonil)-1-metilpiridina-1-ião iodeto (5b)	95
5.1.6.5. Síntese do 1-benzo-[1,2,3]-triazol-1-il picolinato (3j)	96
5.1.6.6. Tentativa de síntese do (2-(((1H-benzo[1,2,3]triazol-1 il)oxi)carbonil)piridina-1-ião-1-il trifluorometanosulfonato (3l).....	97

5.1.6.7. Tentativa de síntese do 1,3-dioxoisooindolin-2-il picolinato (3m)	97
5.1.7. Método catalisado por derivado de organoborónicos	98
6. Síntese das terc-butilsulfiniliminas (7a-7d).....	98
6.1 Procedimento geral.....	98
6.2. Síntese do (E)-2-metil-N-(1-feniletilideno)propan-2-sulfinamida (7a)	99
6.3. Síntese do (E)-2-metil-N-(1-fenilpropilideno)propan-2-sulfinamida (7b).....	99
6.4. Síntese do (E)-N-(1-(4-bromofenil)etilideno)-2-metilpropan-2 sulfinamida (7c)	100
6.5. Síntese do (E)-2-metil-N-(1-fenilpropilideno)propan-2-sulfinamida (7d).....	100
7. Procedimento geral de síntese de N-(1-(4-nitrofenil)etilideno)anilina (10).....	101
8. Hidrossililação catalítica.....	101
8.1. Procedimento geral para catálise homogénea	101
8.1.1 Síntese da N-(1-(4-nitrofenil)etil)anilina (10a).....	102
8.2. Catálise heterogénea	103
8.2.1. Procedimento geral para a catálise heterogénea.....	103
9. Tentativa redução de cetiminas com éster de Hantzsch	104
9.1. Procedimento geral.....	104
10. Referências bibliográficas	105

Índice de Esquemas

Esquema 1. Representação esquemática do processo de uma catálise enantioseletiva.	10
.....
Esquema 2. Hidrogenação catalítica de alcenos. ²²	12
.....
Esquema 3. Síntese de oxamida de von Liebig. ¹⁵	15
.....
Esquema 4. Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert. ¹⁵	15
.....
Esquema 5. Principais reações publicadas como parte da mudança no campo da organocatálise. ²⁷⁻²⁹	16
.....
Esquema 6. Reação de hidrossililação de Sommer. ³⁵	20
.....
Esquema 7. Um exemplo de uma reação de hidrossililação catalítica de cetiminas. ³⁶⁻³⁹	21
.....
Esquema 8. Reação de transferência de hidreto do éster de Hantzsch na redução de cetiminas. ⁴¹⁻⁴³	23
.....
Esquema 9. Síntese do organocatalisador (8 <i>S</i> , 9 <i>S</i>)-9-picolinamida(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1d).	31
.....
Esquema 10. Síntese do organocatalisador (8 <i>R</i> , 9 <i>R</i>)-9-picolinamida(9-desoxi)-epi-quinidina (2d).	32
.....
Esquema 11. Tentativa de condensação direta entre o ácido picolínico metilado 3a e a amina 1c, para a obtenção do organocatalisador 1e.	34
.....
Esquema 12. Métodos de amidação clássicos e catalíticos.	36
.....
Esquema 13. Tentativa de síntese da picolinamida <i>N</i> -metilada 3c através do método dos cloretos de acilo.	37
.....
Esquema 14. Mecanismo de formação do cloreto de acilo utilizando cloreto de oxalilo e DMF como catalisador. ¹³	38
.....
Esquema 17. Tentativa de síntese do 1e usando DCC e o catalisador DMAP.	40
.....

Esquema 18. Mecanismo de amidação de ácidos carboxílicos com DCC e o catalisador DMAP. ⁷	41
Esquema 19. Reação modelo na tentativa de usar o anidrido misto 3d para a formação da picolinamida <i>N</i> -metilada 3e usando (<i>R</i>)-feniletilamina.	42
Esquema 20. Tentativa de síntese de 1e pelo método dos ésteres de alquilo.....	43
Esquema 21. Formação de ésteres redox-ativos pela reação de acoplamento com HOSu, HOBr e NHPI com os ácidos picolínico e nicotínico.....	44
Esquema 22. Mecanismo da reação de acoplamento peptídico mediado pelo DCC com os diferentes agentes de ativação e diferentes aminas.	46
Esquema 23. Tentativa de metilação do Intermediário 3i.....	46
Esquema 24. Metilação do intermediário 5a.....	47
Esquema 25. Tentativa de metilação do intermediário 3j.....	48
Esquema 26. Tentativa de metilação do intermediário 3m.	48
Esquema 27. Metilação do 3m e a tentativa de amidação com 1c.	49
Esquema 28. Mecanismo proposto para a amidação catalisada por MIBA. ¹²	50
Esquema 29. Tentativa de síntese de 1e pelo método de amidação direta catalisada por MIBA.....	51
Esquema 30. Metodologia desenvolvida por Davis para aminas quirais. ²⁵	53
Esquema 31. Síntese dos substratos de (<i>R/S</i>)-terc-butilsulfinilamina usando as condições de Collados e colaboradores.	54
Esquema 32. Síntese de (<i>E</i>)-1-(4-nitrofenil)- <i>N</i> -feniletano-1-imina 10 usando as condições de Barrulas <i>et al.</i> ¹	55
Esquema 33. Tentativa de hidrossililação de (<i>R/S</i>)- <i>N</i> -terc-butilsulfiniliminas.	56

Esquema 34. Ciclo catalítico proposto para a redução cetimininas com um éster de Hantzsch.....	59
Esquema 35. Tentativa de redução das (<i>R/S</i>)-terc-(butilsulfinil)iminas por hidrogenação de transferência usando o éster de Hantzsch 11 como fonte de hidrogénio.....	61
Esquema 36. Tentativa de redução da cetimina 10 pela hidrogenação de transferência usando o éster de Hantzsch 11.....	63
Esquema 37. Reação de hidrossililação da cetimina 10 com o catalisador 1d na fase homogénea.....	64
Esquema 38. Reação de hidrossililação com o catalisador immobilizado 1g.....	64
Esquema 39. Mecanismo geral da reação tiol-eno.....	65
Esquema 40. A Reação tiol-eno usada para a immobilização do catalisador 1d.....	66

Índice de Figuras

Figura 1. Exemplos de quiralidade. ¹⁻⁵	3
Figura 2. Exemplos de fármacos que contêm aminas quirais. ¹⁻⁵	4
Figura 3. <i>L</i> -DOPA e dopamina.	7
Figura 4. Os enantiómeros da Talidomida.	7
Figura 5. Os enantiómeros do limoneno.	8
Figura 6. Hidrogenação catalítica de alcenos na fase heterogénea. ²⁴	13
Figura 7. Estruturas químicas dos dois pares de diastereómeros dos alcaloides de cinchona.	19
Figura 8. Locais ativos da cinchonidina.....	20
Figura 9. Alguns organocatalisadores mais comuns utilizados na reação de hidrossililação. ³⁶⁻³⁹	22
Figura 10. Catalisadores de ácidos fosfóricos usados para hidrogenações de transferência. ⁴¹⁻⁴³	23
Figura 11. Estruturas moleculares dos organocatalisadores utilizados. ^{1,2}	30
Figura 12. Catalisador (<i>8S,9S</i>)-9-[2-(<i>N</i> -metil)piridinío]-(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1e e 1f). ¹	32
Figura 13. Ordem de reatividade de ácidos carboxílicos e derivados na reação S _N Ac.	51
Figura 14. Mecanismo da reação de S _N Ac.....	52
Figura 15. O estado de transição proposto para a redução de cetiminas com DMF como catalisador.....	57
Figura 16. Alguns dos catalisadores utilizados na reação de redução por transferência de hidreto.....	61

Figura 17. Estados de transição propostos para a reação de redução de cetiminas utilizando o éster de Hantzsch (para simplificar, a estrutura do éster de Hantzsch não é representada).....	62
Figura 18. Estrutura da resina tentagel-SH.....	65
Figura 19. Valores de rendimento e excesso enantiomérico da hidrossililação da cetimina 10 nas fases homogénea e heterogénea.	67

Índice de Tabelas

Tabela 1. Principais diferenças entre catalisadores nas fases homogénea e heterogénea. ¹⁵	14
Tabela 2. Exemplos de organocatalisadores quirais encontrados na literatura.....	17
Tabela 3. Reações de hidrossililação efetuadas para as diferentes <i>N</i> -terc-butilsulfiniliminas 7a-7d, com os catalisadores DMF e 1d.	57
Tabela 4. Tentativas de redução de cetiminas por hidrogenação de transferência usando o éster de Hantzsch 11.....	62
Tabela 5. Ciclos da catálise heterogénea com o catalisador imobilizado 1g.	66
Tabela 6.Rendimentos e excessos enantioméricos obtidos com os catalisadores cinchona-picolinamida imobilizados em suportes orgânicos e inorgânicos. ^{1,35}	68

I. Introdução



Neste capítulo faz-se uma abordagem geral de todos os conceitos de relevância para o enquadramento deste trabalho, de uma forma geral a bibliografia citada, serviu de base para a discussão de resultados obtidos experimentalmente.

1. Quiralidade

A quiralidade é um atributo geométrico, e diz-se que um objeto é quiral quando não pode ser sobreposto à sua imagem especular, por outro lado um objeto aquiral é aquele cuja imagem especular pode ser sobreposta ao objeto original, dando como exemplo as próprias mãos (Figura 1). Esta propriedade também é exibida pelas moléculas orgânicas. Uma molécula é quiral quando a sua imagem especular não pode ser sobreposta à molécula original. Quando as imagens especulares de moléculas não se sobrepõem diz-se que são enantiómeros.¹⁻⁵

Os enantiómeros possuem propriedades físicas idênticas, exceto na sua interação com a luz polarizada, têm atividade ótica diferente/contrária. Para quem observa o desvio da luz polarizada, algumas moléculas opticamente ativas giram o plano da luz polarizada para a esquerda (no sentido anti-horário) e são denominadas levógiras, outras moléculas para a direita (no sentido horário) e são denominadas dextrógiras. Por convenção, a rotação para a esquerda recebe o sinal de menos (-), enquanto que para a direita recebe o sinal de mais (+). A atividade ótica foi descoberta em 1815, tendo sido um aspecto importante na proposta do modelo tetraédrico para o carbono.¹⁻⁵

A quiralidade das moléculas deve-se à existência dum carbono tetraédrico ligado a quatro substituintes diferentes, que não tem plano de simetria e que se denomina quiralidade central.¹⁻⁵

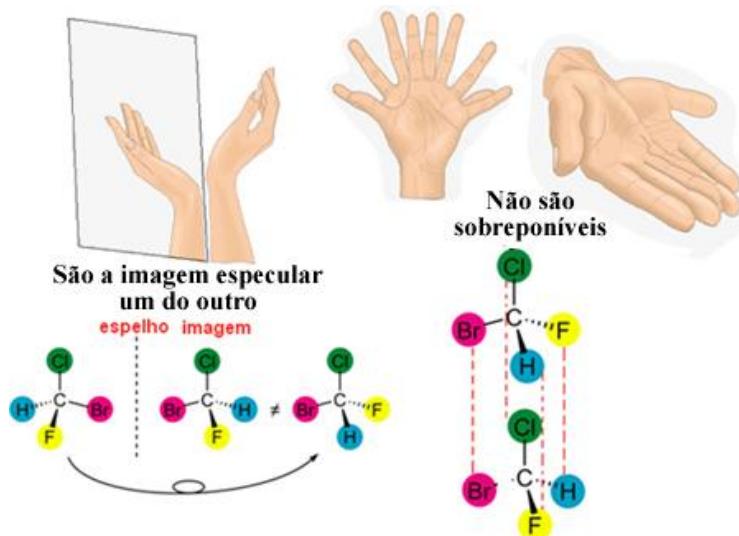


Figura 1. Exemplos de quiralidade.¹⁻⁵

1.1. Importância dos compostos quirais

Muitos dos compostos que compõem os organismos vivos são quirais, incluindo componentes vitais como o ácido desoxirribonucleico (ADN), enzimas, proteínas, hormonas e anticorpos.¹⁻⁵

A quiralidade molecular desempenha um papel fundamental na ciência e na tecnologia. Em particular, a vida depende da quiralidade molecular, na medida em que muitas funções biológicas são inherentemente dissimétricas. A maioria dos fenómenos fisiológicos provêm de interações moleculares altamente precisas, um composto quiral biologicamente ativo interage com o seu local recetor de uma maneira quiral, e os enantiômeros podem ser discriminados pelo recetor de maneiras muito diferentes. Existem inúmeros exemplos de efeitos enantioméricos que são frequentemente significativos.¹⁻⁵

1.2. Aminas quirais - importância e síntese

A grande maioria dos fármacos disponíveis no mercado ou ainda em desenvolvimento são aminas ou contêm grupos funcionais derivados de aminas (Figura 2), e um grande número destas moléculas é quiral. Assim, o desenvolvimento de muitas moléculas biologicamente ativas, derivadas de fontes naturais ou sintéticas, depende do desenvolvimento de métodos gerais e eficientes para preparar aminas

quirais. Esta necessidade fez com que muitos investigadores fizessem da síntese enantioseletiva de aminas um foco de pesquisa durante quatro décadas.⁶⁻⁸

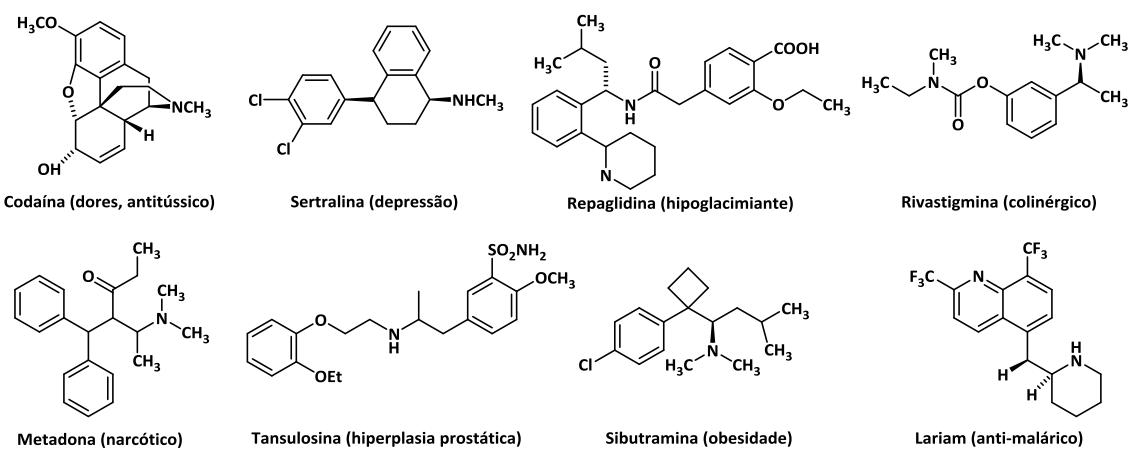


Figura 2. Exemplos de fármacos que contêm aminas quirais.¹⁻⁵

No planeamento da síntese industrial de um produto farmacêutico quiral, questões como eficiência química e robustez do procedimento, aplicabilidade geral e considerações económicas tornam-se crucialmente importantes. Por estas razões, a aplicação de muitos dos sistemas catalíticos quirais conhecidos não é muitas vezes viável, e o uso de auxiliares quirais baratos e prontamente disponíveis torna-se uma alternativa atrativa e economicamente competitiva. Isto é válido também para a síntese de aminas quirais.⁶⁻⁸

A síntese assimétrica de aminas pode apresentar algumas desvantagens por diversas razões, tais como: as aminas acíclicas podem adotar as configurações *E* e *Z*, existindo como misturas, o que reduz a sua enantioseletividade; podem comportar-se como ligandos para metais de transição, formando complexos com esses metais; os grupos de proteção do nitrogénio são um componente difícil de sintetizar.⁶⁻⁸

No entanto, a criatividade de um grande número de químicos levou a um grande progresso no que toca ao desenvolvimento de métodos verdadeiramente práticos para preparar aminas quirais.⁶⁻⁸

Existem várias reações em que se consegue obter aminas primárias, entre elas, a alquilação de amoníaco ou reação de Hoffmann, a aminação redutiva de aldeídos e



cetonas, a redução de compostos nitrogenados, a Síntese de Gabriel, que transforma haleto de alquilo primários em aminas primárias com recurso a ftalimida de potássio, e o rearranjo de Hoffmann, em que uma amida primária leva a uma amina primária com um menor número de átomos de carbono, compreendendo um rearranjo seguido de degradação da molécula, com libertação de dióxido de carbono.⁶⁻⁸

2. Síntese assimétrica

2.1. Contextualização histórica

Em 1860, Pasteur resumiu a sua pesquisa na área da estereoquímica em algumas palestras e apontou que muitos produtos naturais eram oticamente ativos, enquanto os compostos preparados em laboratório não eram, assim entendeu que a química preparatória precisava de ajuda de compostos quirais para criar compostos dissimétricos, compostos quirais na química moderna. Foi o primeiro a propor o uso de um auxiliar quiral para criar produtos oticamente ativos, não tendo chegado a trabalhar na síntese assimétrica.⁹⁻¹³

Em 1874, Van't Hoff e Le Bel iniciaram o que seria o nascimento da estereoquímica atual, propondo que a geometria tetraédrica do carbono seria a causa da dissimetria molecular e da rotação ótica. Estes autores assumiram que havia uma correlação entre o arranjo espacial das ligações e das propriedades das moléculas.⁹⁻¹³

Em 1894, Emil Fischer introduziu o conceito de síntese assimétrica, baseado nas suas experiências laboratoriais de conversão de um açúcar no seu homólogo.

Finalmente em 1904, Marckwald definiu a síntese assimétrica como "As sínteses assimétricas são as reações que produzem substâncias oticamente ativas de compostos constituídos simetricamente pelo uso intermediário de materiais oticamente ativos, mas com exclusão de todos os processos analíticos". A esta publicação seguiu-se outra onde descreveu o que considerava o primeiro exemplo de síntese assimétrica.⁹⁻¹³

Nos inícios do século XX, a maioria dos químicos orgânicos recorria à técnica de resolução de misturas racémicas quando era necessário obter compostos



enantiomericamente puros. Posteriormente, o uso de matérias-primas quirais produzidas pela natureza passou a ser a abordagem mais utilizada até à segunda metade do século XX, quando se iniciou o desenvolvimento de reagentes quirais que permitiam a obtenção exclusiva de um enantiómero a partir de matéria-prima aquiral, processo esse denominado de síntese assimétrica.⁹⁻¹³

2.2. Importância e aplicações

A importância de se descobrirem novas rotas de síntese assimétrica reside no facto de formas enantioméricas de um produto natural ou sintético interagirem, na maioria das vezes, de forma diferente com sistemas biológicos como enzimas e receptores, e por essa razão, poderem apresentar propriedades biológicas e farmacológicas distintas.⁹⁻¹³

Geralmente, um enantiómero é muito mais ativo do que o outro. Sendo assim, é claramente indesejável usar um composto biologicamente ativo na forma racémica. Apenas um dos enantiómeros possui a atividade benéfica desejada, mas ambos os enantiómeros carregam o risco de efeitos secundários indesejáveis. Além disso, os possíveis efeitos colaterais podem ser diferentes para cada enantiómero. Para o enantiómero ativo, o risco de efeitos colaterais é muito compensado pelo efeito positivo, caso contrário seria de pouca utilidade. O enantiómero inativo fornece pouco ou nenhum benefício, mas é sempre um risco. Além disso, é provável que os enantiómeros sejam metabolizados quer a taxas diferentes, quer por diferentes índices ou vias, uma vez que as enzimas que realizam o metabolismo são elas mesmas quirais.⁹⁻¹³

Para um composto quiral biologicamente ativo existem as seguintes possibilidades:⁹⁻¹³

- Apenas um dos enantiómeros é ativo, sendo o outro desprovido de atividade ou é tóxico/prejudicial para o organismo;
- Ambos os enantiómeros são ativos, mas têm potências muito diferentes;
- Ambos os enantiómeros têm atividades semelhantes ou iguais;
- Ambos os enantiómeros são ativos, mas o tipo de atividade é diferente.

Dando como exemplo o comportamento apresentado pela *L*-DOPA (Figura 3), usado no tratamento da doença de Parkinson. O composto ativo é a dopamina aquiral, que se forma a partir da *L*-DOPA por descarboxilação no organismo com o auxílio de uma enzima. Como a dopamina não consegue ultrapassar a barreira hemato-encefálica para alcançar o centro ativo, é administrada a *L*-DOPA. A enzima *L*-DOPA descarboxilase (processo denominado reconhecimento quiral) discrimina entre os dois enantiómeros da DOPA, e só descarboxila a *L*-DOPA. É então essencial que a DOPA seja administrada na forma *L*.⁹⁻¹³

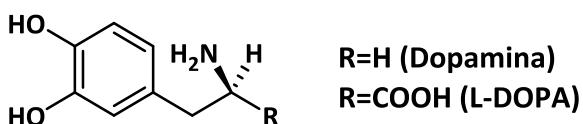


Figura 3. *L*-DOPA e dopamina.

A acumulação de *D*-DOPA, que não é metabolizada pelas enzimas do corpo humano, pode ser perigosa.⁹⁻¹³

Outro exemplo pode ser dado pela talidomida (Figura 4) que passou a ser comercializada na Europa no final dos anos 50 e início dos anos 60, sob a forma de mistura racémica, como sedativo leve, para aliviar sintomas de náuseas em mulheres grávidas. O aumento da má formação em fetos a partir da sua entrada no mercado foi associado ao uso da talidomida verificando-se, posteriormente, que apenas o enantiómero (*R*) tinha as propriedades analgésicas e anti-nauseantes, enquanto o enantiómero (*S*) apresentava efeitos teratogénicos.¹⁴

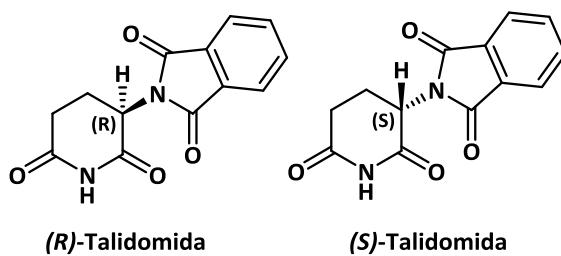
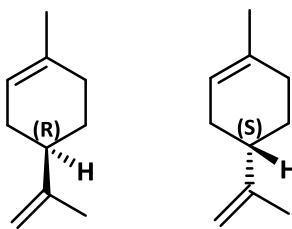


Figura 4. Os enantiómeros da Talidomida.

Existem inúmeros exemplos que demonstram que um par de enantiómeros apresenta propriedades distintas, e não só em casos farmacêuticos, podem também

possuir diferentes propriedades como o sabor ou o aroma. Por exemplo, o (*R*)-limoneno cheira a laranja e o seu enantiómero (*S*) a limão (Figura 5).¹⁴



(*R*)-Limoneno (*S*)-Limoneno

Figura 5. Os enantiómeros do limoneno.

Considerando os exemplos descritos, é possível perceber a importância deste tipo de síntese e o porquê de ser um dos temas de maior pesquisa por parte de químicos em laboratórios industriais e no mundo académico nas últimas três décadas. A diferença significativa nas propriedades fisiológicas dos enantiómeros é agora bem conhecida na comunidade científica. Por isso, tudo isto atesta a importância dos compostos quirais e a sua síntese enantiosseletiva.⁹⁻¹³

Algumas das aplicações da síntese assimétrica têm-se restringido à área da química fina, com aplicações não só na indústria farmacêutica, mas também na agroquímica e na indústria alimentar (na síntese de aditivos e aromatizantes).⁹⁻¹³

As aminas quirais podem ser usadas como reagentes de resolução, auxiliares quirais e intermediários para a síntese de uma variedade de moléculas biologicamente ativas, incluindo produtos naturais e não naturais. A hidrogenação catalítica enantiosseletiva de enaminas e iminas com complexos de metais de transição quirais como ligandos quirais revelou ser um dos métodos mais eficientes e convenientes para a preparação de aminas quirais e derivados. As aminas primárias quirais podem ser obtidas por hidrogenação enantiosseletiva de *N*-acetilenaminas, *N*-tosil/fosfiniliminas (iminas ativadas) e N-H iminas. As aminas secundárias quirais podem ser conseguidas por hidrogenação enantiosseletiva de *N*-acetilenaminas ou *N*-alquil/ariliminas, e as aminas terciárias quirais só podem ser produzidas a partir da hidrogenação enantiosseletiva de *N,N*-dialquil/arilaminas. Essas reações de hidrogenação



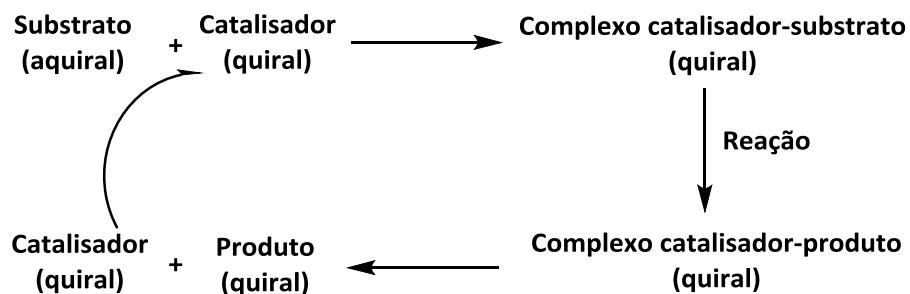
fornecem uma via direta e económica para a síntese de uma ampla gama de aminas quirais.⁹⁻¹³

2.3. Catálise assimétrica

A catálise é uma importante área multidisciplinar da química. O termo "catálise" foi introduzido pela primeira vez em 1836 por Berzelius que tentou explicar os poderes especiais de algumas substâncias químicas capazes de influenciar várias decomposições e transformações químicas.¹⁵⁻¹⁶

Enquanto a natureza aperfeiçoou a capacidade de realizar síntese assimétrica ao longo de biliões de anos de evolução, somente nas últimas quatro décadas os químicos têm explorado o conceito de maneira sistemática, procurando desenvolver catalisadores que possam oferecer níveis de seletividade comparáveis áqueles observados para processos catalisados por enzimas. A grande vantagem de utilizar um processo catalítico assimétrico reside na quantidade muito pequena de "informação quiral", fornecida por um catalisador quiral empregado, muitas vezes, em quantidades menores que 10 mmol/mol, podendo assim gerar uma grande quantidade de produto quiral. Em meados da década de setenta Knowles e Noyori foram os pioneiros de uma das reações catalíticas mais importantes, a hidrogenação de alcenos que, de facto, se tornou a base do primeiro processo industrial que envolve a catálise assimétrica.²

Em geral, a catálise assimétrica, também conhecida como catálise enantioseletiva (Esquema 1), refere-se à utilização de complexos de coordenação como catalisadores quirais, é eficaz para uma gama mais ampla de transformações que qualquer outro método de síntese enantioseletiva. Em geral a quiralidade dos catalisadores é devida à utilização de ligandos quirais.¹² A maioria dos catalisadores enantioseletivos são eficazes em baixas concentrações, tornando-os adequados para a síntese industrial, mesmo catalisadores complexos e caros podem ser usados de forma acessível.¹⁷⁻¹⁸



Esquema 1. Representação esquemática do processo de uma catálise enantioseletiva.

