

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

LUCIANA JACQUES KRAY

**SÍNTESE DE NOVOS LIGANTES QUIRAIS BIDENTADOS DERIVADOS DA
(+)-CÂNFORA E SUAS AVALIAÇÕES COMO INDUTORES ASSIMÉTRICOS**

Porto Alegre
Dezembro, 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

LUCIANA JACQUES KRAY

**SÍNTESE DE NOVOS LIGANTES QUIRAIS BIDENTADOS DERIVADOS DA
(+)-CÂNFORA E SUAS AVALIAÇÕES COMO INDUTORES ASSIMÉTRICOS**

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

Prof. Dr. José Eduardo Damas Martins
Orientador

Porto Alegre
Dezembro, 2013

AGRADECIMENTOS

Agradeço e dedico esse trabalho a todos meus familiares, especialmente meus pais, Anna e Guaracy, que embora não entendam muito sobre minha futura profissão, sempre me apoiaram a prosseguir por esse caminho. Vocês dois são minha referência de vida.

Agradeço (e muito!) ao meu príncipe. Fabio, obrigada por todo o carinho e amizade desses últimos seis anos. Nem por um segundo consigo imaginar minha vida sem tua presença ao meu lado. E nem preciso, tu é *my lobster*.

Agradeço aos meus amigos próximos por, principalmente durante a confecção deste, serem compreensivos e sempre dispostos a me alegrar. Marília, Gabriela e Fabiana, vocês são demais!

Agradeço também ao meu orientador que, nesses últimos três anos, tanto me ensinou e me ajudou a crescer profissionalmente. Obrigada pela oportunidade de ser tua bolsista, Zé!

Um grande agradecimento ao Instituto de Química, aos professores, aos colegas de laboratório (pelo convívio e todas quebrações de galhos) e de curso, e ao professor Jairton, por me acolher em seu laborário.

RESUMO

Visando a atual necessidade de compostos quirais, principalmente pelo enfoque farmacêutico, a busca por esses produtos com alto grau de pureza enantiomérica tem se tornado de fundamental importância no cenário mundial. A vantagem da catálise assimétrica está na utilização de substratos aquirais como material de partida e, com o uso de catalisadores assimétricos, pode-se obter por meio desse método eficaz, produtivo e sustentável ambientalmente, o composto enantiomericamente puro. Desta forma, a síntese de ligantes quirais se tornou alvo de estudo de inúmeros grupos de pesquisa na área de síntese orgânica. Neste trabalho foram sintetizados três ligantes quirais derivados da (+)-cânfora, um produto natural de fácil obtenção e pequeno valor comercial. Dois desses ligantes foram testados quanto à atividade catalítica em duas reações de indução assimétrica: hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio e adição enantiosseletiva de dietilzinco em aldeídos. Nenhum dos dois catalisadores complexados com os dois ligantes sintetizados produziu excesso enantiomérico significativo.

Palavras-chave: Ligantes quirais. Catálise assimétrica. Reação de indução de assimetria.

LISTA DE ABREVIATURAS

ee	Excesso Enantiomérico
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C APT	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono em modo “ <i>Attached Proton Test</i> ”
ATR	Refletância Total Atenuada, do inglês “ <i>Attenuated Total Reflectance</i> ”
(OH)ReO ₃	Ácido Perrênico
MHz	Mega Hertz
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
THF	Tetraidrofurano
ppm	Partes Por Milhão
EtOAc	Acetato de Etila
LiAlH ₄	Lítio Alumínio Hidreto
NaBH ₄	Boro Hidreto de Sódio
NaOH	Hidróxido de Sódio
NaCl	Cloreto de Sódio
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
CG	Cromatografia Gasosa
δ	Deslocamento Químico
TMS	Tetrametilsilano
FID	Detector por Chama
KOH	Hidróxido de Potássio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de Sódio

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01 – Um par de enantiômeros.....	13
FIGURA 02 – Ligante BINAP e outros.....	17
FIGURA 03 – Espectro de RMN ^1H do composto 1a (400 MHz; CDCl_3).....	24
FIGURA 04 – Espectro de RMN ^1H do composto 1b (400 MHz; CDCl_3).....	24
FIGURA 05 – Espectro de RMN ^1H do composto 2 (400 MHz; CDCl_3).....	27
FIGURA 06 – Espectro de RMN ^1H do composto 3 (400 MHz; CDCl_3).....	30
FIGURA 07 – Espectro de RMN ^{13}C APT do composto 3 (100 MHz, CDCl_3).....	30
FIGURA 08 – Espectro de ATR do composto 3	31
FIGURA 09 – Espectro de RMN ^1H do composto 4 (400 MHz; CDCl_3).....	33
FIGURA 10 – Espectro de ATR do composto 4	34
FIGURA 11 – Cromatograma da reação de indução assimétrica usando o composto 4	35
FIGURA 12 – Espectro de RMN ^1H do composto 5 (400 MHz, CDCl_3).....	38
FIGURA 13 – Espectro de APT do composto 5 (100 MHz, CDCl_3).....	38
FIGURA 14 – Cromatograma da reação de indução assimétrica usando o composto 5	39
FIGURA 15 – Espectro de RMN ^1H do composto 6 (400 MHz, CDCl_3).....	41
FIGURA 16 – Ligantes 3 , 4 , 5 e 6	42

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 01 – Princípio geral da catálise assimétrica (NOYORI, 2003).....	15
ESQUEMA 02 – Influência assimétrica fornecida pelo ligante quiral (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).....	15
ESQUEMA 03 – Hidrogenação por transferência de hidrogênio (PALMER; WILLS, 1999)	18
ESQUEMA 04 – Adição assimétrica de dietilzinco a aldeídos (MARTINS; WILLS, 2008)	19
ESQUEMA 05 – Precursor aminoálcool e os dois ligantes bidentado inéditos.....	20
ESQUEMA 06 – Reações de indução de quiralidade utilizando os ligantes 4 e 5	21
ESQUEMA 07 – Precursor aminoálcool e os dois ligantes bidentado inéditos.....	21
ESQUEMA 08 – Síntese geral dos nitritos alquilados.....	22
ESQUEMA 09 – Mecanismo de formação do íon nitrosônio.....	22
ESQUEMA 10 – Mecanismo de formação do nitrito de alquila.....	23
ESQUEMA 11 – Reação de α -oximação da (+)-cânfora.....	25
ESQUEMA 12 – Mecanismo de formação do enolato.....	26
ESQUEMA 13 – Mecanismo de formação da oxima.....	27
ESQUEMA 14 – Reação de abertura do biciclo.....	28
ESQUEMA 15 – Mecanismo de formação do composto 3	29
ESQUEMA 16 – Reação geral da redução do composto 3	32
ESQUEMA 17 – Reação de indução assimétrica usando como ligante o composto 4	35
ESQUEMA 18 – Modificação do complexo na reação de indução assimétrica com ligante 4	36
ESQUEMA 19 – Reação de dialquilação do aminoálcool.....	37
ESQUEMA 20 – Reação de indução de quiralidade utilizando o ligante 5	39
ESQUEMA 21 – Síntese do aminoálcool monotosilado.....	40
ESQUEMA 22 – Rota sintética para síntese da diamina monotosilada 7	43
ESQUEMA 23 – Reação de hidrogenação assimétrica utilizando 7	43

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE 01 – Faturamento global da indústria farmacêutica em 2011.....	54
APÊNDICE 02 – Espectro de RMN C ¹³ APT do composto 1a	54
APÊNDICE 03 – Espectro de ATR do composto 1a	55
APÊNDICE 04 – Espectro de RMN C ¹³ APT do composto 1b	55
APÊNDICE 05 – Espectro de ATR do composto 1b	56
APÊNDICE 06 – Espectro de RMN ¹ H do composto (+)-cânfora.....	56
APÊNDICE 07 – Espectro de RMN C ¹³ APT do composto 2	57
APÊNDICE 08 – Espectro de RMN C ¹³ APT do composto (+)-cânfora.....	57
APÊNDICE 09 – Espectro de ATR do composto 2	58
APÊNDICE 10 – Espectro de RMN C ¹³ APT do composto 4	58
APÊNDICE 11 – Espectro de ATR do composto 5	59
APÊNDICE 12 - Espectro de RMN C ¹³ APT do composto 6	59
APÊNDICE 13 - Espectro de ATR do composto 6	60

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	11
2.1	OBJETIVO GERAL.....	11
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	11
3	FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	12
3.1	QUÍMICA ORGÂNICA.....	12
3.2	SÍNTESE ORGÂNICA SELETIVA.....	12
3.3	SÍNTESE ASSIMÉTRICA.....	14
3.4	LIGANTES QUIRAIS.....	16
3.5	REAÇÕES DE INDUÇÃO DE QUIRALIDADE.....	18
3.5.1	Hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio.....	18
3.5.2	Adição enantiosseletiva de organozinco a compostos carbonílicos.....	19
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	20
4.1	APRESENTAÇÃO DA SÍNTESE DOS LIGANTES BIDENTADOS ASSIMÉTRICOS.....	20
4.2	REAÇÃO DE OXIMAÇÃO DA (+)-CÂNFORA.....	22
4.2.1	Síntese dos nitritos de alquilada.....	22
4.2.2	Reação de oximação da (+)-cânfora.....	25
4.3	REAÇÃO DA ABERTURA DO BICICLO.....	28
4.4	REAÇÃO DE REDUÇÃO.....	31
4.4.1	Reações de indução de assimetria.....	34
4.4.1.1	Reação de hidrogenação assimétrica utilizando o complexo de rutênio.....	34
4.4.1.2	Reação de hidrogenação assimétrica utilizando o complexo de boro.....	36
4.5	REAÇÃO DE DIALQUILAÇÃO DO AMINOALCOOL.....	36
4.5.1	Reação de indução de assimetria.....	39
4.6	REAÇÃO DE MONOTOSILAÇÃO DO AMINOALCOOL.....	40
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	42

6 PARTE EXPERIMENTAL.....	44
6.1 SÍNTESE DO (1S,4S)-3-(HIDROXIMINO)1,7,7TRIMETILBICICLO [2.2.1]HEPTAN-2-ONA.....	44
6.2 SÍNTESE DO NITRITO DE BUTILA.....	45
6.3 SÍNTESE DO NITRITO DE ISOPENTILA.....	46
6.4 SÍNTESE DO (1R,3S)-3-CIANO-1,2,2-TRIMETILCICLOPENTANO CARBOXILICO ÁCIDO.....	46
6.5 SÍNTESE DO ((1R,3S)-3-(AMINOMETIL)-1,2,2-TRIMETILCICLO PENTIL) METANOL.....	47
6.5.1 Redução com LiAlH₄.....	47
6.5.2 Redução com NaBH₄ e I₂.....	48
6.6 SÍNTESE DO ((1R,3S)-1,2,2-TRIMEIL-3-(PIPERIDIN-1-ILMETIL) CICLOPENTIL)METANOL.....	49
6.7 SÍNTESE DO N-(((1S,3R)-3-(HIDROXIMETIL)-2,2,3-TRIMETIL CICLOPENTIL)METIL)-4-METILBENZENESULFONAMIDA.....	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
APENDICES	54

1 INTRODUÇÃO

Há poucas décadas a síntese assimétrica tornou-se de fundamental importância no cenário global. Esse fato deve-se principalmente pela mudança da percepção humana sob a farmacologia. Tecnologias mais avançadas, altos investimentos e grande interesse econômico e social fizeram com que essa busca por fármacos com estereoquímica definida entrassem em foco.

É de conhecimento universal que a estrutura molecular é tridimensional. Uma característica intrínseca dessas estruturas é a quiralidade. Moléculas quirais são aquelas que não possuem planos de simetria e cada elemento químico responsável por essa propriedade é dito um centro de quiralidade. A compreensão do conceito de quiralidade torna-se fácil quando se observa um par de mãos. Pode-se dizer que a mão direita é uma estrutura tridimensional, e por sua vez, a mão esquerda é, indubitavelmente, a estrutura especular e não sobreponível da outra mão. É dito, então, que elas são enantiômeros.

É comum a existência de vários centros quirais em uma mesma molécula. No caso dos organismos vivos é normal encontrar estruturas altamente complexas, com muitos centros assimétricos. Logo, as interações moleculares nessas estruturas também são de alta complexidade. Sendo assim, o desenvolvimento de fármacos específicos com o mínimo de efeito colateral é bastante requerido, tanto pelas indústrias quanto pela sociedade.

A síntese assimétrica surgiu como uma rota alternativa, perante a dificuldade encontrada na obtenção de um precursor natural enantiomericamente puro. Ela também contornou o inconveniente da resolução de racematos, uma vez que praticamente metade da produção era indesejada. Além disso, os seus resultados são considerados excelentes, tanto no rendimento quanto na seletividade. Por esses motivos, as reações que induzem assimetria tem sido de grande importância e utilização no contexto mundial, principalmente com enfoque farmacêutico.

Para a reação de indução de quiralidade é necessário apenas um catalisador quiral. Esse catalisador é constituído de um ligante quiral que promove um grande impedimento estéreo e também eletrônico, gerando dessa forma altos excessos enantioméricos. Logo, a síntese de ligantes quirais com alta eficiência e de fácil obtenção tem-se tornado alvo de diversos grupos de pesquisadores.

Nesse trabalho foi desenvolvida uma possível rota sintética para a síntese de ligantes quirais e, com isso, foi abordado um assunto atual e de grande enfoque econômico e social.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo desse trabalho foi sintetizar ligantes bidentados inéditos quirais que tenham origem no produto natural (+)-cânfora, bem como a avaliação desses ligantes em reações de indução de quiralidade.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Para atingir o objetivo geral desse trabalho foi proposta uma rota sintética que parte do produto natural escolhido até a formação dos ligantes bidentados com centros assimétricos. Após as devidas caracterizações espectroscópicas e a confirmação da obtenção dos ligantes, pretende-se sintetizar catalisadores quirais para utilização nas reações de hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio de cetonas aromáticas, assim como nas de adição enantiosseletiva de dialquilzinco em benzaldeídos.

3 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

3.1 QUÍMICA ORGÂNICA

Em uma explicação introdutória sobre química orgânica, Clayden, Greeves e Warren (2012, p. 1), definiram que ela começou como uma tentativa experimental de entender a química da vida. Ainda, os autores acrescentam que a química orgânica surgiu nas bases de atividades globais que alimentam, vestem e curam milhões de pessoas sem essas sequer estarem cientes de toda a importância em suas vidas.

Hoje é possível compreender a extensão que a química orgânica ocupa no cenário mundial e em que proporção ela influencia a humanidade. Um grande exemplo é o faturamento global da indústria farmacêutica que, no ano de 2011 ultrapassou o valor de US\$ 950 bilhões, segundo dados da *IMS Health Market Prognosis* (Maio de 2012, Apêndice 01).

A história da química orgânica, segundo Barreiro, Ferreira e Costa (1997), mostra que há muito tempo sua principal motivação baseava-se no estudo de produtos naturais, em especial das plantas que eram usadas na terapêutica. Assim como afirmado por Correia e Oliveira (2011), existe uma tendência atual e futura de uma interação cada vez maior entre a síntese orgânica, a química medicinal, a farmacologia, a biologia e a bioquímica. Nesse sentido, o estudo sobre a química orgânica torna-se de extrema importância.

3.2 SÍNTESE ORGÂNICA SELETIVA

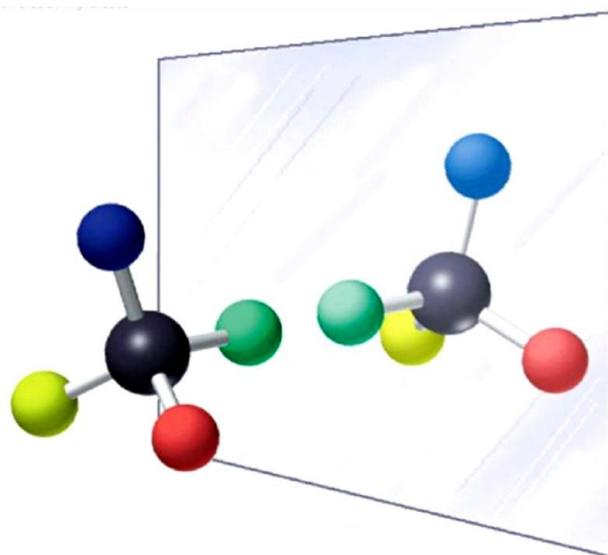
Atkinson (1995, p. 1) considerou que a síntese orgânica requer a prática do controle de uma reação química, sendo seu benefício claro, pois as consequências desse controle imperfeito são baixos rendimentos e ainda a necessidade de separação dos produtos gerados, uma técnica cara pelo desperdício de tempo, materiais e fontes. O mesmo autor identificou quatro grandes tipos de controle ou seletividade nas reações orgânicas, sendo elas a quimiosseletividade, regioseletividade, diastereosseletividade e enantioseletividade (os dois últimos fazendo parte do mesmo grupo, a estereosseletividade).

Clayden, Greeves e Warren (2012, p. 528) explicam a diferença entre esses grupos com três perguntas que definem seletividade: qual grupo funcional irá reagir; onde irá reagir; e como irá reagir. A primeira e a segunda pergunta definem quimiosseletividade e

regiosseletividade, respectivamente. Já a última pergunta refere-se à estereosseletividade, pois trata-se de como o grupo reage em relação à estereoquímica do produto.

Bruice (2006, p. 270) alerta sobre a importância do planejamento de uma síntese orgânica, pois se a estereoquímica da reação não for controlada, a mistura de estereoisômeros resultantes poderá ser difícil ou praticamente impossível de separar. Ainda de acordo com a autora, algumas reações estereosseletivas também são enantiosseletivas, sendo essa última uma reação que forma maior quantidade de um enantiômero em relação ao outro. A definição de enantiômero é explicada por McMurry (2009, p. 271) como sendo “as moléculas que são imagens especulares uma das outras, mas que não se sobrepõem” (Figura 01). A palavra enantiômero é derivada do grego, onde *enantio* significa “oposto”. Já o conceito de estereoisômeros é explicado por Atkinson (1995, p. 4) como sendo isômeros que tem os mesmo átomos, mesmas ligações em comum, mas diferentes arranjos no espaço. Ou seja, um enantiômero é um estereoisômero, mas nem sempre um estereoisômero é um enantiômero.

Figura 01 – Um par de enantiômeros



A definição de enantiosseletividade também é dada por Atkinson (1995, p. 5) da seguinte forma: “Na reação é, ou a formação preferencial de um enantiômero do produto acima de outro, ou a reação preferencial de um enantiômero de um material de partida (geralmente racêmico) acima de outro”.

McCarthy e Guiry (2001) ressaltam que a preparação de compostos enantiomericamente puros é uma importante e desafiante área da química orgânica sintética contemporânea. Genet (2003) complementa afirmando que estes compostos estão sendo cada

vez mais produzidos por indústrias farmacêuticas, de agrotóxicos, de sabores e fragrâncias, bem como de materiais funcionais. Atualmente a maior demanda por compostos enantiomericamente puros, segundo Barreiro, Ferreira e Costa (1997), provém principalmente da indústria farmacêutica.

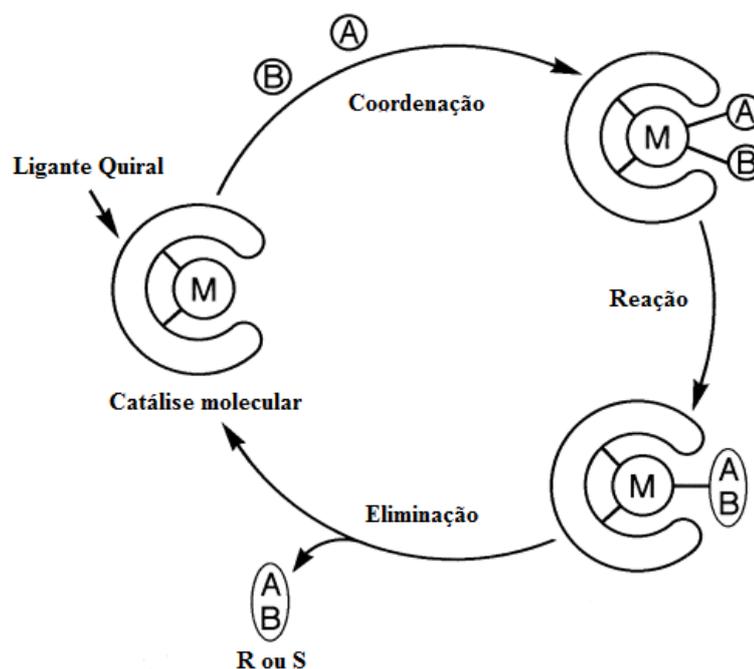
3.3 SINTESE ASSIMÉTRICA

A síntese assimétrica surgiu como forma de solucionar a dificuldade de obtenção de compostos enantiomericamente puros. Segundo Noyori (1993, p. 1), até 1970 utilizava-se preferencialmente a técnica de resolução de racemato para obtenção de compostos opticamente ativos. De acordo com Barreiro, Ferreira e Costa (1997), durante muito tempo acreditou-se que numa mistura racêmica biologicamente ativa, um dos enantiômeros seria responsável pela ação (eutômero) e o outro inativo (distômero). Porém, após o desastre nos anos 60 com o composto talidomina, o qual a ministração racêmica do fármaco provocou deformação nos membros de fetos, houve o reconhecimento que os sítios receptores no corpo humano interagem diferentemente com um par de enantiômeros. Assim, houve a necessidade pela busca de uma nova maneira eficiente de controlar a enantiosseletividade de uma reação química, principalmente pelo enfoque farmacêutico.

