



Instituto de Química – IQ – Departamento de Química Orgânica

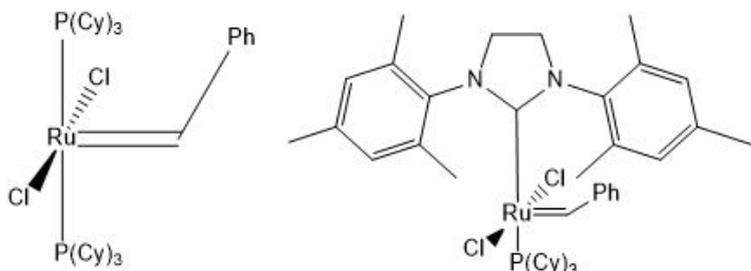
### Novos complexos metálicos quirais de cobre(I) com ligantes N-Heterocíclicos

Aluno: Daniel A. L. de Andrade

Orientador: Prof. Dr. Caio C. Oliveira

A catálise permite o desenvolvimento de reações químicas sob condições mais brandas do que as necessárias na ausência de catalisadores. Na síntese orgânica, o uso de catalisadores baseados no uso de catalisadores contendo metais de transição é bastante difundido e com diversas aplicações na síntese de moléculas complexas.<sup>1</sup>

A presença de orbitais *d* vazios nestes metais permite a realização de transformações que seriam impossíveis sem estes catalisadores. Por exemplo, reações de hidrogenação, nas quais o centro metálico é responsável por fazer a clivagem da ligação H-H, e posterior inserção dos hidrogênios em sistemas insaturados.<sup>2,3</sup> As imagens abaixo são de catalisadores muito bem conhecidos e usados: os catalisadores de Grubbs da primeira e segunda geração, respectivamente:



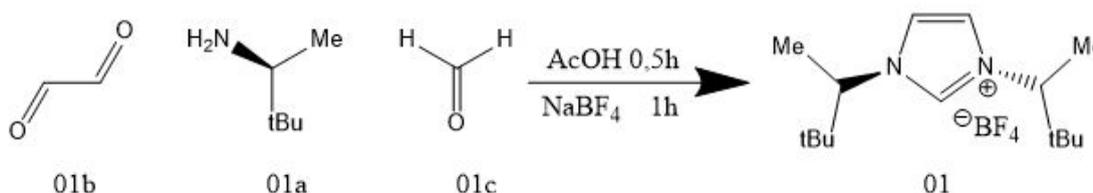
Parte do sucesso dos complexos de metais de transição é baseado no uso de ligantes estruturalmente diversificados, que além de modular a eletrônica e ambiente estérico do metal, também ajuda a aumentar a solubilização em solventes orgânicos. Entre eles, uma classe que merece destaque é a dos carbenos *N*-heterocíclicos (NHC's).<sup>4</sup> As principais vantagens associadas à estes ligantes são a grande capacidade de doação de elétrons, facilidade na síntese e estabilidade, quando comparados a outros ligantes, como as fosfinas.<sup>6</sup>

Um exemplo disso, e como mostrado anteriormente, é o catalisador de Grubbs de segunda geração, no qual o NHC auxilia na estabilidade e aumento na atividade catalítica em relação ao de primeira geração. Apesar deste e muitos outros casos de sucessos, o uso dos NHC's não está restrito à catalisadores de rutênio, e seu uso na síntese de catalisadores de cobre (objetivo deste projeto), paládio e muitos outros metais de transição que tem alcançado bastante popularidade.<sup>6</sup>

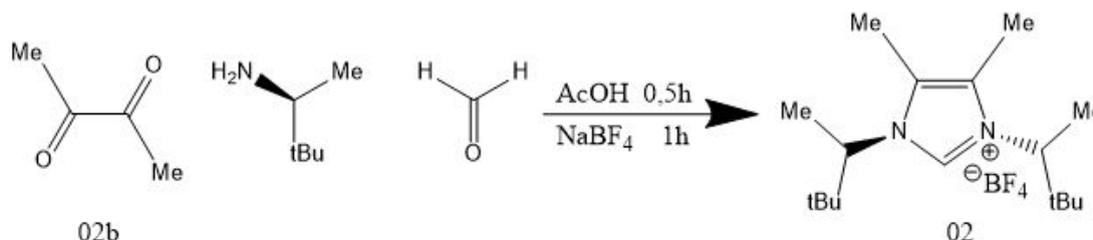


Neste cenário, o objetivo específico deste trabalho é sintetizar, de forma prática e eficiente, novos NHC's enantioenriquecidos. Estes ligantes terão aplicação em outros projetos do grupo de pesquisa, que visam a aplicação destes catalisadores em catálise enantiosseletiva.