Na era do "desenvolvimento sustentável", a comunidade científica é confrontada com a necessidade de reduzir os custos, a toxicidade e a quantidade de resíduos relacionados com a síntese química.¹⁹⁻²⁰

A catálise é um pilar da química verde, e segundo a regra número 9 desta, deve dar-se preferência ao uso de catalisadores para acelerar as reações ao invés de utilizar outros reagentes para induzi-las a fornecer os produtos.¹⁹⁻²⁰

A catálise assimétrica é o centro da química verde e da química biológica, sendo uma ferramenta muito importante no contexto da indústria farmacêutica. Atualmente este campo é alvo de muitas pesquisas, existindo diversas formas de catálise, as principais são a catálise com metais de transição, organocatálise e biocatálise. A escolha da via ideal dependerá de vários fatores, incluindo a natureza do objetivo imediato (pequena ou grande escala), o custo dos catalisadores, a atividade dos catalisadores, enantioseletividade e estabilidade em condições reacionais, bem como a sua reutilização.¹⁹⁻²⁰

Estão constantemente a ser desenvolvidos catalisadores para novas reações. O progresso faz-se através do uso não convencional de catalisadores assimétricos, como por exemplo, sequências em cascata e sob condições de reação não convencionais (reatores de fluxo, solventes verdes, etc.). A aplicação de catalisadores assimétricos nestas condições requer frequentemente a sua modificação estrutural e/ou imobilização. Assim, a catálise assimétrica abrange a catálise homogénea e



heterogénea, aspectos da engenharia química que se estão a tornar cada vez mais relevantes para a aplicação em larga escala de catalisadores assimétricos.¹⁹⁻²⁰

Os catalisadores podem ser divididos em dois tipos, homogéneos e heterogéneos. De acordo com o seu desenvolvimento histórico, a catálise heterogénea foi a primeira a ser aplicada comercialmente.²¹

Na catálise homogénea, reagentes e catalisador encontram-se na mesma fase, proporcionando melhor interação entre esses componentes e, consequentemente, resultando num melhor rendimento da reação. Além disso, permite que as transformações químicas sejam efetuadas de maneira controlada (estéreo e quimiosseletivamente), e em condições mais suaves. É importante ressaltar que a aplicação industrial da catálise homogénea normalmente é limitada, devido às dificuldades de separação do catalisador do meio de reação.²²

Uma importante contribuição na área da catálise homogénea foi introduzida pelo professor Sharpless, que desenvolveu a epoxidação e a hidroformilação assimétrica de alcenos, catalisadas por metais de transição e peróxidos. Estas metodologias são ferramentas importantes para a obtenção de compostos biologicamente ativos ou de intermediários de interesse para indústria da química fina.²²

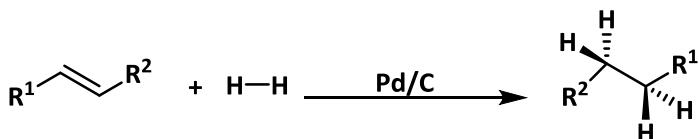
Os catalisadores homogéneos têm assim, sido muito estudados hoje em dia, uma vez que os seus centros catalíticos podem ser facilmente definidos e entendidos, mas as dificuldades na separação e na regeneração do catalisador impedem o seu uso mais amplo. Os mais utilizados são ácidos ou bases simples que catalisam reações bem conhecidas, tais como a hidrólise de ésteres e amidas ou a esterificação. Este tipo de catalisadores apresenta uma alta seletividade, resultando de catalisadores de metais de transição e ligandos apropriados. Estes catalisadores têm custos reduzidos, são facilmente separados de materiais orgânicos e são fáceis de descartar.¹⁵

Os catalisadores organometálicos são atualmente muito utilizados na indústria, dando como exemplo os catalisadores de paládio que são uma importante ferramenta na síntese assimétrica e na síntese não-assimétrica pois apresentam vantagens quando

comparados com outros metais de transição (Ru, Rh, Os, Ir e Pt), toleram a presença de vários grupos funcionais (hidroxilos, carbonilos, ésteres, carboxilos e aminas) sendo desnecessária a sua proteção e são muito pouco sensíveis ao ar e à humidade.²³ Mas a busca pela eficiência, enantiosseletividade ou reciclagem ainda é uma questão de pesquisa intensa. No início do século a organocatálise apresentou uma vantagem ambiental sobre os catalisadores à base de metal para metodologias sintéticas estereosseletivas ou assimétricas.¹⁵

A catálise heterogénea apresenta fases distintas, numa delas encontra-se o reagente/produto e na outra o catalisador. Os reagentes e os produtos encontram-se nas fases líquida ou gasosa, permanecendo o catalisador ligado a uma superfície sólida por meio de interações covalentes ou por adsorção. Desta forma, é possível separar eficientemente o produto formado do catalisador.²²

Um exemplo clássico de catálise heterogénea é a reação de hidrogenação (Esquema 2), também conhecida como reação de Sabatier-Senderens, que foi descoberta no século XIV e se baseia na adição de hidrogénio molecular a uma ligação dupla ou tripla, na presença de um catalisador de níquel, platina ou paládio.²²



Esquema 2. Hidrogenação catalítica de alcenos.²²

Nos catalisadores heterogéneos (Figura 6), primeiros a ser aplicados industrialmente, a questão da lixiviação de metais e o impedimento dos resíduos provocados por estes catalisadores são muito importantes do ponto de vista ambiental. Todas as matérias-primas básicas ou blocos de construção de produtos químicos são fabricados por um conjunto muito importante de reações catalíticas heterogéneas. Embora os catalisadores não sejam consumidos pela própria reação, eles podem ser inibidos, desativados ou destruídos por processos secundários.¹⁵

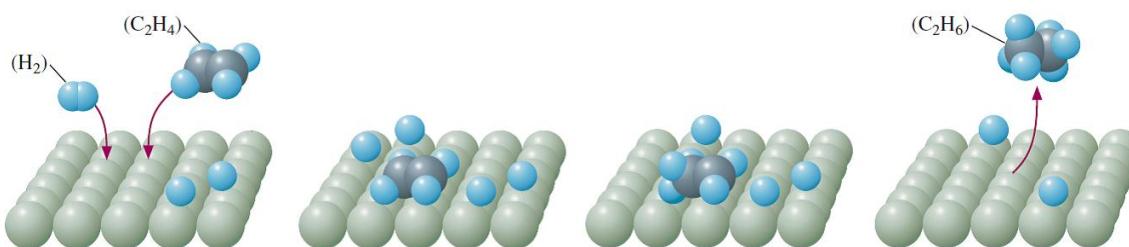


Figura 6. Hidrogenação catalítica de alcenos na fase heterogénea.²⁴

Os métodos mais comuns e conhecidos para a heterogeneização de catalisadores homogêneos são a impregnação, a oclusão em materiais porosos (“*ship-in-a-bottle*”) e a ancoragem (através de ligação covalente).¹⁵

A impregnação é a imobilização do elemento catalítico através de interações eletrostáticas com um suporte sólido. Um dos exemplos mais famosos inclui complexos catiônicos de Rh-difosfina impregnados em resinas aniónicas por meio da formação de pares de iões. Da mesma forma, organocatalisadores suportados em sólidos podem ser produzidos e posteriormente reciclados.¹⁵ O aprisionamento do catalisador é um método típico que é aplicado aos suportes de zeólito e denominado catálise “*ship-in-a-bottle*”.¹⁵ Na ancoragem, o sítio catalítico ativo está diretamente ancorado ao suporte por ligações covalentes. Este procedimento serve para suportar complexos organometálicos. A técnica envolve um espaçador que é introduzido entre o catalisador e o suporte. A natureza química característica e a estrutura do espaçador devem ser escolhidas para evitar o impedimento estérico, se houver. Embora estruturalmente diferente, pode-se esperar que a atividade catalítica seja semelhante ao catalisador no estado homogêneo.¹⁵ O sucesso da síntese de péptidos na fase sólida desenvolvido por Merrifield na década de 1960 resultou na ligação covalente de ligandos quirais a um polímero funcionalizado tornando-se uma abordagem popular. Além de resinas reticuladas (poliestireno-dininilbenzeno), Merrifield utilizou também outras, tais como jandajel (polímeros de poliestireno contendo um agente reticulante derivado de tetrahidrofurano) ou tentagel (poliestireno-polietilenoglicol), empregues com grande sucesso para ancorar complexos metal-ligando.²¹



As principais diferenças entre os catalisadores homogéneos e heterogéneos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Principais diferenças entre catalisadores nas fases homogénea e heterogénea.¹⁵

Catalisadores homogéneos	Catalisadores heterogéneos
Mesma fase que o meio reacional	Fase sólida
Difícil de separar	Fácil de separar
Não reciclável	Reciclável e possível de regenerar
Muitas vezes altas taxas de reação	Baixas taxas de reação
Sem controlo de difusão	Controlo de difusão
Difícil de sofrer envenenamento	Envenenamento e desativação fácil
Alta seletividade	Baixa seletividade
Vida curta	Vida catalítica longa
Condições suaves	Condições mais severas
Mecanismo bem compreendido	Pobre compreensão mecanística

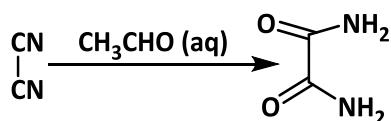
3. Organocatálise

3.1. Conceito de organocatálise

A organocatálise usa moléculas orgânicas pequenas, predominantemente compostas por C, H, O, N, S e P, para acelerar as reações químicas. A simplicidade operacional, a disponibilidade de catalisadores e a baixa toxicidade associada à organocatálise torna-a um método atraente para sintetizar estruturas complexas, conferindo um enorme benefício na produção de intermediários farmacêuticos quando comparados com os catalisadores metálicos. A ausência de metal no organocatalisador traz uma vantagem inegável considerando os princípios da "química verde" e de um ponto de vista económico.²⁵⁻²⁶

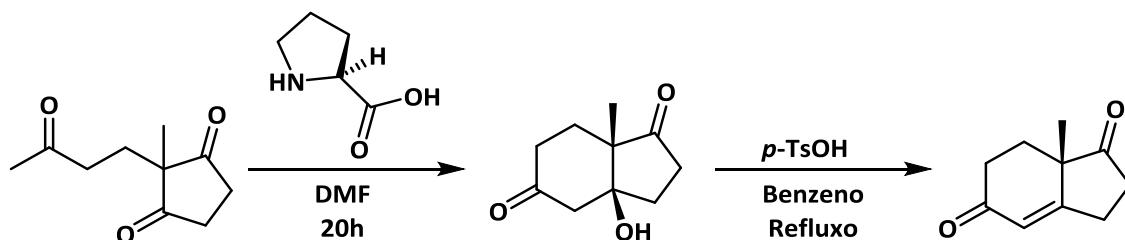
3.2. Contextualização histórica

A primeira referência a moléculas orgânicas com propriedades catalíticas remonta ao século XIX (1859) e é atribuída a Justus von Liebig, devido à descoberta acidental da síntese da oxamida (Esquema 3) a partir de cianogénio catalisada por uma solução aquosa de acetaldeído, tendo sido a primeira reação organocatalítica relatada.¹⁵



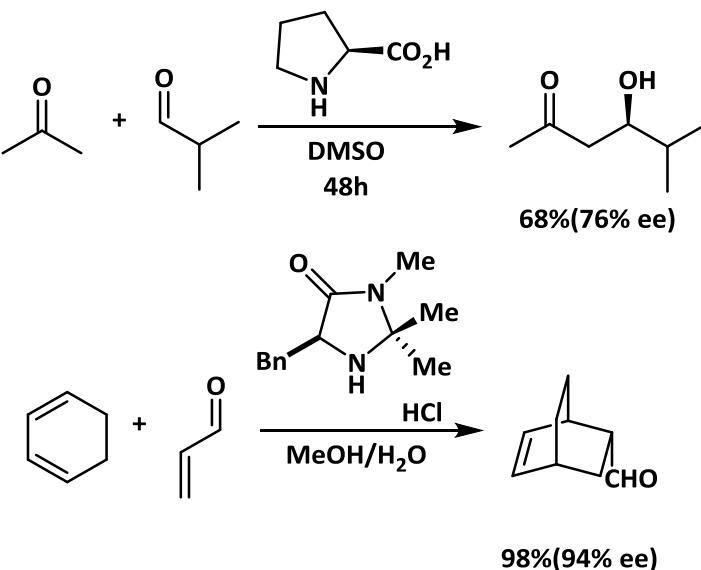
Esquema 3. Síntese de oxamida de von Liebig.¹⁵

Porém, foi na década de 70 que uma nova descoberta na organocatálise assimétrica foi divulgada, talvez a mais famosa da história, através dos trabalhos desenvolvidos por dois grupos de investigação independentes, numa reação que ficou conhecida como a reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert e que permitiu alcançar intermediários-chave para a obtenção de esteroides, e de outros compostos naturais (Esquema 4), utilizando a *L*-Prolina como catalisador.¹⁵



Esquema 4. Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.¹⁵

De qualquer forma, no início do novo milénio esta área sofreu uma grande mudança quando List, MacMillan e Barbas III publicaram os seus resultados na aplicação de novos organocatalisadores para algumas reações de elevada importância, principalmente, nas reações de condensação aldólica e na reação de Diels-Alder (Esquema 5).²⁷⁻²⁸ As publicações destes grupos introduziram transformações altamente enantioseletivas que rivalizaram com as reações catalisadas por metais, tanto em rendimentos como em seletividade, isto fez com que o crescente interesse em organocatálise se refletisse num rápido aumento das publicações sobre o tema e a um número crescente de grupos de pesquisa.²⁷⁻²⁹



Esquema 5. Principais reações publicadas como parte da mudança no campo da organocatálise.²⁷⁻²⁹

A filosofia da organocatálise baseia-se na utilização de compostos orgânicos para catalisar transformações orgânicas sem intervenção de metais, para isso já foram utilizados como organocatalisadores compostos de fósforo, derivados de ureia e de tioureia, alcaloides, e derivados de guanidina.²⁹

3.3. Organocatalisadores

A procura de catalisadores orgânicos eficientes tornou-se uma peça fundamental para o contínuo desenvolvimento de processos orgânicos assimétricos a nível industrial.²⁹⁻³¹

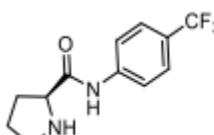
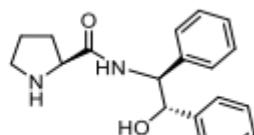
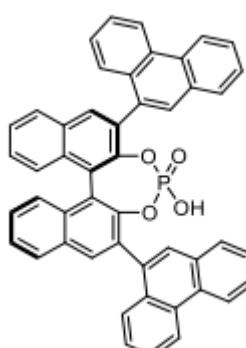
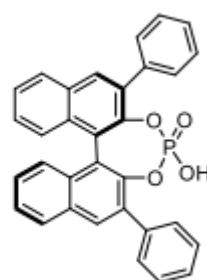
O desenvolvimento de pequenas moléculas orgânicas catalisadoras (organocatalisadores), que simulem a catálise enzimática e que possam constituir uma alternativa aos catalisadores metálicos, é um desafio atual da investigação em química. Em muitos destes organocatalisadores, a tentativa de simular a catálise enzimática está associada ao objetivo de desenvolver métodos cuja aplicabilidade seja mais generalista.²⁶⁻²⁹

As reações realizadas com organocatalisadores que têm potencial aplicação na produção em larga escala nas indústrias exibem inúmeras vantagens tais como

ocorrerem reações orgânicas que não são possíveis de ocorrer com outras formas de catalisadores (por exemplo, em processos sintéticos assimétricos), o preço/disponibilidade, o baixo custo (dando como exemplo o uso de alcaloides, aminoácidos naturais, *L*-prolina, ácido tartárico, que são facilmente disponíveis e economicamente atraentes), a reciclagem, em que a imobilização do catalisador é a maneira mais simples de recuperá-lo (alguns exemplos incluem organocatalisadores biodegradáveis), e os organocatalisadores trabalham em condições de reação suaves.²⁶⁻²⁹

A sua grande desvantagem reside muitas vezes nos produtos finais das reações que contêm altos níveis de contaminação por metais derivados dos fenómenos de degradação do catalisador, que representam um sério problema se o metal for tóxico para produtos farmacêuticos e alimentares.¹⁵

Tabela 2. Exemplos de organocatalisadores quirais encontrados na literatura.

Tipo de organocatalisador	Exemplos
Derivados da Prolina	 
Ácidos de Brønsted	 

Derivados de Cinchonas 	
Bases de Lewis 	
Guanidinas 	
Ureias e Tioureias 	

De entre os vários organocatalisadores apresentados na tabela 2, os derivados da prolina são os mais estudados e, na maioria das vezes, apresentaram resultados bastante promissores em termos de conversão e seletividade em várias reações assimétricas, nomeadamente em reações aldólicas. Quanto às tioureias, ureias e aos derivados de cinchonas estes têm sido utilizados em vários tipos de reação, nomeadamente nas reações de *Strecker*. As guanidinas devido à sua estrutura são descritas como super bases o que facilita algumas reações de organocatálise. Assim, pode observar-se que as estruturas dos organocatalisadores são muito variadas e podem existir funcionalidades diversificadas, desde álcoois, aminas, iminas, amidas, *N*-óxidos, ureias, tioureias, etc. No entanto, todos têm na sua estrutura grupos funcionais que lhes permitem fazer ligações por pontes de hidrogénio, o que constitui uma característica necessária para que se consiga enantioseletividade nas reações.³²

Neste trabalho os organocatalisadores utilizados são os derivados da cinchona, e de seguida serão apresentados alguns exemplos da utilização deste tipo de compostos em catálise e organocatálise.

3.4. Organocatalisadores de alcaloides de cinchona

Os alcaloides de cinchona são produtos naturais bem conhecidos com uma história medicinal fascinante e uma estrutura molecular intrigante que é responsável pelo seu uso na química. Estão prontamente disponíveis e são baratos, uma vez que são obtidos a partir do extrato de casca da árvore Cinchona nativa da América do Sul.³³

Os alcaloides extraídos da casca das árvores pertencentes ao género cinchona fascinaram os químicos há mais de dois séculos. A quinina (QN), quinidina (QD), cinchonina (CN) e cinchonidina (CD) (Figura 7) exibem uma ampla gama de atividades biológicas. Do ponto de vista estrutural, os alcaloides de cinchona são relativamente pequenos (massa molecular ≤ 324), mas são compostos densamente funcionalizados com cinco centros estereogénicos que contêm um a unidade quinuclidina, um álcool secundário, um grupo vinil e um anel de quinolina. A QN e QD contêm um grupo metoxilo na posição C6 enquanto que a CN e a CD não têm esta posição substituída. A configuração absoluta em C3 e C4 é preservada em todos os alcaloides, enquanto que as configurações do nitrogénio da quinuclidina, C8 e C9 são invertidas nos dois casos (QN / QD e CD / CN) (Figura 7).³⁴

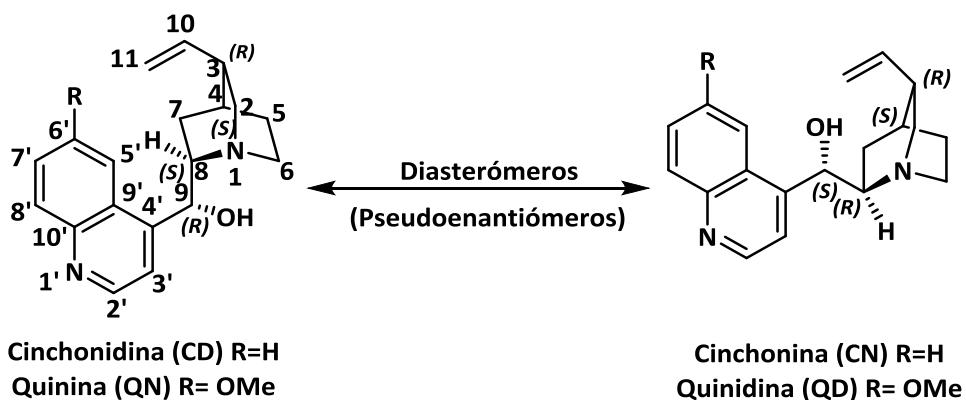


Figura 7. Estruturas químicas dos dois pares de diastereómeros dos alcaloides de cinchona.

Como resultado, além das suas aplicações como seletores cromatográficos, modificadores de superfície para reações heterogéneas assimétricas e ligandos para complexos de metais de transição, os derivados de cinchona são extensivamente empregados como catalisadores. Juntamente com a prolina, são privilegiados, de origem natural utilizados para desenvolver organocatalisadores assimétricos. A abundância de reações nestes grupos permitiu que os químicos funcionassem amplamente com estes alcaloides e modifcassem seletivamente as suas propriedades catalíticas, quer introduzindo novas funcionalidades, quer ajustando as suas características eletrónicas (Figura 8).³⁴

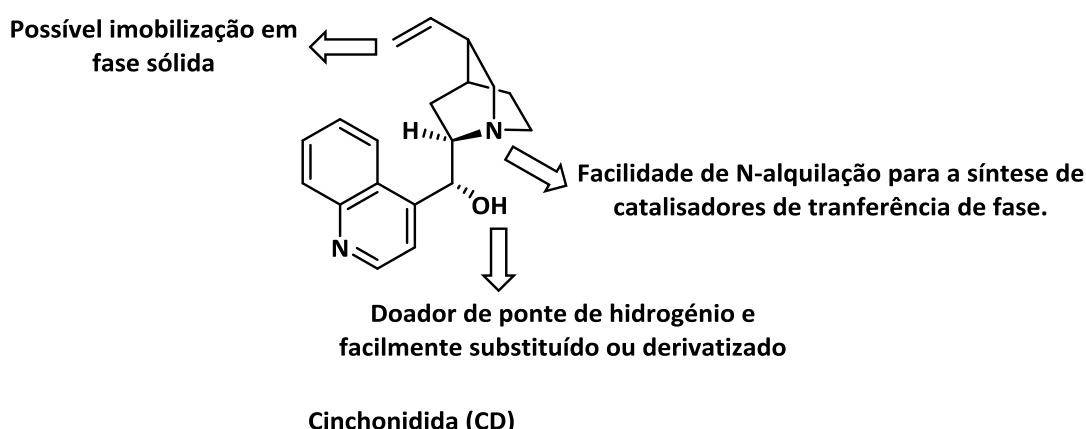
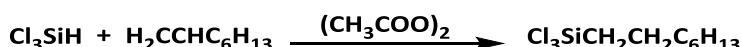


Figura 8. Locais ativos da cinchonidina

4. Hidrossililação

A Hidrossililação refere-se à reação de adição de hidretos de silício orgânicos ou inorgânicos a ligações múltiplas, em particular ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomo (carbono-oxigénio e carbono-nitrogénio) e heteroátomo-heteroátomo (nitrogénio-nitrogénio e nitrogénio-oxigénio), com ajuda de um catalisador. O primeiro exemplo de hidrossililação remonta a 1947. Sommer relatou a ocorrência da reação entre o triclorossilano e o 1-octeno na presença de peróxido de acetilo (Esquema 6).³⁵

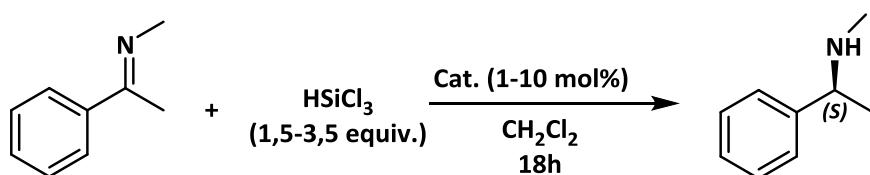


Esquema 6. Reação de hidrossililação de Sommer.³⁵

A evolução no campo da ciência foi útil e interessante, aparecendo constantemente novos usos para a hidrossililação, incluindo funcionalização de polímeros e superfícies, sínteses estéreo-, régio- e enantiosseletivas de moléculas, construção de dendrimeros e outras novas arquiteturas moleculares.³⁶⁻³⁹

4.1. Hidrossililação assimétrica de cetiminas

A hidrossililação catalítica enantio- e diastereoseletiva de iminas é um dos métodos mais poderosos para a síntese de aminas quirais (Esquema 7). Em geral, existem dois métodos desenvolvidos para sintetizar aminas enantiomericamente puras de cetiminas através de redução assimétrica. O primeiro envolve o uso de substratos quirais para induzir a quiralidade, enquanto o segundo emprega o uso de compostos oticamente puros para a transferência de quiralidade.³⁶⁻³⁹



Esquema 7. Um exemplo de uma reação de hidrossililação catalítica de cetiminas.³⁶⁻³⁹

Devido à importância bem estabelecida das aminas quirais na indústria farmacêutica nos últimos anos o desenvolvimento de novos catalisadores para a redução catalítica assimétrica de cetiminas quirais tornou-se o principal objetivo para pesquisadores de todo o mundo.³⁸

Alguns dos catalisadores mais comuns utilizados nestas reações estão presentes na Figura 9.

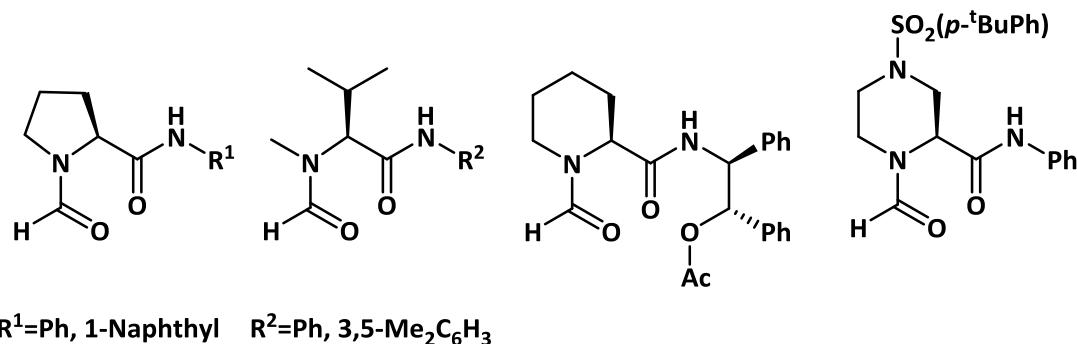


Figura 9. Alguns organocatalisadores mais comuns utilizados na reação de hidrossililação.³⁶⁻³⁹

Uma característica comum das estruturas moleculares dos catalisadores presentes na Figura 9 é que todos eles contêm duas amidas funcionais bem posicionadas. A quelação dos átomos de oxigénio destas amidas acredita-se que seja um pré-requisito para a interação com os átomos de silício central do $HSiCl_3$ o que leva ao bom desempenho do catalisador neste tipo de reação.³⁶⁻³⁹

Os catalisadores isentos de metal com base no esqueleto de cinchona têm sido utilizados para uma diversidade de reações, entre elas a reação de hidrossililação. Já vários grupos usaram a estratégia organocatalítica para a hidrosililação de cetiminas. Entre as bases de Lewis mais bem-sucedidas utilizadas para ativar o $HSiCl_3$ estão as picolinamidas, simplesmente sintetizadas conectando ácido picolínico a um esqueleto de carbono quiral de cinchona.³⁹⁻⁴⁰

5. Redução cetiminas - hidrogenação por transferência usando o éster de Hantzsch como fonte de hidreto

Os compostos que são conhecidos como ésteres de Hantzsch foram amplamente utilizados como precursores de piridina na síntese de compostos heterocíclicos. A capacidade de dador de hidreto do éster foi determinada experimentalmente (Esquema 8) como sendo ligeiramente superior à da *N*-benzilnicotinamida, sendo ambos comparáveis ao complexo de borano-trietilamina. Este catalisador funciona numa forma semelhante ao do NADP em sistemas biológicos. Juntamente com um catalisador quiral enantiopuro, os ésteres de Hantzsch são os reagentes preferidos para efetuar reduções assimétricas utilizando organocatalisadores quirais.⁴¹⁻⁴³



Esquema 8. Reação de transferência de hidreto do éster de Hantzsch na redução de cetiminas.⁴¹⁻⁴³

Os grupos de Rueping, List e MacMillan entre outros, utilizaram ácidos de Brønsted como catalisadores altamente eficientes para a hidrogenação de cetiminas. A aminação redutora de cetonas e a hidrogenação de cetiminas catalisadas por ácidos de Brønsted quirais permitiram alcançar elevadas enantiosseletividades.⁴¹⁻⁴³

A hidrogenação enantiosseletiva catalisada por organocatalisadores utilizando ésteres de Hantzsch como agente redutor emergiu como uma estratégia atraente devido à sua natureza ambientalmente benigna.⁴¹⁻⁴³

O método desenvolvido pelo grupo de Antilla é uma outra rota sustentável organocatalítica para aceder a aminas quirais, que emprega o uso de ésteres de Hantzsch (análogos do NADH) e ácidos fosfóricos quirais (Figura 10). Neste trabalho pretendeu-se desenvolver uma nova versão desta reação usando *terc*-butilsulfiniliminas como substratos.⁴¹⁻⁴³

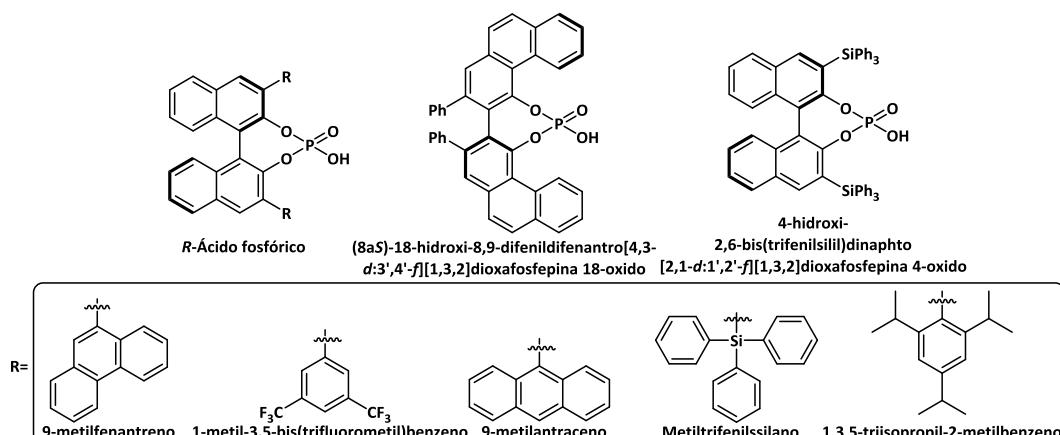


Figura 10. Catalisadores de ácidos fosfóricos usados para hidrogenações de transferência.⁴¹⁻⁴³

Assim, neste projeto de mestrado teve-se como objetivos: 1) a síntese de aminas quirais recorrendo à redução de cetiminas, através das duas reações anteriormente



apresentadas; a) hidrosililação de *terc*-butilsulfiniliminas com catalisadores de cinchona-picolinamida e b) a hidrogenação de transferência (redução) de *terc*-butilsulfiniliminas com ésteres de Hantzsch; e 2) a imobilização de catalisadores de cinchona-picolinamida em suporte polimérico (resina tentagel) e a sua avaliação nas reações de hidrosililação e hidrogenação de transferência com os ésters de Hantzsch. No próximo capítulo desta dissertação passo a abordar todas as sínteses elaboradas para chegar às pretendidas aminas quirais.



6. Referências bibliográficas

1. Lin, G. Q; Li, Y. M; Chan, A. S. C. (2001) Principles and Applications of Asymmetric Synthesis, *John Wiley & Sons*, Nova Iorque.
2. Noyori R. (2002) Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture), *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 2008 – 2022
3. Lima, V. (1997). Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. *Química Nova*, 20, 657-663.
4. Francotte, E. (2006). Chirality in drug research. Weinheim: *Wiley-VCH*.
5. Brown, C. (2013). Chirality in Drug Design and Synthesis. Burlington: *Elsevier Science*.
6. Brenna, D., Benaglia, M., Porta, R., Fernandes, S. and Burke, A. (2016). Stereoselective Metal-Free Reduction of Chiral Imines in Batch and Flow Mode: A Convenient Strategy for the Synthesis of Chiral Active Pharmaceutical Ingredients. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017, 39-44.
7. Nugent, T. and Hartwig, J. (2010). Chiral amine synthesis. Weinheim: *Wiley-VCH*.
8. Royer, J. (2010). Chiral Amine Synthesis. Methods, Developments and Applications. Edited by Thomas C. Nugent. *Angewandte Chemie International Edition*, 49, 7841-7841.
9. Morrison, J.D.; Mosher, H. S. (1976). Asymmetric Organic Reactions; American Chemical Society: Washington.
10. Masamune, S., Choy, W., Petersen, J. and Sita, L. (1985). Double Asymmetric Synthesis and a New Strategy for Stereochemical Control in Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 24, 1-30.
11. Christmann, E. and Bräse, E. (2007). Asymmetric Synthesis: The Essentials, 2^a, Completely Revised Edition. *John Wiley & Sons*.
12. Ojima, E. (2010). Catalytic Asymmetric Synthesis, 3^a Edição. *John Wiley & Sons*.
13. Procter, G. (2007). Asymmetric synthesis. Nova Iorque: *Oxford University Press*.
14. Thall, E. (1996). When Drug Molecules Look in the Mirror. *Journal of Chemical Education*, 73, 481.



15. Shaikh, I. (2014). Organocatalysis: Key Trends in Green Synthetic Chemistry, Challenges, Scope towards Heterogenization, and Importance from Research and Industrial Point of View. *Journal of Catalysts*, 2014, 1-35.
16. Berkessel, A. and Gröger, H. (2005). Asymmetric Organocatalysis. Weinheim: Wiley-VCH.
17. Barnard, C., Rouzaud, J. and Stevenson, S. (2005). Straightforward Preparation of Highly Enantioselective Anchored Chiral Homogeneous Catalysts. *Organic Process Research & Development*, 9, 164-167.
18. Kunz, K. (2004). Asymmetric Catalysis on Industrial Scale. *Synthesis*, 2004, 1719-1719.
19. Reetz, M. T., Rentzsch, M., Pleitsch, A., Maywald, M., Maiwald, P., Peyralans, J.-J.-P., et al. (2007). Directed evolution of enantioselective hybrid catalysts: a novel concept in asymmetric catalysis. *Tetrahedron*, 63, 6404-6414.
20. Mdpi.com. (2017). Molecules. [online]. Disponível em: http://www.mdpi.com/journal/molecules/special_issues/catalic_asym_synthesis. [Último acesso a 14 de setembro de 2017].
21. Cornils, B. and Herrmann, W. (2003). Concepts in homogeneous catalysis: the industrial view. *Journal of Catalysts*, 216, 23-31.
22. Dias, F., Ferreira, V. and Cunha, A. (2012). An Overview of the Different Types of Catalysts in Organic Synthesis. *Revista Virtual de Química*, 4(6).
23. Tsuji, J. (2004) Palladium Reagents and Catalysts, 1^a Edição, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, Reino Unido.
24. Heterogênea, C. (2017). Catálise Heterogênea. Catálise ou Ação Catalítica Heterogênea - Mundo Educação. [online] Mundo Educação. Disponível em: <http://mundoeducacao.bol.uol.com.br/quimica/catalise-heterogenea.htm> [Último acesso a 27 Nov. 2017]
25. Gaunt, M., Johansson, C., McNally, A. and Vo, N. (2007). Enantioselective organocatalysis. *Drug Discovery Today*, 12, 8-27.
26. Organic-chemistry.org. (2017). Organocatalysis, Organocatalysts. [online]. Disponível em: <http://www.organic-chemistry.org/topics/organocatalysis.shtml> [Último acesso a 27 Nov. 2017].