Uma forma eficiente para esse controle, segundo Genet (2003), é a catálise assimétrica, que se tornou um dos métodos mais poderosos para produção de fármacos enantiomericamente puros, bem como o mais rentável e sustentável ambientalmente para a produção de uma vasta ordem de compostos. Temba, Oliveira, e Donnici (2003) complementam que ela, por possibilitar a criação de novos centros quirais durante as etapas de síntese com a formação de enantiômeros puros, tornou-se uma das mais importantes áreas da síntese orgânica contemporânea.

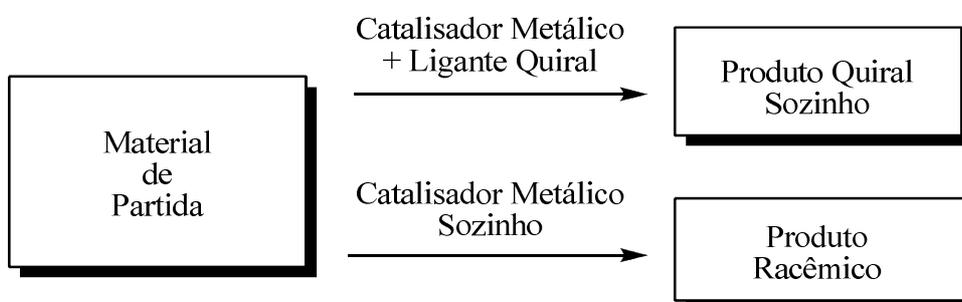
Noyori (2003) complementa, em sua palestra do Nobel, que a catálise assimétrica é um método químico em que a máxima eficiência quiral pode ser obtida por uma combinação de uma estrutura molecular adequada em condições de reação adequadas. Ainda, o autor demonstra o princípio geral da catálise assimétrica por meio do esquema 01, onde uma pequena quantidade de um catalisador metálico com ligante quiral pode combinar A e B (compostos aquirais) produzindo estereosseletivamente AB, sendo esse último um composto quiral em uma grande quantidade.

Esquema 01 – Princípio geral da catálise assimétrica (NOYORI, 2003)



Clayden, Greeves e Warren (2012, p. 1126) explicam que a intenção em qualquer reação assimétrica é a combinação dos reagentes entre si somente na presença da influência assimétrica fornecida pelos ligantes quirais. Porém, os autores afirmam que se a reação ocorrer independente dos ligantes quirais, então ocasionará uma disputa enantiomérica, devido à capacidade dos reagentes produzirem racêmicos (Esquema 02).

Esquema 02 – Influência assimétrica fornecida pelo ligante quiral (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012)



De acordo com Clayden, Greeves e Warren (2012, p. 1114), para criar um novo centro quiral em uma molécula por meio da catálise assimétrica é obrigatoriamente necessário um

composto de partida proquiral, ou seja, com a capacidade de tornar-se quiral em uma única etapa de reação. Desta forma, o material de partida da esquema 02 é proquiral. Smith (2011, p. 30) cita como exemplo cetonas, enaminas e alcenos como sendo ideais para essa condição.

A respeito da atividade catalítica do catalisador metálico, McCarthy e Guiry (2001) explicam que esta, originada do metal e da assimetria do processo catalítico, é quase sempre induzida por ligantes orgânicos associados àquele metal. Ainda segundo os autores, esses auxiliares orgânicos controlam as ligações entre os reagentes e os seus subsequentes caminhos de reação por meio de efeitos estéreos e eletrônicos. Noyori (2003) afirma que para os ligantes quirais produzirem alta reatividade e estereosseletividade desejada, esses devem possuir funcionalidade e estruturas tridimensionais adequadas.

Ainda, Gayet, Bolea e Andersson (2004) afirmam que existe nas indústrias farmacêuticas e químicas uma grande demanda de novos ligantes quirais.

3.4 LIGANTES QUIRAIS

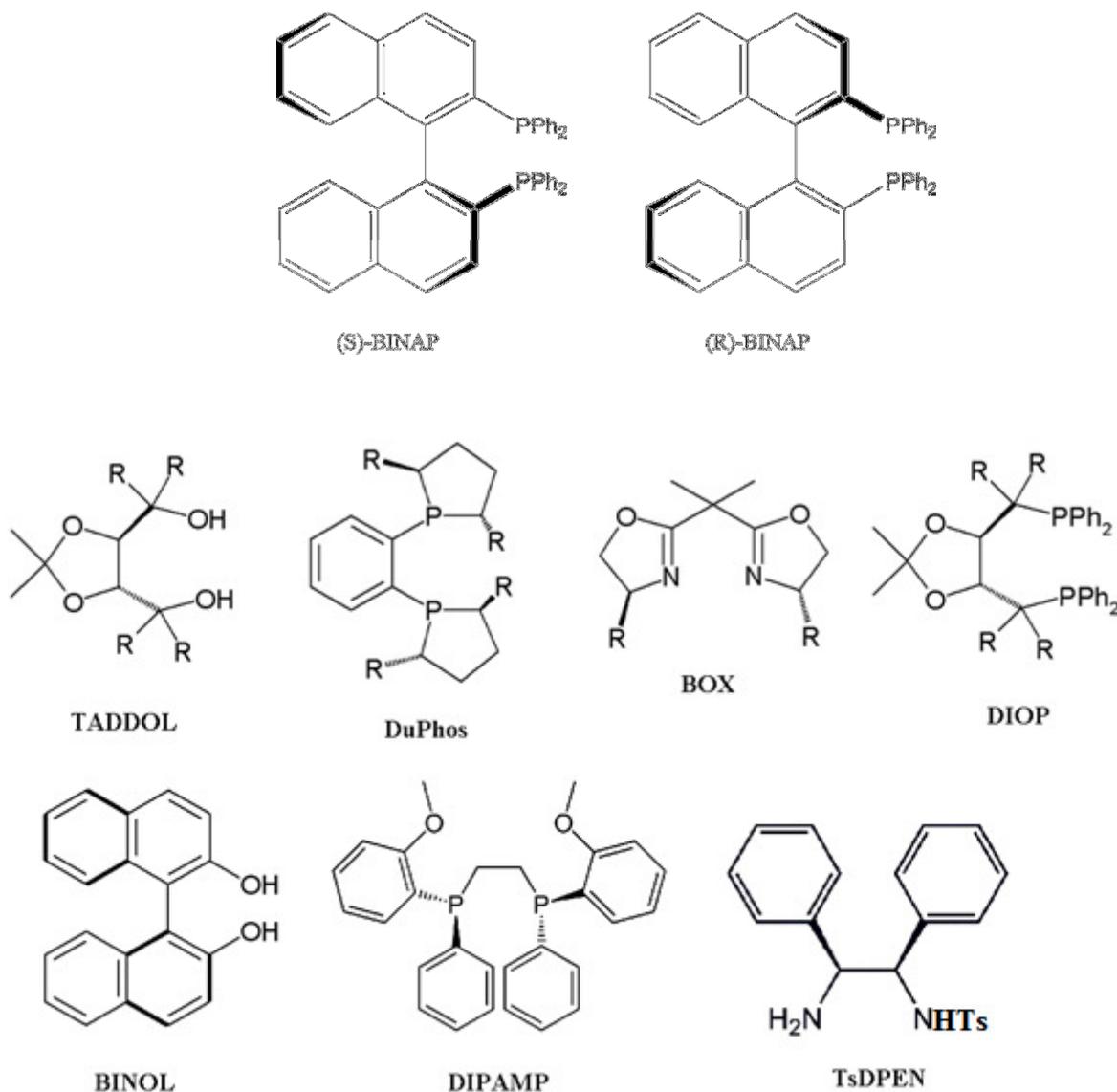
Clayden, Greeves e Warren (2012, p. 304) definem quiralidade como sendo qualquer estrutura que não tem plano de simetria e assim, pode existir duas imagens especulares. Ou seja, uma estrutura com um centro quiral tem um par de enantiômeros, sendo por convenção de Cahn-Ingold-Prelog denominados *R* ou *S*. É o caso para ligantes com um centro quiral, onde estes, quando puros, têm apenas configuração *R* ou *S*.

McCarthy e Guiry (2001) afirmam que existe um grande número de ligantes mono, bi e polidentados sendo aplicados na catálise assimétrica. Além disso, os autores dizem que quanto maior for o efeito quelante do ligante, maior a estabilidade do complexo formado com ele. Nesse sentido, ligantes bi e polidentados são mais adequados. Ainda segundo os mesmos autores, para ajudar na estabilização do complexo do metal, utiliza-se nos ligantes átomos doadores de densidade eletrônica como fósforo, nitrogênio, oxigênio e enxofre. Porém, o alerta veio de Pinheiro e Ferreira (1998), que afirmam que não existe um ligante quiral perfeito, pois alguns deles são excelentes para certas reações, mas conduzem a baixas estereosseletividades em outras.

De acordo com McCarthy e Guiry (2001) o exemplo mais conhecido de ligante quiral é o BINAP (figura 02). Esse ligante foi sintetizado e aplicado pela primeira vez por Noyori e Takaya, em 1980. O próprio Noyori (2001), em sua palestra do Nobel, afirma que esse ligante foi usado para hidrogenação assimétrica utilizando catalisador de ródio (Rh) e que o excesso

enantiomérico (ee) produzido foi de até 100%. Outros ligantes conhecidos na catálise assimétrica também estão apresentados na figura 02.

Figura 02 – Ligante BINAP e outros



Wu *et. al.* (2009) afirmam que dentre a ocorrência natural das substâncias quirais, a cânfora e seus derivados são, não somente bons ligantes quirais na síntese assimétrica, como também utilizados como *scaffold* quiral na catálise assimétrica.

3.5 REAÇÕES DE INDUÇÃO DE QUIRALIDADE

De acordo com McCarthy e Guiry (2001), uma vez que novos ligantes quirais são sintetizados, seus complexos metálicos são testados quanto à sua atividade catalítica e habilidade de enantiodiferenciação de padrões comuns. Ainda segundo os autores, esses testes incluem hidrogenação assimétrica de olefinas e carbonilas, substituições alílicas e adição de dietilzinco em aldeídos, transformações oxidativas de epóxidos, hidroboração, hidrossililação, entre outras.

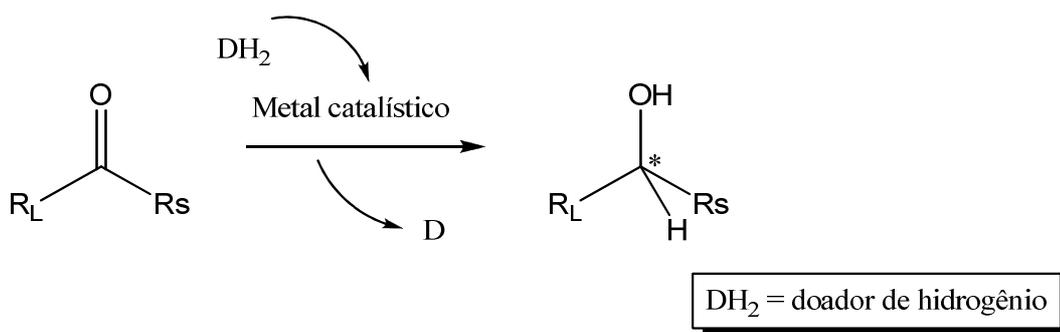
Nesse trabalho foram escolhidas as reações de indução de hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio e adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos.

3.5.1 Hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio

Segundo Noyori e Hashiguchi (1997) a hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio é simples operacionalmente e as seletividades, que incluem a diferenciação do grupo funcional podem ser diferentes daquelas da hidrogenação convencional. Eles ainda afirmam que esse método manteve-se primitivo e que somente há poucos anos que alguns exemplos bem sucedidos foram relatados, usando fonte de hidrogênio proveniente de álcoois ou ácido fórmico.

Palmer e Wills (1999) definem que hidrogenação por transferência é “a redução de múltiplas ligações com a ajuda de um doador de hidrogênio na presença de um catalisador”. Os autores apresentam por meio do esquema 03 um modelo dessa reação.

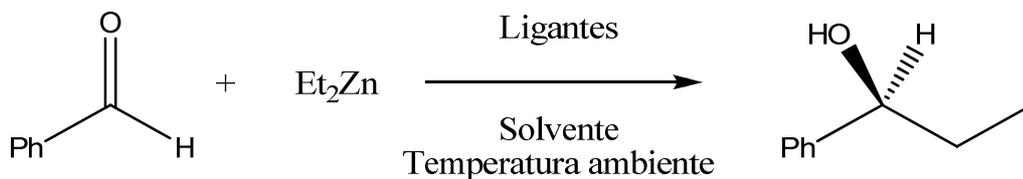
Esquema 03 – Hidrogenação por transferência de hidrogênio (PALMER; WILLS, 1999)



3.5.2 Adição enantiosseletiva de organozinco a compostos carbonílicos

Wu *et. al.* (2009) afirmam que: “a adição enantiosseletiva de organozinco em compostos carbonilados na presença de um catalisador quiral tem chamado a atenção da química orgânica sintética devido à suavidade das condições de reação, grande tolerância a grupos funcionais e a baixa toxicidade do zinco”. Segundo Martins e Wills (2008) essa é uma reação sintética bem estabelecida para preparar álcoois secundários com alta enantiosseletividade. Ainda de acordo com os autores, é possível 100% de conversão, dependendo do ligante, conforme esquema 04.

Esquema 04 – Adição assimétrica de dietilzinco a aldeídos (MARTINS; WILLS, 2008)



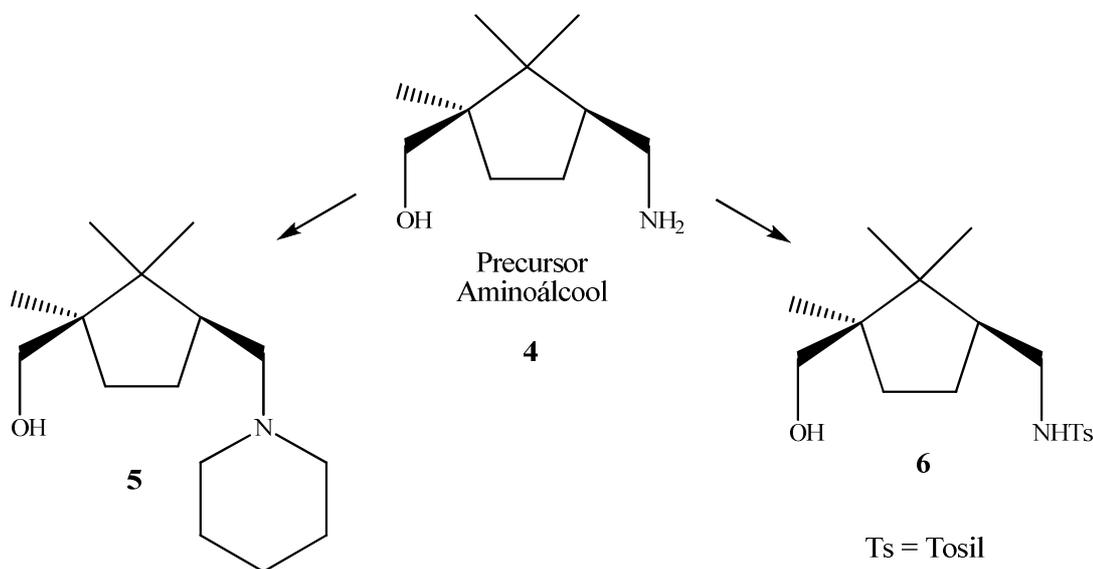
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para melhor compreensão da estruturação do trabalho, as reações serão apresentadas em ordem cronológica conforme suas sínteses e os compostos serão devidamente numerados conforme essa ordem.

4.1 APRESENTAÇÃO DA SÍNTESE DOS LIGANTES BIDENTADOS ASSIMÉTRICOS

Os ligantes bidentados assimétricos presentes nesse trabalho foram sintetizados a partir do precursor aminoálcool **4**, derivado da (+)-cânfora, através das reações de substituição nucleofílica de alquilação e de monotosilação no grupo amino. O aminoálcool precursor e os ligantes estão apresentados no Esquema 05.

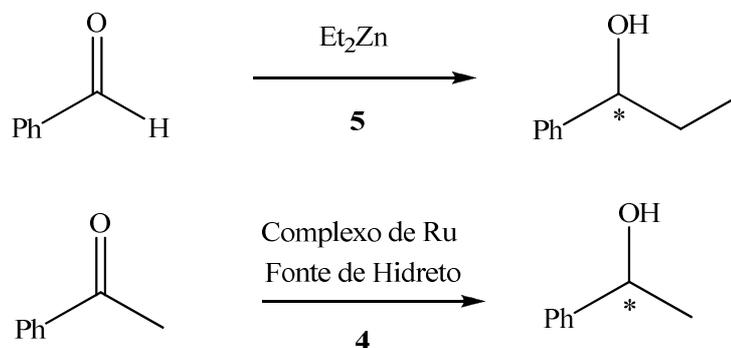
Esquema 05 – Precursor aminoálcool e os dois ligantes bidentado inéditos



Após a obtenção dos ligantes **4** e **5** puros e análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H), ressonância magnética nuclear de carbono em modo “*Attached Proton Test*” (RMN ^{13}C APT) e espectroscopia no infravermelho em modo de refletância total atenuada (do inglês “*Attenuated Total Reflectance*”, ATR), estes foram testados quanto a sua capacidade de enantiosseletividade nas reações de indução de quiralidade. Devido às características estruturais dos ligantes, optou-se por reações de adição

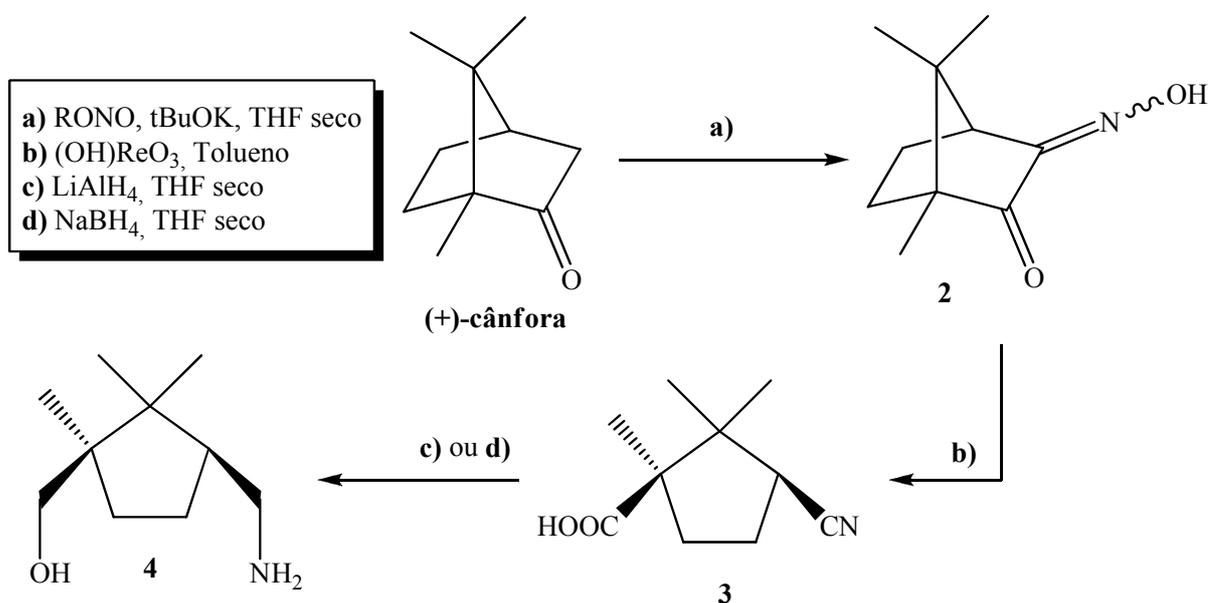
enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído e também de hidrogenação assimétrica via transferência de hidrogênio em acetofenona (Esquema 06).

Esquema 06 – Reações de indução de quiralidade utilizando os ligantes **4** e **5**



A sequência sintética adotada para a obtenção do precursor aminoálcool **4** está apresentada no esquema 07. Partindo-se do produto natural (+)-cânfora, houve na etapa inicial a adição da oxima no carbono α carbonílico. Na etapa seguinte, utilizou-se o ácido perrênico como catalisador para o rompimento da ligação C-C entre os grupos funcionais cetona e oxima, formando assim um ciclopentano com dois centros quirais funcionalizados nas posições 1 e 3, com grupos nitrila e ácido carboxílico. Por fim, na terceira etapa, foram reduzidos os dois grupos funcionais, obtendo-se o aminoálcool.

Esquema 07 – Precursor aminoálcool e os dois ligantes bidentado inéditos



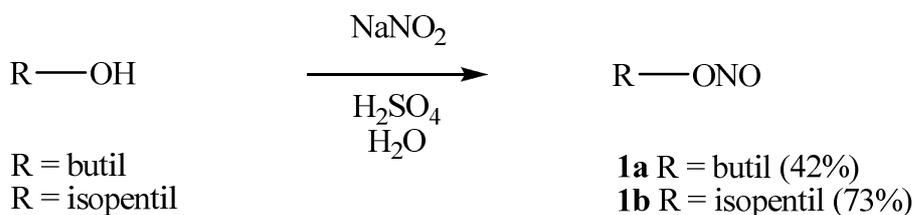
4.2 REAÇÃO DE OXIMAÇÃO DA (+)-CÂNFORA

Primeiramente, sintetizou-se os nitritos alquilados, pois esses foram utilizados na síntese da oximação da (+)-cânfora como reagentes.