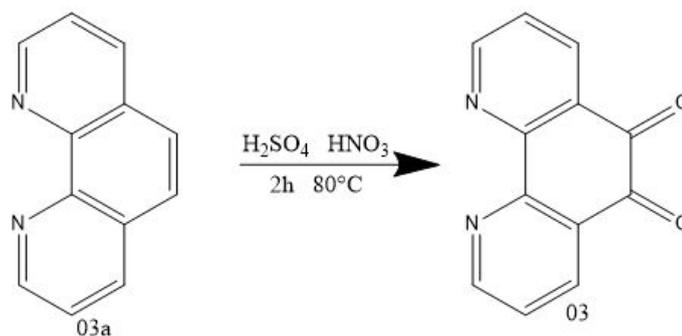
O projeto foi iniciado sintetizando o ligante 01, já bem conhecido pela literatura, que auxiliou a treinar a síntese e purificação desse tipo de molécula<sup>5</sup>. Especificamente, a reação consistiu na condensação tricomponente entre a amina quiral (01a), glioxal (01b) e formaldeído (01c). Estes reagentes foram refluxados por uma hora em ácido acético para gerar o núcleo imidazólio desejado. Em seguida, a troca do ânion acetato foi realizada a partir da adição de excesso de  $\text{NaBF}_4$ , para produzir o imidazólio 01, cujos dados espectroscópicos foram iguais aos descritos na literatura.



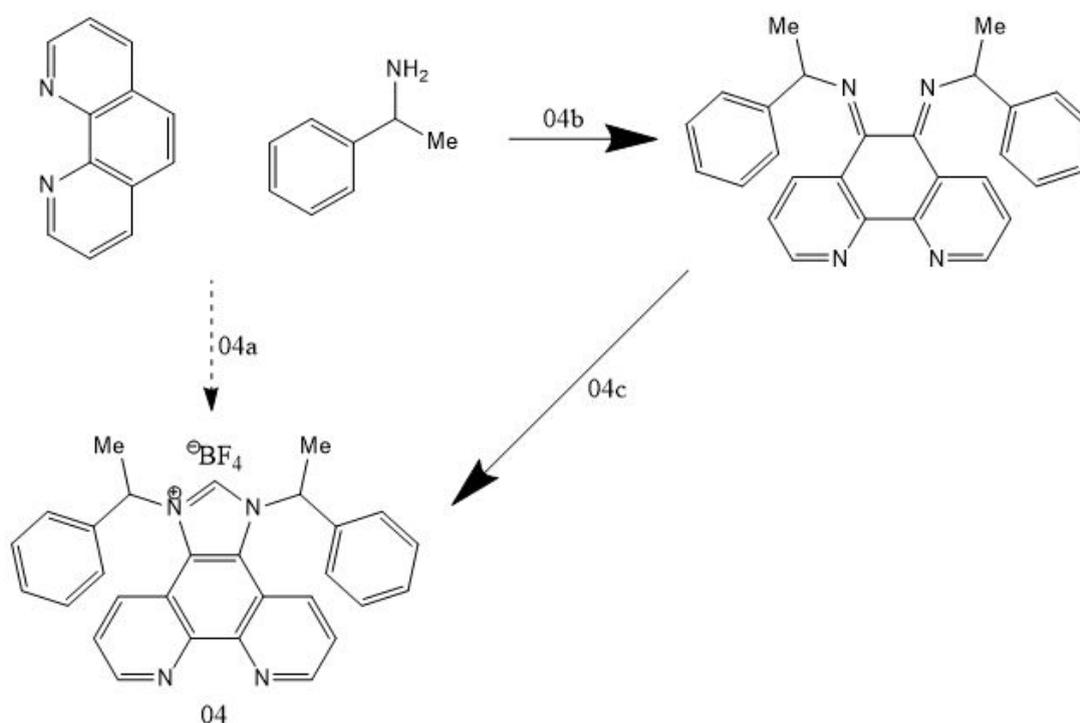
A primeira modificação estrutural realizada foi obtida através da substituição do glioxal (01b) pela butane-2,3-diona (02b). Devido à presença dos substituintes metila, o tempo reacional foi dobrado (2h) e o rendimento foi menor do que o observado para a síntese de 02. O produto foi isolado por cromatografia e caracterizado por ressonância magnética nuclear de hidrogênio ( $^1\text{H}$ -RMN).



Visando obter imidazólios com maior complexidade estrutural, foi realizada a síntese da dicetona (**03**) obtida através da oxidação da fenantrolina (03a), na presença de uma mistura dos ácidos nítrico e sulfúrico. A dicetona desejada foi obtida em 30% de rendimento após duas horas de aquecimento a  $80^\circ\text{C}$ .