27. List, B., Lerner, R. and Barbas, C. (2000). Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 122, 2395-2396.
28. Ahrendt, K., Borths, C. and MacMillan, D. (2000). New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 122, 4243-4244.
29. Amarante, G. and Coelho, F. (2009). Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. *Química Nova*, Vol. 32, Nº 2, 469-481.
30. Notz, W., Tanaka, F. and Barbas, C. (2004). Enamine-Based Organocatalysis with Proline and Diamines: The Development of Direct Catalytic Asymmetric Aldol, Mannich, Michael, and Diels–Alder Reactions. *Accounts of Chemical Research*, 37, 580-591.
31. Enthaler, S., Erre, G., Tse, M., Junge, K. and Beller, M. (2006). Biomimetic transfer hydrogenation of ketones with iron porphyrin catalysts. *Tetrahedron Letters*, 47, 8095-8099.
32. Marcelli, T. (2011). Organocatalysis: Cinchona catalysts. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 1, 142-152.
33. Zhao, W., Qu, C., Yang, L. and Cui, Y. (2015). Chitosan-supported cinchonine as an efficient organocatalyst for direct asymmetric aldol reaction in water. *Chinese Journal of Catalysis*, 36, 367-371.
34. Pioda, G. and Togni, A. (1998). Highly enantioselective palladium-catalyzed hydrosilylation of norbornene with trichlorosilane using ferrocenyl ligands. *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 3903-3910.
35. Marciniec, B. (2013). Comprehensive Handbook on Hydrosilylation. Burlington: Elsevier Science.
36. Zheng, H., Deng, J., Lin, W. and Zhang, X. (2007). Enantioselective hydrosilylation of ketimines with trichlorosilane promoted by chiral N-picolinoylaminoalcohols. *Tetrahedron Letters*, 48, 7934-7937.
37. Adamkiewicz, A. and Mlynarski, J. (2016). Diastereoselective Hydrosilylation of N-(tert-Butylsulfinyl)imines Catalyzed by Zinc Acetate. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016, 1060-1065.



38. Wang, Z., Wei, S., Wang, C. and Sun, J. (**2007**). Enantioselective hydrosilylation of ketimines catalyzed by Lewis basic C₂-symmetric chiral tetraamide. *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, 705-709.
39. Barrulas, P., Genoni, A., Benaglia, M. and Burke, A. (**2014**). Cinchona-Derived Picolinamides: Effective Organocatalysts for Stereoselective Imine Hydrosilylation. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014, 7339-7342.
40. Hoffmann, S., Seayad, A. and List, B. (**2005**). A Powerful Brønsted Acid Catalyst for the Organocatalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imines. *Angewandte Chemie International Edition*, 44, 7424-7427.
41. Li, G. and Antilla, J. (**2009**). Highly Enantioselective Hydrogenation of Enamides Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids. *Organic Letters*, 11, 1075-1078.
42. Li, G., Liang, Y. and Antilla, J. (**2007**). A Vaulted Biaryl Phosphoric Acid-Catalyzed Reduction of α -Imino Esters: The Highly Enantioselective Preparation of α -Amino Esters. *Journal of the American Chemical Society*, 129, 5830-5831.
43. Storer, R., Carrera, D., Ni, Y. and MacMillan, D. (**2006**). Enantioselective Organocatalytic Reductive Amination. *Journal of the American Chemical Society*, 128, 84-86.

II. Discussão de Resultados

1. Síntese de organocatalisadores de cinchona-picolinamida

1.1. Síntese de organocatalisadores

Os organocatalisadores cinchona-picolinamida (**1d–2d**) sintetizados e que serão posteriormente utilizados nas reações catalíticas assimétricas de hidrossililação e de hidrogenação por transferência de cetiminas foram obtidos através da funcionalização dos álcoois de cinchonidina (**1**) e quinidina (**2**) comerciais (Figura 11).

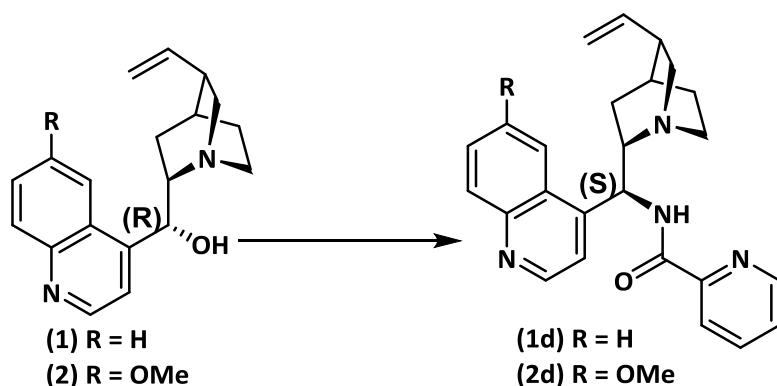


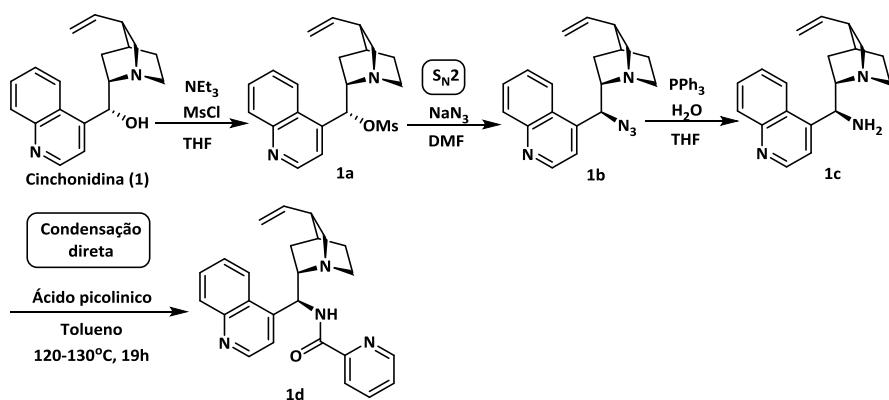
Figura 11. Estruturas moleculares dos organocatalisadores utilizados.^{1,2}

No primeiro capítulo desta dissertação, já foi reforçada a importância destas moléculas como organocatalisadores nas reações de hidrossililação, devido à sua estrutura altamente funcionalizada, que permite derivatizações simples e seletivas em diferentes locais-chave da molécula. Entre as bases de Lewis utilizadas as mais bem-sucedidas para ativar o HSiCl_3 são as picolinamidas.¹

Neste capítulo vou relatar os resultados sobre a aplicação deste tipo de organocatalisadores de picolinamida-cinchona para a redução bem-sucedida de cetiminas a aminas quirais.

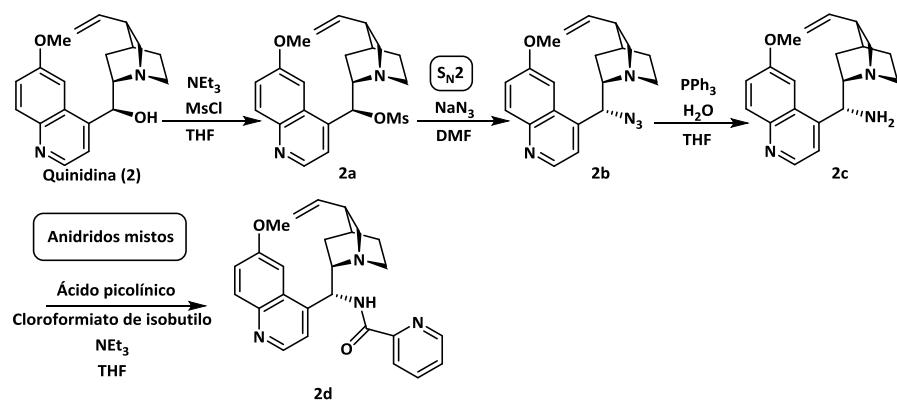
Para a síntese do organocatalisador (*8S,9S*)-9-picolinamidas(9-desoxi)-epi-cinchonidina (**1d**) procederam-se a reações já anteriormente testadas pelo grupo Burke¹ (Esquema 9 e 10). Assim, partindo da cinchonidina comercial (**1**), efetuou-se a mesilação do grupo hidroxilo para que este seja um melhor grupo abandonante.² Seguidamente procedeu-se à azidação do novo intermediário formado, onde ocorre uma reação de substituição nucleófila bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$), obtendo-se o terceiro

intermediário, que por compreender uma substituição nucleófila faz com que consequentemente haja uma inversão de configuração no carbono eletrófilo.² No próximo passo desta síntese, tendo em vista a redução do grupo N₃ a NH₂, procedeu-se a uma reação de Staudinger, obtendo-se o intermediário **1c**.² No último passo, através de uma condensação direta, foi adicionado à amina **1c** o ácido picolinico, obtendo-se o organocatalisador **1d** esperado com um rendimento de 79% e ponto de fusão entre 185,6-186,0 °C (Esquema 9).¹



Esquema 9. Síntese do organocatalisador (8S, 9S)-9-picolinamida(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1d).

O organocatalisador **2d** foi obtido utilizando a mesma estratégia de síntese aplicada para a obtenção do **1d**, com exceção do último passo, onde foi utilizado o método dos anidridos mistos (Esquema 10).¹ Esta reação compreende uma substituição acílica nucleófila (S_NAc) entre o ácido carboxílico e o cloroformiato de isobutilo, formando assim o anidrido misto, o intermediário reativo. Seguidamente, através de uma S_NAc, ocorre a reação entre a amina e o anidrido misto previamente formado, havendo libertação de dióxido de carbono e de isobutanol, resultando assim na obtenção do produto esperado **2d**, com um rendimento de 57% e ponto de fusão entre 157,0-157,6 °C (Esquema 10). Embora este método seja mais trabalhoso, e comporte mais passos reacionais que a condensação direta, estão associadas algumas vantagens, tais como um melhor rendimento obtido e a redução do tempo reacional.³



Esquema 10. Síntese do organocatalisador (8*R*, 9*R*)-9-picolinamida(9-desoxi)-epi-quinidina (2d).

Os organocatalisadores **1d** e **2d** foram sintetizados com sucesso, com bons rendimentos, e as suas estruturas foram confirmadas por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C. Os resultados obtidos estão completamente de acordo com os descritos na literatura.¹⁻²

De seguida, e sabendo que os organocatalisadores de cinchona-picolinamida *N*-metilados **1e** e **1f** (Figura 12), forneceram melhores resultados de enantioseletividades e rendimentos para as reações hidrossililação de cetiminas, procedeu-se então à sua síntese.¹

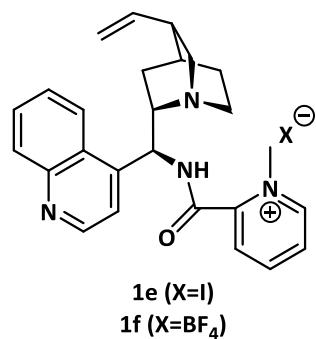


Figura 12. Catalisador (8*S*,9*S*)-9-[2-(*N*-metil)piridinío]-(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1e e 1f).¹

2. Síntese de organocatalisadores cinchona-picolinamida N-metilados

2.1. Contextualização

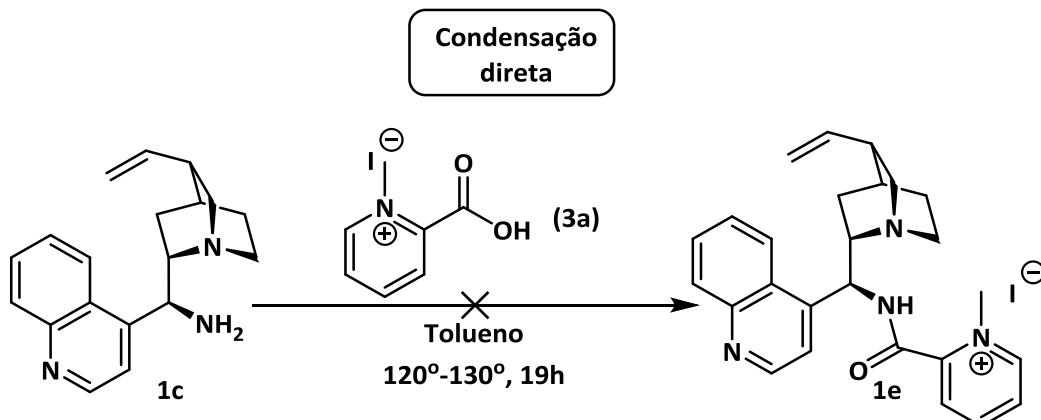
Na síntese do terceiro catalisador (**1e**), tendo como objetivo a metilação de **1d**, recorreu-se a procedimentos conhecidos e já descritos na literatura¹⁻⁴.

A importância da síntese destes organocatalisadores consiste no facto de, além de possuírem uma estrutura eletrónica diferente e de poderem interagir com os substratos através de interações electroestáticas, devido ao grupo metilo, conferirem algum impedimento estereoquímico durante o estado de transição da reação catalítica e fornecerem uma orientação favorável dos substratos, o que pode possibilitar o estudo do efeito dessa modificação estrutural, quer no rendimento, quer nas enantiosseletividades.

É de referir também a importância da simplicidade operacional na alteração do contra-anião presente na estrutura e no efeito que este pode ter em processos catalíticos. Verificou-se que o uso de iodeto como contra-anião é adequado para a obtenção do composto alvo quando se pretendem maiores rendimentos reacionais.¹⁻⁴

Uma vez que os compostos que possuem na sua estrutura uma picolinamida *N*-metilada registaram melhores rendimentos e melhores excessos enantioméricos, daí o grande interesse na síntese deste organocatalisador, a sua síntese propicia a possibilidade de investigar a sua atividade em várias reações catalíticas assimétricas. Deste modo permite a comparação de resultados, quer de rendimentos e/ou de enantiosseletividades, de forma a compreendermos a importância da posição de um simples átomo.¹⁻⁴

Este catalisador pode ser preparado usando os métodos já descritos na literatura⁴, assim, fez-se a condensação direta entre o ácido picolínico metilado (**3a**) e a amina da cinchonidina (**1c**), para por fim se obter o (8*S*, 9*S*)-9-[2-(*N*-metil)piridinó]- (9-desoxi)-epi-cinchonidina (**1e**) (Esquema 11).



Esquema 11. Tentativa de condensação direta entre o ácido picolínico metilado **3a** e a amina **1c**, para a obtenção do organocatalisador **1e**.

Todavia, ao proceder a esta síntese, não se obteve o produto pretendido. Este resultado pode ser explicado por diversos fatores, uma das hipóteses principais reside na reação de metilação da amina primária do composto **1c**, através do ácido picolínico metilado **3a**, uma vez que o ácido picolínico foi um dos produtos secundários desta reação.⁵

Com o objetivo de sintetizar o organocatalisador **1e**, resolveu-se explorar outros métodos de síntese para este catalisador. Procedeu-se então, à investigação de diferentes métodos para a obtenção de amidas, clássicos e não clássicos (Esquema 12). Nos métodos clássicos ativou-se o ácido picolínico através de cloretos de acilo, acylimidazole usando 1,1-carbonildiimidazol (CDI), diciclohexil-carbodiimida (DCC), anidridos mistos (com cloroformiato de isobutilo) e ésteres de alquilo e ativados (HOSu, HOEt, N-hidroxiftalimida (NHPI)), seguindo-se a sua metilação, utilizando diferentes métodos e agentes de metilação. No caso do método não clássico, utilizou-se um catalisador derivado do organoborónico (ácido 2-iodo-5-metoxifenilborónico (MIBA)) para ativar o ácido carboxílico.⁶⁻⁹

2.2. Investigação de novos métodos para a síntese do organocatalisador (iodo (8S,9S)-9-[2-(N-metil)piridinío]-(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1e))

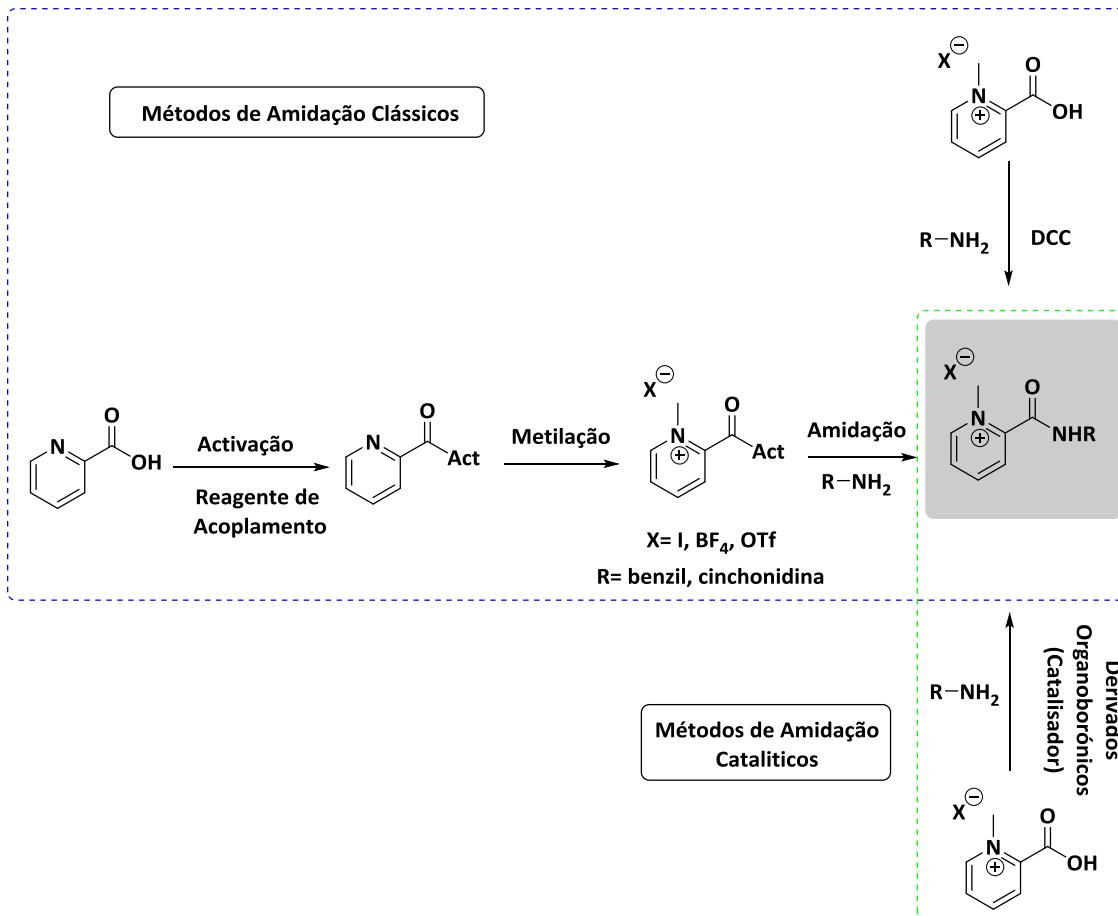
Assim, foram investigados vários métodos sintéticos para a obtenção da picolinamida *N*-metilada **1e**. Os métodos clássicos consistiram na ativação do grupo ácido carboxílico do ácido picolínico (ou nicotínico) através da utilização estequiométrica de agentes de ativação, tendo sido estudados os seguintes métodos:⁶⁻

9

- Método dos cloretos de acilo;
- Método de acilimidazole usando 1,1-carbonildiimidazol (CDI);
- Método usando carbonildiimida (DCC)
- Método dos anidridos mistos (com cloroformiato de isobutilo);
- Método dos ésteres de alquilo e ativos (HOSu, HOEt, N-hidroxiftalimida).

Após a obtenção dos intermediários, procedeu-se à metilação dos mesmos e só depois, à reação de amidação (Esquema 12). Nas reações de metilação foram utilizados vários agentes de metilação tais como o iodometano (MeI), o trifluorometanosulfonato de metilo (MeOTf, CF₃SO₃CH₃) e o tetrafluorborato de trimetiloxónio (Me₃OB⁻F₄).¹⁰⁻¹¹

Foi também explorado um método não clássico, neste caso o reagente de ativação foi usado em quantidade catalítica, que consistiu na utilização de derivados organoborónicos como catalisadores para prover assim a amidação direta entre o ácido carbóxilico **3a** e a amina **1c**.¹²



Esquema 12. Métodos de amidação clássicos e catalíticos.

2.2.1. Métodos de síntese do organocatalisador *N*-metilado

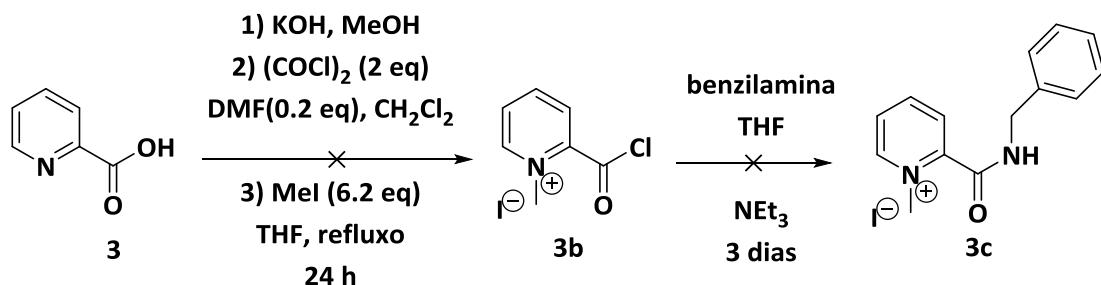
Descrevendo as reações dos vários intermediários sintetizados através do ácido picolínico e nicotínico comerciais, para posteriormente se proceder à sua metilação, na tentativa de obtenção de uma nova via sintética para o organocatalisador **1e**, recorreu-se a métodos de ativação do ácido carboxílico com:

- ✓ Cloreto de Acilo

Os cloretos de acilo (também chamados cloretos de ácido) são um dos métodos mais fáceis para ativar um ácido. Este é geralmente um processo de dois passos, envolvendo primeiro a conversão do ácido no halogeneto de acilo seguido pelo próprio acoplamento.⁸

A ligação amida é formada fazendo reagir o cloreto de acilo com a amina desejada, sendo necessário o uso de uma base adicional para capturar o HCl formado, de modo a evitar a conversão da amina no seu sal HCl não reativo. Dito isto, os cloretos de acilo são frequentemente robustos o suficiente para serem acoplados a aminas em condições aquosas, por exemplo, na presença de NaOH.⁸

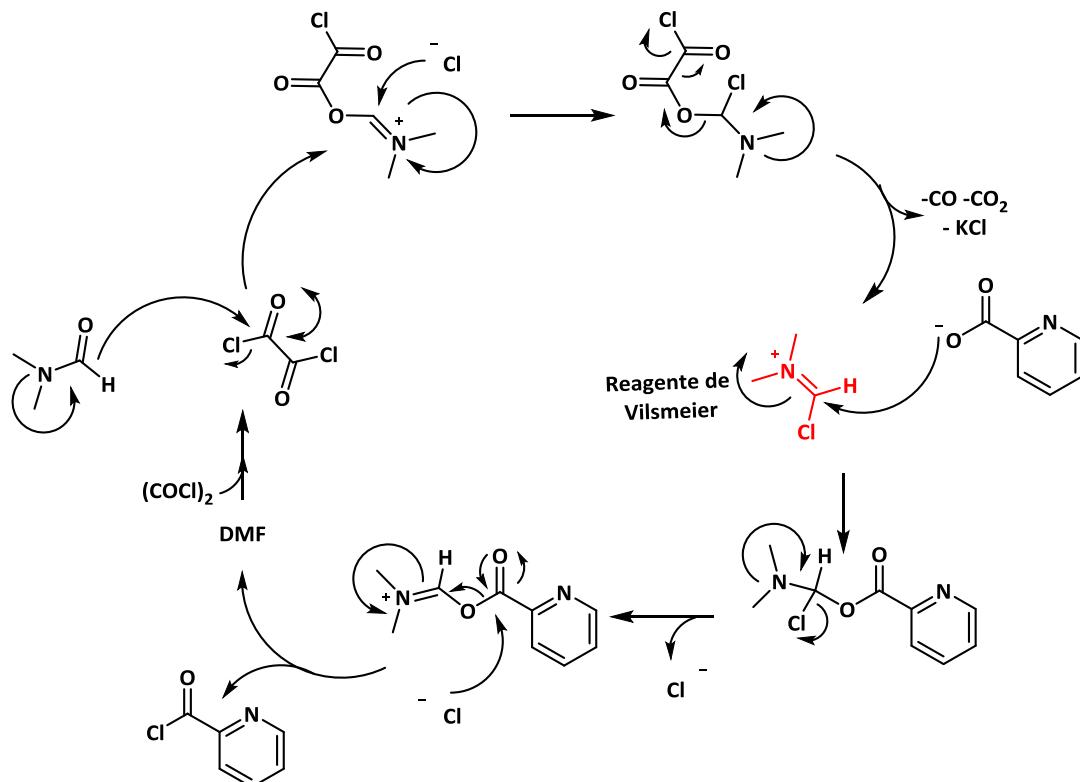
Neste método utilizou-se o cloreto de oxalilo como reagente e a DMF como catalisador para síntese do cloreto de acilo, cloreto de picolinoílo, sendo o Cl⁻ um melhor grupo abandonante para a posterior reação com a amina (Esquema 13).⁸ A benzilamina foi usada como amina modelo para testar este método.¹³



Esquema 13. Tentativa de síntese da picolinamida *N*-metilada 3c através do método dos cloretos de acilo.

Esta reação envolveu vários passos reacionais (Esquema 13), no primeiro passo teve-se como objetivo a síntese do picolínato de potássio, sendo este intermediário mais reativo para a formação do cloreto de acilo. Seguiu-se então, a síntese do cloreto de picolinoílo (2º passo), reagindo-se o picolínato de potássio com o cloreto de oxalilo com uma quantidade catalítica de DMF em diclorometano (mecanismo descrito no Esquema 14).¹³ Primeiro o cloreto de oxalilo reagiu com a DMF para formar o intermediário imínio, também conhecido por reagente de Vilsmeier, na formação deste intermediário libertou-se CO, CO₂ e Cl⁻ (este vai formar o sal KCl). Seguidamente o cloreto de picolinoílo é formado através da substituição nucleófila acilíca (*S_NAc*) e regenera-se então a DMF. O terceiro passo (Esquema 13) consistiu na tentativa de metilação do cloreto de picolinoílo através da reação deste com o iodometano, para obter o intermediário reativo 3b, no entanto este produto não foi isolado devido à sua instabilidade, e prosseguiu-se com a reação de amidação (4º passo – Esquema 13). A

benzilamina foi previamente desprotonada com trietilamina, ficando mais nucleofílica, e só depois foi adicionada à mistura reacional. No produto analisado por RMN de ^1H não se observou a presença do produto pretendido. Conseguiu-se apenas recuperar a benzilamina, o que nos pode indicar a possível decomposição do intermediário **3b** durante a síntese.



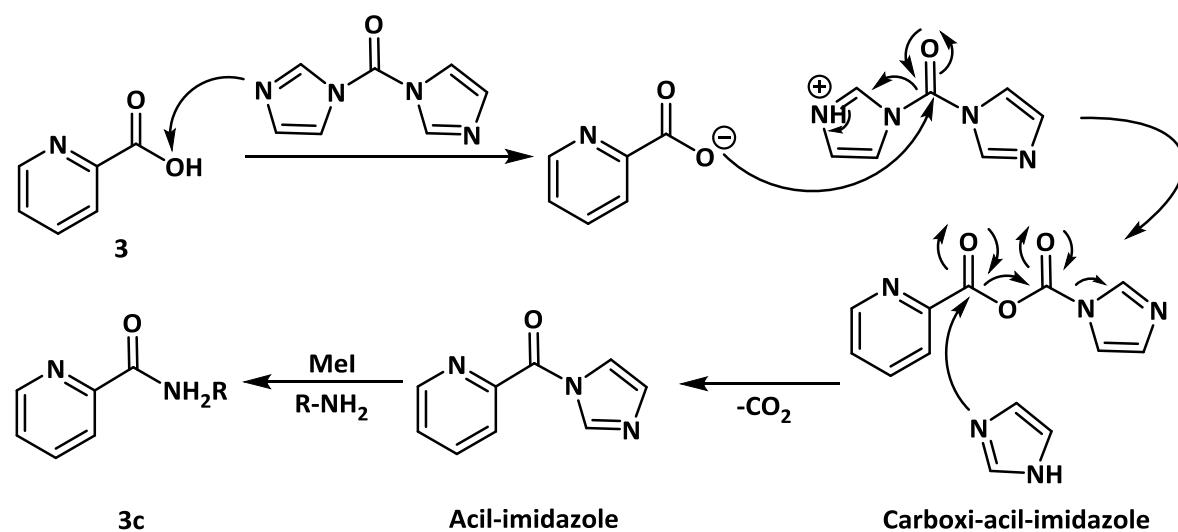
Esquema 14. Mecanismo de formação do cloreto de acilo utilizando cloreto de oxalilo e DMF como catalisador.¹³

✓ Acylimidazole usando 1,1-carbonildiimidazol (CDI)

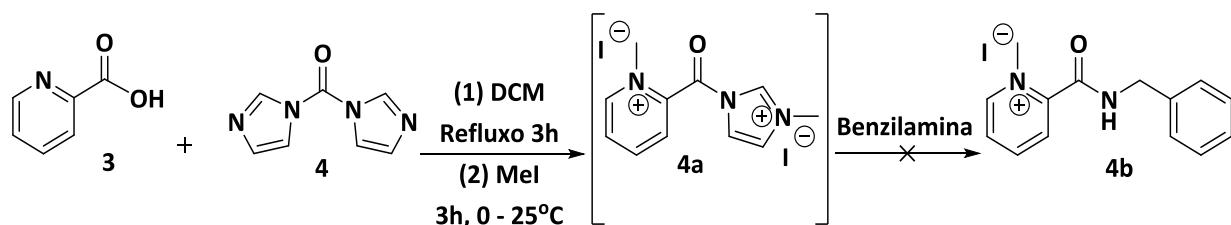
O 1,1-carbonil diimidazol (CDI) **4** é um reagente de acoplamento que permite a formação de amidas. Nesta reação é formado o imidazol que reage para produzir espécies ativadas como acylimidazole, como proposto no mecanismo presente no Esquema 15. Em geral o acylimidazole é pré-formado em pelo menos 1h e só depois a amina é adicionada. Este reagente é comumente usado em grande escala na química de péptidos e o seu uso pode ser estendido para a formação de ésteres e tioesteres.⁸

Este método de ativação foi investigado para a obtenção do composto **1e**, mas antes, foi feita uma reação modelo, utilizando a benzilamina como substituta da amina

1c (Esquema 16). As espécies imidazole e carboxi-acil-imidazole são formadas inicialmente como resultado da reação entre o ácido carboxílico **3** e o CDI **4** de forma a se obter o acilimidazole, sendo um composto mais reativo e com um melhor grupo abandonante, o imidazole, que vai substituir o grupo hidroxilo inicial (segundo o mecanismo proposto no Esquema 15).¹⁴ Seguidamente, metila-se o intermediário acilimidazole com o reagente de metilação iodometano, para a obtenção do composto **4a**.¹¹ Este último intermediário não foi isolado, mas supõe-se que ele possa ser dimetilado uma vez que os nitrogénios têm reatividade semelhante e podem ambos sofrer metilação. A formação da amida dá-se posteriormente na reação da amina com o intermediário formado **4a**.