4.2.1 Síntese dos nitritos de alquila

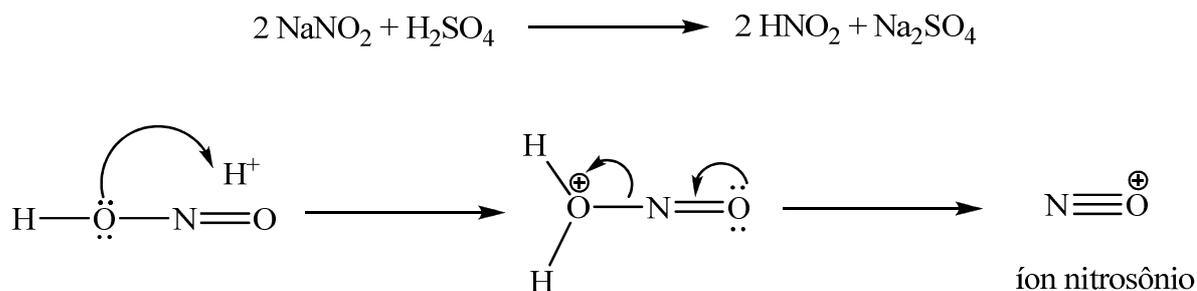
A síntese dos nitritos de alquila está apresentada no esquema 08. Esta reação foi descrita por Trápani, Escola e Doctorovich (2001), sendo utilizado no artigo o reagente álcool isopentílico. A reação foi reproduzida conforme descrição, porém testou-se em paralelo o uso do álcool n-butílico.

Esquema 08 – Síntese geral dos nitritos alquilados



A reação ocorre em uma única etapa. Quando o nitrito de sódio entra em contato com o ácido sulfúrico concentrado, ocorre a formação *in situ* do ácido nitroso (Esquema 09). Esse, por sua vez, é desidratado para formar o íon nitrosônio.

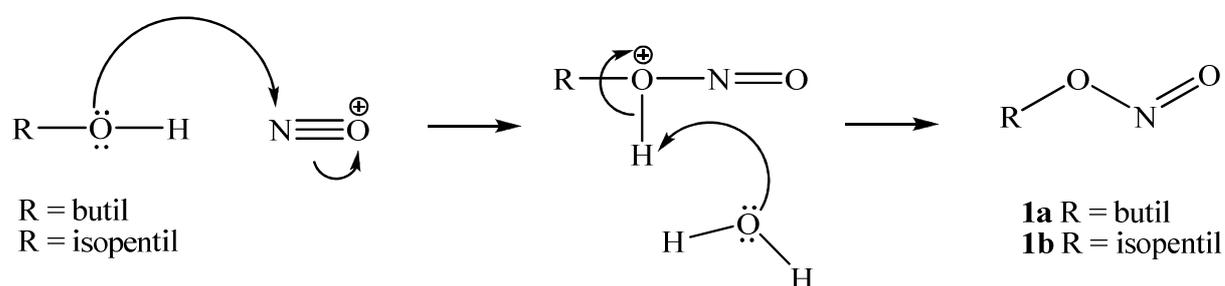
Esquema 09 – Mecanismo de formação do íon nitrosônio



Os pares de elétrons do oxigênio do álcool em questão promovem um ataque nucleofílico ao nitrogênio do íon nitrosônio, uma vez que esse tem caráter eletrofílico. O mecanismo completo pode ser visualizado no esquema 10.

Devido ao grupo funcional nitrito, os compostos **1a** e **1b** são de fácil decomposição e degradação, além de serem voláteis. Por isso, a utilização desses foi realizada logo após sua síntese e caracterização espectroscópica.

Esquema 10 – Mecanismo de formação do nitrito de alquila



O RMN ^1H do composto **1a** está apresentado na figura 03. A metila terminal aparece como um tripleto na região de maior blindagem eletrônica, sendo o valor de hidrogênios relativos igual a três. Os hidrogênios β e γ nitrito são apresentados em forma de multipletos adjacentes ao primeiro sinal. Por fim, os hidrogênios α -nitrito aparecem na forma de um pico largo, devido a grande desblindagem eletrônica gerada pelo grupo funcional, sendo o valor dos hidrogênios relativos igual a dois. O espectro também comprova que o nitrito de n-butila é o único composto formado na reação.

O RMN ^1H do composto **1b** está apresentado na figura 04. A semelhança com o espectro anterior é ampla, porém agora as duas metilas terminas estão apresentadas na forma de um único dubleto com valor de hidrogênio relativo igual a seis. O multipletto do hidrogênio adjacente a essas duas metilas é maior devido ao acoplamento com os oito hidrogênios vizinhos, sendo o valor do hidrogênio relativo igual a um. Além disso, agora os hidrogênios β nitrito são apresentados na forma de um tripleto. Os dois hidrogênios α nitrito continuam como um largo sinal, devido a forte desblindagem eletrônica sofrida.

O espectro de RMN ^{13}C APT do composto **1a** (Apêndice 02) confirma os quatro sinais dos carbonos, três na parte de cima por serem secundários e um na parte de baixo, por ser terciário. O respectivo espectro de ATR desse composto está apresentado no apêndice 03.

Figura 03 – Espectro de RMN H^1 do composto **1a** (400 Mega Hertz (MHz); Clorofórmio Deuterado ($CDCl_3$))

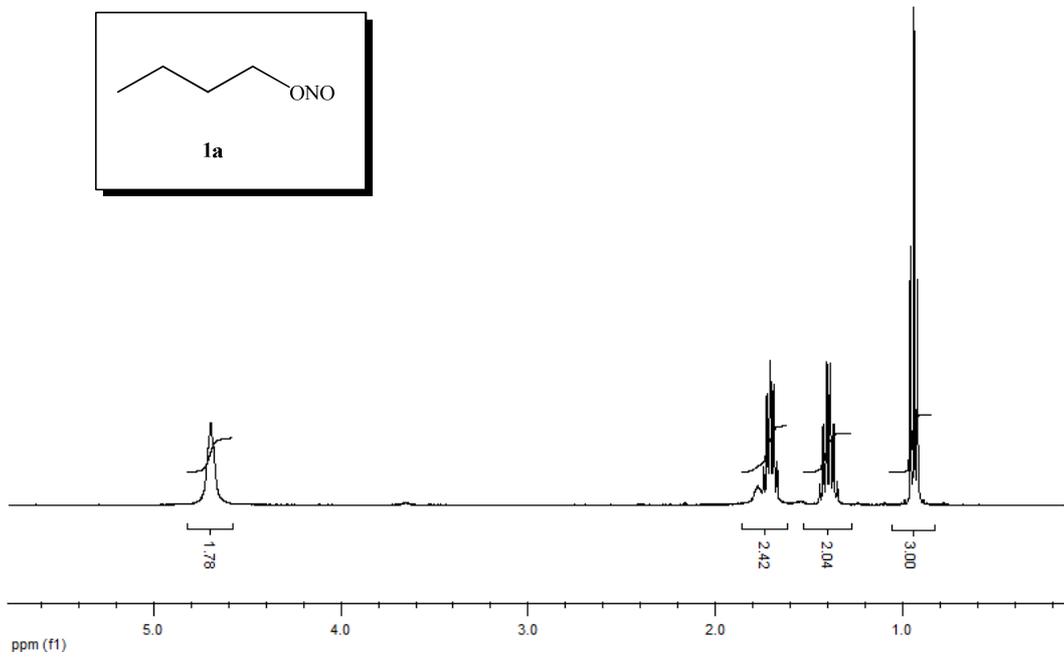
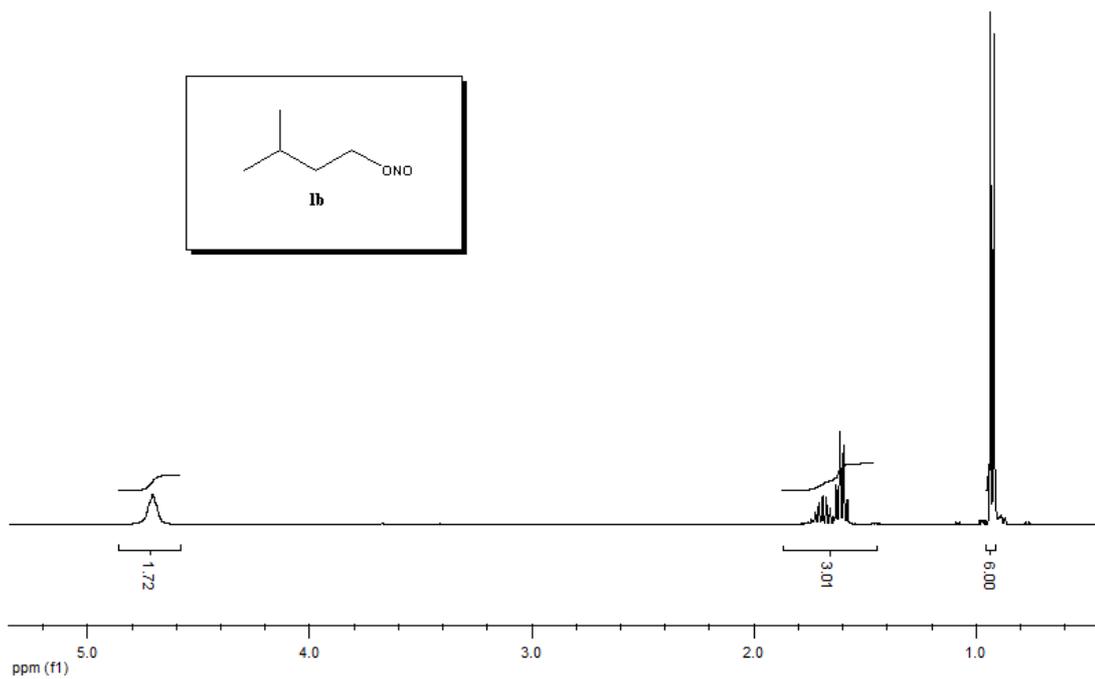


Figura 04 – Espectro de RMN H^1 do composto **1b** (400 MHz; $CDCl_3$)

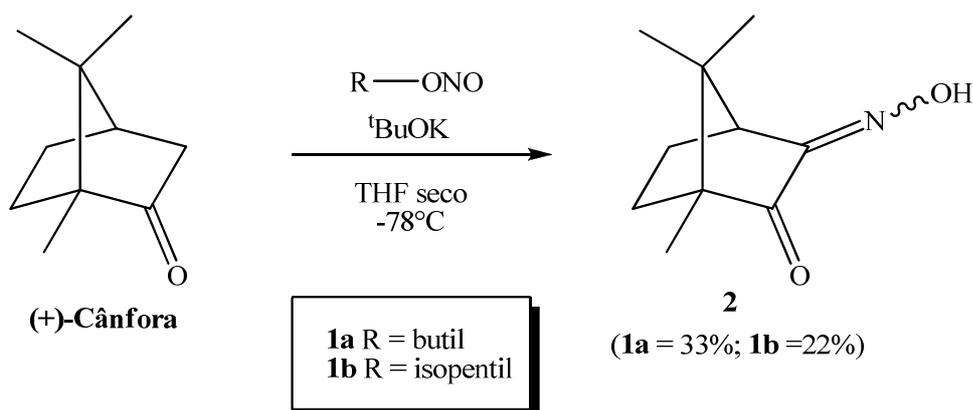


O espectro de RMN ^{13}C APT do composto **1b** (Apêndice 04) é bastante semelhante com o do composto **1a**, uma vez que as duas metilas são equivalentes. O respectivo espectro de ATR desse composto está apresentado no apêndice 05.

4.2.2 Reação de oximação da (+)-cânfora

A síntese da oxima a partir da (+)-cânfora, utilizando-se os nitritos alquilados **1a** e **1b** como reagentes, é apresentada no esquema 11. Esta reação foi descrita por Bosiak *et al.* (2008) e o mesmo procedimento foi realizado.

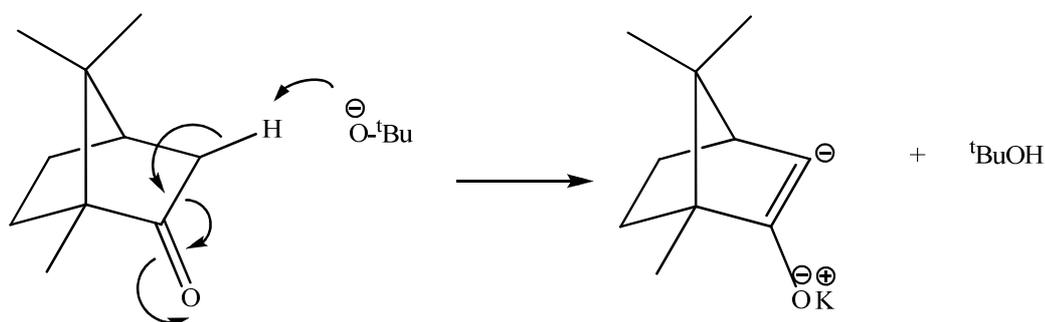
Esquema 11 – Reação de α -oximação da (+)-cânfora



A importância dessa etapa, primeiramente deve-se a inserção de um nitrogênio na (+)-cânfora, pois dessa forma, quando ocorrer o rompimento do biciclo, dois centros quirais funcionalizados serão formados. Após essa inserção, um efeito eletrônico promove o enfraquecimento eletrônico da ligação C-C, uma vez que essa adição ocorre na posição α carbonila. Logo, a formação da oxima é uma etapa chave tanto para a formação de um composto com dois centros quirais funcionalizados, quanto para posterior rompimento do biciclo.

De acordo com a reação de síntese da oxima apresentada no esquema 11, no primeiro momento houve a reação do terc-butoxi de potássio com a cânfora, em um meio reacional com a temperatura de -78°C e utilizando como solvente tetraidrofurano (THF) seco, para a formação do enolato (Esquema 12). A escolha do solvente deve-se ao seu caráter aprótico, além da solubilidade dos compostos envolvidos.

Esquema 12 – Mecanismo de formação do enolato



Um fator importante deve-se ao resfriamento do meio para uma baixa temperatura, promovendo uma maior estabilidade para a formação do enolato. Dessa forma, o íon terc-butoxi remove o hidrogênio α e imediatamente ocorre a formação do íon enolato e a estabilização de carga com o cátion potássio em solução.

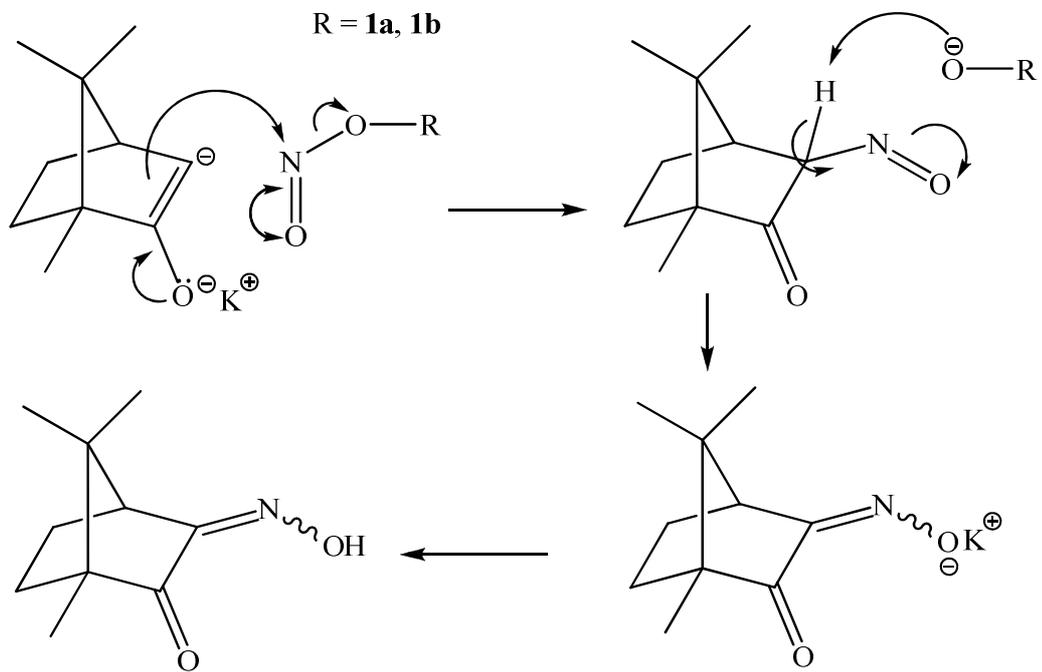
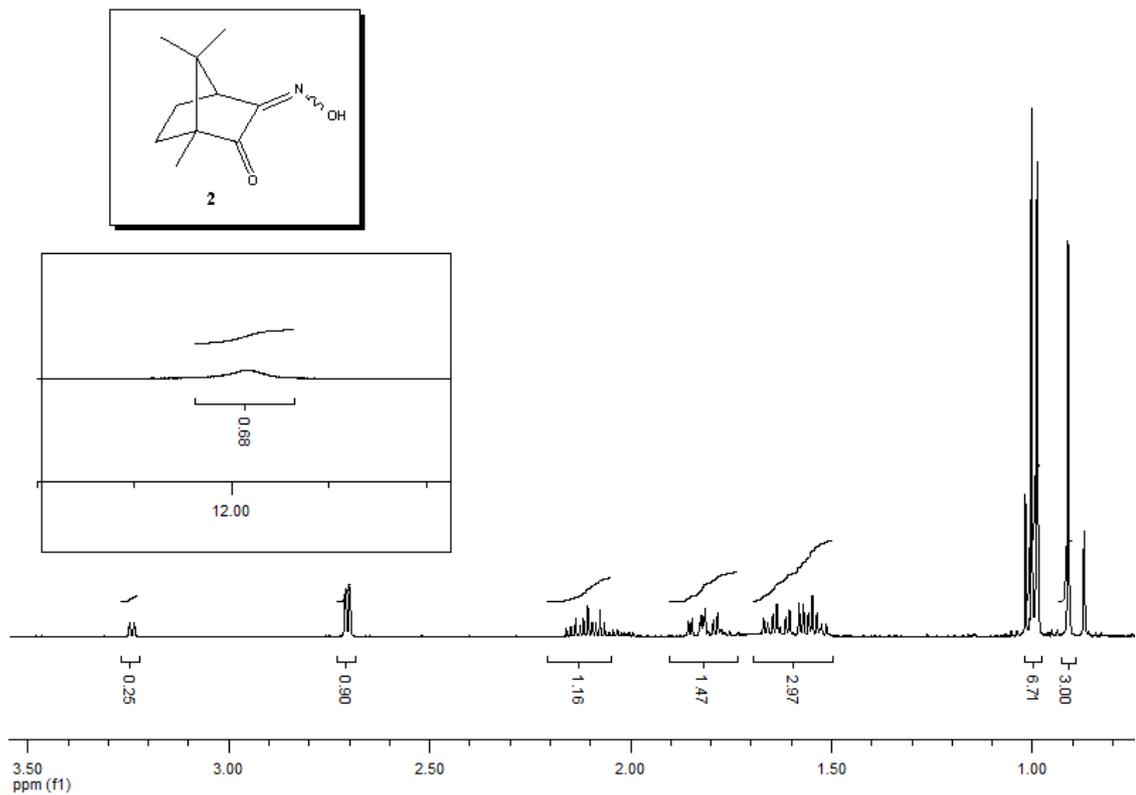
Com a adição do nitrito de alquila, ocorre no enolato um efeito de ressonância promovido pelo par de elétrons do oxigênio carbonílico. O carbono α torna-se rico em elétrons, ou seja, ocorre a formação de íon carbânion, que é nucleofílico. Sendo assim, ocorre um ataque nucleofílico do íon carbânion ao nitrogênio do nitrito, pois este tem um caráter eletrofílico, podendo assim comportar a carga excessiva do carbono α (Esquema 13).

Como dito anteriormente, dois nitritos foram utilizados: nitrito de n-butila e nitrito de isopentila. Na síntese descrita por Bosiak *et al.* (2008), artigo usado como referência, apenas o primeiro fora utilizado. Constatou-se experimentalmente que o uso do nitrito de isopentila produziu rendimentos menores do que o uso do nitrito de n-butila. O primeiro teve rendimento de 22%, enquanto o segundo 33%. Isso ocorre devido ao impedimento espacial que a metila na posição γ nitrito promove em comparação ao análogo alquil sem ramificações.

O espectro de RMN ^1H do composto **2** está apresentado na figura 05. Pode-se confirmar os três hidrogênios metílicos próximos a 1 ppm (partes por milhão). O hidrogênio α oxima torna-se mais desblindado em comparação ao RMN ^1H da (+)-cânfora (Apêndice 06). Além disso, pode-se confirmar a presença do hidrogênio da oxima em aproximadamente 12 ppm.

O espectro de RMN ^{13}C APT do composto **2** está apresentado no apêndice 07. Pode-se perceber, por comparação com o espectro de RMN ^{13}C APT da (+)-cânfora (Apêndice 08), que ocorreu a inserção da oxima, embora o composto **2** esteja impuro. O respectivo espectro de ATR está apresentado no apêndice 09.