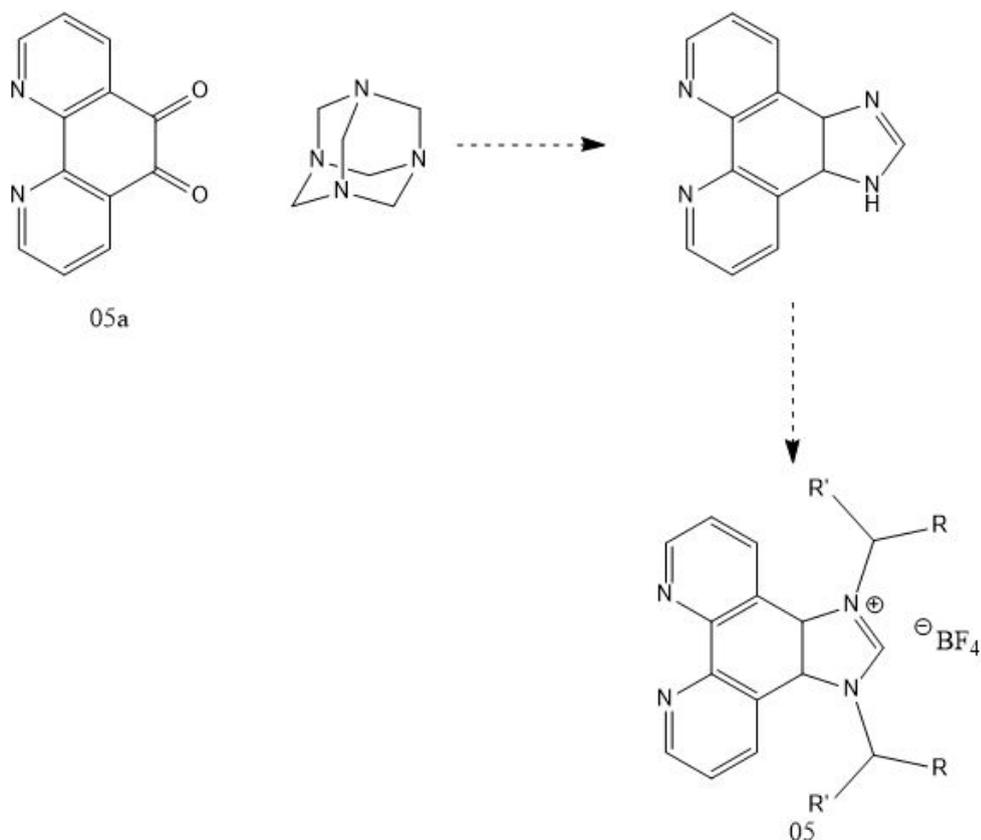


Feita a dicetona, foram realizadas tentativas para obter o imidazólio 04, utilizado as condições previamente utilizadas no grupo. No entanto, em todos os testes, o rendimento foi muito baixo, inviabilizando a purificação e isolamento do produto desejado (Esquema 04a). Adicionalmente, tentativas de isolar a bisimina fracassaram em todas as condições testadas (Esquema 04b). O objetivo era utilizá-las para realizar a ciclização com o formaldeído em uma etapa posterior (Esquema 04c). Estes resultados indicam que a primeira etapa deve ser a responsável pela dificuldades encontradas para a síntese do imidazólio (04).





Com o objetivo de contornar os problemas observados para a síntese do imidazólio (04), propôs-se a alternativa de sintetizar o imidazólio (05)<sup>8</sup>, através da reação da dicetona 05a com a urotropina (05b), seguido de reações de alquilação com brometos de alquila quirais. Desta maneira, evitaria-se a síntese da bisimina instável.



Apesar de promissora, esta etapa do projeto não pode ser executada em decorrência das medidas de isolamento social impostas pela pandemia SARS-COVID-19. A realização destas etapas, e outras reações a serem propostas, serão realizadas quando o acesso aos laboratórios for liberado, com as devidas medidas de segurança, para o retorno das atividades de pesquisa e melhoramento do projeto.



### Referências:

1. Gates, B., *Catalytic Chemistry*. Wiley, New York, 1992.
2. Lukehart, C.M., *Fundamental Transition Organometallic Chemistry*, Books/Cole, 1985.
3. "Platinum Heterogeneous Catalysts - Alfa Aesar". *www.alfa.com*. Archived from the original on 18 January 2018. Retrieved 28 April 2018
4. Herrmann, W. A. & Köcher, C. N-heterocyclic carbenes. *Angew. Chem. Int. Edn Engl.* 36, 2162–2187 (1997)
5. REXITI, Rukeya et al. Copper-catalyzed enantioselective 1, 4-conjugate addition of dialkylzinc reagents to  $\alpha$ ,  $\beta$ - and  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -unsaturated ketones. *Tetrahedron*, v. 75, n. 26, p. 3596-3604, 2019.
6. Steven P. Nolan "N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis" Wiley-VCH, 2006.
7. KURANOV, S. O. et al. Synthesis and evaluation of camphor and cytosine-based cyanopyrrolidines as DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Bioorganic & medicinal chemistry*, v. 26, n. 15, p. 4402-4409, 2018.
8. K. Peuntinger , T. D. Pilz , R. Staehle , M. Schaub , S. Kaufhold , L. Petermann , M. Wunderlin , H. Görls , F. W. Heinemann , J. Li , T. Drewello , J. G. Vos , D. M. Guldi and S. Rau , *Dalton Trans.*, 2014, 43 , 13683 —13695