Esquema 15. Mecanismo postulado para o acoplamento do CDI com o ácido picolínico (3).¹¹

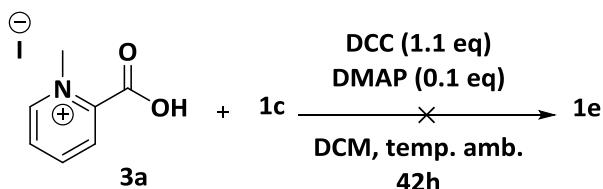


Esquema 16. Tentativa de síntese da amida **4b pelo método acilimidazole.**

Por este processo não foi possível obter o produto metilado **3c** que se pretendia (Esquema 15), o que pode dever-se à estabilidade do intermediário acilimidazol (Esquema 16) e também à baixa reatividade do iodometano. No final obteve-se os reagentes de partida, o ácido picolínico e a benzilamina.

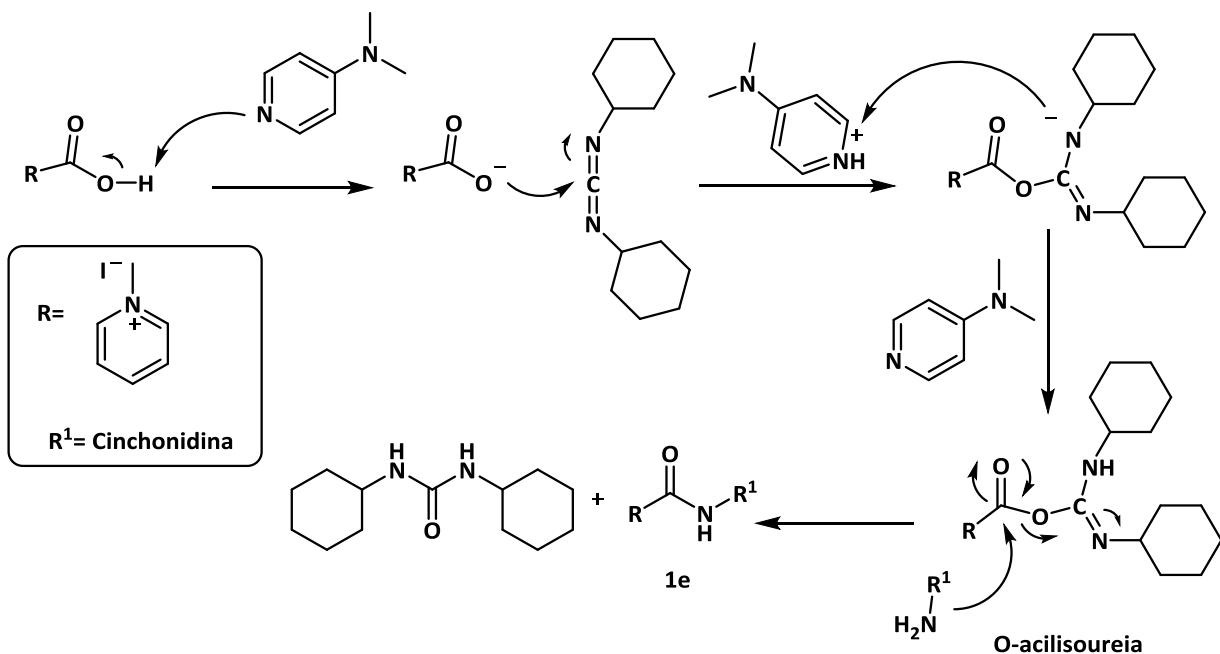
✓ Diciclocarbodiimida (DCC)

As *O*-acilisoureas são formadas por aquecimento de um ácido carboxílico na presença de um equivalente dialquilcarbodiimida, como por exemplo, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC).⁷ Um outro procedimento também usado para a formação das *O*-acilisoureas é a utilização de um catalisador, como por exemplo a 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Este catalisador permite usar condições reacionais mais suaves pois tem como função desprotonar o ácido carboxílico e assim facilitar a formação do intermediário *O*-acilisourea.⁷ No caso deste trabalho pretendeu-se utilizar a DCC como reagente de acoplamento com uma quantidade catalítica de DMAP para formar da ligação amida entre o ácido iodo *N*-metilpiridinio **3a** e a amina **1c**, tendo como objetivo a formação do organocatalisador **1e** (Esquema 17).



Esquema 15. Tentativa de síntese do **1e** usando DCC e o catalisador DMAP.

O mecanismo proposto para esta reação encontra-se representado no Esquema 18, onde o ácido carbóxilico **3a** será desprotonado pelo catalisador DMAP formando o anião carboxilato que irá reagir com a DCC para formar o intermediário *O*-acilisourea. O intermediário *O*-acilisourea irá sofrer uma Substituição Nucleofílica Acídica (S_NAc) por parte da amina **1c** para formar a amida (**1e**) e a dicicloexilureia como subproduto.⁸

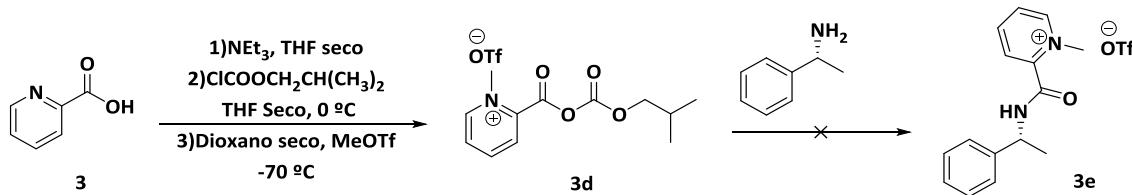


Esquema 16. Mecanismo de amidação de ácidos carboxílicos com DCC e o catalisador DMAP.⁷

Por este método de acoplamento também não se conseguiu chegar ao organocatalisador **1e** pretendido (Esquema 17). Provavelmente, não houve reação devido à elevada estabilidade de **3a** que não reagiu com o DCC, uma vez que apenas se conseguiu isolar a amina **1c**.

I. Anidridos mistos

O método dos anidridos mistos compreendeu uma reação de acoplamento através da ativação do ácido, seguida de condensação direta com **1c**. Esta via requer mais etapas do que a condensação direta, e leva à formação de outros produtos secundários. No entanto, o uso de condições de reação mais suaves e tempos de reação reduzidos tornam esta uma alternativa mais atrativa.⁸ A estratégia foi a síntese do anidrido misto do ácido picolínico, seguindo-se a sua metilação para obter o anidrido misto metilado **3d**, para de seguida se proceder ao acoplamento com a (*R*)-feniletilamina para formar a picolinamida *N*-metilada. Esta reação serviu como modelo uma vez que foi usada a (*R*)-feniletilamina em vez da amina **1c** para dar o produto **3e** (Esquema 19).



Esquema 17. Reação modelo na tentativa de usar o anidrido misto **3d** para a formação da picolinamida *N*-metilada **3e** usando (*R*)-feniletilamina.

No primeiro passo desta reação, assume-se que houve formação do intermediário reativo **3d**, um anidrido misto, obtido por derivatização do ácido picolínico **3** com cloroformiato de isobutilo através de uma S_NAc . O composto **3d** não foi isolado por ser bastante reativo, o que poderia levar à sua decomposição, prosseguindo-se diretamente com a metilação com MeOTf, que é um agente de metilação extremamente forte, a temperaturas negativas, removendo-se de seguida o THF, tendo sido adicionado dioxano.⁸ Posteriormente, foi adicionada (*R*)-feniletilamina como amina modelo, mas infelizmente não se conseguiu obter o produto pretendido, obtendo-se o ácido picolínico. Obteve-se este resultado, talvez pela possível decomposição do anidrido misto, ou mesmo pela metilação da (*R*)-feniletilamina fazendo com que esta não fique reativa para reagir com o anidrido misto.

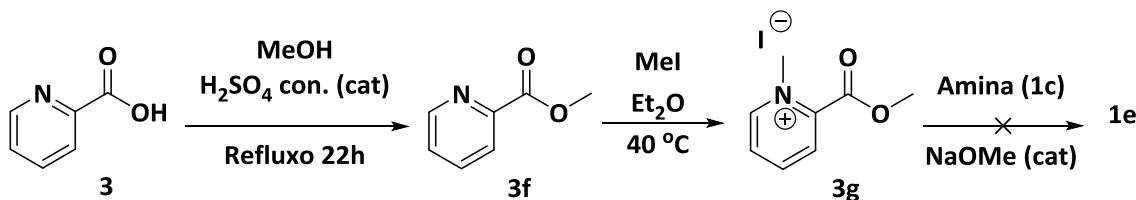
✓ Ésteres:

I. Ésteres de alquilo:

Os ésteres de alquilo (por exemplo, ésteres de metilo, etilo e benzilo) não podem ser considerados espécies ativadas e são comumente usados como grupos de proteção na síntese de péptidos. Os ésteres de alquilo podem, no entanto, ser atacados por aminas sob altas temperaturas ou com a adição de um ácido de Lewis. Na maioria das vezes os ésteres de alquilo são estáveis sob condições de acoplamento usuais.¹⁵

Neste estudo foi também efetuada a esterificação do ácido picolínico (Esquema 20). Nesta reação o ácido carboxílico reagiu com um álcool produzindo o éster **3f** com um rendimento de 63%. O processo é conhecido como a esterificação de Fischer e

envolve uma reação de S_NAc (catalisada por um ácido concentrado com libertação água).¹⁵



Esquema 18. Tentativa de síntese de 1e pelo método dos ésteres de alquilo.

Continuando esta estratégia, e seguindo o procedimento (Esquema 20) já descrito na literatura^{11,13}, conseguiu por fim chegar-se à metilação do intermediário **3g** com iodometano com um rendimento de 16%, sendo abaixo do pretendido. No passo seguinte, para a reação de amidação, foi utilizado metóxido de sódio (NaOMe), que é um alcóxido muito aplicado em síntese orgânica como catalisador em reações de transesterificação e amidação, que vai desprotonar a amina tornando-a um melhor nucleófilo para posteriormente reagir com o éster através de uma S_NAc .^{11,14} É um catalisador simples que fornece uma acessibilidade superior a uma grande variedade de amidas funcionalizadas, incluindo péptidos através de aminação direta de ésteres, garantido a economia de átomos e sendo benigna para o ambiente.¹⁴ Infelizmente, a reação de amidação do éster **3g** com a amina **1c** não funcionou. Nesta reação recuperou-se novamente a amina **1c**, o que indica a falta de reatividade do éster **3g**.

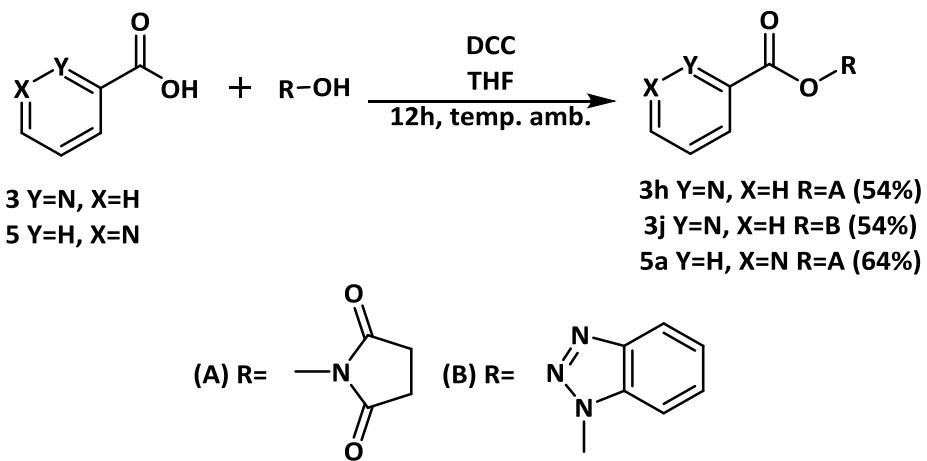
II. Ésteres ativos (HOSu, HOBT, NHPI)

Os ésteres ativados, como por exemplo os ésteres aromáticos, geralmente são mais fáceis de hidrolisar que os ésteres de alquilo e são propensos a reagir com uma ampla gama de nucleófilos. Mais importante, eles reagem de forma limpa com aminas sob condições suaves com racemização geralmente reduzida. Esta reação aumenta a força eletrófila do carbono do grupo carbonilo, em comparação com os ésteres de alquilo.¹⁵ A escolha do álcool depende do tipo de aplicação. Na síntese de péptidos, por exemplo, são utilizados comumente reagentes como a *N*-hidroxisuccinimida (HOSu) (A) o hidroxibenzotriazole (HOBT) (B) e a *N*-hidroxiftalimida (NHPI) (C). Os ésteres oferecem uma alternativa interessante, pois eles são solúveis em água e, portanto, fáceis de eliminar durante a purificação.⁸

Neste acoplamento resolveu então utilizar-se novamente a N,N' -diciclohexilcarbodiimida (DCC), que permite a ativação do ácido carboxílico através da formação de um éster ativo. Ao adicionar-se uma espécie nucleofílica, como um álcool, ocorre a expulsão de um derivado de ureia estável, e a formação da ligação éster entre o ácido e o álcool.¹⁴

Esta via foi uma das mais estudadas para a síntese de maior parte dos intermediários reativos, utilizando vários outros reagentes de acoplamento (ativação) como a HOSu (A) o HOBt (B) e a NHPI (C). De facto, estes ativadores foram recentemente usados pelo grupo de Baran para formar substratos chamados ésteres redox-ativos (“redox-active esters”-RAE) para aplicação em reações de acoplamento alquil-(hétero)aril através do acoplamento cruzado descarboxilativo.¹⁶ O método de Baran, funciona em ácidos carboxílicos primários, secundários e terciários, bem como substratos peptídicos e derivados de produtos naturais. Também tolera uma ampla gama de grupos funcionais, por isso pode ser usado nas etapas finais da síntese de uma molécula densamente funcionalizada.¹⁶

No Esquema 21, é possível observar as reações onde se formaram os intermediários pretendidos por este método.



Esquema 19. Formação de ésteres redox-ativos pela reação de acoplamento com HOSu, HOEt e NHPI com os ácidos picolínico e nicotínico.

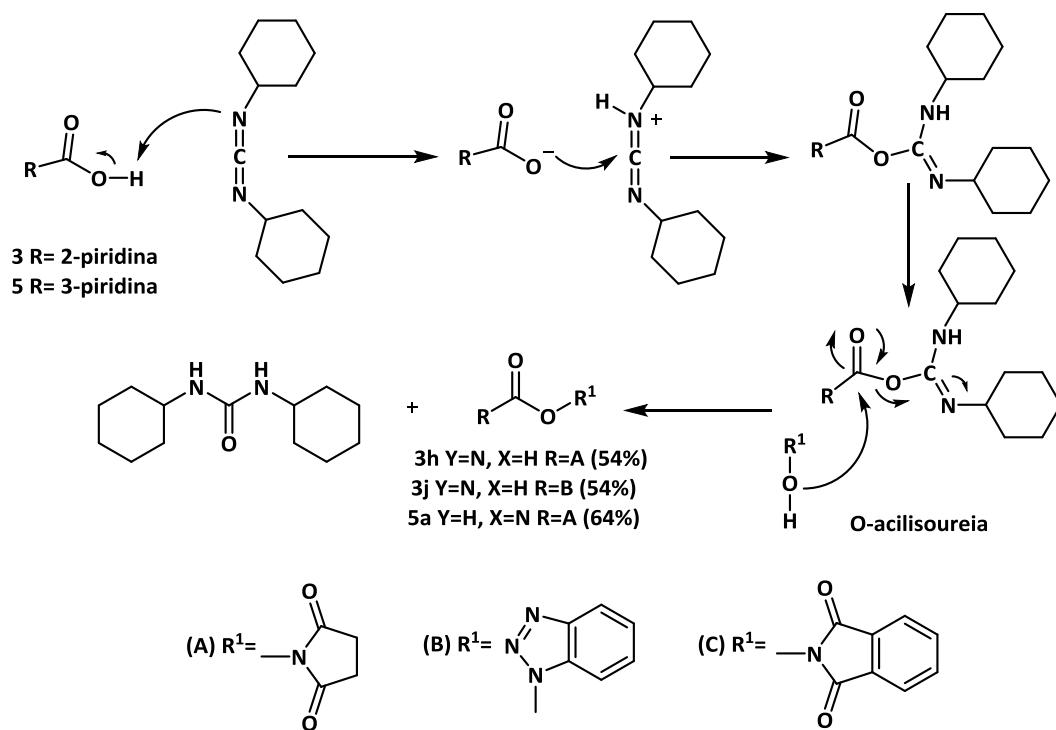


No caso dos ésteres ativos **3h** e **5a**, para o ácido picolínico e nicotínico, foram obtidos rendimentos de 54% e 64%, respetivamente.

O ácido nicotínico foi utilizado para se poder comparar a reatividade de ambos, pela mudança na posição do nitrogénio, a fim de se testar uma outra hipótese. Além disso esta tentativa iria criar um outro catalisador, a cinchona-nicotinamida *N*-metilada.

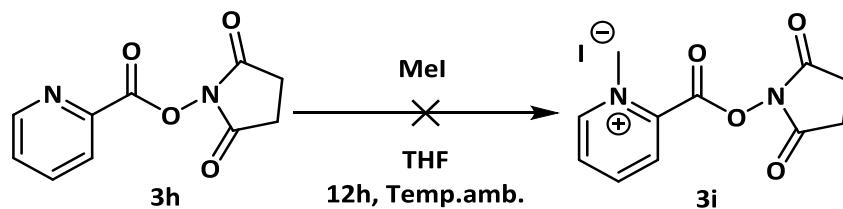
O método de ativação com *N*-Hydroxybenzotriazole (HOBr), foi desenvolvido por König e Geiger em 1970 para aplicação na síntese de péptidos, tendo sido o aditivo mais popular durante as últimas décadas.¹⁷ A racemização é sempre um problema na criação de ligações peptídicas novas, e a aplicação de ativadores como HOBr consegue mitigar esta possibilidade. Hoje, o HOBr ainda é um dos supressores mais efetivos da racemização em reações mediadas por carbodiimida.¹⁷⁻¹⁹

No mecanismo o ácido carboxílico é ativado primeiro pelo DCC para dar o intermediário *O*-acilisoureia (Esquema 22), que vai reagir por exemplo, com o HOBr para formar o intermediário éster redox ativo. No passo seguinte há metilação do éster redox formado, que por conseguinte reage com a amina para formar a ligação peptídica.



Esquema 20. Mecanismo da reação de acoplamento peptídico mediado pelo DCC com os diferentes agentes de ativação e diferentes aminas.

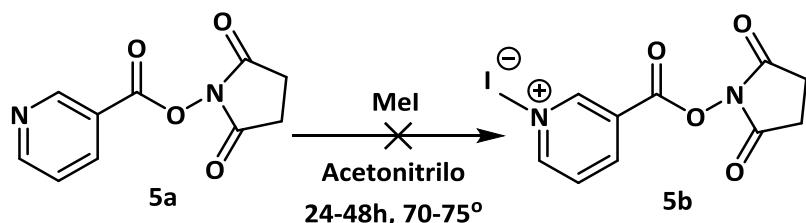
Na reação que se seguiu utilizando como reagente de metilação o iodometano (MeI) tentou-se a metilação do intermediário **3h** (Esquema 23), mas novamente não foi possível a metilação. Provavelmente isto deve-se à fraca reatividade do nitrogénio do substrato, à falta de reatividade do agente de metilação, uma vez que só foi obtido o reagente de partida.¹⁸⁻²⁰



Esquema 21. Tentativa de metilação do Intermediário **3i**.

Para se poder refutar a ideia de que a não metilação se podia dever à posição do nitrogénio no anel do ácido carboxílico, resolveu-se na tentativa seguinte utilizar como intermediário o ácido nicotínico com o mesmo agente de metilação.

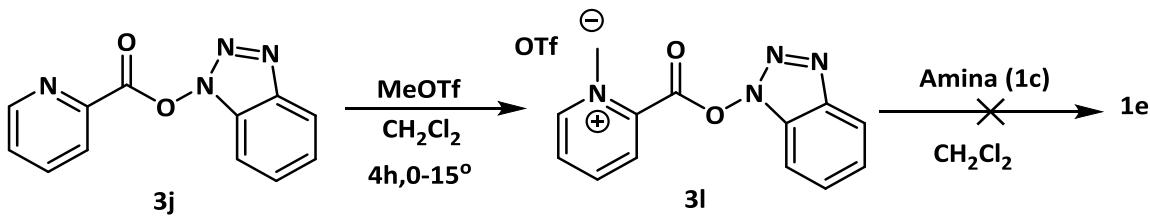
Segundo a estratégia utilizada para a metilação do ácido picolínico, aplicou-se o mesmo procedimento na metilação do ácido nicotínico (Esquema 24). A acentuada diferença na reatividade entre **3h** e **5a** deve-se essencialmente à posição do grupo carboxílico no anel. Este grupo é um substituinte eletroaceitador e portanto, um desactivador da piridina quando está na posição-2, que retira densidade eletrónica do nitrogénio pelo efeito de ressonância, estabilizando-o e diminuindo a sua disponibilidade eletrónica. Por outro lado, isto não acontece quando o grupo carboxílico está na posição-3.¹



Esquema 22. Metilação do intermediário 5a.

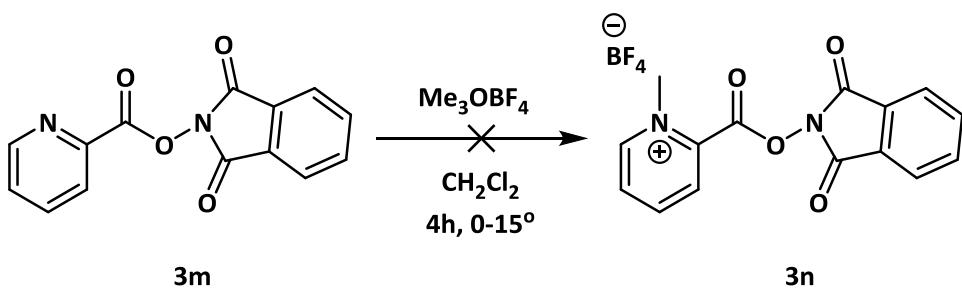
Apesar da diferença da reatividade entre os ácidos, como explicado anteriormente, também não se conseguiu obter o produto pretendido **5b**, obtendo-se apenas o reagente de partida. Uma possível justificação para este resultado pode ser devido à fraca reatividade do agente de metilação.

Como já descrito no Esquema 22, por este método foram também sintetizados os intermediários usando hidroxibenzotriazole (HOBr) como agente de ativação. Pelo método do DCC foi obtido o intermediário **3j** com um rendimento de 54% utilizando como agente de metilação metiltrifluorometilsulfonato (MeOTf) (Esquema 25). O MeOTf é um agente de metilação mais forte do que o Mel.¹⁰⁻¹¹ Infelizmente, a reação de acoplamento com a amina **1c** não funcionou, uma vez que foi recuperada a amina **1c**.



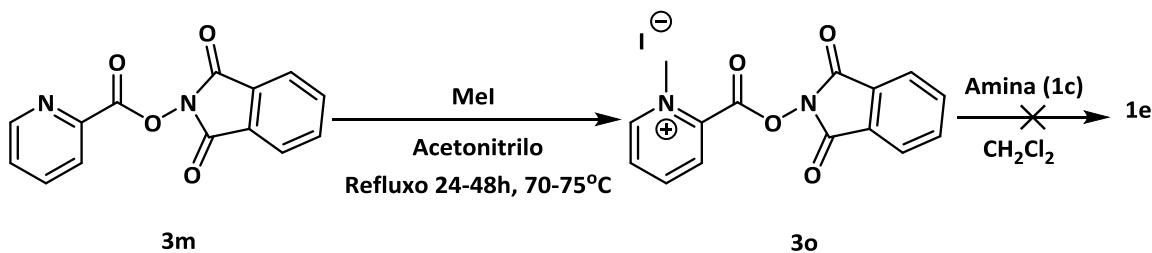
Esquema 23. Tentativa de metilação do intermediário **3j**.

A estratégia foi alterada, e o ácido picolínico ativado **3m** foi depois testado (Esquema 26 e 27), uma vez que a reação de metilação não funcionou com os agentes de metilação, Mel e MeOTf, com um agente de metilação ainda mais forte, o tetrafluoroborato de trimetiloxónio (Me_3OBF_4).¹⁴ Este agente de metilação permite a metilação de grupos funcionais sensíveis ou fracamente nucleófilos. Contudo, a reação de metilação de **3m** não funcionou, recuperando-se no final o reagente de partida.



Esquema 24. Tentativa de metilação do intermediário **3m**.

Noutra reação foi utilizado o intermediário **3m**, contendo a NHPI, uma vez que este é instável, não foi isolado, tendo-se prosseguido logo com a reação de metilação (Esquema 27). Mais uma vez não se obteve o produto pretendido, uma vez que se isolou somente a amina **1c**. Logo pode dizer-se que provavelmente o intermediário **3m** se decompôs durante a metilação.



Esquema 25. Metilação do **3m** e a tentativa de amidação com **1c**.

✓ Amidação direta catalizada por derivado organoborónico

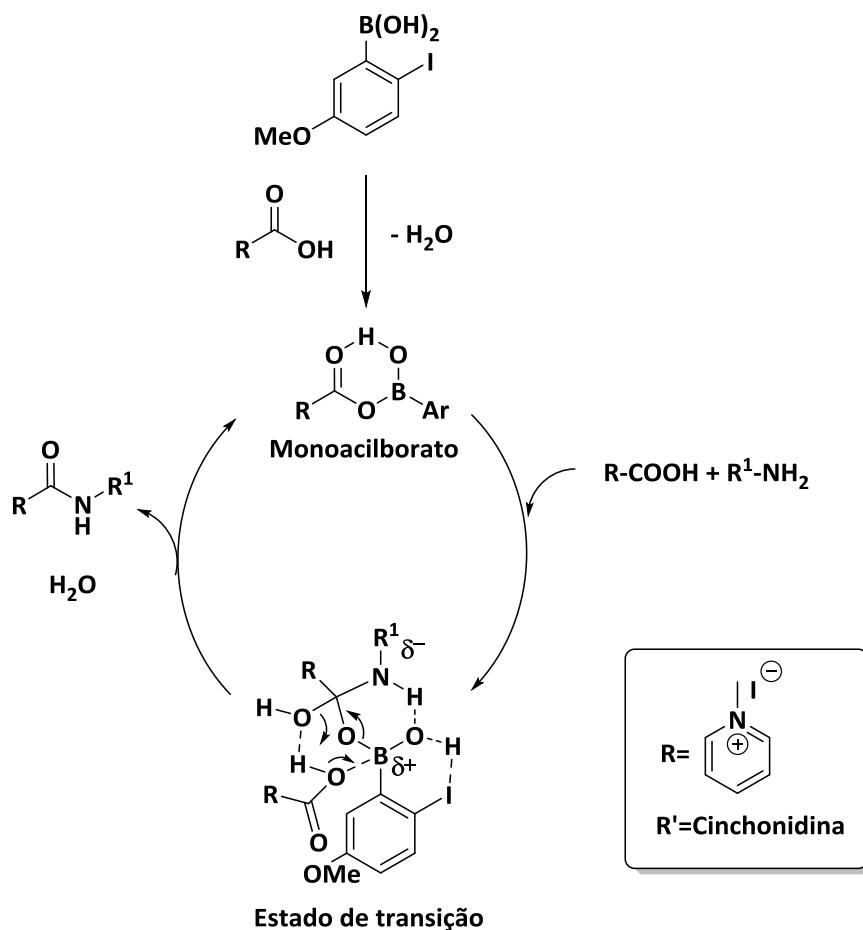
Nos últimos dez anos, emergiram alternativas interessantes envolvendo reagentes organoborónicos para aplicação em processos catalisados por metais.^{9,12} O uso de derivados de organoboro como ácidos de Lewis efetivos para a ativação de compostos de grupos carbonilo é um dos exemplos mais antigos de catálise para esta classe de compostos. A acidez de *Lewis* dos compostos de organoboro foi ajustada por modulação dos seus substituintes e, assim, a otimização da condensação catalítica entre ácidos carboxílicos livres e aminas foi tornada possível.^{9,12}

O desenvolvimento de métodos de amidação direta e de economia atómica tem elevada importância devido ao uso de aminas e péptidos como componentes de produtos farmacêuticos e químicos. Para o processo de amidação ser ideal entre ácidos carboxílicos e aminas deve ser livre de resíduos, catalítico, operacionalmente simples e ocorrer a temperatura ambiente ou próximo dela. A este respeito, os ácidos borónicos constituem uma classe atrativa de catalisadores para reações de amidação direta.^{9,12,20}

Recentemente foi relatado que o ácido *ortho*-iodofenilborónico é um catalisador muito eficiente para reações de amidação direta sob condições ambientais.^{9,12} Após essa descoberta, foi introduzido o ácido 2-iodo-5-metoxifenilborónico (MIBA) como um catalisador de segunda geração melhorado, verificando-se que o MIBA produz rendimentos superiores em tempos de reação mais curtos para uma ampla gama de ácidos carboxílicos alifáticos, heteroaromáticos e aminas alifáticas.^{9,12}

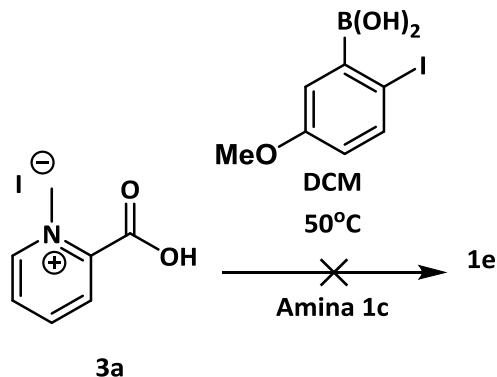
O grupo metoxilo do MIBA é um grupo eletrodoador, vai supostamente reforçar a atividade do iodeto como aceitador de ligações de hidrogénio através do aumento da sua densidade eletrónica.¹²

No mecanismo proposto no Esquema 28, ao proceder-se a reação entre o ácido carboxílico e o MIBA como catalisador, vai perder-se água, formando o intermediário monoacilborato, que é a espécie catalítica ativa. Posteriormente ao adicionar-se a amina e ácido carboxílico (usado em excesso), propõe-se que no estado de transição a amina vá atacar o carbonilo da espécie catalítica ativa e o iodo vá ajudar a eliminar a molécula de água, o que faz com que o boro fique mais eletrófilo, regenerando o monoacilborato. No final da reação iria obter-se a amidação perdendo água.¹²



Esquema 26. Mecanismo proposto para a amidação catalisada por MIBA.¹²

O sal **3a** foi tratado com MIBA na presença da amina **1c**, mas não havendo formação da amida **1e** (Esquema 29). No final da reação foi recolhido o ácido picolínico metilado **3a**.



Esquema 27. Tentativa de síntese de 1e pelo método de amidação direta catalisada por MIBA.