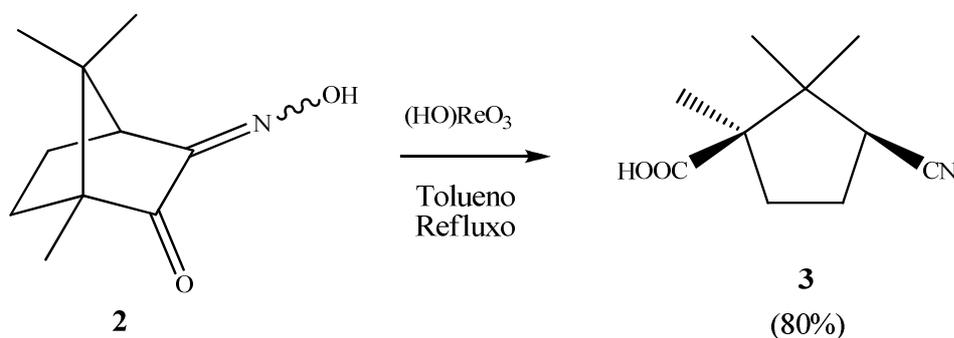
Esquema 13 – Mecanismo de formação da oxima

Figura 05 – Espectro de RMN ^1H do composto **2** (400 MHz; CDCl_3)

4.3 REÇÃO DA ABERTURA DO BICICLO

A reação de abertura do biciclo do composto **2**, utilizando $(\text{OH})\text{ReO}_3$ como catalisador, forneceu o ciclopentano funcionalizado com os grupos nitrila e ácido carboxílico (esquema 14). Esse procedimento foi descrita por Furuya, Ishihara e Yamamoto (2007) e o mesmo foi reproduzido para a obtenção do composto **3**.

Esquema 14 – Reação de abertura do biciclo



Uma proposta de mecanismo de reação é apresentada no esquema 15. A importância do rompimento desta ligação deve-se a formação da estrutura de cinco carbonos cíclica com dois carbonos assimétricos nas posições 1,3 funcionalizados. Essa estrutura é o passo anterior a formação do precursor aminoálcool.

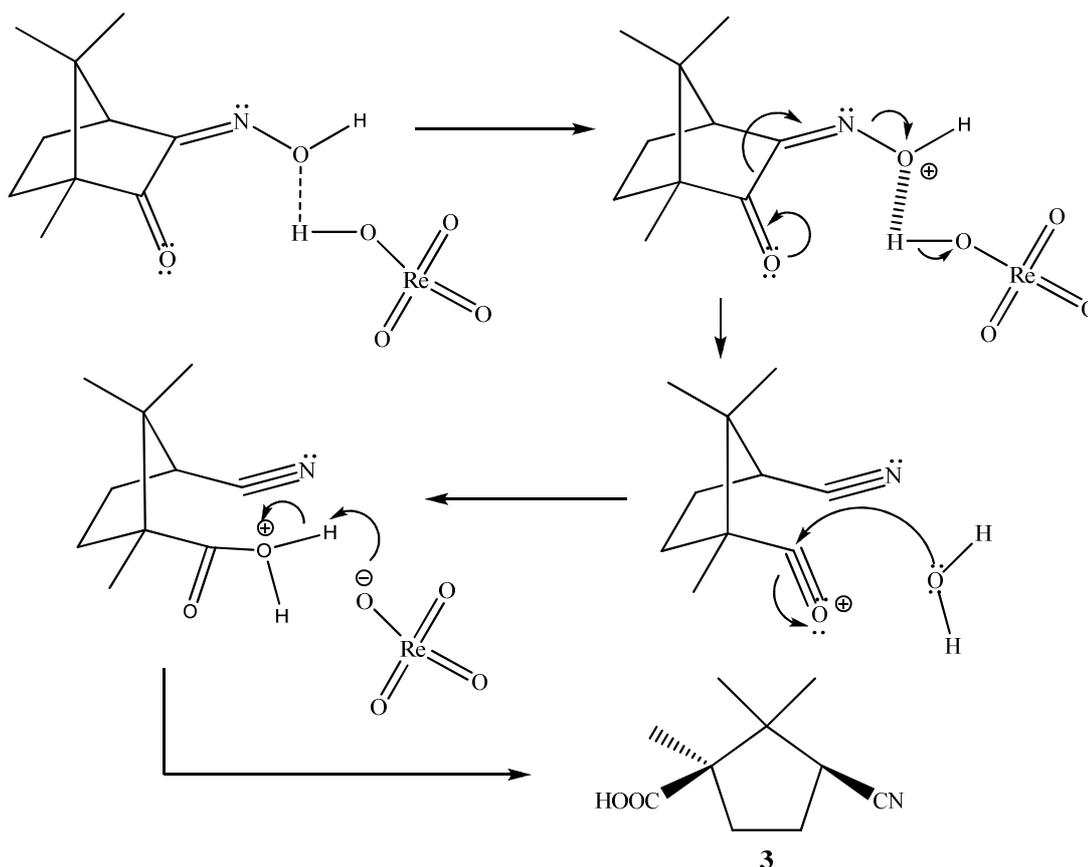
Realizou-se a purificação do composto **3**, utilizando uma coluna de sílica gel eluída com 0-30% de hexano e EtOAc. As análises espectroscópicas confirmaram a obtenção do produto puro, com 80% de rendimento.

No espectro de RMN ^1H , apresentado na figura 06, pode-se confirmar a presença das três metilas na região de maior blindagem eletrônica, com o valor de hidrogênios relativos igual a nove. No espectro não houve o aparecimento do hidrogênio do ácido carboxílico, pois este está em uma região em ppm maior do que a analisada. O hidrogênio α -nitrila aparece como um tripleto em aproximadamente 2,80 ppm. Os outros quatro hidrogênios do composto **3** são identificados como multipletos.

Pelo espectro de RMN ^{13}C APT, apresentado na figura 07, pode-se confirmar a presença do carbono de ácido carboxílico e o carbono de nitrila, com valores característicos em torno de 180 e 120 ppm, respectivamente. Além disso, pode-se confirmar quatro carbonos pouco desblindados na parte superior, representado os dois carbonos secundários em 24 e 32

ppm, e os dois carbonos quaternários, em 46 e 54 ppm. Esses dois últimos inclusive com uma intensidade menor do que os carbonos secundários, por serem quaternários.

Esquema 15 – Mecanismo de formação do composto **3**



A análise de ATR (Figura 08) também apresentou resultados interessantes do ponto de vista de aparecimento dos grupos funcionais. Pode-se visualizar três bandas de estiramentos característicos que são facilmente reconhecidos: O–H (3000 a 3400 cm^{-1}), C=O (1700 cm^{-1}) e C≡N (2237 cm^{-1}). Embora o estiramento C=O e O–H já estivesse presentes no espectro de ATR do produto de partida, o aparecimento do estiramento C≡N só é possível com o rompimento da ligação C–C entre os grupos funcionais oxima e cetona no composto **2**.

Dessa forma, analisando os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C APT e ATR é possível confirmar a existência do composto **3** puro.

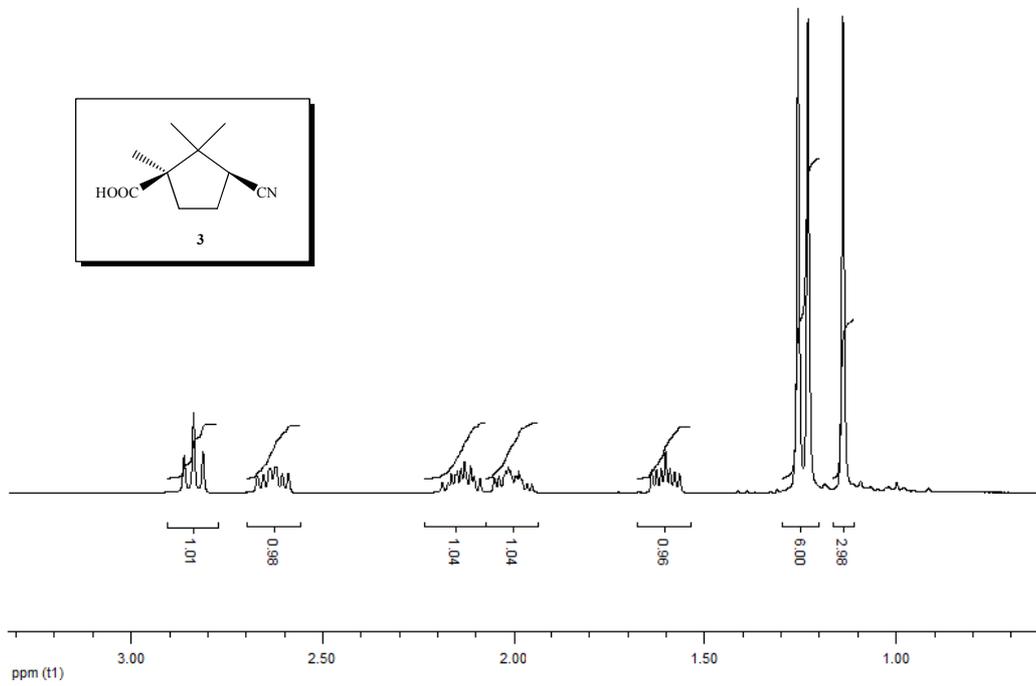
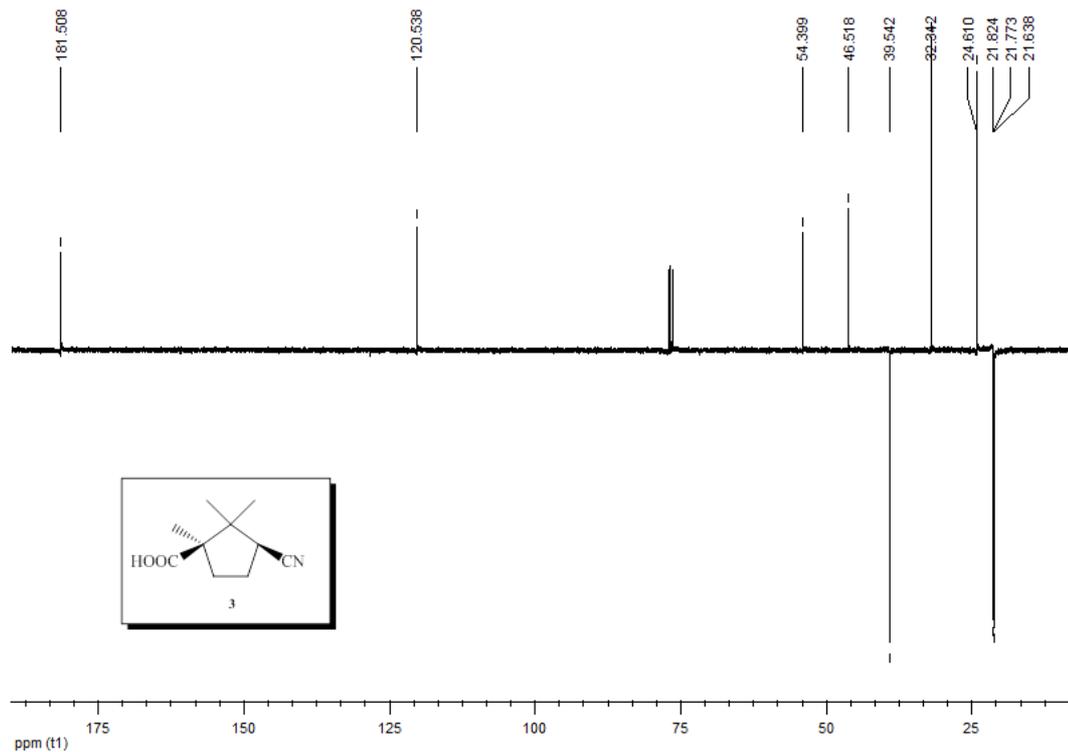
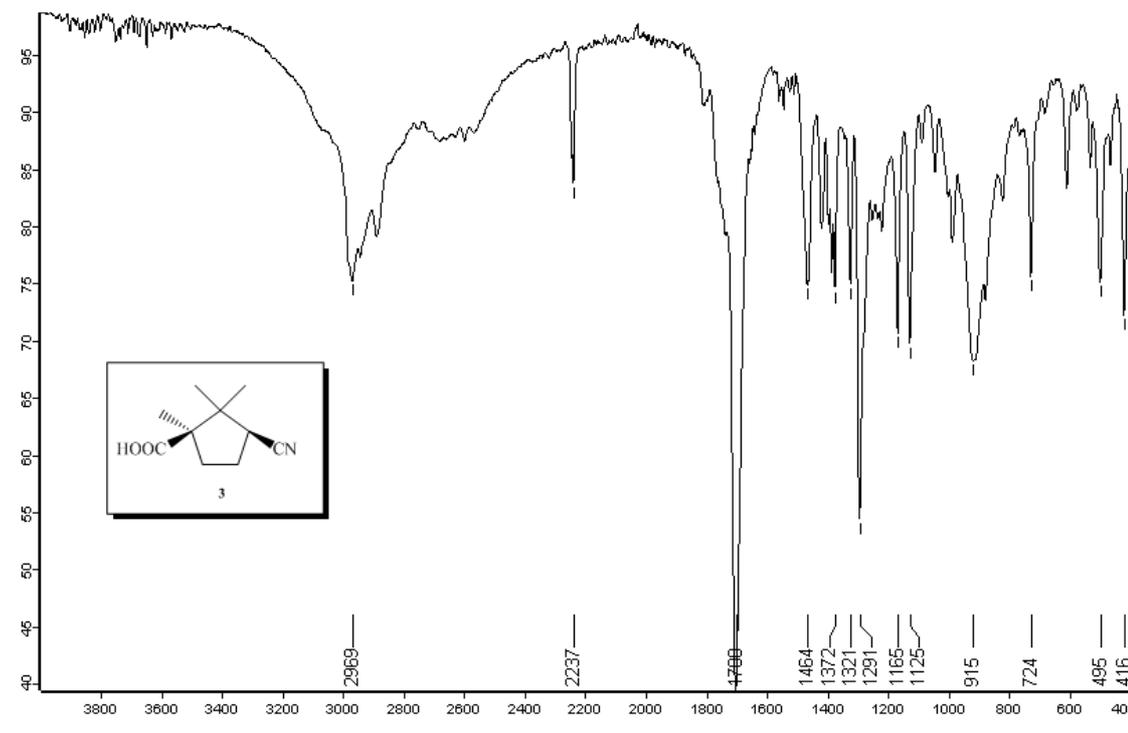
Figura 06 – Espectro de RMN ^1H do composto **3** (400 MHz; CDCl_3)Figura 07 – Espectro de RMN ^{13}C APT do composto **3** (100 MHz, CDCl_3)

Figura 08 – Espectro de ATR do composto **3**

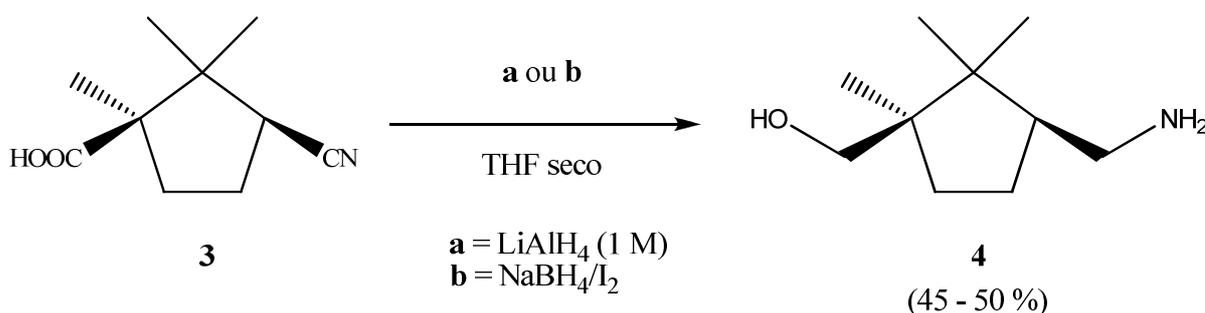
Realizou-se ainda duas caracterizações no composto **3**. A primeira foi o ponto de fusão, uma vez que este composto apresentou-se na forma sólida. O valor do ponto de fusão foi idêntico com o da literatura, sendo de 143,3 a 144,3 °C. O valor de $[\alpha]_D$ (EtOAc, $c = 1,43$) foi de + 62,47.

4.4 REAÇÃO DE REDUÇÃO

A redução dos grupos funcionais ácido carboxílico e nitrila, em uma única etapa, foi a parte da rota sintética que resultou em maior número de reações e maior tempo dedicado. Diferentes procedimentos foram testados, porém a maioria se demonstrou de difícil caracterização e baixíssimo rendimento. Quando tentava-se a purificação através de uma coluna cromatográfica em sílica gel, o pouco produto obtido prendia-se na sílica e não era possível sua eluição. Dois procedimentos foram bem sucedidos: a redução com uma solução comercial de lítio alumínio hidreto (LiAlH_4) em THF e a redução com boro hidreto de sódio (NaBH_4) com iodo (I_2) (Esquema 16).

O procedimento com LiAlH_4 em solução um molar (1M) de THF foi realizada em atmosfera inerte devido a sensibilidade do redutor. Já a redução com NaBH_4 foi realizada sem a necessidade de atmosfera inerte. A utilização do sistema NaBH_4 e I_2 é conhecido por ser um forte redutor, uma vez que o iodo entra na síntese como um auxiliar a formação do BH_3 *in situ*.

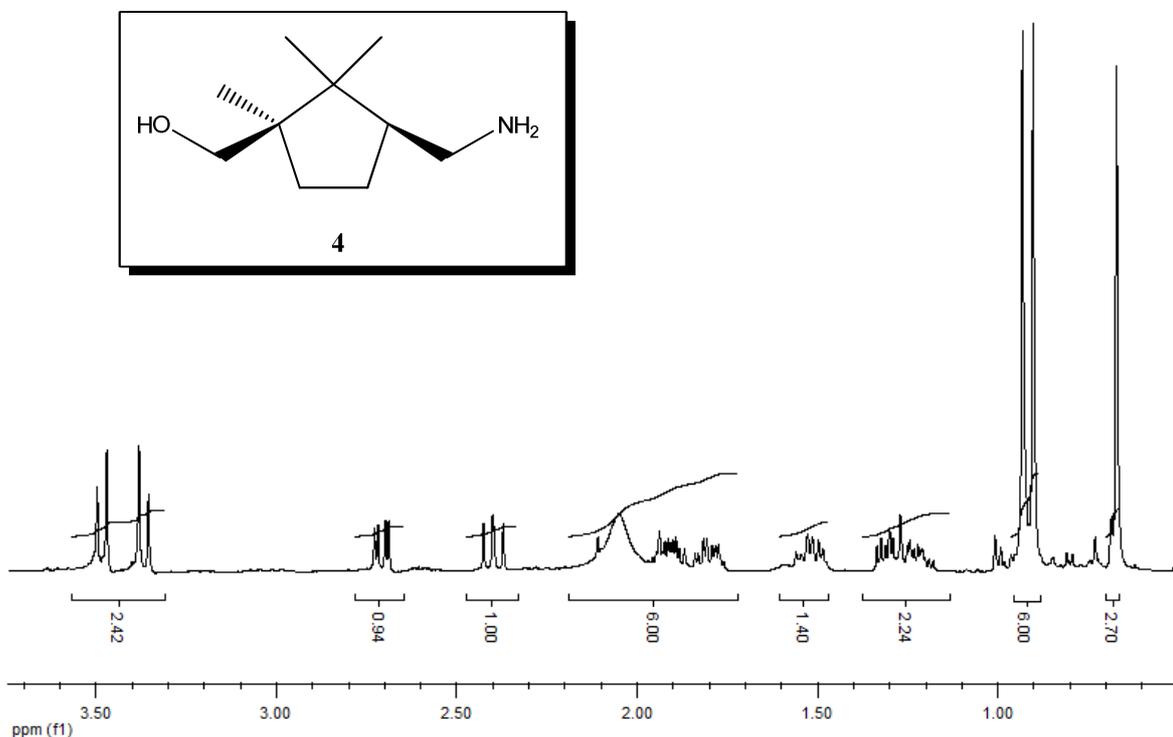
Esquema 16 – Reação geral da redução do composto **3**



A purificação desse composto **4** também mostrou-se complicada. Todas as vezes que foram feitas colunas em sílica gel, não houve a eluição do composto juntamente com o solvente, ou seja, o produto desejado ficou retido na sílica gel. Dessa forma, optou-se por uma purificação via extração ácido base, que forneceu o produto puro, porém com baixo rendimento. Essa purificação consiste na protonação do nitrogênio com a adição de ácido clorídrico aquoso, formando um sal de amônio quaternário. Em seguida ocorre a lavagem com solvente orgânico. Todos os compostos orgânicos não protonados e não solúveis em água são assim retirados. Ao término desse processo, ocorre a adição de uma solução aquosa 20% de hidróxido de sódio (NaOH) até pH 8. Assim, o aminoálcool precipita enquanto ocorre a neutralização do ácido e formação do sal cloreto de sódio (NaCl) e é extraído da fase aquosa com solvente orgânico.

A figura 09 apresenta o espectro de RMN ^1H do composto **4**. Os hidrogênios α -amino e α -hidroxi, devido a quiralidade dos carbonos β , não são equivalentes e por esse motivo os picos formam um sistema de dois dubletos com a mesma constante de acoplamento (J) conhecido como sistema ab. O sistema ab referente aos hidrogênio α -hidroxi, por estarem sofrendo maior desblindagem eletrônica do oxigênio, estão localizados em 3,5 ppm. Os hidrogênios α -amino sofrem uma interação um pouco diferente do caso anterior, uma vez que no espectro o sistema ab é um dubleto e um sinal com três picos. Essa diferença ocorre pela interação com o hidrogênio β -amino.

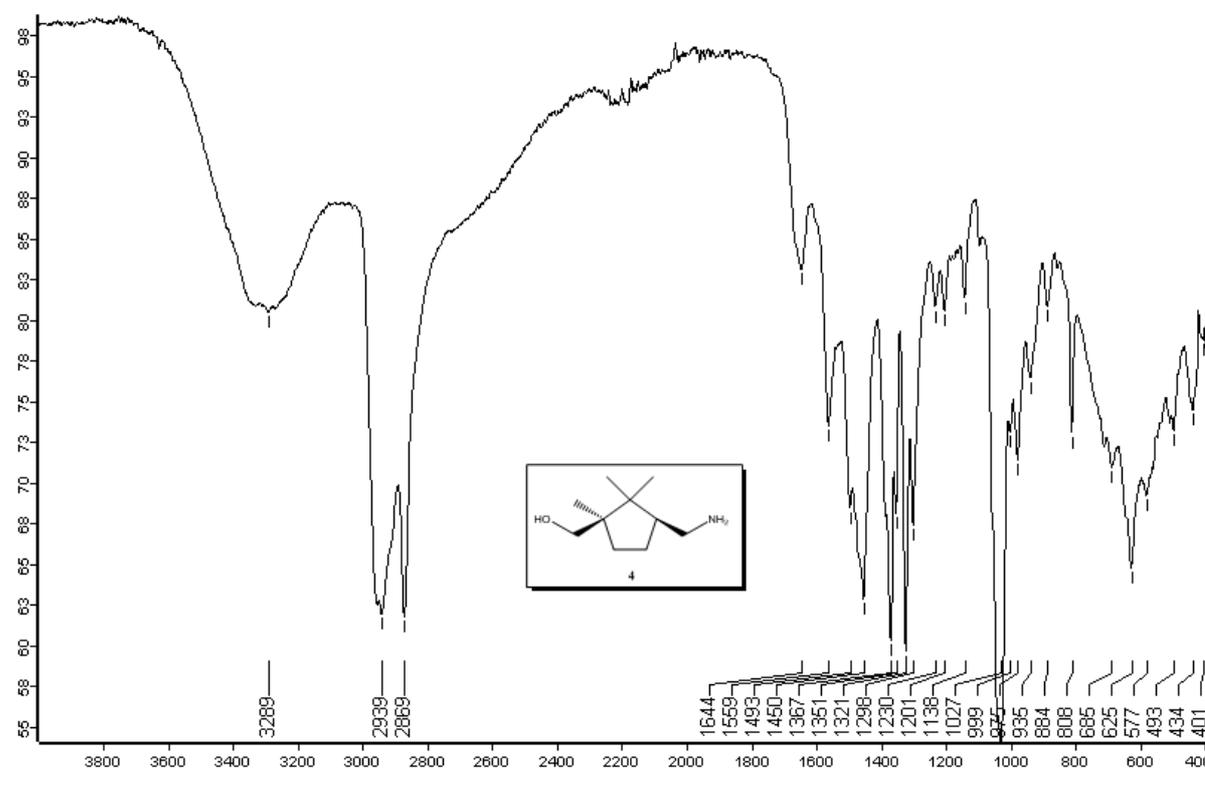
Figura 09 – Espectro de RMN ^1H do composto **4** (400 MHz; CDCl_3)



Além desses, há os três singletos representando as três metilas, em torno de 1 ppm, com valores relativos de hidrogênio de 3 cada um. O restante dos hidrogênios do composto **4** é de difícil caracterização, uma vez que eles são encontrados em posições semelhantes, ocorrendo até sobreposição. Estima-se que os oito hidrogênios restantes estejam na região entre 1,00 ppm e 2,00 ppm. Integrando essa área, o valor relativo de hidrogênios confere com o estimado.

O espectro de RMN ^{13}C APT (apêndice 10) apresentou quatro carbonos na parte de baixo, sendo esses os três carbonos das metilas e ainda o único carbono terciário. Os outros seis sinais são referentes aos quatro carbonos secundários e dois carbonos quaternários.

O espectro de ATR mostrou-se interessante devido o desaparecimento dos estiramentos $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}\equiv\text{N}$, em comparação com o espectro de ATR do composto **3** (figura 10). O estiramento $\text{O}-\text{H}$ permaneceu como uma larga banda em 3200 a 3400 cm^{-1} , possivelmente sobrepondo o estiramento $\text{N}-\text{H}$, também ocorre nessa região do espectro.

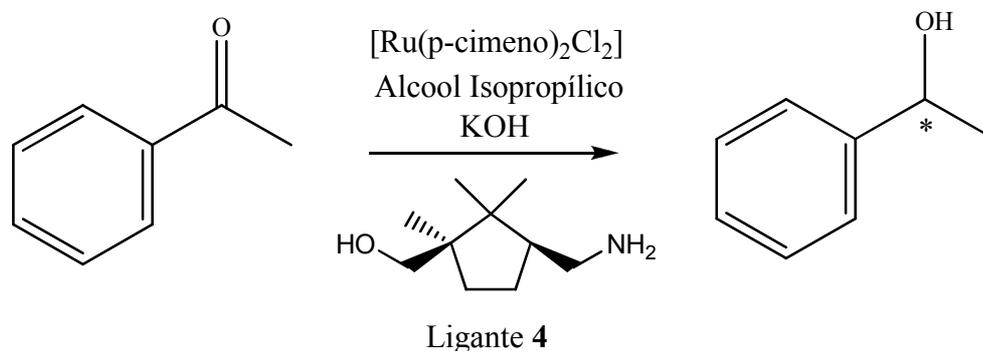
Figura 10 – Espectro de ATR do composto **4**

4.4.1 Reações de indução de assimetria

Duas reações de hidrogenação foram realizadas. A primeira foi utilizando o catalisador de rutênio ($[\text{Ru}(\text{p-cimeno})_2(\text{Cl})_2]$). A segunda reação utilizou-se $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ como fonte de hidreto.

4.4.1.1 Reação de hidrogenação assimétrica utilizando o complexo de rutênio

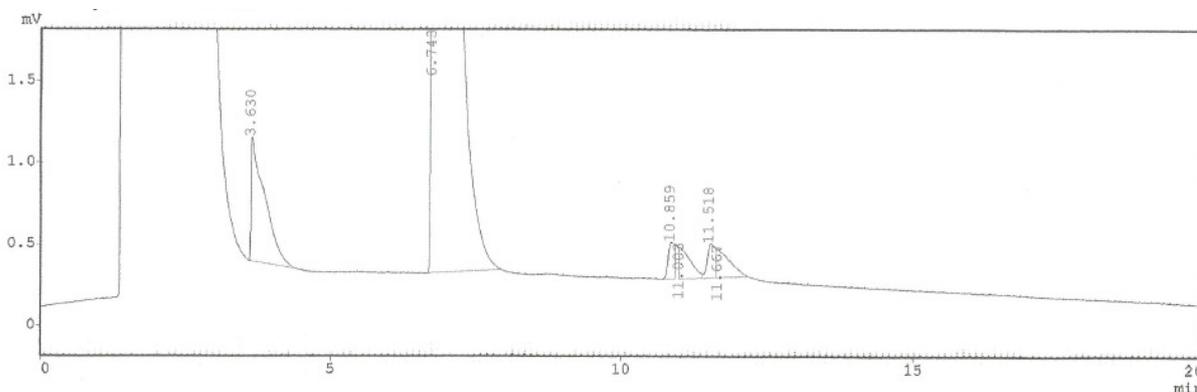
O ligante aminoálcool **4** foi testado quanto a sua enantiosseletividade em uma reação de hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio de acetofenona (esquema 17). Utilizou-se como doador de hidrogênio o álcool isopropílico.

Esquema 17 – Reação de indução assimétrica usando como ligante o composto **4**

A análise quanto à enantiosseletividade foi feita através de cromatografia gasosa (CG) com coluna quiral. Primeiramente, analisou-se um padrão de 1-fenil metanol racêmico. Por se tratar de um par de enantiômeros, dois sinais com a mesma área são visualizados no cromatograma, uma vez que a redução da acetofenona não é seletiva e produziu os dois enantiômeros álcoois em igual proporção (racêmico).

Após uma alíquota da reação foi analisada no CG, utilizando os mesmos parâmetros anteriores. O cromatograma da reação de indução de quiralidade com o ligante **4** pode ser visualizado na figura 11.

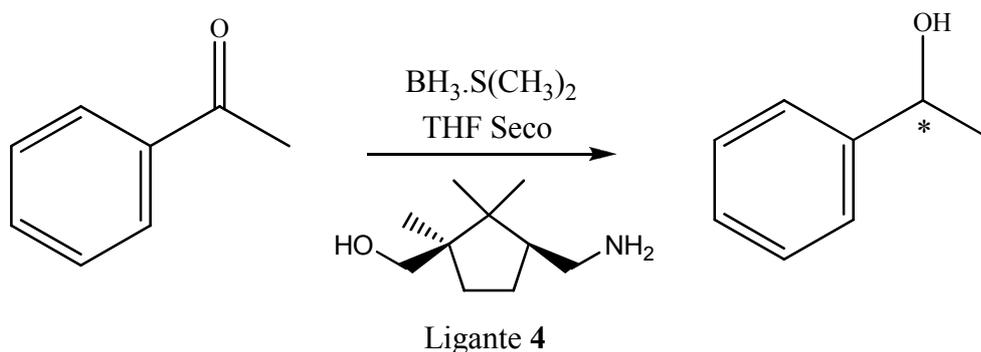
Como pode ser observado pela proporção das áreas dos sinais dos dois enantiômeros, em 10,85 e 11,51 minutos, a reação de hidrogenação assimétrica utilizando o ligante **4** e o catalisador de rutênio não produziu ee.

Figura 11 – Cromatograma da reação de indução assimétrica usando o composto **4**

4.4.1.2 Reação de hidrogenação assimétrica utilizando o complexo de boro

Outra reação de hidrogenação assimétrica por transferência de hidrogênio foi realizada com o aminoálcool **4**, porém esta utilizou como sistema o $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$, formando um ligante sem metal de transição, conforme esquema 18.

Esquema 18 – Modificação do complexo na reação de indução assimétrica com ligante **4**



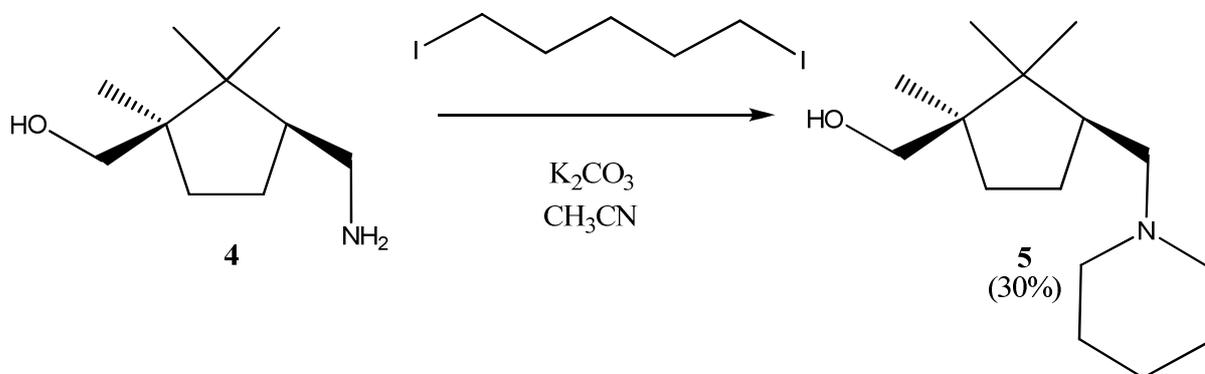
A análise quanto à enantiosseletividade foi feita através da mesma técnica anterior, utilizando os mesmos parâmetros e mesma coluna quiral. O padrão utilizado também foi o 1-fenil metanol racêmico. O cromatograma dessa reação não é apresentado neste trabalho, sendo a integração das duas áreas referentes aos dois enantiômeros bastante próximas, logo, não houve ee.

4.5 REAÇÃO DE DIALQUILAÇÃO DO AMINOALCOOL

Uma vez obtido o aminoálcool **4** da forma mais pura possível, foi realizado a dialquilação do grupo amina. Essa etapa é uma reação clássica dentro da síntese orgânica, pois a reação promovida pela amina no haleto de alquila é a substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$). O nitrogênio age como um nucleófilo atacando o carbono ligado ao haleto, fazendo com que este saia como grupo abandonador.

A reação mostrou-se bastante simples, apenas reagindo o aminoálcool sintetizado **4** com diiodopentano em acetonitrila e carbonato de potássio, conforme esquema 19.

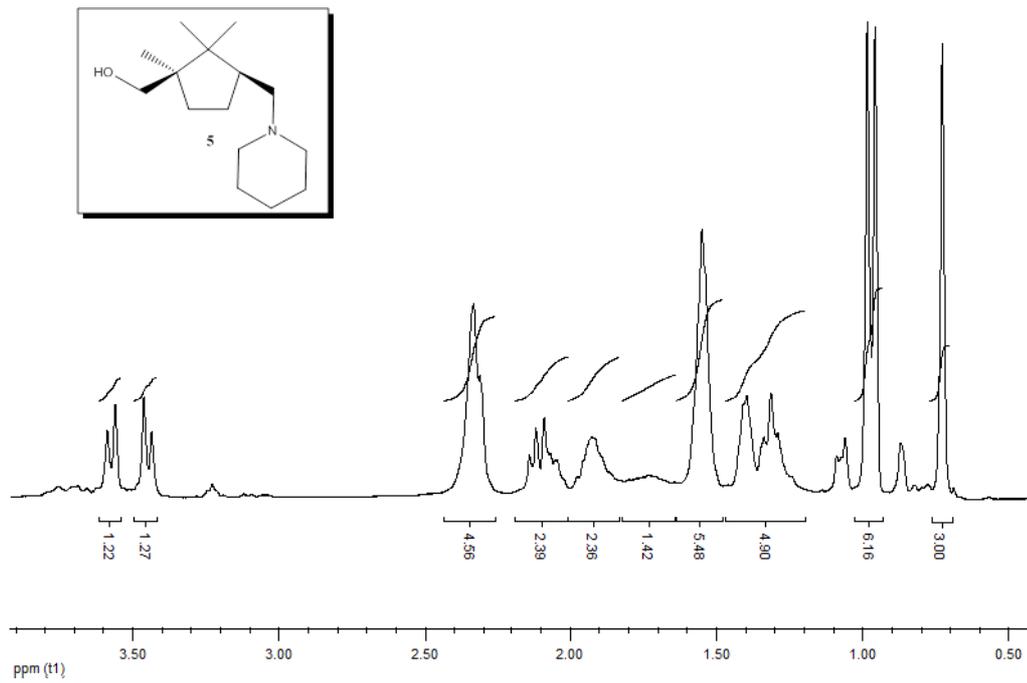
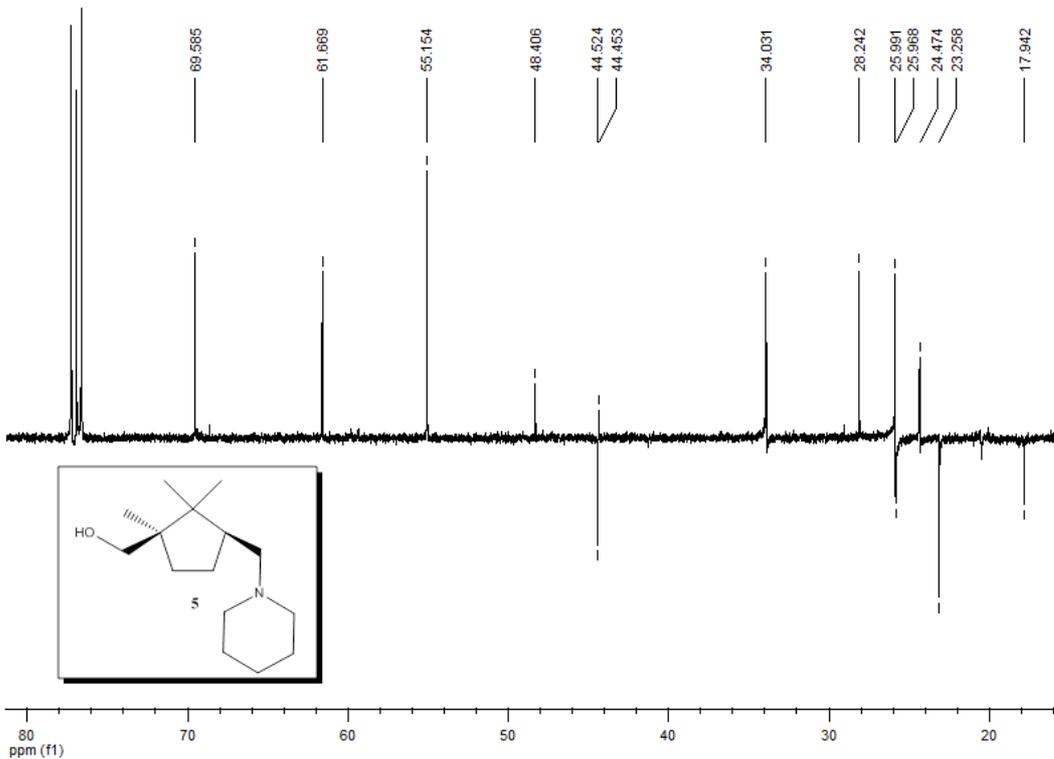
Esquema 19 – Reação de dialquilação do aminoálcool



O composto **5** também mostrou-se de difícil purificação quando utilizou-se a coluna em sílica gel. Novamente a extração ácido base foi realizada com o objetivo de obtenção do composto **5** com a maior pureza possível.

O espectro de RMN 1H está apresentado na figura 12. Embora a relação da integração de hidrogênios não seja exata, sendo maior do que o número de hidrogênios presentes no composto **5**, ela é bastante próxima. O aumento do número de hidrogênios é uma avaliação positiva para essa reação, pois com a formação do anel piperidínico houve um aumento em 10 hidrogênios. Ainda, o desaparecimento do sistema *ab* α -amino podem indicar um deslocamento químico desses picos com a transformação da amina primária em terciária, confirmando assim a obtenção do aminoálcool dialquilado **5**.

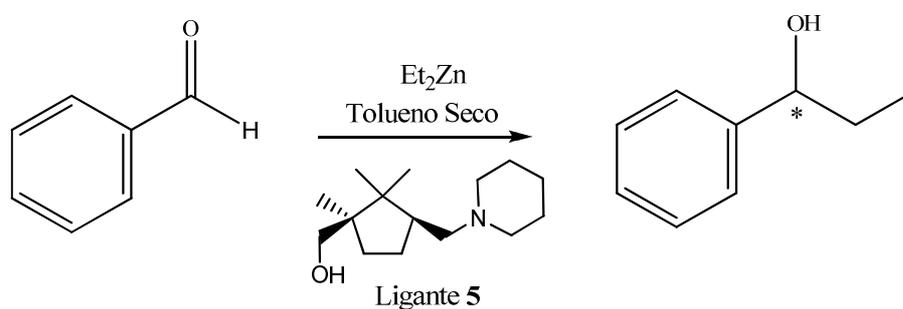
O espectro de RMN ^{13}C está apresentado na figura 13. É possível a visualização dos 13 sinais do composto **5**, dois deles inclusive de baixa intensidade por serem de carbonos quaternários. O respectivo espectro de ATR está apresentado no apêndice 11.

Figura 12 – Espectro de RMN ^1H do composto **5** (400 MHz, CDCl_3)Figura 13 – Espectro de APT do composto **5** (100 MHz, CDCl_3)

4.5.1 Reação de indução de assimetria

A reação de indução assimétrica utilizada para esse ligante foi a de adição enantiosseletiva de dietil zinco ao benzaldeído, pois aminoálcoois com aminas terciárias são geralmente utilizadas para essas reações. Essa reação foi descrita por Martins e Wills (2008) e o mesmo procedimento foi realizado. O esquema 20 apresenta essa reação com o ligante **5**.

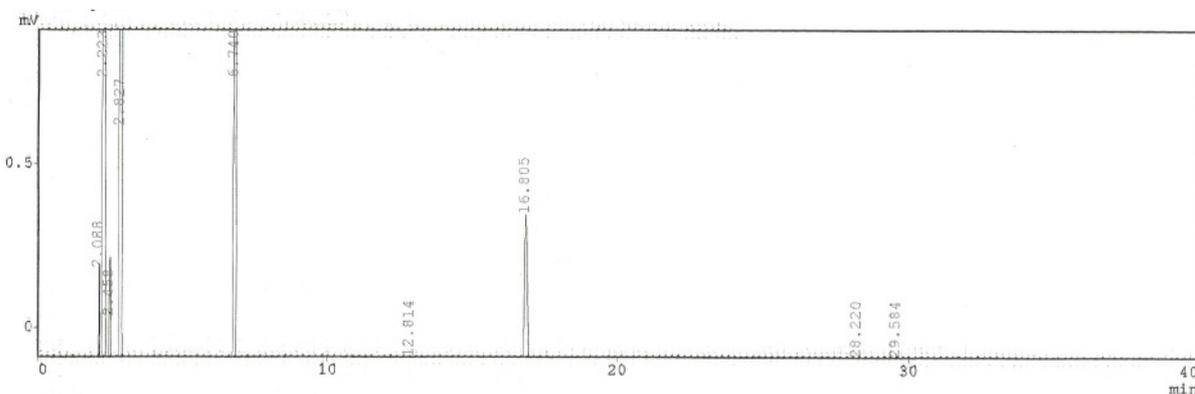
Esquema 20 – Reação de indução de quiralidade utilizando o ligante **5**



A análise quanto à enantiosseletividade foi feita através de CG com coluna quiral. Utilizou-se como padrão o 1-fenil 1-propanol racêmico. Por se tratar de um par de enantiômero, dois sinais com a mesma área são visualizados no cromatograma, uma vez que a redução do propiofenona não é seletiva e produziu os dois enantiômeros álcoois em igual proporção (racêmico).