Por fim, e depois de testados todos os métodos acima citados acabou por não se conseguir atingir o objetivo pretendido.

Para melhor entender o comportamento destes compostos é importante conhecer a estrutura e ponderar sobre o poder eletrófilo do grupo carbonilo e habilidade do grupo abandonante em cada caso. A ordem geral de reatividade para os vários tipos de compostos carbonílicos no contexto da S_NAc pode ser observada na Figura 13.

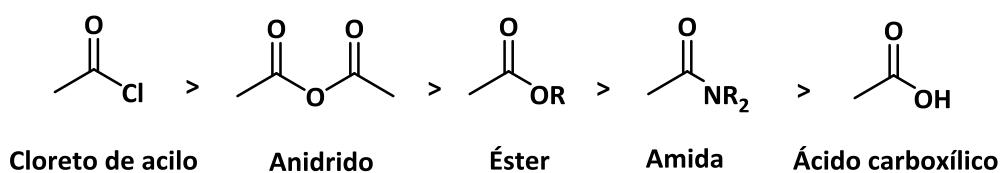


Figura 13. Ordem de reatividade de ácidos carboxílicos e derivados na reação S_NAc .

Em geral, quando se têm grupos doadores de eletrões ligados ao carbonilo, o poder eletrófilo diminui e portanto a reatividade frente a nucleófilos também.²¹ Já, quando se têm grupos aceitadores de eletrões a reatividade aumenta.²¹

A Teoria dos Orbitais Moleculares explica este aumento de reatividade na presença de grupos aceitadores pela diminuição da energia da LUMO que é a orbital π^* do grupo C=O. Como a reatividade depende da diferença de energia entre a HOMO do nucleófilo e a LUMO do eletrófilo, com a diminuição da energia da LUMO há um aumento da reatividade. O mecanismo da reação de substituição nucleofílica acílica (S_NAc) ocorre como mostrado abaixo (Figura 14).²¹

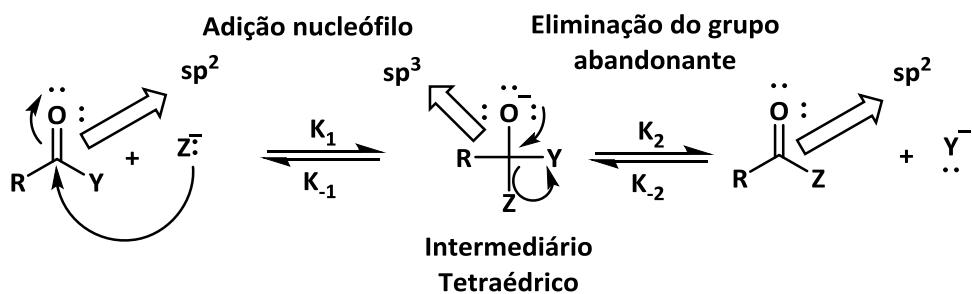


Figura 14. Mecanismo da reação de S_NAc .

Quando um nucleófilo ataca a ligação C=O, a ligação π do C-O quebra e é formado um intermediário. O intermediário é tetraédrico, ou seja, o carbono passa de sp^2 a sp^3 . O par de eletrões do oxigénio reconstitui a ligação π do C-O e ou Y- ou Z- é expelido com o par de eletrões da ligação.²¹

Sobre o mecanismo reacional, o nucleófilo ataca o carbono formando uma nova ligação C-Nu. A diferença de eletronegatividade polariza a ligação a favor do oxigénio, deixando uma carga parcial positiva no carbono. O ataque leva a um intermediário tetraédrico que elimina a base mais fraca.²¹

Todas as reações acima citadas foram testadas com o intuito de aumentar a reatividade dos intermediários nesta síntese, acabando assim por concluir, com base na informação da literatura⁵ que muito provavelmente tudo se deve ao ácido picolínico, à sua fraca reatividade, elevada estabilidade e baixa solubilidade em solventes orgânicos.

Todos os intermediários que se conseguiram obter ao longo deste capítulo foram descritos por análise com RMN ^1H e ^{13}C , e confirmados com os espetros já existentes na literatura para os mesmos.⁶⁻⁹

3. Redução de cetiminas: Obtenção de aminas quirais

3.1. Síntese dos substratos de (R/S) - terc-butilsulfinilimina

As *N*-(terc-butilsulfinil)iminas enantiomericamente puras mostram ser substratos muito versáteis para a síntese assimétrica de aminas primárias quirais, que são uma classe muito interessante de compostos, uma vez que estão presentes em muitos aspectos na natureza, em produtos biologicamente ativos e também fazem parte de muitos produtos farmacêuticos, agroquímicos e compostos com interesse industrial (ver a introdução).²²⁻²⁴

A *terc*-butilssulfinilamida é um organossulfureto, e membro da classe das sulfinamidas. Ambas as formas enantioméricas estão comercialmente disponíveis e são relevantes para a síntese assimétrica de aminas. Esta metodologia foi introduzida em 1997 pelo grupo de Ellman²²⁻²⁴, também tendo sido desenvolvida pelo grupo de Davis²⁵ (Esquema 30).



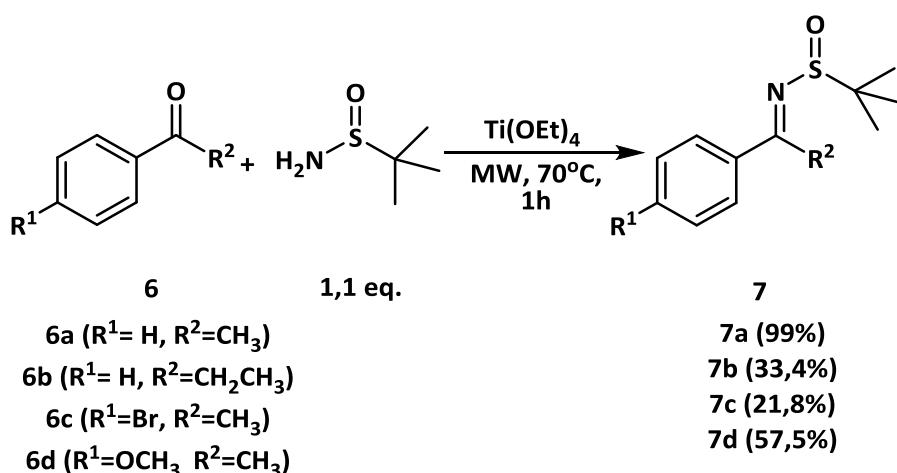
Esquema 28. Metodologia desenvolvida por Davis para aminas quirais.²⁵

O grupo sulfinilo quiral é o aceitador de eletrões, e desempenha dois papéis, tanto como ativador, assim como o papel de promover a estereoseletividade, tendo como vantagem, poder ser facilmente removido dos produtos das reações que conduzem às aminas primárias livres.²²⁻²⁴

Existem vários métodos descritos para preparar este tipo de cetiminas. O método utilizado baseia-se na ativação da sulfinamida e usa cetonas menos reativas que geralmente requerem condições mais drásticas para transformá-las nas suas

correspondentes *N*-(*terc*-butilsulfinil)iminas utilizando como agente ativador Ti(OEt)_4 com rendimentos moderados.²²⁻²⁶

Para a síntese dos substratos foi utilizado um método descrito por Collados e *et al.*²⁶ Este procedimento simples e ambientalmente amigável é muito eficiente para a síntese de *N*-(*terc*-butilsulfinil)iminas oticamente puras. Foi desenvolvido através da condensação das cetonas **6a-6d** em microondas usando *rac*-*terc*-butilssulfamida na presença do ácido de Lewis Ti(OEt)_4 , na ausência de solventes (Esquema 31).²⁶



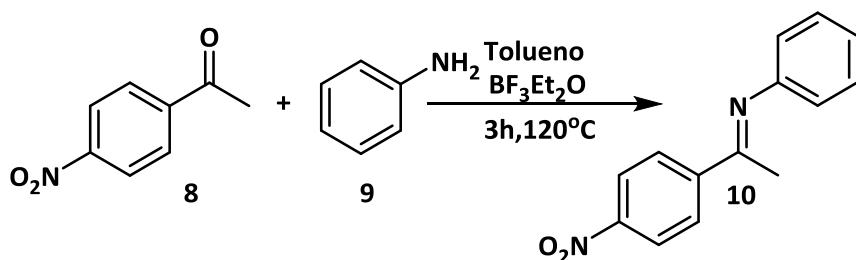
Esquema 29. Síntese dos substratos de (*R/S*)-*terc*-butilsulfinilamina usando as condições de Collados e colaboradores.

Os rendimentos baixos a moderados conseguidos para as cetaminas **7b-7c** são provavelmente o resultado de impedimento esteroquímico causado pelo grupo *terc*-butilo que é um grupo bastante volumoso. Os produtos das cetaminas tinham a configuração esteroquímica *E*, como foi observado pelo RMN ^1H e ^{13}C .

Neste trabalho, sintetizaram-se as cetaminas **7a-7d** (na forma racémica, usando *rac*-*terc*-butilssulfamida) usando o método de Collados *et al.*²⁶ acetofenona **6a**, propiofenona **6b**, 4-bromoacetofenona **6c** e 4-metoxiacetofenona **6d** como substratos, com rendimentos de 99%, 33,4%, 21,8% e 57,5%, respectivamente.

3.2. Síntese de substratos de cetimina

Procedeu-se também à síntese da cetimina (*E*)-1-(4-nitrofenil)-*N*-feniletano-1-imina **10**, utilizando o procedimento do grupo Barrulas *et al.*¹, para posterior utilização nas hidrossililações catalíticas assimétricas nas fases homogénea e heterogénea. Condensou-se a 4-nitroacetofenona **8** com a anilina **9** em tolueno, na presença do catalisador ácido de Lewis $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ o ativador do carbonílo (Esquema 32). O composto **10** foi obtido com o rendimento de 77%.¹



Esquema 30. Síntese de (*E*)-1-(4-nitrofenil)-*N*-feniletano-1-imina **10 usando as condições de Barrulas *et al.*¹**

3.3. Reações de redução catalíticas assimétricas para obtenção das aminas quirais

A reação de redução de iminas a aminas primárias quirais continua a ser uma das transformações mais eficientes e amplamente utilizadas na síntese química moderna.²⁷⁻²⁸ Estas reações permitem a união quimiosseletiva de diversos compostos que contêm cetonas e aminas, que podem fornecer ligações C-N estereogénicas, o principal constituinte encontrado em produtos naturais isolados e agentes medicinais.²⁷⁻²⁸

A redução da ligação C=N é uma das abordagens mais amplamente utilizadas para sintetizar aminas quirais e nos últimos anos foram desenvolvidos alguns métodos catalíticos enantioseletivos bem-sucedidos, baseados em estratégias promovidas por metais ou organocatalisadores.²⁷⁻²⁸

Uma redução conveniente, na ausência de metais, de iminas, com um auxiliar quiral muito económico e removível, permite a síntese de precursores imediatos de

ingredientes farmacêuticos ativos, com alto rendimento e estereocontrolo quase completo.²⁷⁻²⁸

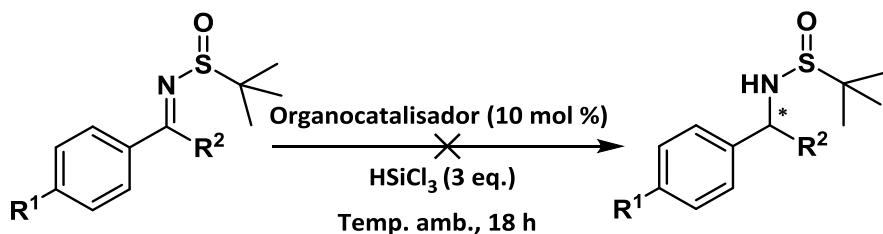
Noutros trabalhos já realizados pelo grupo Burke, já tinham sido feitas reações de redução enantioselectiva de cetiminas²⁷⁻²⁸, esses estudos revelaram que esta classe de compostos são cataliticamente ativos em hidrossililações e altamente enantioseletivos, tendo conseguido as ambicionadas aminas quirais com excessos enantioméricos de 90% e elevados rendimentos reacionais.²⁷⁻²⁸ Assim, foi pensado realizar o mesmo processo para as cetiminas substituídas com o grupo *terc*-butilsulfinilo.

A redução de *N*-sulfiniliminas, já foi relatada primeiro por Cozzi e mais tarde por Ellman²²⁻²⁴. No trabalho realizado por Ellman confirmou-se que reacção de redução das *terc*-butilsulfiniliminas com NaBH₄ tem um elevado controlo diastereofacial, e que fornece qualquer um dos diastereómeros do produto a partir de um único enantiómero de sulfinmina.²⁹

3.3.1. Hidrossililação catalítica assimétrica de *terc*-butilsulfiniliminas e cetiminas

Neste método¹, e tendo em vista a obtenção das aminas quirais, foi utilizado o procedimento de hidrossililação anteriormente estudado pelos grupos de Burke e Benaglia.¹

Este procedimento visa o uso de organocatalisadores do tipo picolinamida-cinchona, utilizados também posteriormente nas catálises homogénea e heterogénea, na presença de HSiCl₃ (Esquema 33).



Esquema 31. Tentativa de hidrossililação de (*R/S*)–*N*-*terc*-butilsulfiniliminas.

Na Tabela 3 apresentam-se todas as reações feitas para este tipo de substratos, tendo sido utilizados diferentes catalisadores e substratos de (*R/S*)–*N*-terc butilsulfiniliminas **6a-6d** (Esquema 31).

Tabela 3. Reações de hidrossililação efetuadas para as diferentes *N*-terc-butilsulfiniliminas **7a-7d, com os catalisadores DMF e **1d**.**

Entrada	Substrato	Solvente	Agente redutor	Organocatalisador
1	7a	CH ₂ Cl ₂	HSiCl ₃	DMF
2	7b	CH ₂ Cl ₂	HSiCl ₃	DMF
3	7a	CH ₂ Cl ₂	HSiCl ₃	1d
4	7d	CH ₂ Cl ₂	HSiCl ₃	1d
5	7c	CH ₂ Cl ₂	HSiCl ₃	1d

Além de ser utilizado o organocatalisador **1d** como catalisador nestas reações também foi utilizada a *N,N*-dimetilformamida (DMF).

A DMF vai funcionar como catalisador nesta reação, uma vez que se irá coordenar com o grupo Si do triclorossilano. O estado de transição proposto para a reação de redução de cetiminas com o uso de DMF como catalisador apresenta-se na Figura 15.

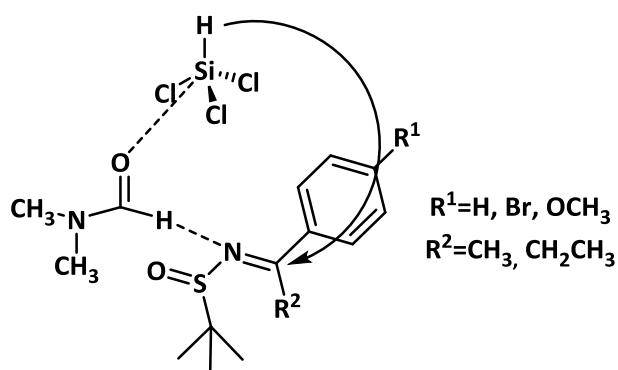


Figura 15. O estado de transição proposto para a redução de cetiminas com DMF como catalisador.



Após várias tentativas, com esta reação não foi possível obter os produtos desejados, tendo estas reações dado um produto de decomposição não identificado depois da devida purificação, existindo uma forte indicação da perda do grupo *terc*-butilsulfinilo.

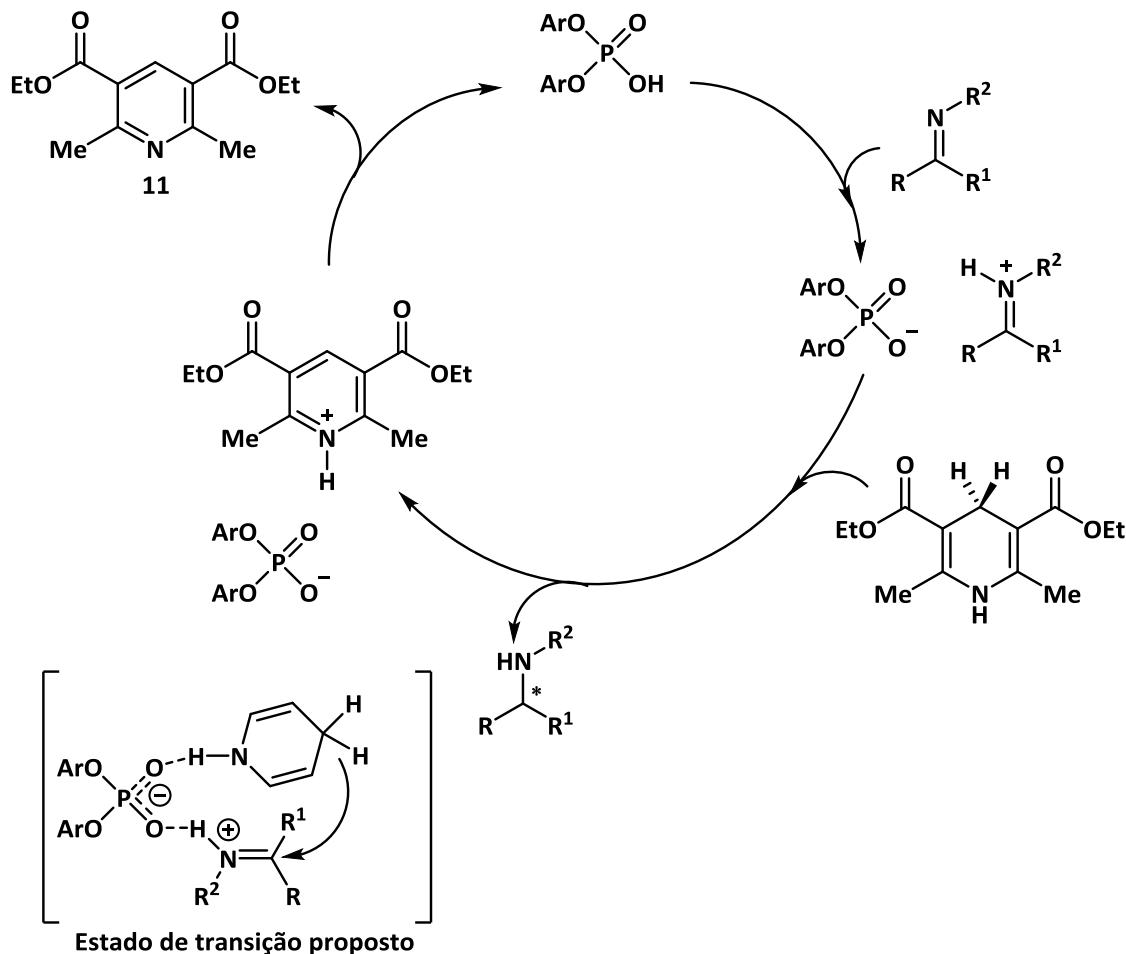
O HSiCl_3 , por ser um produto de resíduos da indústria de silício, é extremamente económico, está disponível em grandes quantidades, e é capaz de reduzir ligações C=N com quimioselectividade surpreendente.² Estes resultados levam a crer que provavelmente a estrutura estável das cetiminas com o grupo *terc*-butilsulfinamina não têm reatividade suficiente para sofrer hidrogenação. Além disso, o grupo volumoso *terc*-butilsulfinilo, provavelmente impede a entrada do triclorossilano, não permitindo, a redução da cetima.¹

3.3.2. Redução de cetiminas por hidrogenação de transferência usando um éster de Hantzsch como fonte de hidreto

A hidrogenação catalítica de alcenos, cetonas e iminas é indiscutivelmente uma das transformações mais importantes na síntese química, sendo conhecidas várias versões assimétricas que requerem o uso de catalisadores metálicos ou uma quantidade estequiométrica de hidretos metálicos.³⁰

Embora tenham sido desenvolvidas hidrogenações assimétricas catalíticas efetivas industrialmente relevantes e hidrogenações de transferência de olefinas e cetonas, as reduções de iminas são altamente úteis para a síntese de aminas enantiomericamente puras, embora menos exploradas do que alcenos e cetonas.³⁰

Aqui, a abordagem é feita com recurso a ésteres de Hantzsch como reagente de redução, para a redução catalítica assimétrica de iminas, utilizando um catalisador de ácido fosfórico quiral (Esquema 34).³⁰



Esquema 32. Ciclo catalítico proposto para a redução cetimininas com um éster de Hantzsch.

Ao utilizar os ésteres de Hantzsch como fonte de hidreto, a hidrogenação de transferência assimétrica de $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ e $\text{C}=\text{O}$ é realizada na presença de um organocatalisador ou um complexo metal-ligando, proporcionando versáteis blocos de construção quirais, com rendimentos elevados e com excelentes enantioseletividades sob condições suaves.³¹

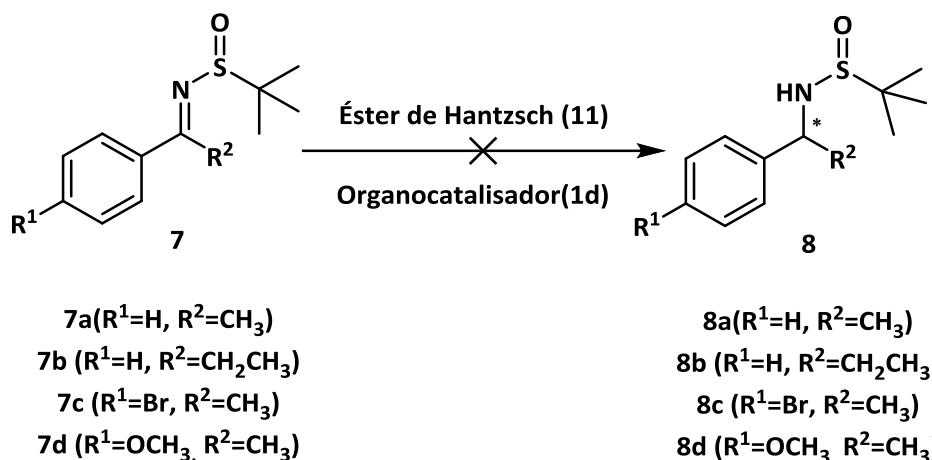
No mecanismo proposto para esta reação, o primeiro passo envolve a ativação da cetamina por protonação através do ácido Brønsted gerando um ião imínio (Esquema 34). O intermediário imínio resultante é quiral e a sua reação com o éster de Hantzsch (**11**) pode fornecer a amina enantiomericamente pura, e a forma oxidada do éster de Hantzsch, sendo o catalisador regenerado. Para entender melhor o



mecanismo da reação e elucidar a origem da enantioselectividade observada, podemos dizer que em todos os estudos em que a reação de cetiminas é catalisada pelo ácido fosfórico quiral, este atua como catalisador bifuncional, em que o protão do ácido e o fósforo da ligação dupla formam uma ligação de hidrogénio com a imina e o éster de Hantzsch, respectivamente (estado de transição proposto, Esquema 34). A estrutura cíclica definida do estado de transição explica o alto nível de enantioselectividade da reação.³²⁻³⁴ No estado de transição, a cetimina é ativada pelo ácido de Brønsted, favorecendo assim a aproximação do nucleófilo da face menos obstruída, uma vez que a face é efetivamente protegida pelo grupo arilo do catalisador.³⁰⁻³⁴

Em resumo, a redução de cetiminas catalisada por ácido de Brønsted, enantioselectiva, em condições de reação suave, geralmente, garante uma boa quimiosseletividade da hidrogenação, sem transferência de metal, tornando esta transformação uma abordagem atrativa para a obtenção de aminas oticamente ativas puras ou enantiomericamente enriquecidas.³⁰⁻³⁴

Nas reduções efetuadas neste trabalho, usando uma gama de substratos de *N*-terc-butilsulfiniliminas, o éster de Hantzsch **11** e o organocatalisador **1d** (Esquema 35), acabou por não se conseguir obter o produto esperado, tendo sido isolados apenas os substratos **7a-7d**.



Esquema 33. Tentativa de redução das (*R/S*)-*terc*-(butilsulfinil)iminas por hidrogenação de transferência usando o éster de Hantzsch 11 como fonte de hidrogénio.

Além do organocatalisador **1d** foram utilizados outros organocatalisares, como por exemplo, a *N,N'*-difeniltioureia **12**, (*R*)-(+) -1,1'-Bi(2-naftol) **13** e (*R*)-(-) -1,1'-Binaftil-2,2'-diil hidrogenofosfato **14** (Figura 16). Todavia, as reações voltaram a não funcionar.

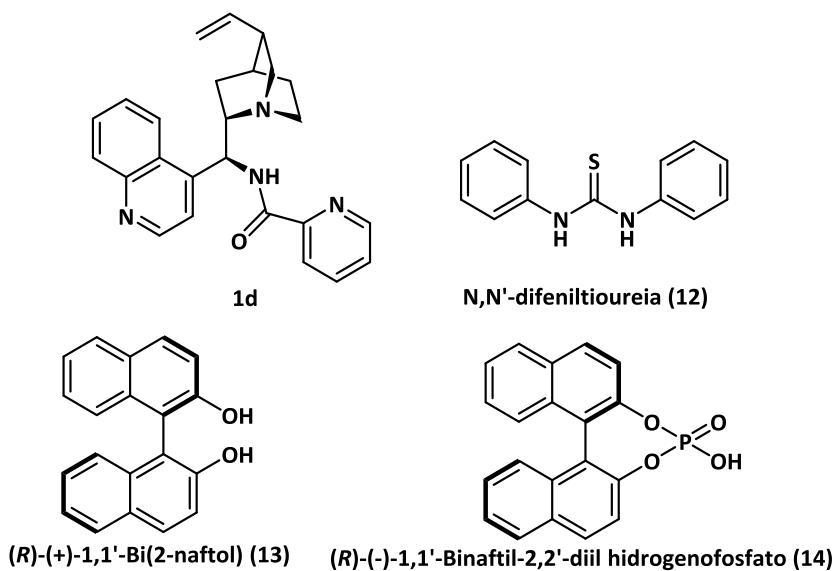


Figura 16. Alguns dos catalisadores utilizados na reação de redução por transferência de hidreto.

Os estados de transição propostos para estes catalisadores e reagentes (cetiminas e éster de Hantzsch) encontram-se representados na Figura 17. Nesta

figura, não se encontra representado o catalisador **14**, uma vez que ele é um ácido fosfórico como o presente no Esquema 34.

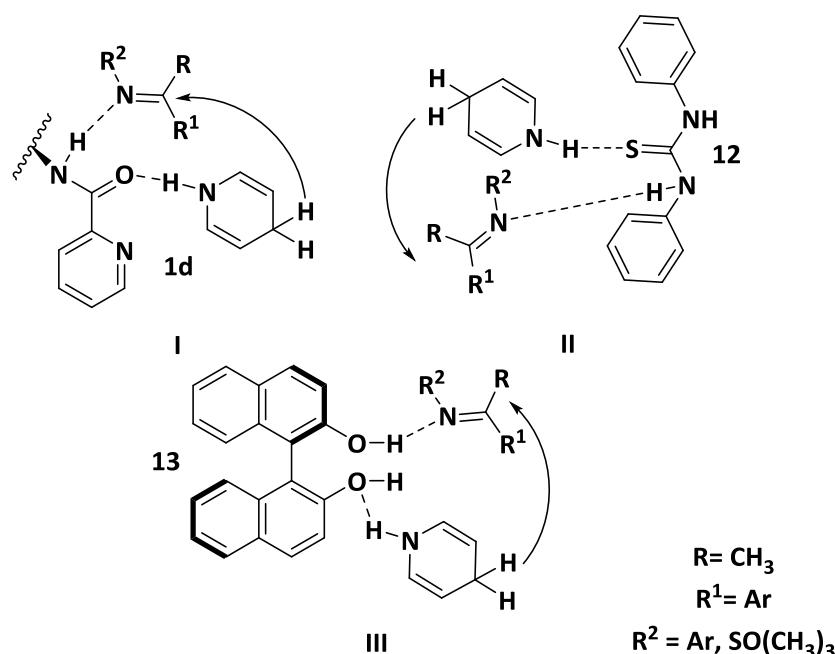


Figura 17. Estados de transição propostos para a reação de redução de cetiminas utilizando o éster de Hantzsch (para simplificar, a estrutura do éster de Hantzsch não é representada).

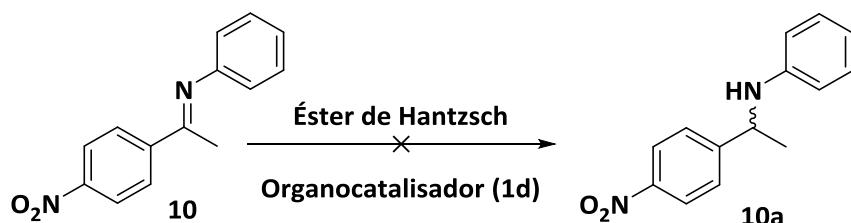
Na Tabela 4, está o resumo das reações feitas para este método, podendo observar-se as diferentes condições reacionais estudadas.

Tabela 4. Tentativas de redução de cetiminas por hidrogenação de transferência usando o éster de Hantzsch **11**.

Entrada	Substrato	Solvente	Condições reacionais
1	7a	THF	Tioureia <i>N,N'</i> -difeniltioureia (12) (cat.) e éster de Hantzsch (11).
2	7a	THF	(<i>R</i>)-(+)-1,1'-Bi(2-naftol) (13) (cat.) e éster de Hantzsch (11)
3	7d	THF	(<i>R</i>)-(+)-1,1'-Bi(2-naftol) (13) (cat.) éster de Hantzsch (11)
4	7a	THF	(<i>R</i>)-(-)-1,1'-Binaftil-2,2'-diil hidrogenofosfato (14) (cat.) e o éster de Hantzsch (11)
5	7a	THF	1d e o éster de Hantzsch (11)

Em nenhuma das reações de redução de cetiminas por hidrogenação de transferência usando o éster de Hantzsch como fonte de hidrogénio, foi possível obter a amina quiral desejada, mesmo alterando várias variáveis como o tipo de substrato e catalisador. Possivelmente, e uma vez que este tipo de reações nunca tinha sido efetuado para *terc*-butilsulfiniliminas usando o éster de Hantzsch como fonte de hidreto, esta redução não foi possível nestas condições. O que provavelmente está relacionado com a estabilidade das *terc*-butilsulfiniliminas (razões já descritas acima) e devido ao impedimento do grupo *terc*-butilo nos substratos de *terc*-butilsulfinilimina.

Por fim, tentou-se também para a cetamina **10** (Esquema 36), usando o éster de Hantzsch **11** e o organocatalisador **1d**, proceder à redução desta cetamina, mas não se conseguiu reduzi-la como aconteceu para a reação de hidrossililação (reação descrita no ponto 4). Todavia, para este substrato, pode não se ter conseguido a redução devido à escolha do catalisador utilizado.