Após quatro horas de reação, analisou-se uma alíquota no CG, utilizando os mesmos parâmetros anteriores. O cromatograma da reação de indução de quiralidade com o ligante **5** pode ser visualizado na figura 14.

Figura 14 – Cromatograma da reação de indução assimétrica usando o composto **5**

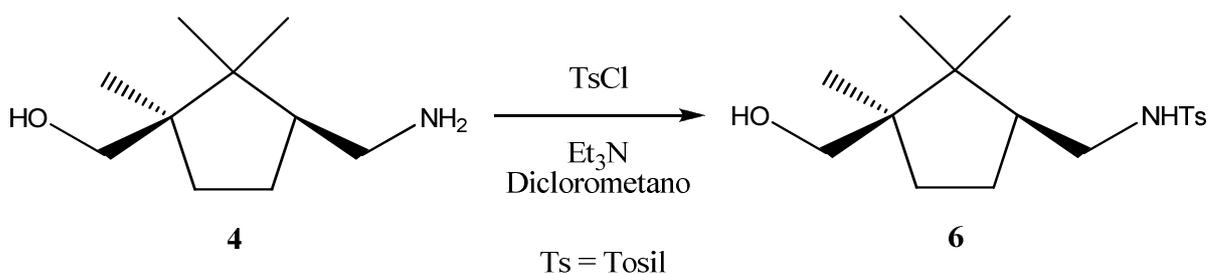


Como pode ser observado, devido à conversão lenta, quase não aparecem os sinais dos dois enantiômeros, em 28,20 e 29,58 minutos. Porém, percebe-se que a reação de adição enantiosseletiva utilizando o ligante **5** e o dietilzinco não produziu ee.

4.6 REAÇÃO DE MONOTOSILAÇÃO DO AMINOALCOOL

A reação de obtenção do composto **6** a partir do aminoálcool **4** está apresentada no esquema 21. A reação é bastante simples do ponto de vista do mecanismo, uma vez que é uma S_N2 .

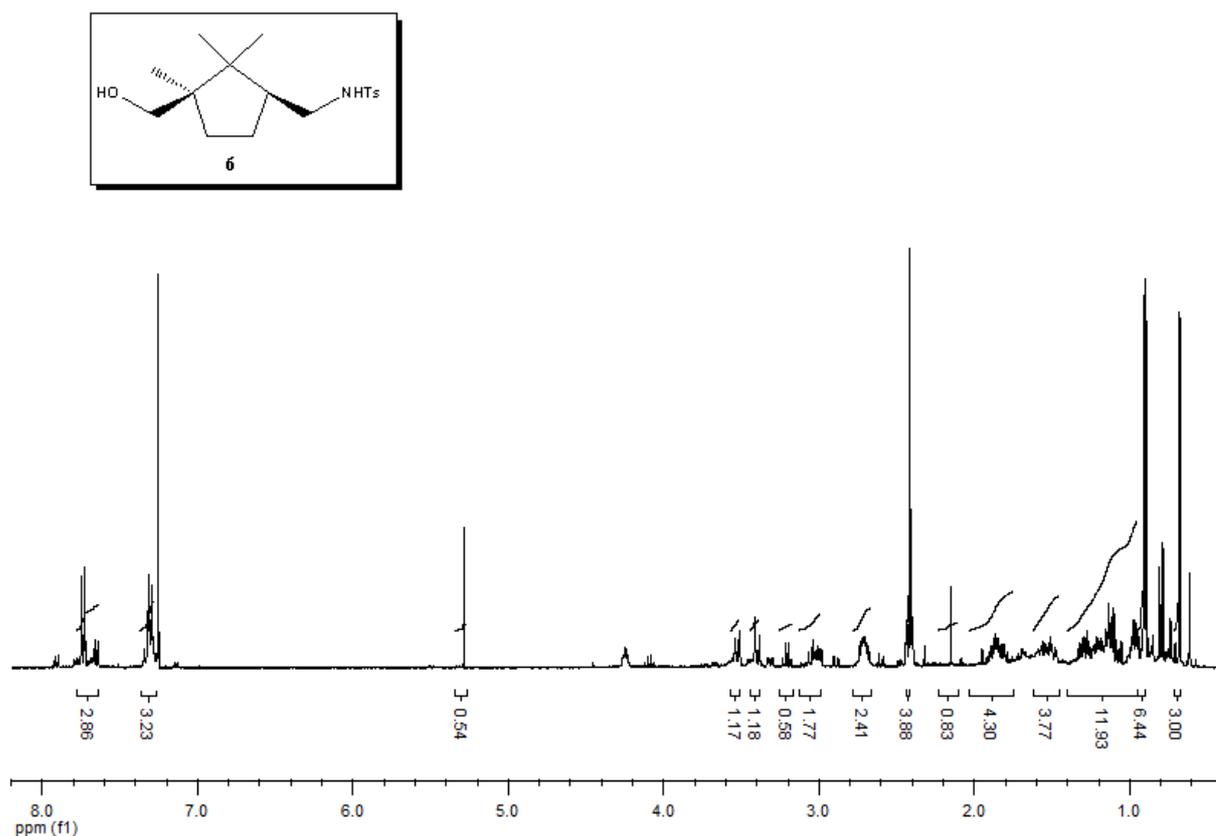
Esquema 21 – Síntese do aminoálcool monotosilado



O produto **6** não foi purificado. A confirmação de formação do composto **6** veio pela análise do espectro de RMN 1H , apresentado na figura 15. Com a inserção do grupo tosil, houve também a adição de uma quarta metila. Essa metila possui a mesma relação de hidrogênios que as três metilas do precursor e pode ser visualizada em 2,4 ppm. Os dois hidrogênios referentes a α -hidroxila estão apresentados como dois dubletes com mesmo J , significando que não houve adição do grupo tosil no oxigênio da hidroxila, uma vez que não houve deslocamento químico desses picos. Na região de 7 a 8 ppm estão os hidrogênios referentes ao anel aromático do grupo tosil. O valor relativo total desses hidrogênios deveria ser quatro, uma vez que há substituição no anel benzênico nas posições 1 e 4. Pode-se observar que tanto esses hidrogênios quanto a metila do grupo tosil possuem um valor relativo maior, podendo significar a presença do cloreto de tosil no produto, uma vez que não houve a purificação desse composto.

Outra confirmação que o composto está impuro é sobre a soma das integrais relativas de todos os hidrogênios do espectro. Esse valor, para o composto **6** deveria ser de 27 hidrogênios, porém, devido as impurezas, esse valor ultrapassa 40.

Figura 15 – Espectro de RMN ^1H do composto **6** (400 MHz, CDCl_3)

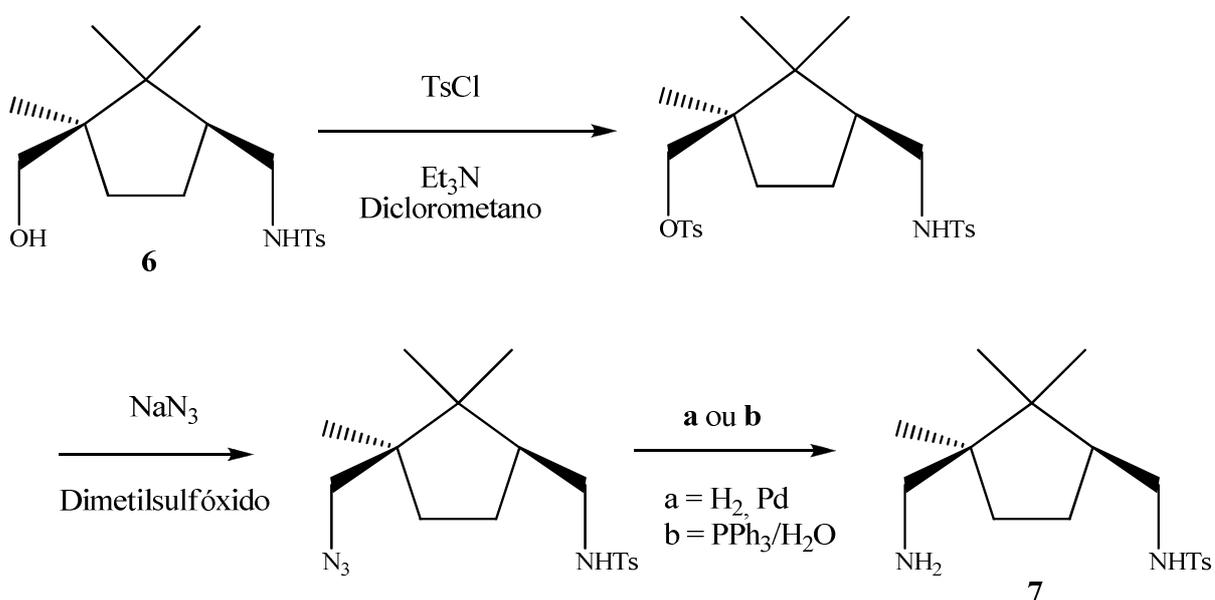


O espectro de RMN ^{13}C APT está apresentado no apêndice 12. Pode-se confirmar o sinal dos quatro carbonos das metilas na parte de baixo do espectro, juntamente com os carbonos terciários do anel benzênico. O espectro de ATR está apresentado no apêndice 13.

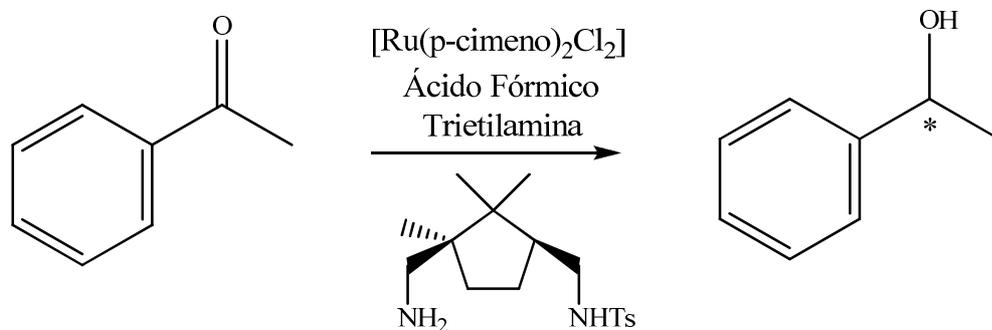
Devido ao fato do composto **6** não ter sido purificado, não foi possível a reação de indução assimétrica com esse composto, uma vez que não seria um resultado verdadeiro, uma vez que não se foi possível definir a quantidade de impurezas.

Como objetivo para as futuras pesquisas, pretende-se, à partir de **6**, obter o aminoálcool ditosilado, sendo então realizada a reação com azida de sódio seguida de redução, para a síntese da diamina monotosilada **7** (Esquema 22). Essa última poderá então ser testada nas reações de hidrogenação assimétrica utilizando o meio reacional ácido fórmico e trietilamina (Esquema 23). Esse meio tem a vantagem de ser irreversível e por ser estável com ligantes diamino monotosilados, sendo assim frequentemente utilizado.

Esquema 22 – Rota sintética para síntese da diamina monotosilada **7**



Esquema 23 – Reação de hidrogenação assimétrica utilizando **7**



6 PARTE EXPERIMENTAL

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

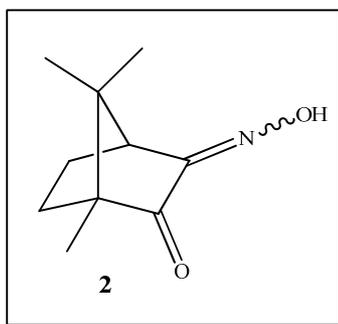
As análises de infravermelho foram realizadas em um espectrômetro Bruker Alpha-P, operando em uma faixa de 400 a 4000 cm^{-1} . As análises do ponto de fusão dos compostos foram determinadas pelo equipamento Büch Melting Point B-545.

As análises de cromatografia gasosa (GC) foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu modelo CG-17A com detector de chama (FID) e coluna quiral Supelco β -Dex[®] 120 (30m x 0.25 mm, 0.25 μm film). As análises foram realizadas com temperatura do injetor em 115 $^\circ\text{C}$, temperatura do detector em 115 $^\circ\text{C}$, com uma pressão de 14,3 psi, utilizando gás hidrogênio (H_2).

A análise de $[\alpha]_D$ foi realizada em um polarímetro marca Perkin Elmer, modelo Polarimeter 341, equipamento com lâmpada de sódio.

A purificação dos compostos sintetizados, quando necessário, foi realizada através de coluna cromatográfica, utilizando-se como fase estacionária Silica Gel Flash e como eluente diferentes proporções de hexano, EtOAc e metanol, quando indicado.

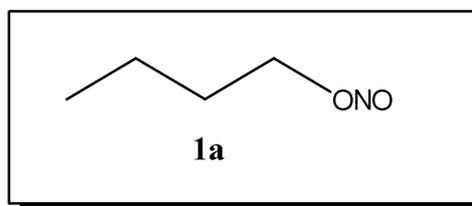
6.1 SÍNTESE DO (1S,4S)-3-(HIDROXIMINO)-1,7,7TRIMETILBICICLO[2.2.1]HEPTAN-2-ONA



Em um balão monotubulado com agitação constante e sob atmosfera inerte de argônio, dissolveu-se terc-butoxi de potássio (5,6 g; 50 mmol) em THF previamente seco (40 mL). Resfriou-se o sistema a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se gota a gota uma solução de (+)-cânfora (6,3 g; 41,6 mmol) também no mesmo solvente (10 mL). Após 20 minutos, adicionou-se gota a gota o nitrito de n-butila (5,1 g; 50 mmol). A reação foi deixada sob agitação por dois dias. Após o período, retirou-se o solvente com o evaporador rotativo. Solubilizou-se o produto em água (50 mL) e lavou-se com éter etílico. A fase aquosa foi recolhida e acidificada com ácido acético até pH 6, seguido de repouso em banho de gelo por 30 minutos, ocorrendo a precipitação do produto desejado. O sólido foi filtrado e seco ao ar. O produto obtido foi um sólido levemente amarelado (3,04 g; 33,5% de rendimento).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0,91 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,50–1,63 (m, 2H), 1,70–1,84 (m, 1H), 1,99–2,12 (m, 1H), 2,70 (d, 1H, $J = 4,25$ Hz), 12,00 (s, 1H); RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,93, 17,60, 20,57, 23,75, 30,65, 44,85, 46,58, 58,53, 156,12, 205,04.

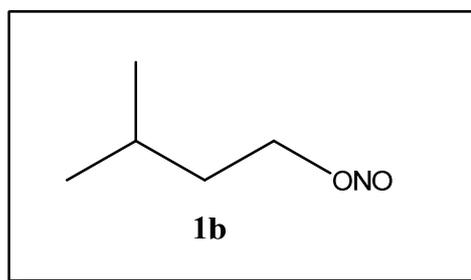
6.2 SÍNTESE DO NITRITO DE BUTILA



Em um balão monotubulado com agitação constante e em banho de gelo, foi dissolvido nitrito de sódio (9,5 g; 136 mmol) em água (40 mL). Adicionou-se gota a gota uma solução de n-butanol (11,4 mL; 124 mmol) e ácido sulfúrico (3,4 mL; 64 mmol) em água (2,5 mL). A mistura foi agitada por duas horas, havendo no final formação de duas fases. O produto, presente na fase superior, foi separado e lavado com carbonato de sódio (Na_2CO_3) (0,63 g) e NaCl (1,25 g) em água (7 mL). Após, separou-se novamente o produto e a umidade excedente foi retirada adicionando-se Na_2CO_3 anidro. Depois de uma nova filtragem, obteve-se um líquido amarelado (5,36 g; 41,9% de rendimento).

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0,95 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 4,70 (s largo, 2 H); RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13,46, 18,98, 30,91, 68,00.

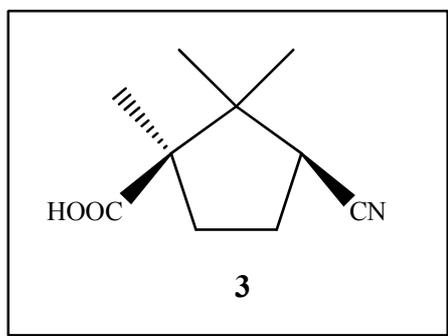
6.3 SÍNTESE DO NITRITO DE ISOPENTILA



Em um balão monotubulado com agitação constante e em banho de gelo, foi dissolvido nitrito de sódio (19 g; 272 mmol) em água (70 mL). Adicionou-se gota a gota uma solução de álcool isopentílico (27,3 mL; 248 mmol) e ácido sulfúrico (6,8 mL; 128 mmol) em água (6 mL). A mistura foi agitada por duas horas, havendo no final formação de duas fases. O produto, presente na fase superior, foi separado e lavado com Na_2CO_3 (1,26 g) e NaCl (2,50 g) em água (7 mL). Após, separou-se novamente o produto e a umidade excedente foi retirada adicionando-se Na_2CO_3 anidro. Depois de uma nova filtragem, obteve-se um líquido amarelado (13,89 g; 73% de rendimento).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0,93 (d, 6H, $J = 6,5$), 1,69 (m, 1H), 1,62 (m, 2H) 4,71 (1s largo, 2H); RMN ^{13}C APT (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 22,28 (2 metilas), 24,90, 37,56, 66,80.

6.4 SÍNTESE DO (1R,3S)-3-CIANO-1,2,2-TRIMETILCICLOPENTANOCARBOXILICO ÁCIDO

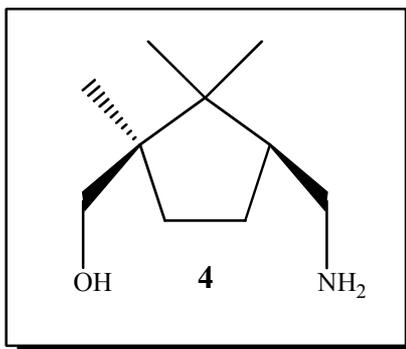


Em um balão bitubulado com agitação constante, equipado com um condensador e uma manta de aquecimento, foi dissolvido o composto **2** sintetizado (5 g; 27,62 mmol) em tolueno (60 mL) e adicionado três gotas de ácido perrênico. Para recolher a água formada na reação, optou-se por peneira molecular (5 g). A reação foi deixada em refluxo por 24 horas. Após o período, filtrou-se a peneira molecular e retirou-se o solvente no evaporador rotativo e constatou-se que o produto possuía a aparência de um óleo amarelo. Deixou-se no vácuo e obteve-se um sólido amarelado.

A purificação deu-se por coluna cromatográfica eluída com uma mistura 0-30% Hexano/ EtOAc (4 g; 80% de rendimento).

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1,14 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,84 (t, 1H, $J = 9,86$); RMN ^{13}C APT (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 21,63, 21,77, 21,82, 24,61, 32,34, 39,54, 46,51, 54,40, 120,53, 181,50. $[\alpha]_D$ (EtOAc, $c = 1,43$) = + 62,47.

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



6.5.1 Redução com LiAlH_4

Em um balão tritubulado com agitação constante, sob atmosfera inerte de argônio e equipado com um condensador de refluxo e manta térmica, foi dissolvido o produto **3** (0,4 g; 2,2 mmol) em THF previamente seco (25 mL). Adicionou-se o lítio alumínio hidreto em solução de THF um molar (6,6 mL; 6,6 mmol) e iniciou-se o aquecimento até a temperatura de 68°C . Após seis horas de reação, o lítio em excesso foi eliminado com uma solução aquosa

de 20% de hidróxido de potássio (KOH), até a coloração tornar-se incolor. Adicionou-se então clorofórmio para extração e deixou-se agitando por um dia. A fase orgânica foi separada e a umidade excedente foi retirada adicionando Na_2CO_3 anidro. Filtrou-se o sistema e o solvente foi retirado no evaporador rotativo. Obteve-se um sólido transparente. A purificação deu-se por extração ácido-base, onde ocorreu a protonação do nitrogênio com a adição de ácido clorídrico aquoso, para formação um sal de amônio quaternário. Em seguida houve a lavagem com solvente orgânico. Ao termino desse processo, ocorre a adição de uma solução aquosa 20% de NaOH até pH 8, ocorrendo a precipitação do composto. Extraiu-se em clorofórmio para obtenção do composto **4** puro (0,18 g; 45% de rendimento).

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0,67 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,05 (1s, 3H), 2,40 (t, 1H), 2,69 (d, 1H, $J = 3,71$), 3,42 (2 d, 2H, $J = 10,72$, referente ao sistema *ab* dos hidrogênios α -hidroxila); RMN ^{13}C APT δ (ppm) = 18,35, 20,60, 23,60, 26,43, 33,71, 43,64, 43,98, 48,64, 51,59, 68,78.

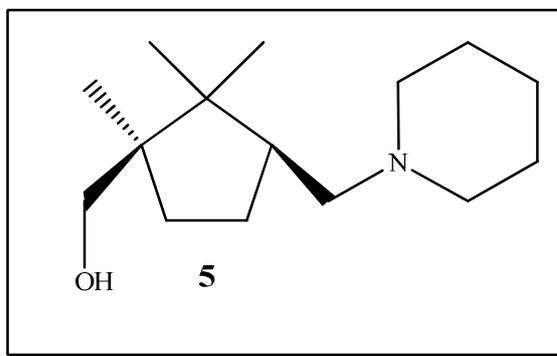
6.5.2 Redução com NaBH_4 e I_2

Em um balão tritubulado com agitação constante, sob atmosfera inerte e equipado com um condensador de refluxo, foi dissolvido o aminoálcool **4** (0,5 g; 2,76 mmol) em THF previamente seco (20 mL) e adicionado o NaBH_4 (0,6 g; 16,5 mmol). O sistema foi resfriado a 0 °C e então adicionou-se lentamente uma solução de iodo (1,7 g; 6,6 mmol) em THF seco (10 mL). Após o termino da evolução de gás na solução, iniciou-se o aquecimento, através de uma manta térmica, até a temperatura de 68°C. Após um dia de reação, usou-se metanol para a completa eliminação do boro hidreto sobressalente. Retirou-se todo o solvente no evaporador rotativo. Após, uma solução aquosa de 20% de KOH (20 mL) foi adicionada e deixou-se agitando por mais 24 horas. Extraiu-se com diclorometano. A fase orgânica foi separada e a umidade excedente foi retirada com sulfato de magnésio anidro. Filtrou-se e o solvente foi retirado novamente por evaporação rotativa, obtendo-se um óleo transparente.

A purificação deu-se por extração ácido-base, conforme o item **6.5.1**. Extraiu-se em clorofórmio para obtenção do composto **4** puro (0,18 g; 45% de rendimento)

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0,67 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,05 (1s, 3H), 2,40 (t, 1H), 2,69 (d, 1H, $J = 3,71$), 3,42 (2 d, 2H, $J = 10,72$, referente ao sistema *ab* dos hidrogênios α -hidroxila); RMN ^{13}C APT δ (ppm) = 18,35, 20,60, 23,60, 26,43, 33,71, 43,64, 43,98, 48,64, 51,59, 68,78.

6.6 SÍNTESE DO ((1R,3S)-1,2,2-TRIMEIL-3-(PIPERIDIN-1-ILMETIL)CICLOPENTIL)METANOL

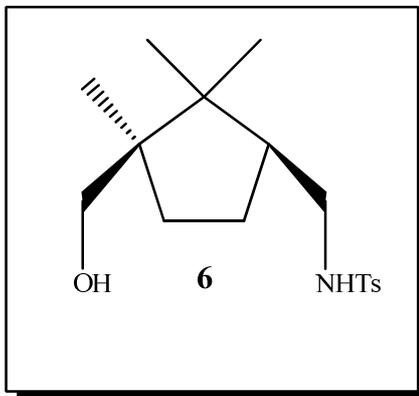


Em um balão bitubulado com agitação constante, equipado com um condensador de refluxo e manta de aquecimento, foi dissolvido o aminoálcool **4** (0,2 g; 1,2 mmol) em acetonitrila (8 mL) e então, adicionou-se carbonato de potássio (0,5 g; 3,1 mmol). A temperatura foi elevada a 80°C e então foi adicionado o diiodopentano (0,21 mL; 1,4 mmol). Após três horas de reação, filtrou-se o excesso de carbonato de potássio e o solvente foi retirado no evaporador rotativo. Solubilizou-se o óleo obtido com clorofórmio e lavou-se com água. A fase orgânica foi separada e a umidade excedente foi retirada adicionando-se sulfato de magnésio anidro. Filtrou-se novamente e retirou-se o solvente no evaporador rotativo. Obteve-se um óleo transparente.

A purificação deu-se por extração ácido-base A, conforme o item **6.5.1**. Extraiu-se em clorofórmio para obtenção do composto **5** puro (0,06 g; 30% de rendimento)

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0,73 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,19 (m largo, 2H), 1,40 (m largo, 2H), 1,55 (m largo, 5H), 1,72 (m largo, 1H), 1,93 (m largo, 2H), 2,09 (m largo, 2H), 2,34 (m largo, 4H), 3,50 (2 d, 2H, $J = 10,72$, referente ao sistema *ab* dos hidrogênios α -hidroxila); RMN ^{13}C APT δ (ppm) = 17,94, 23,25, 24,47, 25,96, 25,99, 28,24, 34,03, 44,45, 48,40, 55,15, 61,66, 69,58.

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



Em um balão monotubulado com agitação constante, foi dissolvido o aminoálcool **4** (0,24 g; 1,39 mmol) em diclorometano (20 mL) e adicionado trietilamina (0,39 mL; 2,78 mmol). Após vinte minutos de agitação, adicionou-se o cloreto de tosila (0,29 g; 1,53 mmol). Após dois dias de reação, o solvente foi retirado no evaporador rotativo. Lavou-se o óleo resultante com uma solução aquosa 20% de NaOH (50 mL) e depois extraiu-se com diclorometano. A fase orgânica foi separada e a umidade excedente foi retirada com carbonato de sódio anidro.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0,69 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 2,42 (s, 3H, referentes a metila da tosila), 3,42 (d, 1H, $J = 10,75$ referente ao sistema ab α hidroxila), 3,52 (d, 1H, $J = 10,91$ referente ao sistema ab α hidroxila), 7,32 (d, 2H, $J = 8,52$, referente as hidrogênios do anel benzênico), 7,73 (d, 2H, $J = 8,29$ referente as hidrogênios do anel benzênico); RMN ^{13}C APT (100MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 20,47, 23,58, 26,24, 33,42, 45,08, 47,72, 48,56, 53,69, 127,08, 129,67

REFERÊNCIAS

- AKTINSON, R. S. **Stereoselective synthesis**. England: John Wiley and Sons, 1995.
- BARREIRO, E. J; FERREIRA, V. F; COSTA, P. R. R. Substâncias enantiomericamente puras (sep): a questão dos fármacos quirais. **Química Nova**, São Paulo, v. 20, n. 6, p. 647-657, 1997.
- BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**. 4.ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006. Vol.2.
- BOSIAK, M. J.; KRZEMINSKI, M. P.; JAISANKAR, P.; ZUIDLEWICZ, M. Asymmetric synthesis of N-1-(heteroaryl)ethyl-N-hydroxyureas. **Tetrahedron: Asymmetry**, Torun, v. 19, p. 956-963, 2008.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2nd.ed. New York: Ed. Oxford University Press, 2012.
- CORREIA, C. R. D.; OLIVEIRA, C. C. A evolução da química orgânica sintética: Quo vadis?. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 63, n. 1, p. 33-36, 2011.
- FURUYA, Y.; ISHIHARA, K.; YAMAMOTO, H. Perrhenic Acid-Catalyzed Dehydration from Primary Amides, Aldoximes, N-Monoacylureas, and α -Substituted Ketoximes to Nitrile Compounds. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, Japão, v. 80, n. 2, p. 400-406, 2007.
- GAYET, A.; BOLEA, C.; ANDERSSON, P. G. Development of new camphor based N,S ligands and their application in transfer hydrogenation. **Organic and Biomolecular Chemistry**, Suécia, v. 2, p. 1887-1893, 2004.
- GENET, J. Asymmetric catalytic hydrogenation. Design of new Ru catalysts and chiral ligands: from laboratory to industrial applications. **Accounts of Chemical Research**, França, v. 36, n. 12, p. 908-980, 2003.

MARTINS, J. E. D.; WILLS, M. Synthesis of a series of novel N,N-dialkyl-TsDPEN ligands and their application to enantioselective addition of dialkylzinc to benzaldehyde. **Tetrahedron: Asymmetry**, Inglaterra, v. 19, p. 1250-1255, 2008

MCCARTHY, M.; GUIRY, P. J. Axially chiral bidentate ligands in asymmetric catalysis. **Tetrahedron**, Irlanda, v. 57, p. 3809-3844, 2001.

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

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

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

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

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

SMITH, M. B. **Organic Synthesis**. 3rd. ed. United States: Ed. University of Connecticut, 2011.

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

TRAPANI, C.; ESCOLA, N.; DOCTOROVICH, F. Formation of n-Butyldiazoate by Reaction of $[M(CN)_5NO]^{2-}$ (M = Fe, Ru, Os) with Lithium n-Butylamide. **Organometallics**, Buenos Aires, v. 21, n. 10, p. 2021-2023, 2002.

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

APÊNDICE

Apêndice 1 – Faturamento global da indústria farmacêutica em 2011

ims Total Unaudited and Audited Global Pharmaceutical Market By Region

	2011			2010		2007-2011	2012	2012-2016
	Mkt Size *US\$Bn	Mkt Size **Const. US\$	% Growth **Const. US\$	% Growth **Const US\$	CAGR % **Const US\$	Forecast % Growth **Const US\$	CAGR % **Const US\$	
Total unaudited and audited global market	\$955.5	\$942.2	5.1%	4.5%	6.1%	3 - 4%	3 - 6%	
Total unaudited and audited global market by region								
North America	\$347.1	\$346.2	3.0%	2.2%	3.5%	1 - 2%	1 - 4%	
Europe	\$265.4	\$255.1	2.4%	2.9%	4.9%	0 - 1%	0 - 3%	
Asia/Africa/ Australia	\$165.2	\$163.1	13.1%	14.0%	15.5%	10 - 11%	10 - 13%	
Japan	\$111.2	\$114.7	5.6%	0.1%	3.9%	0 - 1%	1 - 4%	
Latin America	\$66.7	\$62.9	8.9%	12.7%	12.3%	13 - 14%	10 - 13%	

Source: IMS Health Market Prognosis, May 2012

Notes on Numbers:

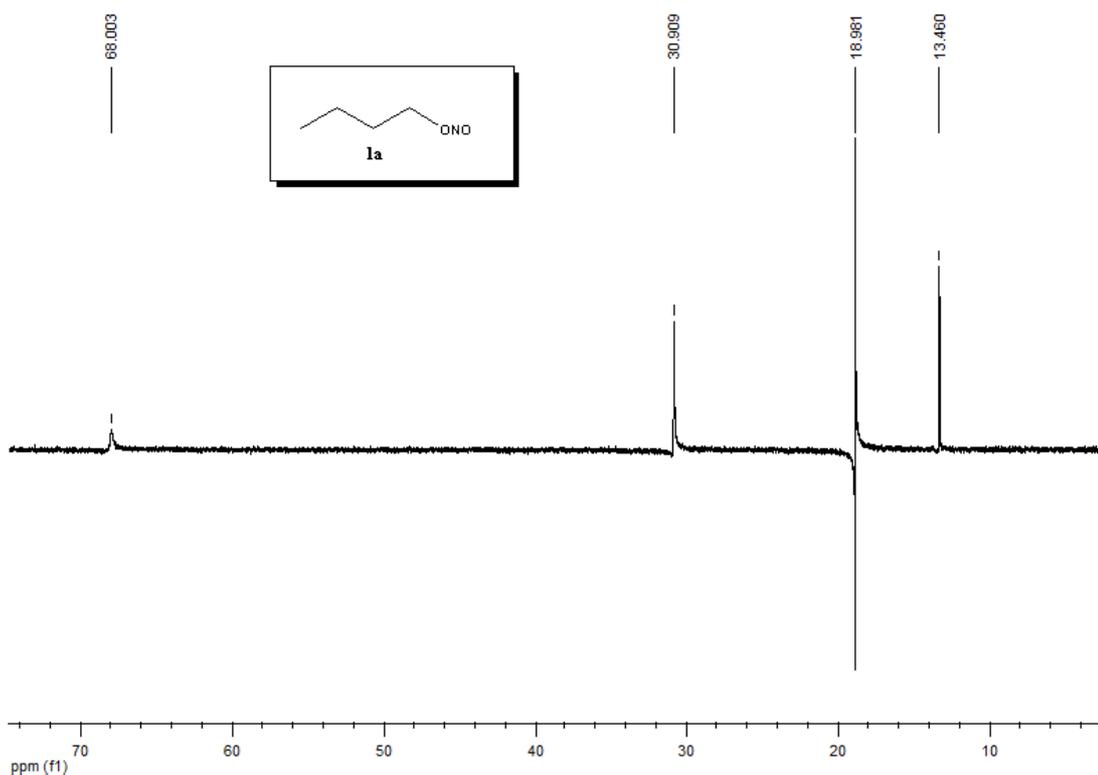
All forecasts are from IMS Market Prognosis International 2012-2016 which provides a view of the audited and unaudited market, using audited sales and adjusting for unaudited sales. The forecasts are based on the May 2012 Market Prognosis release; the next scheduled update is end of October 2012.

Includes IMS Audited and Unaudited markets

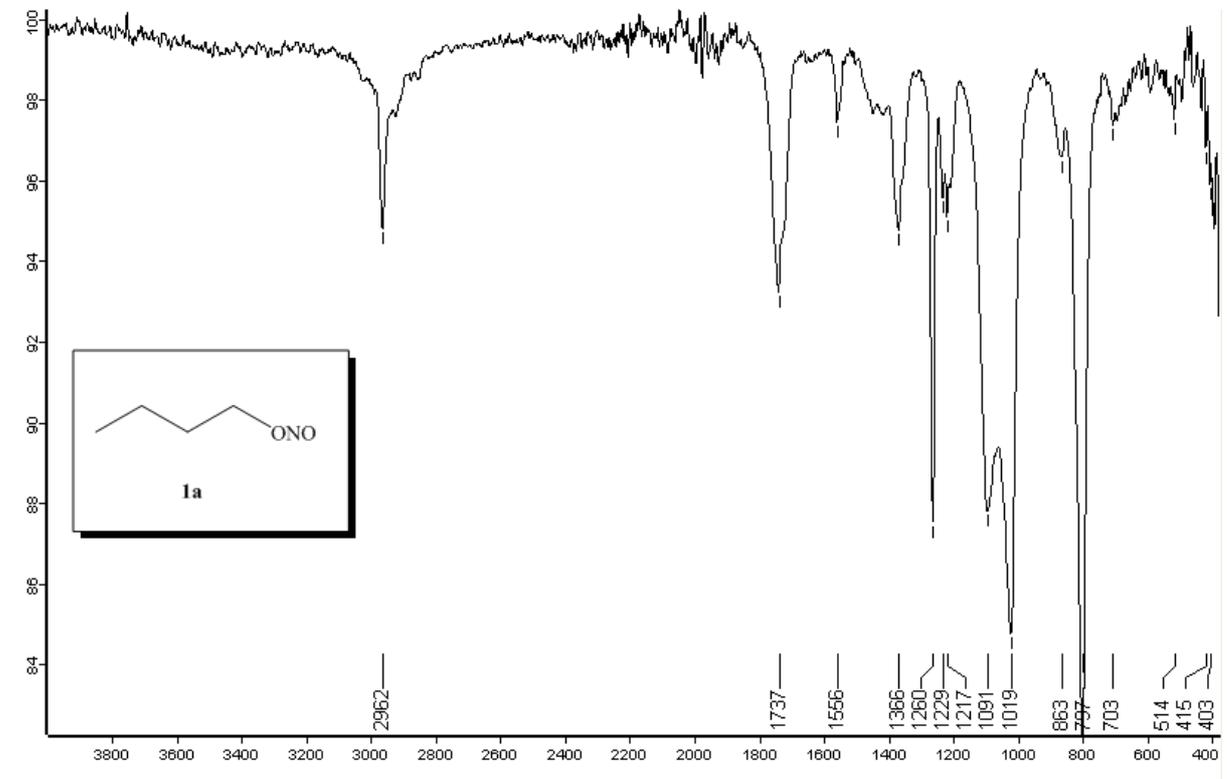
* US\$ uses actual quarterly exchange rates

** Constant \$ uses Q411 average exchange rates

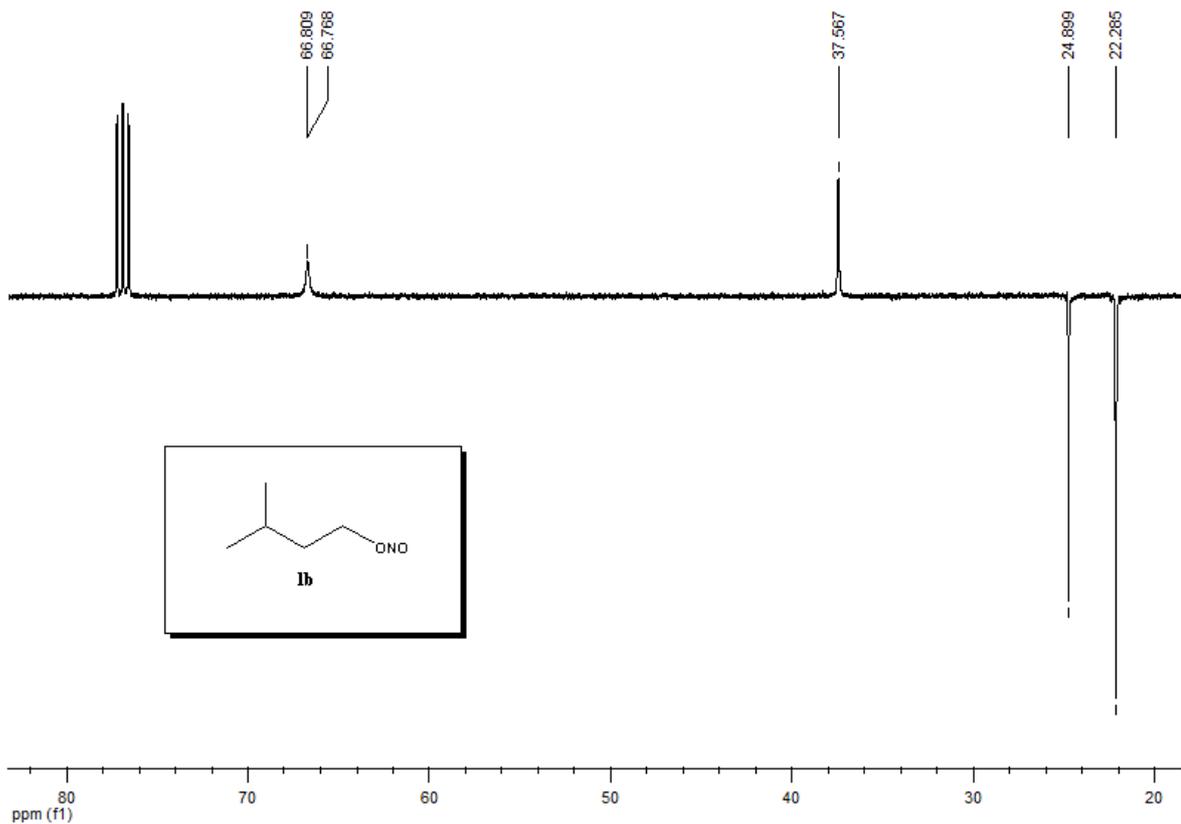
Apêndice 02 – Espectro de RMN C¹³ APT do composto **1a** (400 MHz, CDCl₃)



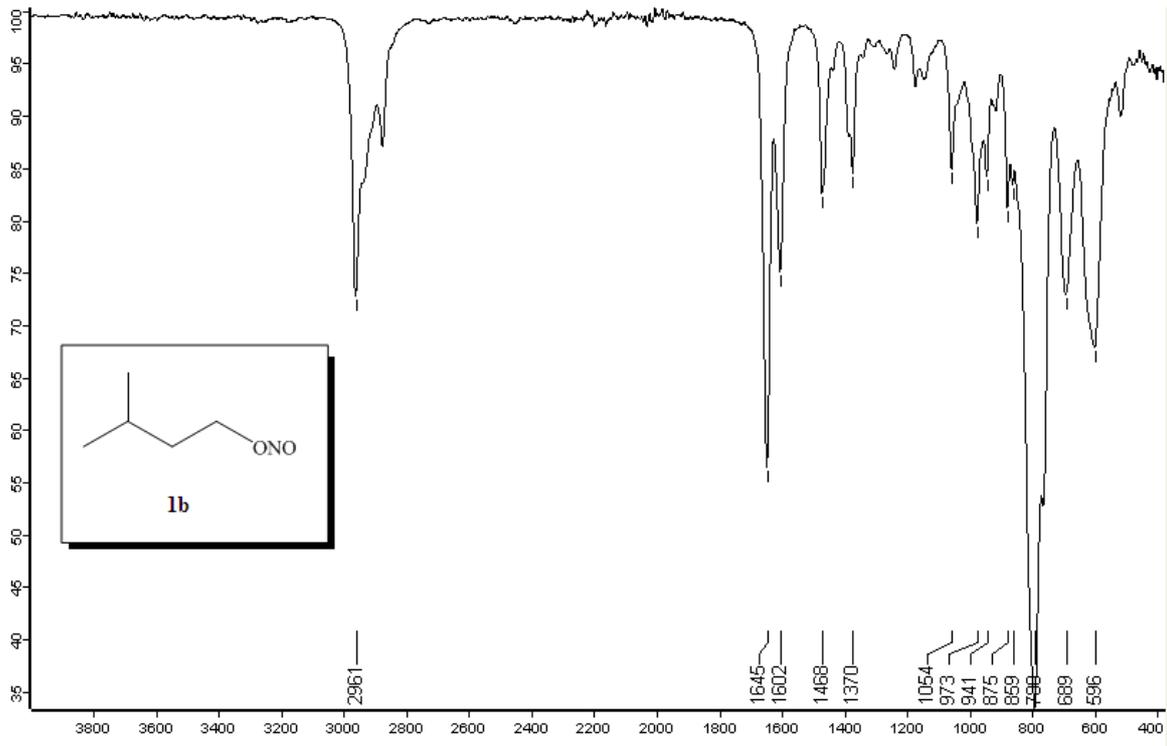
Apêndice 03 – Espectro de ATR do composto **1a** (Intensidade; Número de onda(cm^{-1}))