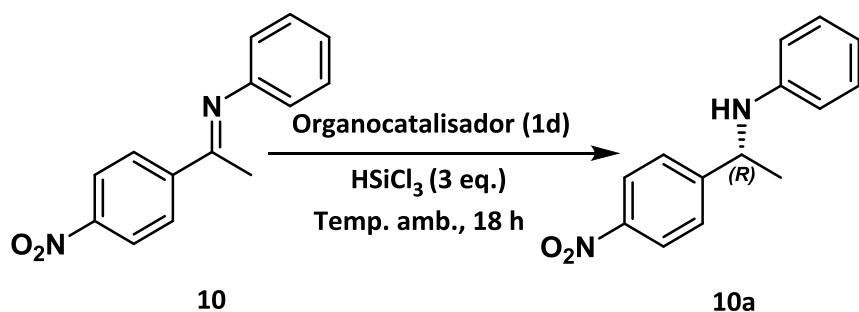


Esquema 34. Tentativa de redução da cetamina **10** pela hidrogenação de transferência usando o éster de Hantzsch **11**.

4. Hidrossililação catalítica assimétrica da cetimina 10 usando um organocatalisador cinchona-picolinamida immobilizado

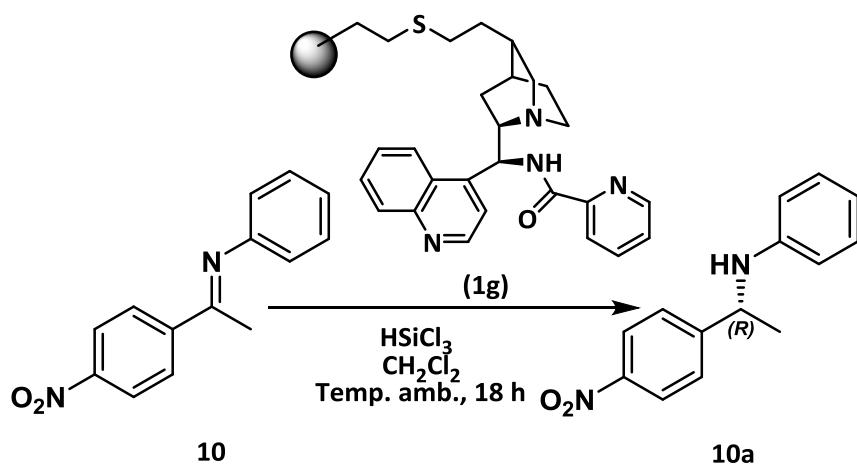
4.1. Imobilização do organocatalisador cinchona-picolinamida 1d numa resina de tentagel

Depois das reações mal sucedidas anteriormente fez-se a hidrossililação da cetimina **10** na fase homogénea (Esquema 37), conseguindo obter a amina quiral pretendida com um rendimento de 75% e um excesso enantiomérico de 77%.



Esquema 35. Reação de hidrossililação da cetimina **10** com o catalisador **1d** na fase homogénea.

A catálise homogénea refere-se a reações catalíticas em que o catalisador está na mesma fase que os reagentes.³⁵ Este tipo de catálise aplica-se a reações na fase gasosa e até mesmo em sólidos. Neste trabalho fez-se também reações na fase heterogénea (Esquema 38), que passam a citar-se de seguida.



Esquema 36. Reação de hidrossililação com o catalisador immobilizado **1g**.

Aqui, o objetivo foi a imobilização do conhecido organocatalizador de cinchonidina-9-picolinamida **1d** num suporte polimérico, na resina tentagel-SH que a sua estrutura é composta por uma matriz de poliestireno, um espaçador de polietilenoglicol (PEG) e um grupo funcional (neste caso um tiol) (Figura 18), e a avaliação da sua eficiência na reação de hidrossililação heterogénea (Esquema 38).³⁵

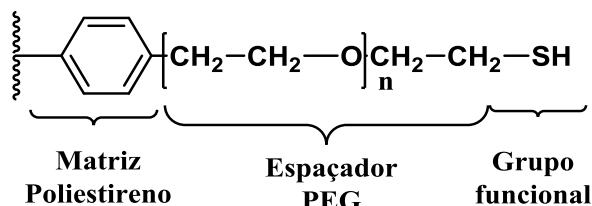
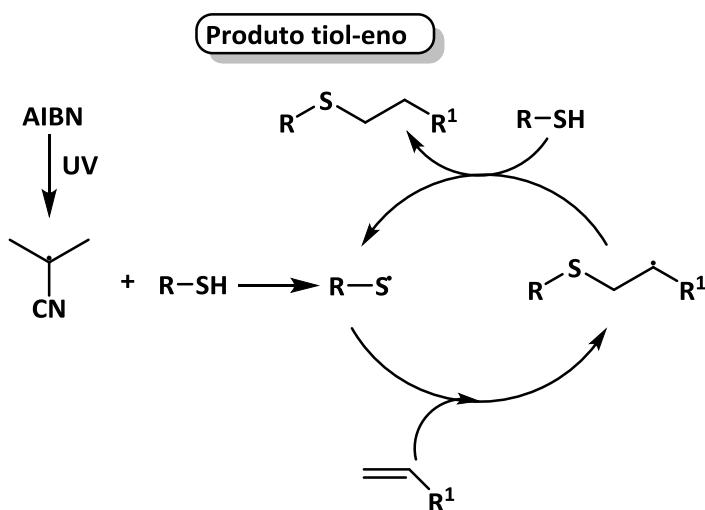


Figura 18. Estrutura da resina tentagel-SH.

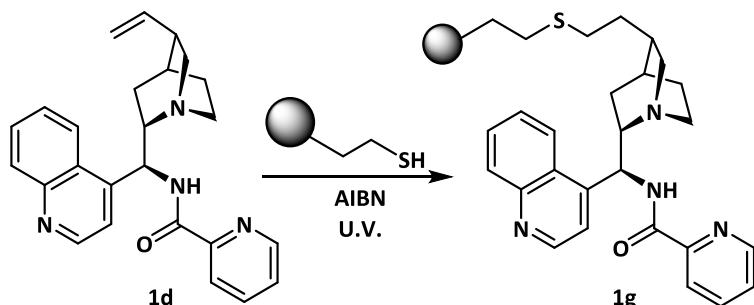
A imobilização foi realizada com base no procedimento de Garrell³⁶, através de uma reação tiol-eno (Esquema 39), em que se fez reagir o organocatalisador **1d** com a resina tentagel-SH, na presença de uma quantidade catalítica de AIBN e com exposição a uma radiação ultravioleta durante 24 horas, com os quais se conseguiram obter o catalisador imobilizado **1g** (Esquema 40).



Esquema 37. Mecanismo geral da reação tiol-eno.

A carga do catalisador imobilizado foi de 0,178 mmol de ligando **1d**/ g de resina, procedendo-se depois à reação de hidrossililação na fase heterogénea do substrato **10** (Esquema 38). A reação decorreu durante 18 horas à temperatura ambiente, e após

esse tempo, filtrou-se num funil de Büchner e lavou-se o sólido (catalisador imobilizado) com diclorometano para se poder reutilizar no próximo ciclo. Os ciclos nos quais foi reutilizado o catalisador apresentam-se na Tabela 5.



Esquema 38. A Reação tiol-eno usada para a imobilização do catalisador **1d.**

Nesta hidrossililação com o catalisador imobilizado foi possível reutilizar o catalisador durante 4 ciclos consecutivos, embora tenha existido um decréscimo tanto do rendimento como do excesso enantiomérico (Tabela 5).

Tabela 5. Ciclos da catálise heterogénea com o catalisador imobilizado **1g.**

Ciclo	η (%)	ee (%)
1	80	69
2	21	12
3	22	19
4	46	1

Pela Tabela 5 pode ver-se que o catalisador foi reutilizado em quatro ciclos, sendo que nos primeiros dois houve um decréscimo tanto do rendimento como no excesso enantiomérico, o que pode dever-se a ter existido lixiviação do catalisador heterogéneo utilizado.

No último ciclo verificou-se um aumento no rendimento da reação, o que leva a crer, que provavelmente houve decomposição do catalisador imobilizado e consequente formação de outra espécie catalítica (não quiral) mas mais reativa do que a catalisador imobilizado.

Na Figura 19 pode observar-se as duas fases da reação de hidrossililação, com o catalisador imobilizado (fase heterogénea) e não-imobilizado (fase homogénea), podendo dizer-se que o catalisador utilizado tanto numa fase como noutra não tem valores muito discrepantes de rendimento e excesso enantiomérico, sendo muito eficiente nesta reação.

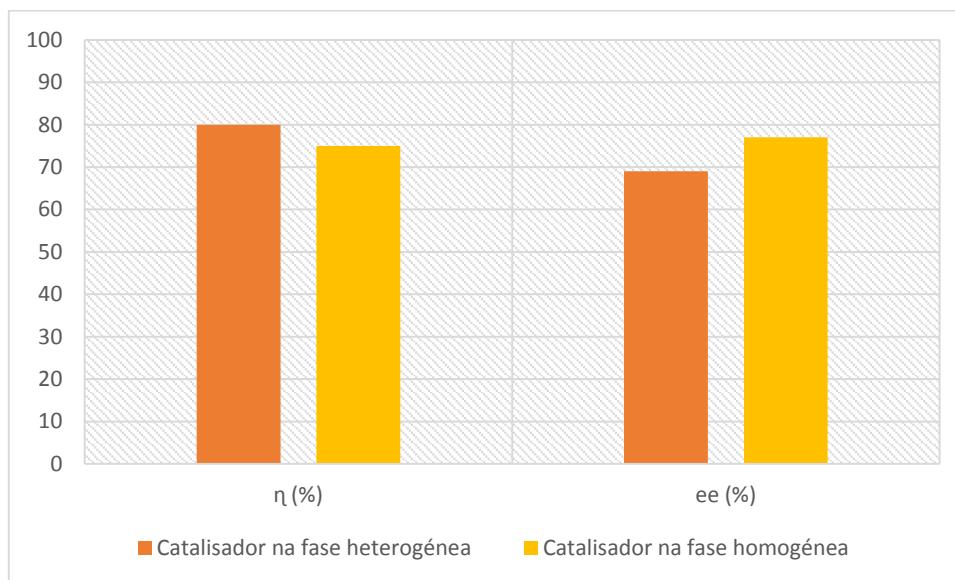


Figura 19. Valores de rendimento e excesso enantiomérico da hidrossililação da cetimina 10 nas fases homogénea e heterogénea.

Estes resultados foram comparados com outros já obtidos pelo grupo, e aqui apresentados na Tabela 6, para outros tipos de organocatalisadores de cinchodidina-9-picolinamida imobilizados em suportes inorgânicos de SiO_2 , MCM-41 e nanopartículas de óxido de ferro (MNP), e suportes orgânicos de resina de poliestireno. No artigo^{1,35} já publicado referente a este tipo de reações, onde foram imobilizados os catalisadores de cinchona-picolinamida em dois tipos de suporte, sílica e poliestireno, revelou que o poliestireno deu melhores resultados do que a sílica em termos de estereoseletividade com resultados tipicamente superiores a 85% e até 91%.³⁵

Tabela 6.Rendimentos e excessos enantioméricos obtidos com os catalisadores cinchona-picolinamida imobilizados em suportes orgânicos e inorgânicos.^{1,35}

Organocatalisador imobilizado
 CH_2Cl_2
 T. amb., 18h

$\boxed{\begin{array}{l} \text{R= CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{R}^1= \text{Ph, PMP} \\ \text{X= H, NO}_2 \end{array}}$

Tipo de Suporte	Catalisador imobilizado (mol%)	Substrato	η (%)	ee(%)
Nano SiO_2	1f (10) ¹	$\text{R=CH}_2\text{CH}_3, \text{R}^1=\text{Ph},$ X=H	47	34 (<i>R</i>)
MCM-41	1f (10) ¹		71	37 (<i>R</i>)
Nanopartículas Magnéticas	1f (10) ¹		97	64 (<i>R</i>)
Resina de Poliestireno	1d (20) ³⁵	$\text{R=CH}_3, \text{R}^1=\text{PMP},$ X=H	95	63 (<i>S</i>)
Suporte de Sílica	1d (20) ³⁵	$\text{R=CH}_3, \text{R}^1=\text{PMP},$ X=H	95	62 (<i>S</i>)
Resina tentagel	1d (10)	$\text{R=CH}_3, \text{R}^1=\text{Ph},$ X=NO_2 (10)	80	69 (<i>R</i>)

*PMP = *p*-Metoxifenil

Comparando os resultados aqui apresentados com outros já obtidos pelo grupo para a hidrossilação de cetiminas na fase heterogénea com diferentes suportes sólidos^{1,35} pode concluir-se que o orgacatalisador imobilizado com resina tentagel nos confere um maior excesso enantiomérico em relação aos outros tipos de suportes sólidos¹, e mostra um rendimento superior ao do catalisador imobilizado na SiO_2 e MCM-41. Porém, tem que se ter em conta que existiram mudanças aos estudos previamente feitos pelo grupo^{1,35}, uma vez que utilizando um substrato de cetimina diferente, o catalisador imobilizado foi o **1f**. Assim, o catalisador de cinchona-picolinamida *N*-metilado imobilizado vai garantir a este tipo de reação um maior rendimento, sobretudo aquando da imobilização em nanopartículas magnéticas (MNP) (Tabela 6).^{1,35}



Em conclusão, investigou-se a imobilização de um catalisador quiral cinchona-picolinamida para a redução enantioselectiva, mediada por triclorossilano de cetiminas. Os resultados apresentados para o catalisador imobilizado **1g** na reação de hidrossililação de uma cetamina, foram promissores, e iguais ou superiores aos de outros catalisadores imobilizados.

5. Referências bibliográficas

1. Barrulas, P., Genoni, A., Benaglia, M. and Burke, A. (2014). Cinchona-Derived Picolinamides: Effective Organocatalysts for Stereoselective Imine Hydrosilylation. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014, 7339-7342.
2. Röper, S., Franz, M., Wartchow, R. and Hoffmann, H. (2003). Preparation of Enantiopure 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanes Functionalized at Carbon C3, from Cinchonine and Cinchonidine. Stereoselective Solvolysis and an Easily Enolizable Ketone. *The Journal of Organic Chemistry*, 68, 4944-4946.
3. Prashad, M., Prasad, K., Repic, O., Blacklock, T. and Prikoszovich, W. (1999). Process Development of (2-Nitrophenylcarbamoyl)-(S)-prolyl-(S)-3- (2-naphthyl)alanyl-N-benzyl-N-methylamide (SDZ NKT343). *Organic Process Research & Development*, 3, 409-415.
4. Genoni, A., Benaglia, M., Mattiolo, E., Rossi, S., Raimondi, L., Barrulas, P. and Burke, A. (2015). Synthesis of an advanced precursor of Rivastigmine: Cinchona -derived quaternary ammonium salts as organocatalysts for stereoselective imine reductions. *Tetrahedron Letters*, 56, 5752-5756.
5. Somphon, W. and Haller, K. (2013). Crystal growth and physical characterization of picolinic acid cocrystallized with dicarboxylic acids. *Journal of Crystal Growth*, 362, 252-258.
6. Figueiredo, R., Suppo, J. and Campagne, J. (2016). Nonclassical Routes for Amide Bond Formation. *Chemical Reviews*, 116, 12029-12122.
7. Valeur, E. and Bradley, M. (2009). Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chem. Soc. Rev.*, 38, 606-631.
8. Montalbetti, C. and Falque, V. (2005). Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*, 61, 10827-10852.
9. Fatemi, S., Gernigon, N. and Hall, D. (2015). A multigram-scale lower E-factor procedure for MIBA-catalyzed direct amidation and its application to the coupling of alpha and beta aminoacids. *Green Chemistry*, 17, 4016-4028.
10. Valdez, C., Leif, R. and Alcaraz, A. (2016). Effective methylation of phosphonic acids related to chemical warfare agents mediated by trimethyloxonium

- tetrafluoroborate for their qualitative detection and identification by gas chromatography-mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 933, 134-143.
11. Liu, Y., Zhao, P., Zhang, B. and Xi, C. (2016). MeOTf-catalyzed annulation of aldehydes and arylalkynes leading to 2,3-disubstituted indanones. *Organic Chemistry Frontiers*, 3, 1116-1119.
 12. Gernigon, N., Al-Zoubi, R. and Hall, D. (2012). Direct Amidation of Carboxylic Acids Catalyzed by ortho-Iodo Arylboronic Acids: Catalyst Optimization, Scope, and Preliminary Mechanistic Study Supporting a Peculiar Halogen Acceleration Effect. *The Journal of Organic Chemistry*, 77, 8386-8400.
 13. Marson, C. (1992). Reactions of carbonyl compounds with (monohalo) methyleniminium salts (vilsmeier reagents). *Tetrahedron*, 48, 3659-3726.
 14. Louise-Leriche, L., Păunescu, E., Saint-André, G., Baati, R., Romieu, A., Wagner, A. and Renard, P. (2010). A HTS Assay for the Detection of Organophosphorus Nerve Agent Scavengers. *Chemistry - A European Journal*, 16, 3510-3523.
 15. Al-Zoubi, R., Marion, O. and Hall, D. (2008). Direct and Waste-Free Amidations and Cycloadditions by Organocatalytic Activation of Carboxylic Acids at Room Temperature. *Angewandte Chemie International Edition*, 47, 2876-2879.
 16. Sandfort, F., O'Neill, M., Cornella, J., Wimmer, L. and Baran, P. (2017). Alkyl-(Hetero)Aryl Bond Formation via Decarboxylative Cross-Coupling: A Systematic Analysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 56, 3319-3323.
 17. König, W. and Geiger, R. (1970). Eine neue Methode zur Synthese von Peptiden: Aktivierung der Carboxylgruppe mit Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 1-Hydroxy-benzotriazolen. *Chemische Berichte*, 103, 788-798.
 18. Ohshima, T., Hayashi, Y., Agura, K., Fujii, Y., Yoshiyama, A. and Mashima, K. (2012). Sodium methoxide: a simple but highly efficient catalyst for the direct amidation of esters. *Chemical Communications*, 48, 5434.
 19. Kumar, T., Sattar, M., Prasad, S., Haribabu, K. and Reddy, C. (2017). Enantioselective Michael addition of aldehydes to nitroolefins catalyzed by pyrrolidine-HOBt. *Tetrahedron: Asymmetry*, 28, 401-409.
 20. Yao, H., Tang, Y. and Yamamoto, K. (2012). Metal-free oxidative amide formation with N-hydroxysuccinimide and hypervalent iodine reagents. *Tetrahedron Letters*, 53, 5094-5098.

21. Bowler, J., Wong, F., Gronert, S., Keeffe, J. and Wu, W. (2014). Reactivity in the nucleophilic aromatic substitution reactions of pyridinium ions. *Org. Biomol. Chem.*, 12, 6175-6180.
22. Ellman, J. (2003). Applications of tert-butanesulfinamide in the asymmetric synthesis of amines. *Pure and Applied Chemistry*, 75.
23. Robak, M., Herbage, M. and Ellman, J. (2010). Synthesis and Applications of *tert*-Butanesulfinamide. *Chemical Reviews*, 110, 3600-3740.
24. Liu, G., Cogan, D. and Ellman, J. (1997). Catalytic Asymmetric Synthesis of *tert*-Butanesulfinamide. Application to the Asymmetric Synthesis of Amines. *Journal of the American Chemical Society*, 119, 9913-9914.
25. Davis, F., Reddy, R., Szewczyk, J., Reddy, G., Portonovo, P., Zhang, H., Fanelli, D., Zhou, P. and Carroll, P. (1997). Asymmetric Synthesis and Properties of Sulfinimines (ThioximeS-Oxides). *The Journal of Organic Chemistry*, 62, 2555-2563.
26. Collados, J., Toledano, E., Guijarro, D. and Yus, M. (2012). Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Enantiomerically Pure N-(*tert*-Butylsulfinyl)imines. *The Journal of Organic Chemistry*, 77, 5744-5750
27. Storer, R., Carrera, D., Ni, Y. and MacMillan, D. (2006). Enantioselective Organocatalytic Reductive Amination. *Journal of the American Chemical Society*, 128, 84-86.
28. Brenna, D., Benaglia, M., Porta, R., Fernandes, S. and Burke, A. (2016). Stereoselective Metal-Free Reduction of Chiral Imines in Batch and Flow Mode: A Convenient Strategy for the Synthesis of Chiral Active Pharmaceutical Ingredients. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017, 39-44.
29. Colyer, J., Andersen, N., Tedrow, J., Soukup, T. and Faul, M. (2006). Reversal of Diastereofacial Selectivity in Hydride Reductions of *N*-*tert*-Butanesulfinyl Imines. *The Journal of Organic Chemistry*, 71, 6859-6862.
30. Hoffmann, S., Seayad, A. and List, B. (2005). A Powerful Brønsted Acid Catalyst for the Organocatalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imines. *Angewandte Chemie*, 117, 7590-7593.
31. You, S. (2007). Recent Developments in Asymmetric Transfer Hydrogenation with Hantzsch Esters: A Biomimetic Approach. *Chemistry – An Asian Journal*, 2, 820-827.

32. Ouellet, S., Walji, A. and Macmillan, D. (**2007**). Enantioselective Organocatalytic Transfer Hydrogenation Reactions using Hantzsch Esters. *Accounts of Chemical Research*, 40, 1327-1339.
33. Rueping, M., Sugiono, E., Azap, C., Theissmann, T. and Bolte, M. (**2005**). Enantioselective Brønsted Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation: Organocatalytic Reduction of Imines. *Organic Letters*, 7, 3781-3783.
34. Zheng, C. and You, S. (**2012**). Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors. *Chemical Society Reviews*, 41, 2498-2509.
35. Fernandes, S., Porta, R., Barrulas, P., Puglisi, A., Burke, A. and Benaglia, M. (**2016**). Stereoselective Reduction of Imines with Trichlorosilane Using Solid-Supported Chiral Picolinamides. *Molecules*, 21, 1182-1200.
36. Tucker-Schwartz, A., Farrell, R. and Garrell, R. (**2011**). Thiol–ene Click Reaction as a General Route to Functional Trialkoxysilanes for Surface Coating Applications. *Journal of the American Chemical Society*, 133, 11026-11029.

III. Conclusões finais e Perspetivas futuras

O projeto de mestrado descrito nesta dissertação teve como finalidade a síntese de aminas quirais recorrendo à síntese assimétrica organocatalítica na fase homogénea e heterogénea, com a utilização de organocatalisadores de cinchona.

Primariamente foram sintetizados os catalisadores (*8S, 9S*)-9-picolinamida(9-desoxi)-*epi*-cinchonidina **1d** e o (*8R, 9R*)-9-picolinamida(9-desoxi)-*epi*-quinidina **2d**, a partir dos substratos de cinchonidina e quinidina comerciais, com rendimentos de 79% e 57%, respetivamente. Por se saber que os compostos que possuem na sua estrutura uma picolinamida *N*-metilada, registaram melhores rendimentos e melhores excessos enantioméricos, também se tentou a metilação do catalisador **1d**, através da condensação direta do ácido picolínico metilado **3a** e a amina da cinchonidina. Mas não se conseguiu obter o catalisador metilado **1e**. Assim, foram investigadas vários métodos, visando como objetivo a sua síntese.

Na investigação que se seguiu, para a síntese de **1e**, foram utilizados métodos clássicos como o método dos cloretos de acilo, acilimidazole usando 1,1-carbonildiimidazole, carbonildiimida, anidridos mistos e ésteres de alquilo e ativos. Investigou-se também, um método não-clássico que consistiu na utilização de um derivado organoborónico como catalisador para promover a amidação direta entre o ácido picolínico metilado e a amina-cinchonidina **1c**. Nenhum destes métodos alcançou o resultado que se pretendia, tendo-se apenas conseguido alguns dos intermediários reativos formados por estes métodos. Concluiu-se por fim, com base na informação da literatura, que muito provavelmente tudo se deve ao ácido picolínico, à sua fraca reatividade, elevada estabilidade e baixa solubilidade em solventes orgânicos.

Nas reações de hidrossililação que se seguiram, foram sintetizados substratos de *terc*-butilsufinilimina, que iriam ser aplicados pela primeira vez na hidrossililação com triclorossilano e catalisadores de cinchona-picolinamida, e na redução por hidrogenação de transferência com o uso do éster de Hantzsch como fonte de hidreto. Aqui, conseguiu-se sintetizar as cetiminas **7a**, **7b**, **7c** e **7d**, a partir da acetofenona, propiofenona, 4-bromoacetofenona e 4-metoxiacetofenona como substratos, com rendimentos de 99%, 33,4%, 21,8% e 57,5%, respetivamente. À parte, foi também



sintetizada a cetimina **10** pela condensação da 4-nitroacetofenona com a anilina em tolueno, na presença do catalisador ácido de Lewis $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ com um rendimento de 77%, que foi empregue nas reações de hidrossililação na fase homogénea e heterogénea.

Após se terem aplicado as *terc*-butilsufiniliminas nas reações de hidrossililação, estas não alcançaram o que se desejava, as aminas quirais, levando a crer que provavelmente a estrutura estável das cetiminas com o grupo *terc*-butilsulfamina não têm reatividade suficiente para sofrer hidrogenação e que o grupo volumoso *terc*-butilsulfônico, provavelmente impede a entrada do triclorossilano, não permitindo a redução da cetimina. O que não se verificou para a cetimina **10**, que se conseguiu reduzir com um rendimento de 75% e um excesso enantiomérico de 77%, tendo obtido **10a**.

Finalmente, na reação de hidrossililação na fase heterogénea, em que foi aplicada a cetimina **10**, o catalisador **1d** foi imobilizado num suporte polimérico, resina tentagel-SH, e reutilizado neste tipo de reação durante quatro ciclos consecutivos. No primeiro ciclo foi conseguido um rendimento de 80% e um excesso enantiomérico de 69%, tendo decaído logo após o segundo ciclo, o que pode dever-se a ter existido lixiviação do catalisador heterogéneo utilizado.

O objetivo deste trabalho, que consistia na síntese de aminas quirais, não foi alcançado na totalidade. Uma possibilidade para melhorar estes resultados passaria pela investigação de outros organocatalisadores, tais como cinchonas-picolinamidas *N*-metiladas, nas reações catalíticas assimétricas de hidrogenação. Neste projeto também se tinha a intenção de avaliar a actividade biológica das aminas quirais alvo.

IV. Parte Experimental

1. Considerações gerais

Em todas as sínteses realizadas neste projeto de mestrado utilizaram-se reagentes adquiridos a partir da Sigma-Aldrich, Fluka, Acros ou Alfa Aesar tendo sido utilizados sem purificação prévia. Os solventes utilizados tais como THF, DMF, DCM, entre outros, foram previamente secos sob atmosfera inerte, de acordo com procedimentos descritos na literatura.¹

As reações foram monitorizadas por CCF empregando placas de alumínio revestidas com Kieselgel 60 F254 (Merck), com 0,2 mm de espessura. As placas de CCF foram eluídas com os solventes apropriados e reveladas numa câmara com radiação ultravioleta (254 e 366 nm), e/ou reveladas com uma solução de ácido fosfomolíbdico em etanol, seguidas de aquecimento com pistola de ar quente. Para a purificação dos compostos utilizou-se a cromatografia em coluna utilizando-se sílica-gel (SDS, 70 – 200 µm) e sílica-flash conforme o exigido pelo procedimento, com o sistema de solventes adequado para cada caso.

Na síntese dos substratos foi utilizado um reator microondas Biotage Initiator.

O aparelho de RMN utilizado para as análises das estruturas por ¹H e ¹³C RMN foi um Bruker Advance III (¹H: 400 MHz; ¹³C: 100 MHz), utilizando como solventes CDCl₃ e DMSO-d₆. Todos os desvios químicos (δ) referentes aos ensaios de RMN são expressos em ppm e as constantes de acoplamento, quando determinadas, expressas em Hz.

Na análise dos organocatalisadores foi também utilizada espetroscopia de infravermelhos (IV), num espetrómetro Perkin-Elmer Paragon 1000, utilizando-se pastilhas de NaCl. Os valores das absorções foram registados em número de ondas, utilizando como unidade o cm⁻¹.

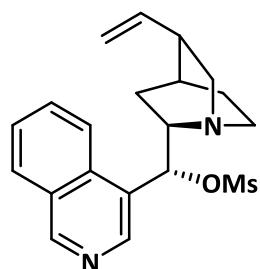
Os pontos de fusão dos organocatalisadores foram determinados num aparelho capilar Barnstead/Electrothermal 9100.

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

Na determinação do excesso enantiomérico nas reações de hidrossililação foi utilizado um aparelho de HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência) Hitachi Primaide, com um detetor UV da série 1410, numa coluna Daicel Chirapak OD-H, iluída numa mistura de hexano/isopropanol numa relação de 80:20, com um fluxo de 1 mL/min., no comprimento de onda de 254 nm com tempos de rentenção de 4,9 minutos (*R*) e 5,4 minutos (*S*).

2. Síntese de organocatalisadores - Derivados de Cinchonidina e Quinidina

2.1. Síntese do (8*S*,9*R*)-9-O-mesilcinchonidina (1a)



De acordo com o método realizado por Hoffmann², dissolveram-se sob agitação 5,0 g de cinchonidina comercial (17 mmol) em 175 mL de THF anidro, solução à qual foram adicionados 7,5 mL de trietilamina (54,4 mmol) para desprotonação do álcool secundário do substrato, tendo sido a mistura arrefecida num banho de gelo até aos 0°C. De seguida foi adicionado 2,5 mL cloreto de metanossulfônico (34 mmol) gota-a-gota. Terminada a adição destes reagentes, deixou-se a mistura reagir durante duas horas à temperatura ambiente. Parou-se a reação com 50 mL de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3 x 70 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se o produto bruto por evaporação do solvente. O produto foi então purificado numa coluna de sílica gel, eluída com AcOEt, que nos forneceu o produto sob a forma de um sólido branco acompanhado de um aroma adocicado (5,494 g, $\eta = 86\%$).²

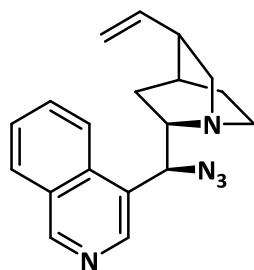
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,95 (s, 1H, Ar H, H_{2'}), 8,16 (d, 2H, J=8 Hz, Ar H H_{5'},H_{8'}), 7,75 (t, 1H, J=7,6 Hz, Ar H, H_{7'}), 7,63 (t, 1H, J=7,4 Hz), Ar H, H_{6'}), 5,87-5,78 (m, 1H, H₁₀), 5,00 (d, 2H, J=13,6 Hz, H₁₁, H₆), 3,73 (s, 1H, H₈), 3,42 (bs, 1H), 3,10 (d, 1H, J=12,4 Hz, H₂), 2,94 (t, 1H, J=11,8 Hz, H₆), 2,57 (s, 5H, H₃, CH₃, CH), 2,26 (s, 1H,

H7), 2,08 (s, 1H, H4), 1,86 (d, 2H, J=26,4 Hz, CH₂), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,55 (s, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151,0 (C2'), 149,8 (C10'), 144,60 (C10), 139,00 (C4'), 132,6 (C8'), 130,9 (C7'), 126,8 (C9'), 125,0 (C6', C5'), 123,0 (C3'), 114,3 (C11), 60,2 (C9), 54,3 (C8, C2), 37,2 (C6, C3, C-mesilo), 25,7 (C7, C4, C5).

A estrutura foi confirmada por comparação com resultados já existentes na literatura para o mesmo composto.³

2.2. Síntese (8S,9S)-9-azido(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1b)



Em 194 mL de DMF e à temperatura ambiente, foram dissolvidos sob agitação magnética 9,7 g de **1a** (26,2 mmol) previamente sintetizado, seguida da adição de 2 equivalentes de NaN₃ (3,40 g, 52,4 mmol) colocando-se a mistura resultante num banho de parafina aquecido entre 80-85°C, deixando-se a reação prosseguir durante 24 horas. Ao longo do tempo a reação foi ganhando uma tonalidade amarela, indicadora da formação do azido. A reação foi monitorizada por CCF e, após o consumo total do substrato, removeu-se o solvente através de destilação. O sólido resultante dissolveu-se em 50 mL de H₂O e extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ anidro e, após filtração e concentração do crude por evaporação do solvente, procedeu-se à sua purificação numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel, eluída com acetato de etilo, obtendo-se o produto desejado sob a forma de um óleo denso de tonalidade amarela (5,928 g, η = 70 %).³

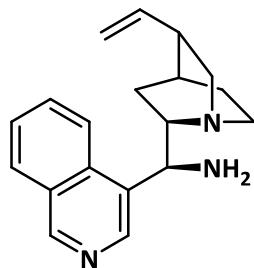
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,77 (d, 1H, J=4,4 Hz, Ar H, H2'), 8,05 (d, 1H, J=8,4 Hz, Ar H, H5'), 7,92 (d, 1H, J=8,4 Hz, Ar H, H8'), 7,61 (t, 1H, J=7,8 Hz), Ar H H7'), 7,56 (d, 1H, J=4 Hz, Ar H, H6'), 7,31 (t, 1H, J=7,6 Hz, Ar H, H3'), 5,72-5,63 (m, 2H, H9,), 4,94-4,87 (m, 2H, H9, H10), 3,51 (bs, 1H, H11), 3,06-3,00 (m, 2H, H6, H8), 2,65-2,57 (m, 2H, H2, H6), 2,25 (bs, 1H, H2), 1,78 (bs, 3H, H3, H7, H5), 1,47 (bs, 2H, H5, H4).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151,0 (C2'), 148,6 (C10'), 143,4 (C10), 142,5 (C4'), 130,6 (C8'), 128,9 (C7'), 126,9 (C9'), 125,0 (C6', C5'), 123,8 (C3'), 115,4 (C11), 59,8 (C9), 57,02 (C8, C2), 40,3 (C6, C3, C-mesilo), 27,1 (C7, C4, C5).

IV (NaCl): 3334, 3036, 2941, 2864, 2499, 2099, 1829, 1737, 1376, 1098, 667 cm⁻¹.

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.³

2.3. Síntese do (8S,9S)-9-amino(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1c)



Em 40 mL de THF, foram dissolvidos sob agitação magnética 2,8 g de **1b** (8,8 mmol) e após a dissolução, foram lentamente adicionados 3,56 g de trifenilfosfina (13,5 mmol) à temperatura ambiente. De forma a monitorizar o decurso da reação, foram colocados no balão reacional pequenos pedaços de porcelana porosa que permitiram visualizar facilmente a libertação de N₂ (g). Deixou-se reagir a mistura reacional à temperatura ambiente durante quatro horas e, de seguida foram adicionados 5 mL de H₂O destilada deixando-se hidrolisar o intermediário recentemente formado durante a noite e libertar assim óxido de trifenilfosfina e formar a desejada amina. Concluído o passo de hidrólise, removeu-se o excesso de H₂O por adição de MgSO₄ anidro à fase orgânica obtida, sucedida de filtração e concentração do produto crude por evaporação. Por último, purificou-se o produto

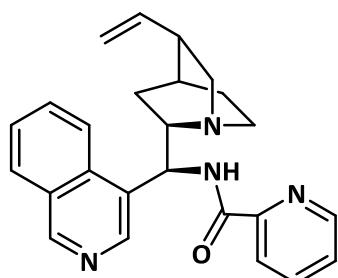
numa coluna de SiO_2 gel, eluída inicialmente com AcOEt para remoção das impurezas e dos produtos secundários, e seguidamente eluiu-se com uma mistura de $\text{AcOEt}/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$ (100:2:3), que permitiu obter a amina sob a forma de um óleo denso de coloração amarela clara (2,06 g, $\eta = 79\%$).⁴

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,87 (d, 1H, $J=4$ Hz, Ar H, H2'), 8,33 (s, 1H, Ar H, H5'), 8,11 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, Ar H, H8'), 7,69 (t, 1H, $J=7,6$ Hz, Ar H, H7'), 7,57 (t, 1H, $J=7,6$ Hz, Ar H, H6'), 7,5 (s, 1H, Ar H, H3'), 5,82-5,73 (m, 1H, H9), 4,99-4,92 (m, 2H, H10, H11), 4,67 (s, 1H, H9), 3,27-3,14 (m, 2H, H6, H8), 3,03 (bs, 1H, H2), 2,84-2,73 (m, 2H, H6, H2), 2,25 (s, 1H, H3), 2,01 (s, 2H, NH_2) 1,58-1,53 (m, 3H, H4, H7, H5), 1,41-1,36 (m, 1H, H5), 0,74-0,69 (m, 1H, H7).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 151,0 (C2'), 149,9 (C10'), 143,4 (C10), 140,0 (C4'), 131,4 (C8'), 128,6 (C7'), 127,2 (C9'), 125,0 (C6', C5'), 122,4 (C3'), 115,2 (C11), 59,9 (C9), 57,05 (C8, C2), 39,1 (C6, C3, C-mesilo), 25,2 (C7, C4, C5).

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.⁴

2.4. Síntese do (8S,9S)-9-picolinamida(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1d) pelo método de condensação direta



Foram dissolvidos, em cerca de 30 mL de tolueno anidro, 1,0 g de amina (**1c**) (3,41 mmol) e de seguida foram adicionados 0,42 g de ácido picolínico comercial (3,41 mmol). De forma a remover a H_2O formada no decurso da reação, utilizou-se um aparelho de Dean-Stark e colocou-se a mistura num banho de parafina a uma temperatura entre 120-130°C. À medida que a mistura foi aquecendo, a suspensão foi adquirindo uma tonalidade amarela límpida. Após 19 horas, a mistura tinha uma

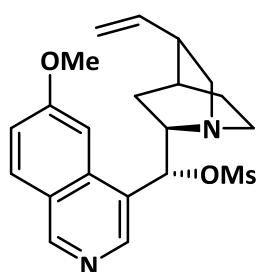
coloração laranja intensa e límpida. Deixou-se então arrefecer, e de seguida removeu-se o solvente no evaporador rotativo de forma a concentrar o material orgânico bruto sob a forma de um sólido de coloração branca. Purificou-se o produto numa coluna cromatográfica de SiO_2 gel, eluída com uma mistura de solventes de AcOEt/MeOH (4:1), que forneceu o produto desejado, na forma de um sólido branco “esponjoso” (1,07 g, $\eta = 79\%$, p.f. 185,6-186,0 °C).⁵

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9,05 (s, 1H, Ar H, H8'), 8,88 (d, 1H, $J=4,4$ Hz, Ar H, H2'), 8,49 (d, 1H, $J=8,8$ Hz, Ar H, piridina), 8,12 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, Ar H, piridina), 8,02 (d, 1H, $J=8$ Hz, Ar H, H5'), 7,76-7,69 (m, 2H, H7', Ar H, CH piridina), 7,62 (t, 1H, $J=7,6$ Hz, Ar H, H6'), 7,51 (d, 1H, $J=4,4$ Hz, Ar H, H3'), 7,38-7,35 (m, 1H, NH), 5,78-5,70 (m, 1H, H11), 5,01-4,94 (m, 2H, H6, H2), 3,36-3,30 (m, 2H, H6, H2), 3,22 (bs, 1H, H8), 2,84-2,75 (m, 2H, H3, H4), 2,30 (s, 1H, H5), 1,67-1,59 (m, 3H, H4, H5, H7), 1,46-1,40 (m, 1H, H7), 0,97-0,92 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 164,3 (C=O), 150,1 (piridina), 149,7 (C2'), 148,7 (C10'), 148,3 (piridina), 146,9 (C4'), 141,3 (piridina), 137,2 (C10), 130,5 (C8'), 129,2 (C7'), 127,4 (C6'), 126,9 (C9') 126,2 (piridina), 123,4 (piridina), 122,3 (C5'), 119,5 (C3'), 114,6 (C11), 60,1 (C9), 56,0 (C8, C2), 41,0 (C6), 39,5 (C3), 27,8 (C7), 27,4 (C4), 26,2 (C5).

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.⁵

2.5. Síntese do (8S,9R)-9-O-mesilquinidina (2a)



De acordo com o método realizado por Hoffmann², foram dissolvidos em 35 mL de THF anidro 1,0 g de quinidina comercial (3,08 mmol), ao qual foram adicionados

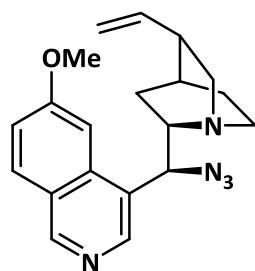
1,37 mL de trietilamina (9,86 mmol). A mistura reacional foi arrefecida a 0°C num banho de gelo e adicionou-se lentamente 0,5 mL de cloreto de metanossulfônico (6,16 mmol) gota-a-gota. Depois da adição completa, a mistura foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. Decorrido o tempo da reação, esta foi parada com 15 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e posteriormente extraída com CH₂Cl₂ (3x10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida num evaporador rotativo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel (eluída com AcOEt), fornecendo o produto como um sólido oleoso amarelado (1,38 g, $\eta = 90\%$).⁴

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,94 (d, 1H, J=4Hz, Ar H, H2'), 8,15 (d, 1H, J=8,4 Hz, Ar H, H8'), 7,75 (t, 1H, J=8 Hz, Ar H, H7'), 7,63 (t, 1H, J=7,6 Hz, Ar H, H6'), 7,49 (s, 1H, Ar H, H3'), 5,86-5,77 (q, 1H, J=8,85 Hz, Ar H, H5'), 4,99 (d, 2H, H9, H10), 4,78 (s, 4H, H10, H11), 3,10 (s, 1H, H6), 2,93 (t, 1H, J=10,4, 11,8, 13,2, H8), 2,58 (s, 3H, H6, H2, CH3), 2,25 (s, 2H, H2, H3), 2,06 (s, 1H, H3), 1,89-1,54 (m, 5H, H7, H5, H4).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156,03 (C6'), 148,7 (C2'), 145,6 (C10'), 143,9 (C4'), 140,3 (C10), 132,2 (C9'), 130,8 (C8'), 124,06 (C3'), 120,4 (C7'), 114,4 (C11), 103,6 (C5'), 59,4 (C9), 56,6 (C8), 56,06 (C-O), 55,8 (C2), 47,8 (C6), 40,1 (C3, C mesilato), 28,1 (C7), 27,3 (C4), 25,8 (C5).

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.⁴

2.6. Síntese do (8S,9S)-9-azido(9-deoxi)-epi-quinidina (2b)



Num balão de fundo redondo, dissolveu-se 1,0 g de mesilato (**5**) (2,23 mmol) em 20 mL de DMF anidro à temperatura ambiente e 2 equivalentes de NaN₃ (0,2899 g, 4,5

mmol). A mistura foi agitada durante 24 h a uma temperatura entre os 80-85°C. A reação foi monitorizada por CCF e, após o consumo completo do substrato, o solvente foi removido por destilação. Adicionou-se H₂O (7,5 mL) à mistura reacional e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3x10 mL), secando-se de seguida com MgSO₄ anidro e filtrando-se. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, eluído com AcOEt. O produto foi obtido na forma de um óleo laranja espesso (0,91 g, $\eta = 86\%$).⁴

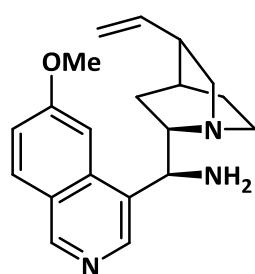
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,78 (d, 1H, J=4 Hz, Ar H, H2'), 8,06 (d, 1H, J=9,2 Hz, Ar H, H5'), 7,42 (d, 2H, J=10 Hz, Ar H, H8', H7'), 7,36 (d, 1H, J=3,6 Hz, Ar H, H6'), 5,865 (m, 1H, H9), 5,09 (t, 3H, J=8,4 Hz, H10, H11), 3,97 (s, 3H, CH₃), 3,26-3,11 (m, 2H, H2, H6,), 3,06-2,94 (m, 3H, H2, H6, H8), 2,32-2,30 (d, 1H, J= 8 Hz, H3), 1,65 (s, 1H, H7), 1,57-1,53 (m, 2H, H5, H4), 1,27-1,25 (m, 1H, H7).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156,0 (C6'), 150,1 (C2'), 146,1 (C10'), 143,6 (C4'), 140,1 (C10), 131,2 (C8'), 124,02 (C3'), 121,6 (C7'), 121,0 (C9'), 113,7 (C11), 107,8 (C5'), 59,0 (C9), 55,9 (C-O) 54,9 (C8), 53,0 (C2), 43,4 (C6), 40,3 (C3), 28,0 (C7), 27,3 (C4), 26,0 (C5).

IV (NaCl): 3343, 3039, 2971, 2845, 2489, 2100, 1830, 1747, 1386, 1099, 677 cm⁻¹.

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.⁴

2.7. Síntese do (8S,9S)-9-amino(9-deoxi)-epi-quinidina (2c)



Num balão de fundo redondo, dissolveu-se 1,0 g de azido (**2b**) (2,85 mmol) em 15 mL de THF anidro e 1,9 g de trifenilfosfina (7,14 mmol) que foi adicionada lentamente à solução à temperatura ambiente, deixando-se reagir sob agitação

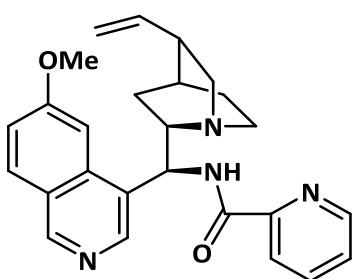
durante 4 horas. Após o consumo total do azido orgânico, confirmado por CCF, foi adicionado à mistura reacional 0,5 mL de H₂O destilada, a fim de hidrolisar o intermediário deixando de seguida em agitação durante a noite. Após o passo de hidrólise, o excesso de H₂O foi removido por adição de MgSO₄ anidro à fase orgânica, filtrando-se de seguida. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por cromatografia numa coluna com SiO₂, inicialmente eluída com AcOEt seguido por uma mistura de AcOEt/MeOH / NEt₃ (100: 2: 3). A amina obtida tinha o aspetto de um óleo amarelado claro (0,737 g, $\eta = 80\%$).⁴

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,72 (d, 1H, J=4 Hz, Ar H, H2'), 8,00 (d, 1H, J=12 Hz, Ar H, H5'), 7,52 (s, 1H, Ar H, H8'), 7,45 (t, 1H, J=8 Hz, Ar H, H7'), 7,36 (d, 1H, J=12 Hz, Ar H, H6'), 5,90-5,81 (m, 1H, H10), 5,06 (t, 2H, J=8 Hz, H11), 4,68 (d, 1H, J=8 Hz, H9), 3,94 (s, 3H, CH₃), 3,43 (s, 1H, H8), 3,31 (s, 2H, NH₂), 3,08-2,92 (m, 5H, H3, H4, H5, H7), 2,28-2,27 (d, 1H, J= 8 Hz, H5), 1,99 (s, 1H, H7), 1,60-1,54 (m, 3H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158,0 (C6'), 150,3 (C2'), 147,9 (C10'), 141,8 (C4'), 140,0 (C10), 131,1 (C8'), 125,1 (C3'), 122,3 (C7'), 119,7 (C9'), 112,9 (C11) 110,0 (C5'), 60,1 (C9), 56,1 (C-O), 55,6 (C8), 51,2 (C2), 43,3 (C6), 40,0 (C3), 28,4 (C7), 26,3 (C4), 25,4 (C5).

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.⁴

2.8. Síntese do (8S,9S)-9-picolinamida(9-desoxi)-epi-cinchonidina (2d) pelo método dos anidridos mistos



Num balão de fundo redondo, dissolveu-se 0,4185 g de ácido picolínico comercial em 50 mL de THF anidro e de seguida adicionou-se 0,65 mL de trietilamina

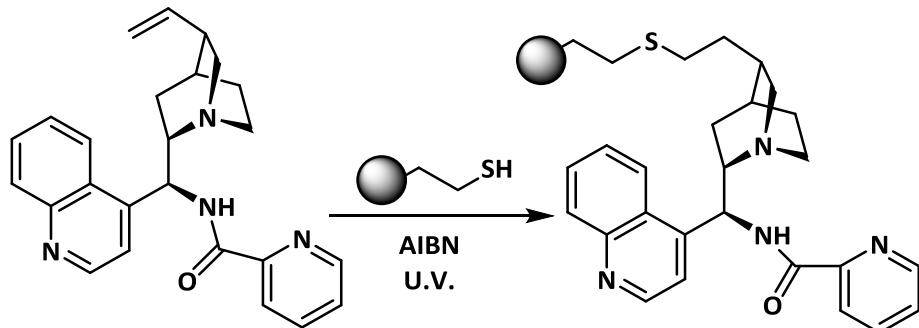
(1,24 mmol), agitando-se entre 10-15 minutos à temperatura ambiente. Num balão de fundo redondo de duas tubuladuras, dissolveu-se 0,45 mL de cloroformato de isobutilo (3,4 mmol) em 15 mL de THF anidro, sob atmosfera inerte, tendo a mistura sido arrefecida num banho de gelo. Posteriormente foi adicionada ao balão, lentamente, a solução de ácido picolínico e trietilamina, observando-se a formação de um precipitado branco (cloreto de trielamónio). Depois de completar a adição, a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida, foi adicionada a amina (**2c**) (1,0 g, 3,1 mmol), previamente diluída em 5 mL de THF, agitando durante uma hora. Após confirmar o consumo do intermediário formado (anidrido misto) por CCF, a reação foi extinta com a adição de 10 mL de H₂O e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). A fase orgânica recolhida foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após purificação numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel eluída com uma mistura de CH₂Cl₂/MeOH (8:1), obtiveram-se 0,675 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco "esponjoso" (0,675 g, $\eta = 75\%$, p.f. 157,0-157,6 °C).⁶

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,96 (s, 1H, NH), 8,72 (d, 1H, J=4 Hz, Ar H, H2'), 8,55 (d, 1H, J=4 Hz, Ar H, H piridina), 8,05 (d, 1H, J=8 Hz, Ar H, CH piridina), 7,99 (d, 1H, J=9,2 Hz, Ar H, H5'), 7,77 (t, 1H, J=7,6 Hz, Ar H, H8'), 7,69 (s, 1H, Ar H), 7,46 (d, 1H, J=4 Hz, Ar H), 7,39-7,35 (m, 2H, Ar H, H7', CH piridina), 5,92 (m, 1H, H9), 5,65 (s, 1H, H10), 5,14 (t, 2H, J=14,4 Hz, H11), 3,98 (s, 3H, CH₃), 3,36-3,34 (d, 1H, J= 8 Hz, H6), 3,13-3,05 (m, 4H, H2, H6, H8), 2,34-2,32 (d, 1H, J=6,8 Hz, H3), 1,71 (s, 1H, H4), 1,61-1,59 (d, 2H, J= 8,4 Hz, H5, H7), 1,34 (t, 1H, J=10,6 Hz, H5), 1,25 (t, 1H, J= 7,2 Hz, H7), 1,13 (t, 1H, J= 9,6 Hz).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164,6 (C=O), 157,9 (piridina), 149,8 (C2'), 148,3 (C10'), 147,5 (piridina), 144,8 (C4'), 140,4 (piridina), 137,3 (C10), 131,8 (C8'), 128,3 (C7'), 126,2 (C6'), 122,3 (C9'), 119,3 (piridina), 114,8 (C3'), 101,3 (C11), 60,4 (C9), 55,6 (C8), 49,5 (C2), 47,0 (C-O), 38,9 (C6), 27,4 (C3), 26,6 (C7), 25,8 (C4), 21,0 (C5).

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.⁶

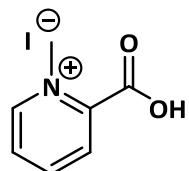
3. Imobilização do catalisador (8S,9S)-9-picolinamida(9-desoxi)-epi cinchonidina (1g) por ancoragem polimérica tentagel



Pelo procedimento de Garrell⁷, através de uma reação tiol-eno, o organocatalisador **1d** (50,0 mg, 0,126 mmol) e a resina tentagel-SH (0,60 g, 0,15 mmol SH/g de resina), reagiram entre si quando expostos a luz ultravioleta, na presença de 0,001 g (2 mol%) de AIBN e dissolvidos em 4 mL de clorofórmio. A mistura reagiu durante 24 horas, após esse tempo a resina foi filtrada sob vácuo e lavada com diclorometano (50 mL), e seca em vácuo. O resultado foi um sólido branco, que foi utilizado diretamente sem purificação prévia.⁸ Obteve-se 0,1781 mmol de ligando **1d/g** de resina.

4. Intermediários obtidos para as reações de metilação

4.1. Síntese do iodeto de 2-(N-metil)piridinío (3a)



Com base no procedimento de Liebscher⁶, dissolveu-se sob agitação magnética 4,9 g de ácido picolínico **3** (39,8 mmol) em 11 ml de trietilamina (79,6 mmol, 2,0 equivalentes), para ativação do ácido, aquecendo-se posteriormente num banho de parafina a 50°C. De seguida evaporou-se até se retirar toda a trietilamina presente, posto este passo, adicionou-se 30 mL de *i*PrOH seguido da adição de 2 equivalentes de iodometano (4,96 mL, 79,6 mmol). A mistura foi colocada num banho de parafina a uma temperatura de 50-55°C deixando-se reagir durante 3 dias. Após o tempo decorrido, deixou-se arrefecer e recolheu-se o sólido amarelo resultante através de

uma filtração a vácuo e lavagem a frio com *i*PrOH. Obtendo-se 8,56 g do produto desejado, sob a forma de um sólido amarelo amorfó (8,56 g, $\eta = 81\%$).⁶

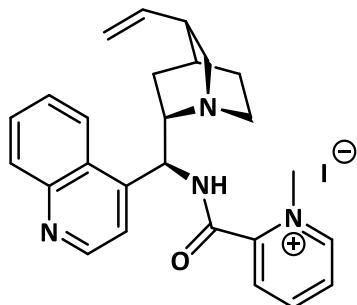
¹H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8,95 (d, 1H, J=6,4 Hz, Ar H), 8,57 (t, 1H, J=7,8 Hz, Ar H), 8,21 (d, 1H, J=7,6 Hz, Ar H), 8,07 (t, 1H, J=6,8 Hz, Ar H), 4,39 (s, 1H, OH).

¹³C -RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 166,8 (C=O), 149,9 (Ar), 138,6 (Ar), 125,0 (Ar), 125,4,

ESI-TOF MS (m/z): 256,26 (M^+).

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados já existentes na literatura para o mesmo composto.⁶

4.2. Tentativa de síntese de 1e pelo método de condensação direta

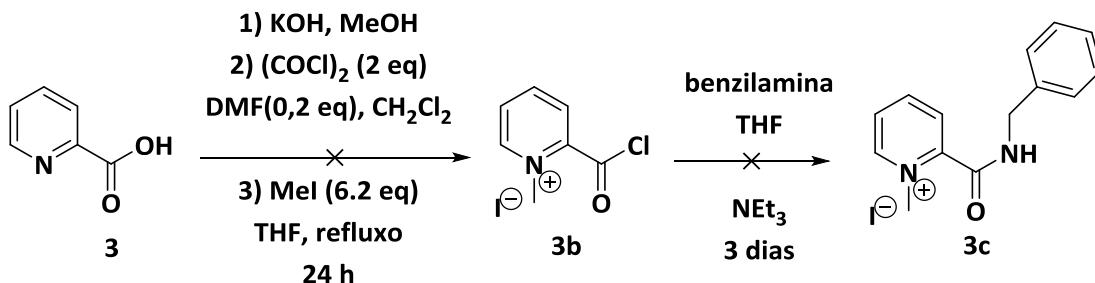


Procedendo de acordo com o mesmo procedimento que o utilizado para a síntese de **1d**, dissolveram-se em 10 mL de tolueno anidro, 0,181 g de amina **1c** (0,6 mmol) e de seguida foram adicionados 0,243 g de ácido picolínico metilado **3a** (0,91 mmol). De forma a remover a H₂O formada no decurso da reação, utilizou-se um aparelho de Dean-Stark e colocou-se a mistura num banho de parafina a uma temperatura entre 120-130°C. À medida que a mistura foi aquecendo, a suspensão foi adquirindo uma tonalidade amarela límpida. Após 19 horas, a mistura tinha uma coloração laranja intensa e límpida. Deixou-se então arrefecer, e de seguida removeu-se o solvente no evaporador rotativo de forma a concentrar o material orgânico bruto sob a forma de um sólido de coloração branca. Purificou-se o produto numa coluna cromatográfica de SiO₂ gel, eluída com uma mistura de solventes de AcOEt/MeOH (4:1), que não forneceu o produto desejado.⁵

5. Tentativas da síntese do organocatalisador (8S,9S)-9-[2-(N-metil)piridinío]-(9-desoxi)-epi-cinchonidina (1e)

5.1. Métodos de amidação investigados:

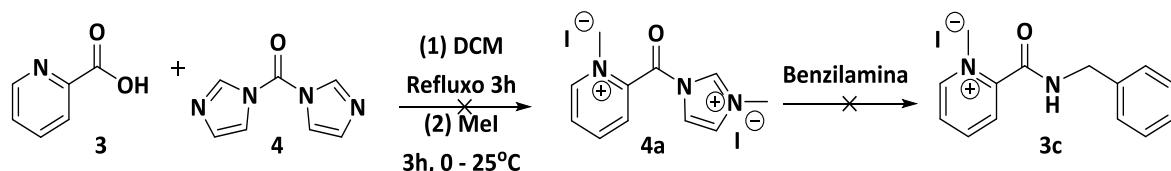
5.1.1. Método dos cloreto de acilo



Num balão de fundo redondo de 50 mL munido com um magnete adicionou-se 2 g de ácido picolínico (0,016 mol), 0,91 g de hidróxido de potássio (0,016 mol) e 20 mL de metanol, colocou-se em agitação durante 1h. Removeu-se o solvente sob vácuo e obteve-se 2,8 g de um composto branco com tonalidade rosa, o sal picolínato de potássio. Ao picolínato de potássio (2,58 g, 0,016 mol) adicionou-se 50 mL de diclorometano seco e 0,25 mL de DMF (3,2 mmol, 0,2 eq). Colocou-se a mistura a 0 °C e adicionou-se lentamente 2,74 mL de cloreto de oxalilo (0,032 mol, 2 eq.), deixou-se reagir à temperatura ambiente durante 14h. Evaporou-se o solvente e obteve-se um sólido preto, e armazenou-se sob atmosfera de nitrogénio. (Utilizou-se na reação seguinte sem ser purificado)

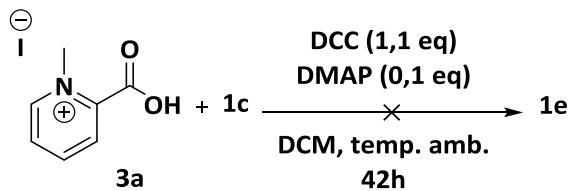
Num balão de fundo redondo de 50 mL munido com um magnete colocou-se 1,1 g de cloreto de picolinoíla (5,09 mmol), 20 mL de THF e por fim 2 mL de iodo metano (0,032 mol, 6.2 eq.). A mistura reacional aqueceu-se à temperatura de refluxo durante 24h. Seguidamente, à temperatura ambiente adicionou-se uma mistura de 0,51 mL de benzilamina (4,67 mmol) e 0,65 mL de trietilamina (4,67 mmol) em 10 mL de THF. Deixou-se reagir à temperatura ambiente durante 3 dias, evaporou-se o solvente e o produto crude foi analisado por RMN de ¹H, e não demonstrou a formação do produto pretendido **3b**.

5.1.2. Método do acilimidazole usando 1,1-carbonildiimidazol (CDI)



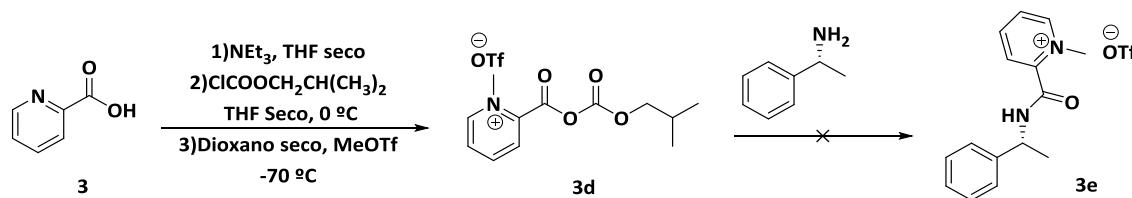
Num balão de fundo redondo de 100 mL munido com um agitador magnético adicionou-se (0,565 g, 3,69 mmol) de ácido picolínico **3**, (0,598 g, 3,69 mmol) de CDI **4** e 40 mL diclorometano. A mistura reacional foi refluxada durante 3h. Seguidamente baixou-se a temperatura a 0 °C, adicionou-se 1 mL de Mel (utilizado em excesso) e deixou-se reagir durante 3h à temperatura de a 25 °C. Por fim adicionou-se (0,4 mL, 3,69 mmol) de benzilamina e deixou-se reagir durante a noite. Analisou-se o crude por ¹H RMN, e verificou-se que não tinha sinais referentes ao produto pretendido **3c**.⁸⁻¹⁰

5.1.3. Método da carbonildiimidazole usando DCC



Num balão de fundo redondo de 50 mL munido com um magnete adicionou-se 0,30 g de iodeto de 2-(N-metil)piridiníio **3c** (1.13 mmol), 0,301 g de (8*S*,9*S*)-9-amino(9-desoxi)-epi-cinchonidina (**1c**) (1.03 mmol), 0,233 g de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (1.13 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) foram dissolvidos em 30 mL de diclorometano. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 42h. Removeu-se o solvente e o produto crude foi analisado por ¹H RMN, não apresentando sinais referentes ao produto pretendido.⁸⁻¹⁰

5.1.4. Método dos anidridos mistos

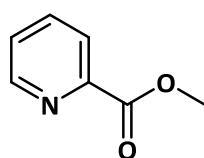


Num balão de fundo redondo de 25 mL munido com um magnete, dissolveram-se 0,210 g de ácido picolínico **3** (1,7 mmol) em 5 mL de THF anidro e de seguida adicionaram-se 0,32 mL de trietilamina (0,42 mmol), agitando-se entre 10-15 minutos à temperatura ambiente.¹¹

Num balão de fundo redondo de duas tubuladuras munido com um magnete, dissolveram-se 0,22 mL de cloroformiato de isobutilo (1,7 mmol) em 5 mL de THF anidro, sob atmosfera inerte, tendo a mistura sido arrefecida num banho de gelo, e adicionou-se lentamente o ácido picolínico desprotonado, formando uma pasta branca que se deixou reagir durante 1 hora. Seguidamente removeu-se o THF a pressão reduzida e adicionou-se 0,8 mL de dioxano seco, colocando-se num banho a -70 °C, de seguida, adicionou-se 0,19 mL de MeOTf (1,7 mmol) e deixou-se reagir durante 2h. Posteriormente, adicionou-se a (*R*)-metilbenzilamina e deixou-se reagir durante a noite. A reação foi terminada com a adição de 10 mL de H₂O e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo (10 mL x 3). As fases orgânicas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e evaporadas. Obteve-se um o produto crude sob a forma de óleo castanho, que foi analisado por ¹H RMN e não continha os sinais referentes ao produto pretendido **3e**.¹¹

5.1.5. Método dos ésteres de alquilo

5.1.5.1. Síntese do metil picolinato (3f)



De acordo com Louise-Leriche *et al.*¹², para a síntese do éster **3f**, dissolveu-se 5 g de ácido picolínico comercial (40,6 mmol) em 80 mL de MeOH, adicionando depois 5 mL de H₂SO₄ concentrado e aquecendo sob refluxo durante 22 horas. Passado o tempo da reação, deixou-se arrefecer à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente em vácuo, diluindo-se posteriormente com 50 mL de H₂O. A solução foi extraída com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com *brine*, secando-se de seguida com MgSO₄.