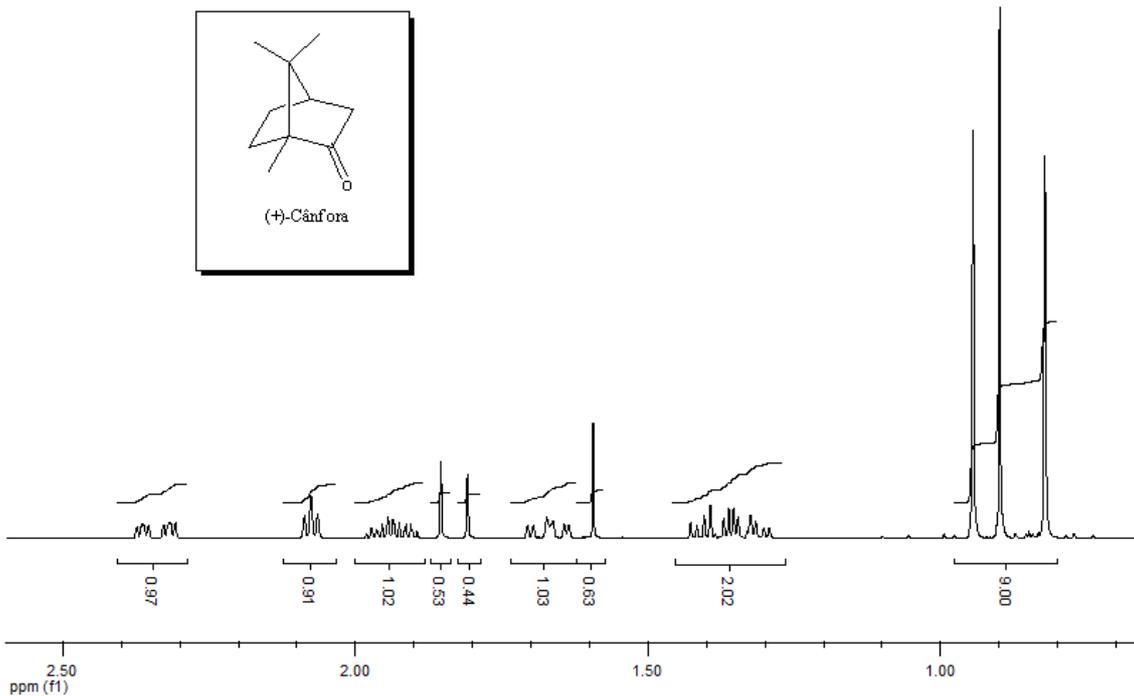
Apêndice 04 – Espectro de RMN C¹³ APT do composto **1b** (400 MHz, CDCl₃)



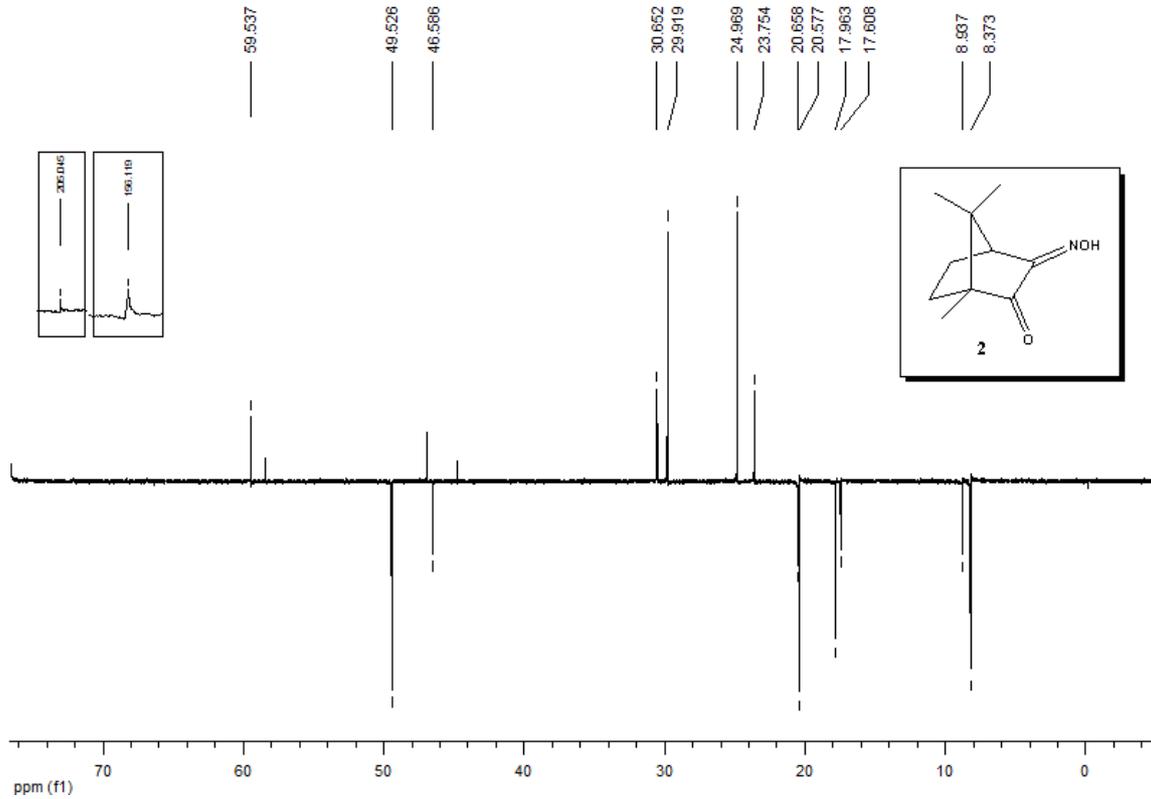
Apêndice 05 – Espectro de ATR do composto **1b** (Intensidade; Número de onda(cm^{-1}))



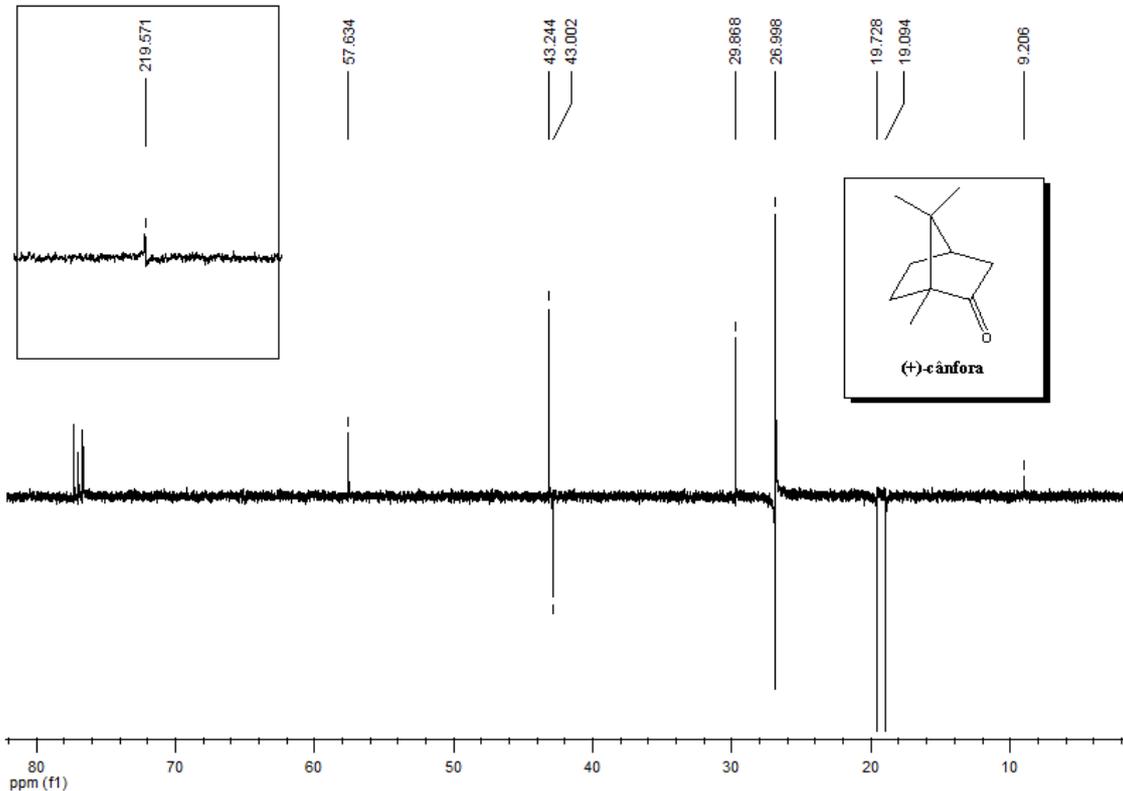
Apêndice 06 - Espectro de RMN ¹H do composto (+)-cânfora (400 MHz, CDCl₃)

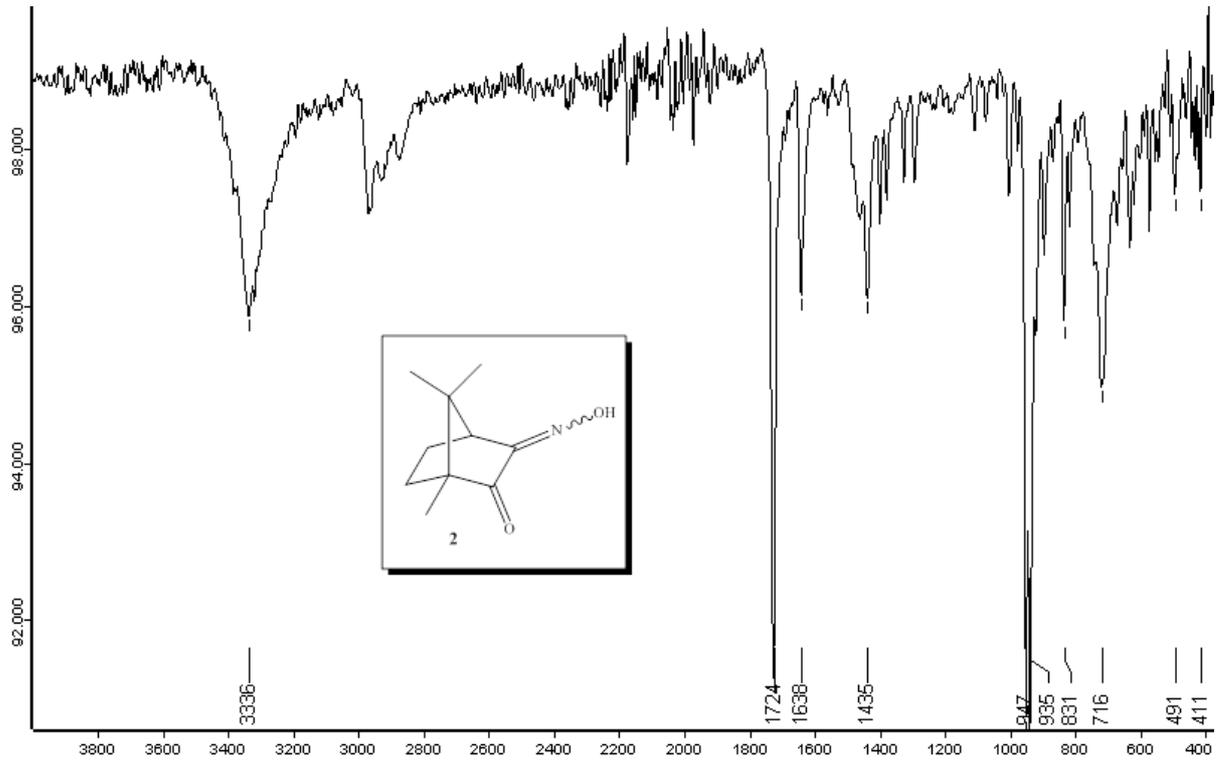
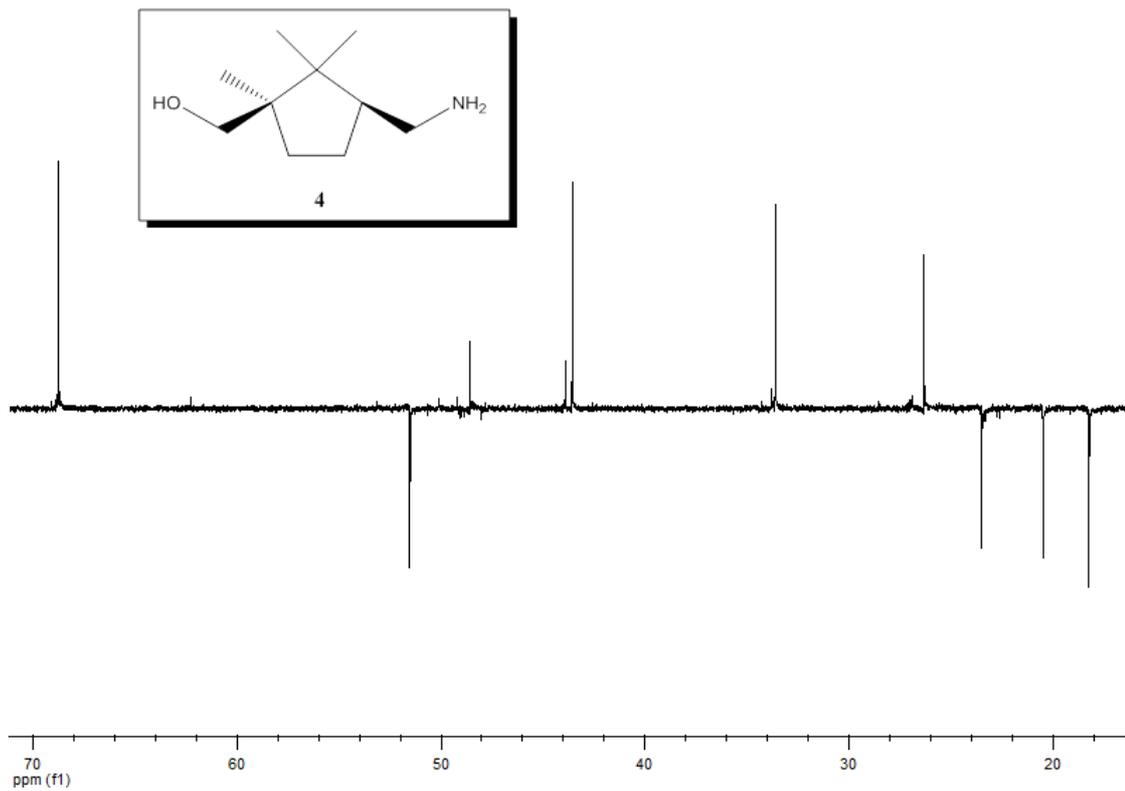


Apêndice 07 – Espectro de RMN C¹³ APT do composto **2** (400 MHz, CDCl₃)

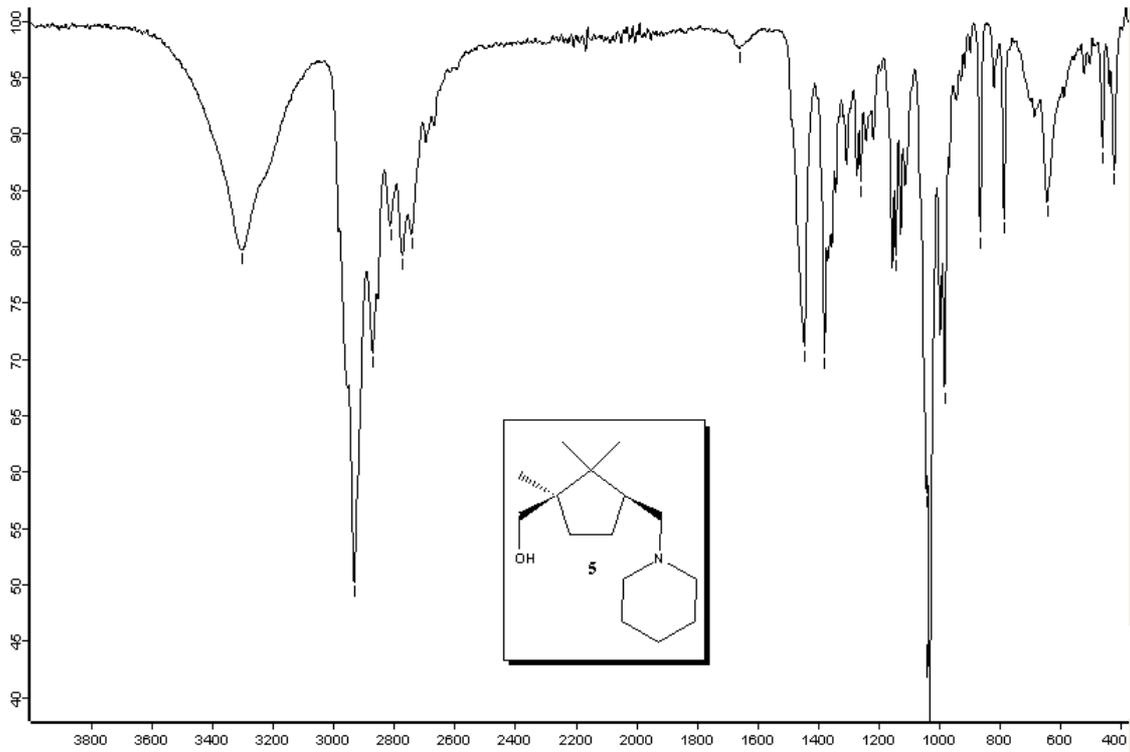


Apêndice 08 – Espectro de RMN C¹³ APT do composto (+)-cânfora (400 MHz, CDCl₃)

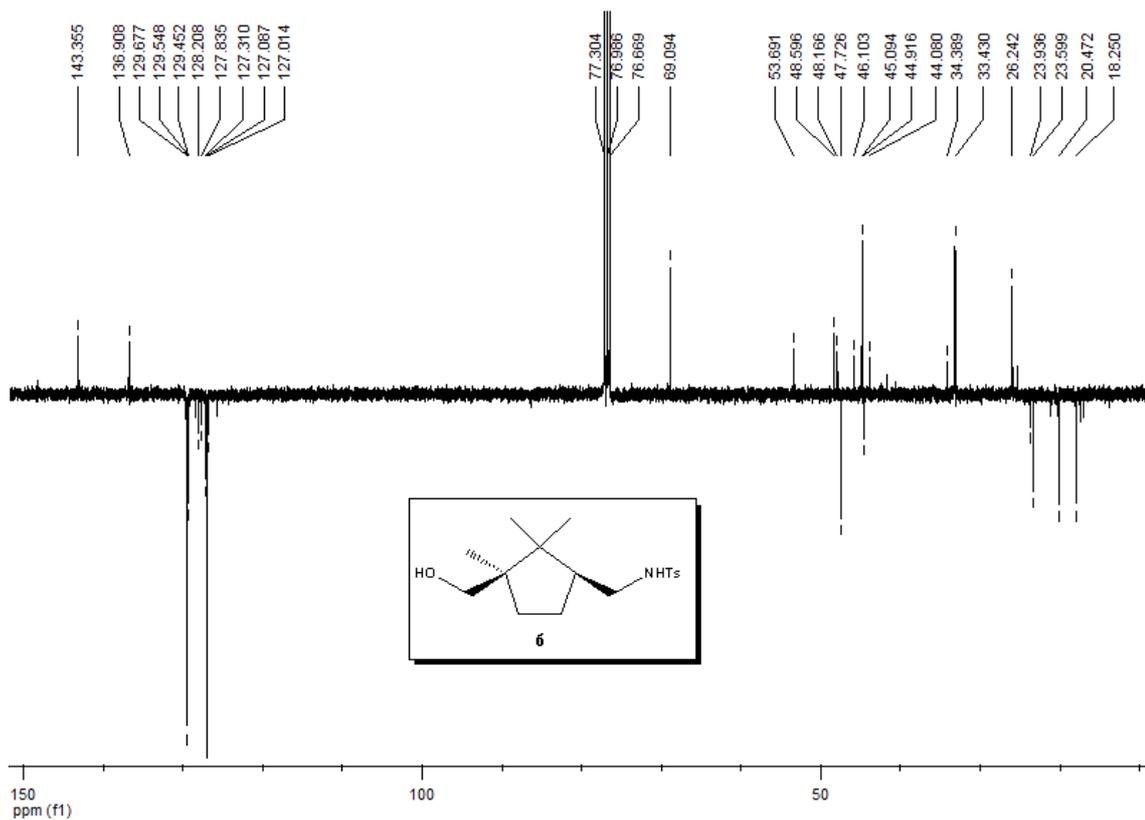


Apêndice 09 – Espectro de ATR do composto **2** (Intensidade; Número de onda(cm^{-1}))Apêndice 10 – Espectro de RMN C^{13} APT do composto **4** (400 MHz, CDCl_3)

Apêndice 11 – Espectro de ATR do composto **5** (Intensidade; Número de onda(cm^{-1}))



Apêndice 12 - Espectro de RMN C^{13} APT do composto **6** (400 MHz, CDCl_3)



Apêndice 13 - Espectro de ATR do composto **6** (Intensidade; Número de onda(cm^{-1}))