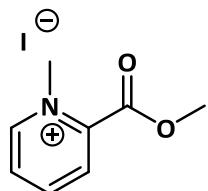
anidro, e concentrando-se no evaporador rotativo, obteve-se então um óleo amarelo claro (3,5 g, $\eta = 63\%$).¹²

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,75 (s, 1H, Ar H), 8,14 (d, 1H, $J=7,6$ Hz, Ar H), 7,852 (m, 1H, Ar H), 7,484 (m, 1H, Ar H), 4,015 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166,1, 151,9, 150,3, 150,9, 137,06, 126,8, 125,4, 52,9.

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.¹²

5.1.5.2. Metilação do 2-(metoxicarbonil)-1-metilpiridina-1-ião iodeto (3g)



Ao intermediário **3g** (3,5 g, 25,5 mmol) em Et_2O (20 mL) foi adicionado iodometano (1,9 mL) gota-a-gota. A mistura foi agitada durante 10 min a temperatura ambiente, e colocada sob refluxo durante 24 h. Voltou-se a adicionar mais 1 mL de Mel e deixou-se sob refluxo durante 3 dias. Filtrou-se o sólido amarelo precipitado, secou-se sob vácuo. Obteve-se um sólido amarelo (0,7g, $\eta = 10\%$).¹³

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9,80 (s, 1H, Ar H), 8,85 (t, 1H, $J=8$ Hz, Ar H), 8,61 (d, 1H, Ar H), 8,45 (t, 1H, $J=8$ Hz, Ar H), 4,77 (s, 3H, CH_3), 4,09 (s, 3H, CH_3).

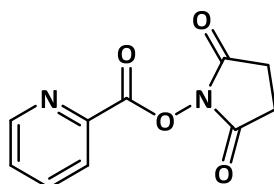
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 167,1, 146,9, 145,3, 128,9, 126,6, 52,4, 46,7.

5.1.5.3. Tentativa de Síntese do organocatalisador 1e

Num balão de fundo redondo de 50 mL colocou-se 0,68 g de **3g** (2,44 mmol), 6 mL de tolueno, 7,2 mL de amina **1c** (2,44 mmol, 0,351 M em CH_2Cl_2) e por fim 13 mg de NaOMe (2,44 mmol). Aqueceu-se a mistura reacional a 50 °C durante 3 dias. Evaporou-se o solvente e o crude foi analisado por ^1H RMN não apresentando sinais referentes ao produto **1e**.

5.1.6. Método dos ésteres ativos

5.1.6.1. Síntese do 2,5-dioxopirrolidina-1-il-picolinato (3h)



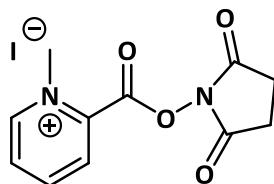
Com base em procedimentos da literatura, adicionou-se 2,46 g de ácido picolínico **3** (20 mmol), 4,23 g de DCC (1,03 equivalentes, 20,5 mmol) e 2,30 g de *N*-hidroxissuccinimida (1,0 equivalente) em THF 100 mL, deixando-se agitar a solução durante a noite. Decorrido o tempo reacional, filtrou-se e lavou-se o sólido obtido com THF seco, concentrando-se o filtrado no evaporador rotativo. O produto crude foi purificado por recristalização com diclorometano e hexano, obtendo-se o produto pretendido **3h** sob a forma de sólido amarelo (2,39 g, $\eta = 54\%$).¹⁰

¹H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8,873 (s, 1H, Ar H), 8,25 (d, 1H, J=7,6 Hz, Ar H), 8,15 (t, 1H, J=7,6 Hz, Ar H), 7,85 (m, 1H, Ar H), 2,93 (s, 4H, (CH₂)₂).

¹³C -RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 168,6, 160,4, 152,1 (Ar), 149,9 (Ar), 137,5 (Ar), 125,9 (Ar), 125,4 (Ar), 25,7 (CH₂).

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.¹⁰

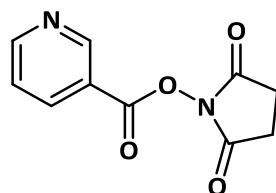
5.1.6.2. Tentativa de síntese de 2-(((2,5-dioxopirrolidina-1-il)oxi)carbonil)-1-metilpiridina-1-ião iodeto (3i)



Seguidamente, e com procedimentos já descritos na literatura, procedeu-se à metilação do intermediário adicionando-se 5 mmol do intermediário **3h** e 10 mmol do agente de metilação em 5 mL de CH₂Cl₂. A mistura foi submetida a refluxo a uma

temperatura de 70-75°C sob atmosfera de N₂ durante 24-48 horas. Após arrefecimento, o produto foi recolhido por filtração, lavado com acetona fria e seco, obtendo-se assim uns cristais amarelos.¹⁴⁻¹⁵ O produto foi analisado por RMN de ¹H mas não continha os sinais referentes ao produto pretendido.

5.1.6.3. Síntese do 2,5-dioxopirrolidina-1-il nicotinato (5a)



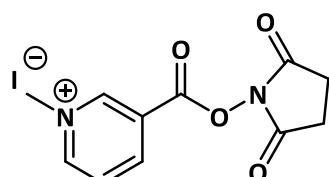
Procedendo da mesma forma como para 8.3.2, adicionou-se 1,23 g de ácido nicotínico **5** (10 mmol), 2,12 g de DCC (1,03 equivalentes, 10,25 mmol) e 1,15 g de *N*-hidroxissuccinimida (1,0 equivalente) em THF 50 mL, deixando-se agitar a solução durante a noite. Decorrido o tempo reacional, filtrou-se e lavou-se o sólido obtido com THF seco, concentrando-se o filtrado no evaporador rotativo. O produto **5a** foi obtido sob a forma de um sólido amarelo (1,92 g, $\eta = 64\%$).¹⁰

¹H -RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,13 (s, 1H, Ar H), 8,71 (d, 1H, J=4,8 Hz, Ar H), 8,05 (d, 1H, J=6,4 Hz, Ar H), 7,35 (q, 1H, Ar H, J=2,4, 3,2, 4 Hz, Ar H), 2,80 (s, 4H, piridina).

¹³C -RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 169,8, 162,7, 153,2 (Ar), 150,9 (Ar), 138,0 (Ar), 126,0 (Ar), 123,4 (Ar), 25,7 (CH₂).

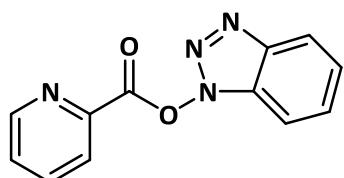
A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.¹⁰

5.1.6.4. Tentativa de síntese de 3-(((2,5-dioxopirrolidina-1-il)oxi)carbonil)-1-metilpiridina-1-ião iodeto (5b)



Seguidamente, e com procedimentos já descritos na literatura, procedeu-se à metilação do intermediário adicionando-se 5 mmol do intermediário **5a** e 10 mmol do agente de metilação em 5 mL de CH₂Cl₂. A mistura foi submetida a refluxo a uma temperatura de 70-75°C sob atmosfera de N₂ durante 24-48 horas. Após arrefecimento, o produto foi recolhido por filtração, lavado com acetona fria e seco obtendo-se o produto sob a forma de cristais amarelos.¹⁴⁻¹⁵ O produto não chegou a ser analisado por RMN.

5.1.6.5. Síntese do 1-benzo-[1,2,3]-triazol-1-il picolinato (3j)



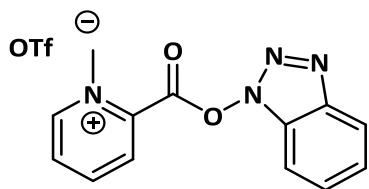
Procedendo da mesma forma para este intermediário, adicionou-se 1,0 g de ácido picolínico comercial (8,12 mmol), 1,85 g de DCC (8,94 mmol) e 1,33 g de *N*-hidroxibenzotriazole (1,0 equivalente) em 30 mL de THF, agitando-se a solução durante a noite. Decorrido o tempo reacional, filtrou-se e lavou-se o sólido obtido com THF seco, concentrando-se o filtrado no rota-vapor. O produto obtido tinha um sólido amarelo (1,85 g, $\eta = 54\%$).¹⁰

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,98 (d, 2H, J=8,4 Hz, Ar H), 7,72 (t, 1H, J=8,4 Hz, Ar H), 7,53 (t, 2H, J=7,6 Hz, Ar H), 7,40 (t, 2H, J=7,6 Hz, Ar H).

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 160,9, 152,0 (Ar), 149,8 (Ar), 144,4 (Ar), 137,4 (Ar), 132,8 (Ar), 128,8, 125,8, 125,4, 124,8, 115,3, 109,8.

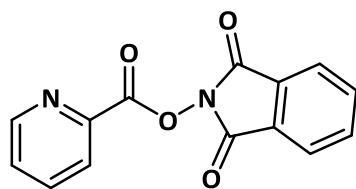
A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.¹⁰

5.1.6.6. Tentativa de síntese do (2-(((1*H*-benzo[1,2,3]triazol-1-il)oxi)carbonil)piridina-1-ião-1-il) trifluorometanosulfonato (3l)



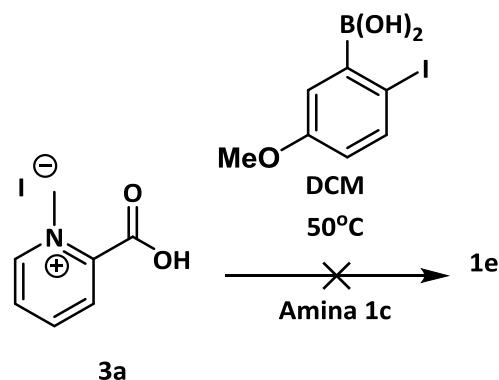
Seguidamente, e com procedimentos já descritos na literatura, procedeu-se à metilação do intermediário **3j** adicionando-se 0,190 g (8,63 mmol) do intermediário e 0,2 mL (1,73 mmol) de MeOTf em 10 mL de CH₂Cl₂. A mistura foi submetida a refluxo a uma temperatura de 0-15°C sob atmosfera de N₂ durante 4 horas. Após o tempo decorrido o produto foi recolhido por filtração e analisado por RMN a fim de confirmar a metilação do intermediário.¹⁴⁻¹⁵ O produto foi analisado por RMN de ¹H, mas não continha os sinais referentes ao produto pretendido.

5.1.6.7. Tentativa de síntese do 1,3-dioxoisooindolin-2-il picolinato (3m)



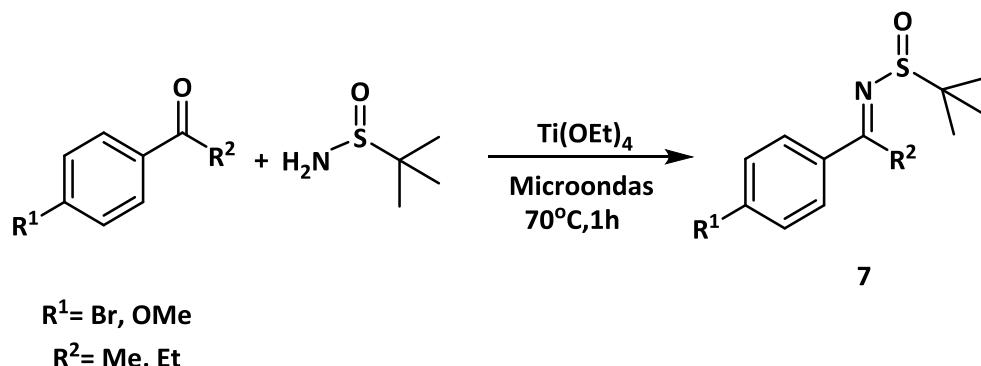
Com base em procedimentos da literatura, adicionou-se 1,0 g de ácido picolínico **3** (8,123 mmol), 1,85 g de DCC (1,03 equivalentes, 8,94 mmol) e 1,33 g de *N*-hidroxiftalimida (1,0 equivalente) em THF 30 mL, deixando-se agitar a solução durante a noite a temperatura ambiente. Decorrido o tempo reacional, filtrou-se e lavou-se o sólido obtido com THF seco, concentrando-se o filtrado no evaporador rotativo. O crude não foi purificado por se tratar de um composto bastante instável, tendo-se prosseguido com a metilação.¹⁰ Não se obtendo o produto.

5.1.7. Método catalisado por derivado de organoborónicos



Num balão de fundo redondo de 50 mL colocou-se 0,5 g de **3a** (1,88 mmol), 0,368 g de amina **1c** (1,25 mmol), 20 mL de THF seco, peneiros moleculares 4 Å. Seguidamente adicionou-se 0,035 g de ácido 2-iodo-5-metoxi-fenilboronico (0,125 mmol, 10 mol%) e deixou-se em agitação durante 4 dias a 50 °C. Na monitorização com CCF não se observou a formação do produto pretendido.¹⁶⁻¹⁷

6. Síntese das terc-butilsulfiniliminas (7a-7d)

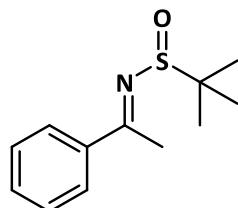


6.1 Procedimento geral

Seguindo o procedimento de Collados *et al.*¹⁸, foram adicionados num frasco sob atmosfera de N₂ a cetona correspondente (2,0 mmol), (*R*)-*tert*-BuSONH₂ (242 mg, 2,0 mmol) e Ti(OEt)₄ (0,84 mL, 4,0 mmol) à temperatura ambiente sob agitação. O recipiente foi colocado no reator de microondas e aquecido a 70 °C durante 60 minutos (para a síntese das cetiminas **7a**, **7b**, **7c**, **7d**). Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída em acetato de etilo (10 mL) e vertida em 0,5 mL de NaCl sob agitação. A suspensão resultante foi filtrada a vácuo com celite e o

filtrato foi lavado com AcOEt. Após a evaporação do solvente no evaporador rotativo, as cetiminas foram purificadas numa coluna de sílica gel eluída em acetato de etilo/hexano nas proporções de 5/1. Para as restantes sínteses descritas em 6.2., 6.3., 6.4. e 6.5. procedeu-se da mesma maneira que para este protocolo.¹⁸

6.2. Síntese do (E)-2-metil-N-(1-feniletilideno)propan-2-sulfinamida (7a)



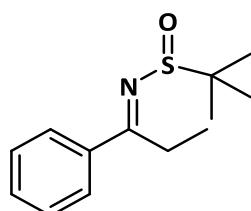
O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo claro (0,461 g, $\eta = 99\%$).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,88 (d, 2H, J=8 Hz, Ar H), 7,50-7,46 (m, 1H, Ar H), 7,43-7,40 (m, 2H, Ar H), 2,76 (s, 1H, CH₃), 1,32 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 139,7, 129,7, 127,7, 127,2, 69,1, 20,6, 18,4.

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.¹⁸

6.3. Síntese do (E)-2-metil-N-(1-fenilprop-1-enyl)propan-2-sulfinamida (7b)



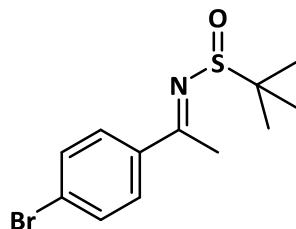
O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo claro (0,1585 g, $\eta = 33,4\%$).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,87 (d, 2H, J=6 Hz, Ar H), 7,42-7,48 (m, 3H, Ar H), 1,63 (s, 2H, CH₂), 1,33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,28 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 136,4, 129,5, 128,1, 127,7, 69,1, 28,9, 20,6, 11,8.

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.¹⁸

6.4. Síntese do (*E*)-*N*-(1-(4-bromofenil)etilideno)-2-metilpropan-2 sulfinamida (7c)



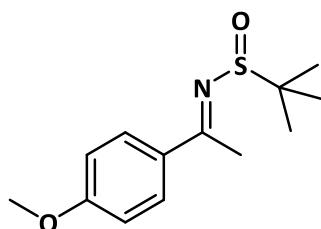
O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo claro (0,1312 g, $\eta = 21,8\%$).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,74 (d, 2H, J=8 Hz, Ar H), 7,54 (d, 2H, J=8 Hz, Ar H), 2,73 (s, 3H, CH₃), 1,30 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 136,1, 131,7, 128,6, 126,5, 69,1, 28,9, 20,6, 11,8.

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.¹⁸

6.5. Síntese do (*E*)-2-metil-*N*-(1-fenilpropilideno)propan-2-sulfinamida (7d)



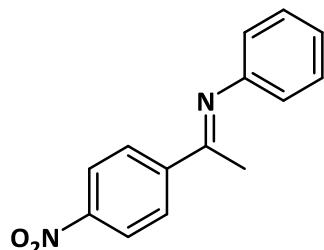
O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo claro (0,2913 g, $\eta = 57,5\%$).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,88 (d, 2H, J=8,4 Hz, Ar H), 6,90 (d, 2H, J=8,4 Hz, Ar H), 3,85 (s, 3H, CH₃), 2,72 (s, 3H, CH₃), 1,24 (s, 2H, CH₂), 1,30 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 160,3, 133,4, 129,4, 114,3, 69,1, 55,3, 28,9, 20,6, 11,8.

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.¹⁸

7. Procedimento geral de síntese de N-(1-(4-nitrofenil)etilideno)anilina (10)



Com base num procedimento já conhecido na literatura, num balão de fundo redondo de 250 mL colocaram-se 36,33 mmol de amina, 36,33 mmol da cetona de interesse para síntese da cetimina desejada, 150 mL de tolueno e 0,75 mmol de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (90 μL). Num aparelho de Dean-stark, a mistura foi levada a refluxo sob aquecimento em atmosfera inerte (N_2) e, para remoção da água, durante 3 horas. Após arrefecimento da mistura, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, purificando-se numa coluna cromatográfica de SiO_2 gel eluída com Hex/AcOEt (6,19 g, $\eta = 86\%$).¹⁹

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,29 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, Ar H), 8,14 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, Ar H), 7,38 (t, 2H, $J=7,2$ Hz, Ar H), 7,14 (t, 1H, $J=7,2$ Hz, Ar H), 6,81 (d, 3H, CH_3), 2,29 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 164,7 (C=N), 150,7 (Ph), 149,1 (Ar), 145,0 (Ph), 129,4 (2CAr), 128,1 (2C-Ph), 124,2 (Ar), 123,3 (2C-Ar), 119,1 (2C-Ph), 17,5 (CH_3).

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.¹⁹

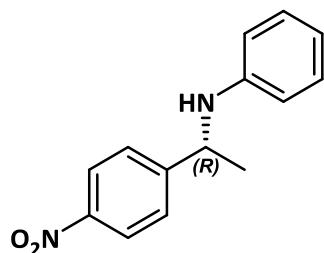
8. Hidrossililação catalítica

8.1. Procedimento geral para catálise homogénea

Num balão de fundo redondo de 10 mL e sob agitação magnética, dissolveu-se a cetimina (**7a**, **7b**, **7c**, **7d** e **10**) (0,33 mmol) em 1 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 10 mol%

do organocatalisador. Após dissolução total dos compostos, a mistura foi arrefecida num banho de gelo e passados 15 minutos, foram adicionados cuidadosamente gota-a-gota 3 equivalentes de HSiCl_3 (0,99 mmol), deixando-se a mistura reagir à temperatura ambiente durante 18 horas. Após o tempo decorrido parou-se a reação com 2 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (3x10 mL) e removeu-se vestígios de água com a adição de MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se no evaporador-rotativo. O produto foi purificado numa coluna cromatográfica de sílica gel e eluído com CH_2Cl_2 .¹⁹⁻²⁰

8.1.1 Síntese da *N*-(1-(4-nitrofenil)etil)anilina (10a)



Dissolveu-se a cetimina (**10**) (0,33 mmol), num balão de fundo redondo de 10 mL e sob agitação magnética, em 1 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 10 mol% do organocatalisador. Após dissolução total dos compostos, a mistura foi arrefecida num banho de gelo e passados 15 minutos, foram adicionados via seringa, cuidadosamente, gota-a-gota 3 equivalentes de HSiCl_3 (0,99 mmol). Deixou-se então a mistura reagir à temperatura ambiente durante 18 horas, tempo após o qual se parou a reação com 2 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (3x10 mL) e removeu-se vestígios de água com a adição de MgSO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se no evaporador rotativo. O produto foi purificado numa coluna cromatográfica de sílica gel e eluído com CH_2Cl_2 fornecendo o produto desejado na forma de um óleo amarelo (0,062 g, $\eta = 80\%$).¹⁹⁻²⁰

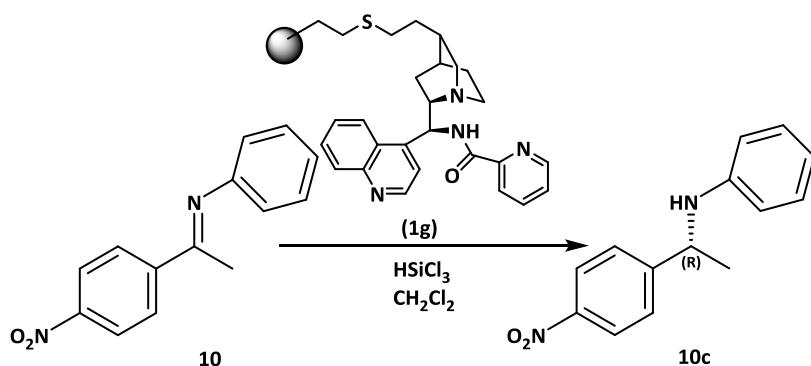
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,18 (d, 2H, $J=8$ Hz, Ar H), 7,55 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, Ar H), 7,11 (m, 2H, Ar H), 6,71 (m, 1H, Ar H), 6,48 (d, 2H, $J=8$ Hz, Ar H), 5,29 (s, 1H), 4,60-4,544 (q, 1H, $J=6,8$ Hz, NH) 1,57 (s, 3H, CH_3).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153,7, 148,7, 146,8, 129,3, 127,1, 123,5, 118,8, 113,9, 50,9, 21,8.

A estrutura foi confirmada por comparação de resultados existentes na literatura para o mesmo composto.¹⁹⁻²⁰

8.2. Catálise heterogénea

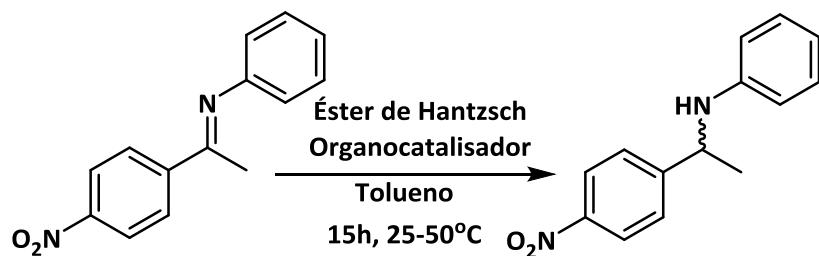
8.2.1. Procedimento geral para a catálise heterogénea



Seguindo o mesmo processo que para a catálise homogénea descrita, o catalisador heterogéneo foi aplicado nas mesmas quantidades catalíticas (0,150 g, 10 mol%), deixando a reação decorrer durante 18 horas. Ao fim desse tempo a mistura heterogénea foi filtrada a vácuo em funil de Büchner e lavada com CH₂Cl₂ (3x10 mL), secando o sólido posteriormente sob pressão reduzida para futura reutilização do catalisador nos ciclos catalíticos efetuados. A fase orgânica resultante foi concentrada e purificada de acordo com o método presente em 8.1.1.⁷

Nos ciclos seguintes, procedeu-se de forma semelhante, com as mesmas quantidades descritas acima, ao fim do referido tempo, deixou-se arrefecer a mistura e filtrou-se a vácuo o sólido resultante num funil de Büchner, sendo este posteriormente submetido a lavagens com CH₂Cl₂ (3x20 mL) e seco sob pressão reduzida. A análise da enantiosseletividade foi determinada por HPLC.⁷

9. Tentativa redução de cetiminas com éster de Hantzsch



9.1. Procedimento geral

Pelo procedimento de Antilla²¹, a uma mistura contendo a cetima (0,1 mmol), diethyl-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato (éster de Hantzsch) (0,035 g, 0,14 mmol), **1d** ou **12** ou **13** ou **14** (0,005 mmol) e tolueno anidro (0,5-1,0 mL), foi agitado a 50°C ou à temperatura ambiente sob atmosfera de N₂ durante 15 horas. Após o tempo necessário para concluir a reação, o produto em bruto foi purificado diretamente por cromatografia em coluna com SiO₂ e eluída com Hexano/ AcOEt (5:1) a fim de se conseguir o produto desejado.²¹⁻²²

10. Referências bibliográficas

1. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. (1996) Purification of Laboratory Chemicals; 4th ed.; Elsevier.
2. Röper, S., Franz, M., Wartchow, R. and Hoffmann, H. (2003). Preparation of Enantiopure 1-Azabicyclo[3.2.2]nonanes Functionalized at Carbon C3, from Cinchonine and Cinchonidine. Stereoselective Solvolysis and an Easily Enolizable Ketone. *The Journal of Organic Chemistry*, 68, 4944-4946.
3. He, W.; Liu, P.; Le Zhang, B.; Li Sun, X.; Zhang, S. Y. (2006). Synthesis of Chiral Diamine Ligands Derived from Cinchona Alkaloids and Their Catalytic Performance for Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Chinese Journal of Catalysis*, 27, 527-531.
4. Prashad, M., Prasad, K., Repic, O., Blacklock, T. and Prikoszovich, W. (1999). Process Development of (2-Nitrophenylcarbamoyl)-(S)-prolyl-(S)-3- (2-naphthyl)alanyl-N-benzyl-N-methylamide (SDZ NKT343). *Organic Process Research & Development*, 3, 409-415.
5. Porta, R., Benaglia, M., Coccia, F., Cozzi, F. and Puglisi, A. (2015). Solid Supported 9-Amino-9-deoxy-epi-quinine as Efficient Organocatalyst for Stereoselective Reactions in Batch and Under Continuous Flow Conditions. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 357, 377-383.
6. Ríos-Lombardía, N., Porcar, R., Bustó, E., Alfonso, I., Montejo-Bernardo, J., García-Granda, S., Gotor, V., Luis, S., García-Verdugo, E. and Gotor-Fernández, V. (2011). Enantiopure Triazolium Salts: Chemoenzymatic Synthesis and Applications in Organocatalysis. *ChemCatChem*, 3, 1921-1928.
7. Tucker-Schwartz, A., Farrell, R. and Garrell, R. (2011). Thiol–ene Click Reaction as a General Route to Functional Trialkoxysilanes for Surface Coating Applications. *Journal of the American Chemical Society*, 133, 11026-11029.
8. Wagner, C., Kotthaus, A. and Kirsch, S. (2017). The asymmetric reduction of imidazolinones with trichlorosilane. *Chemical Communications*, 53, 4513-4516.
9. Lucescu, L., Bîcu, E., Belei, D., Shova, S., Rigo, B., Gautret, P., Dubois, J. and Ghinet, A. (2015). Synthesis and biological evaluation of a new class of triazin-triazoles as potential inhibitors of human farnesyltransferase. *Research on Chemical Intermediates*, 42, 1999-2021.

10. Lega, M., Figliolia, R., Moberg, C. and Ruffo, F. (2013). Expanding the scope of the elpaN-type library: glucose-derived bis(pyridine-2-carboxamide) ligands (elpaN-Py) for molybdenum-catalyzed asymmetric allylic alkylations. *Tetrahedron*, 69(20), pp.4061-4065.
11. Prashad, M., Prasad, K., Repic, O., Blacklock, T. and Prikoszovich, W. (1999). Process Development of (2-Nitrophenylcarbamoyl)-(S)-prolyl-(S)-3- (2-naphthyl)alanyl-N-benzyl-N-methylamide (SDZ NKT343). *Organic Process Research & Development*, 3, 409-415.
12. Louise-Leriche, L., Păunescu, E., Saint-André, G., Baati, R., Romieu, A., Wagner, A. and Renard, P. (2010). A HTS Assay for the Detection of Organophosphorus Nerve Agent Scavengers. *Chemistry - A European Journal*, 16, 3510-3523.
13. Synthesis of functionalized pyridinium salts bearing a free amino group. (2014). *Arkivoc*, 2014, 154.
14. Yang, W., Mirzaei, H., Liu, X. and Regnier, F. (2006). Enhancement of Amino Acid Detection and Quantification by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 78, 4702-4708.
15. Saji, H., Saiga, A., Iida, Y., Magata, Y. and Yokoyama, A. (1993). Synthesis and in vivo behavior of a copper-64-labeled dithiosemicarbazone derivative coupled to a dihydropyridine carrier. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 33, 127-135.
16. Gernigon, N., Al-Zoubi, R. and Hall, D. (2012). Direct Amidation of Carboxylic Acids Catalyzed by ortho-Iodo Arylboronic Acids: Catalyst Optimization, Scope, and Preliminary Mechanistic Study Supporting a Peculiar Halogen Acceleration Effect. *The Journal of Organic Chemistry*, 77, 8386-8400.
17. Figueiredo, R., Suppo, J. and Campagne, J. (2016). Nonclassical Routes for Amide Bond Formation. *Chemical Reviews*, 116, 12029-12122.
18. Collados, J., Toledano, E., Guijarro, D. and Yus, M. (2012). Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Enantiomerically Pure N-(tert-Butylsulfinyl)imines. *The Journal of Organic Chemistry*, 77, 5744-5750.
19. Colyer, J., Andersen, N., Tedrow, J., Soukup, T. and Faul, M. (2006). Reversal of Diastereofacial Selectivity in Hydride Reductions of N-tert-Butanesulfinyl Imines. *The Journal of Organic Chemistry*, 71, 6859-6862.



20. Barrulas, P., Genoni, A., Benaglia, M. and Burke, A. (2014). Cinchona-Derived Picolinamides: Effective Organocatalysts for Stereoselective Imine Hydrosilylation. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014, 7339-7342.
21. Li, G., Liang, Y. and Antilla, J. (2007). A Vaulted Biaryl Phosphoric Acid-Catalyzed Reduction of α -Imino Esters: The Highly Enantioselective Preparation of α -Amino Esters. *ChemInform*, 38.
22. Kang, Q., Zhao, Z. and You, S. (2007). Highly Enantioselective Transfer Hydrogenation of α -Imino Esters by a Phosphoric Acid. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 349, 2075-2075.