

CONTRIBUIÇÕES RECENTES DA REAÇÃO DE HIDROFORMILAÇÃO NA SÍNTESE DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS. PARTE I

Carlo Botteghi

Dipartimento di Chimica, Facoltà di Scienze, Università di Venezia, Calle Larga, S. Marta, 2137 - Venezia - Italia

Mauro Marchetti

Istituto I.A.T.C.P.A., Del C.N.R., Via Vienna 2, 07100 - Sassari - Italia

Gino Del Ponte

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP, Via do Café s/n, 14049 - Ribeirão Preto - SP

Recebido em 7/2/91; cópia revisada em 14/11/91

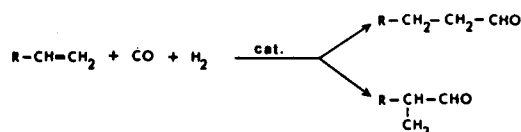
The hydroformylation reaction (oxo-process) consists in the addition of H_2 and CO under pressure to carbon-carbon double bond to form aldehydes, and is catalyzed by numerous soluble complexes of cobalt, rhodium, ruthenium and platinum. Several amino-acids endowed with therapeutic properties can be prepared through hydroformylation of olefinic substrates containing selected functional groups: for instance, various oxo-aldehydes are easily converted into racemic α -aminoacids by classical Strecker or Bucherer reaction. Also unsaturated amides or imides represent useful starting material for aminoacids production *via* oxo-reaction. Complexes of rhodium and platinum with chiral chelating phosphino-ligands promote asymmetric hydroformylation of the above olefinic substrates giving aldehydes often with high optical purity and opening new interesting synthetic routes to optically active drugs.

Keywords: Hydroformylation; aldehydes; optically active drugs.

INTRODUÇÃO

A reação de hidroformilação (reação de Roelen), que consiste na adição de monóxido de carbono e hidrogênio a alcenos, é um dos métodos mais importantes de preparação de aldeídos¹. Esta reação representa, atualmente, o processo industrial de maior escala, entre aqueles que utilizam complexos carbonílicos de metais de transição como catalisadores homogêneos².

No processo *OXO*, versão industrial da reação de hidroformilação, uma olefina (principalmente de baixo peso molecular), submetida à reação com uma mistura equimolecular de monóxido de carbono e hidrogênio (gás de síntese), em temperatura entre 80°C e 200°C, à pressão de 30 a 250 atm., na presença de catalisador, produz dois aldeídos isômeros.



Vários derivados de metais de transição catalisam a reação de hidroformilação. Na prática industrial, contudo, são utilizados somente os complexos carbonílicos de cobalto e ródio³. Alguns dos complexos metalocarbonílicos mais frequentemente usados como precursores catalíticos, tanto em escala industrial quanto de laboratório, são apresentados a seguir:

$Co_2(CO)_8$	octacarbonil dicobalto
$HCo(CO)_4$	hidreto de tetracarbonil cobalto
$Co_2(CO)_6(PBu_3)_2$	hexacarbonil <i>bis</i> -(tributilfosfina) dicobalto
$Rh_4(CO)_{12}$	dodecacarbonil tetraródio
$Rh_6(CO)_{16}$	hexadecacarbonil hexaródio

$HRh(CO)(PPh_3)_3$	hidreto de <i>tris</i> -(trifenilfosfina) carbonil ródio
$[RhCl(CO)_2]_2$	dicloro tetracarbonil diródio
$RhCl(CO)(PPh_3)_2$	clorocarbonil <i>bis</i> -(trifenilfosfina) ródio
$Ru_3(CO)_{12}$	dodecacarbonil trirutênio
$Ru(CO)_3(PPh_3)_2$	tricarbonil <i>bis</i> -(trifenilfosfina) rutênio
$PtCl_2(PPh_3)_2/SnCl_2$	dicloro <i>bis</i> -(trifenilfosfina)platina/cloreto estanoso

Os aldeídos obtidos não encontram aplicação como produtos finais, mas representam uma classe importante de intermediários químicos; a produção mundial dos aldeídos *OXO* atinge hoje 6 milhões de t/ano. Na indústria, são utilizados como material de partida para: (1) álcoois, via hidrogenação catalítica ou aldolização seguida de redução catalítica, (2) ácidos carboxílicos por oxidação com ar, (3) aminoácidos por aminação redutiva catalítica, (4) α -aminoácidos, através da reação de Strecker ou de Bucherer.

O propeno é uma das olefinas mais importantes do processo de hidroformilação em escala industrial; o produto principal da reação, o *n*-butanal é hidrogenado a butanol, ou convertido, em várias etapas, a 2-etil-1-hexanol, compostos maciçamente utilizados na produção de ésteres plastificantes⁴. O etileno é utilizado na preparação de propanal, e portanto, de ácido propanóico; misturas de olefinas C_5-C_{17} são transformadas em álcoois lineares, que por sua vez, são utilizados na preparação de lubrificantes, plastificantes e detergentes⁵.

Diversos compostos olefinicos funcionalizados, como ésteres, nitrilas, álcoois, éteres, acetais, etc., têm sido hidroformilados com sucesso⁶. Olefinas típicas da indústria petroquímica, acessíveis em grande quantidade, tais como acetato de vinila, acetato de alila, álcool alílico, acetais da acroleína, acrilonitrila, metilacrilato, metil metacrilato, etc., fornecem, via hidroformilação, aldeídos mais interessantes do ponto de vista

sintético e, portanto, de maior valor comercial comparativamente àqueles obtidos a partir de simples hidrocarbonetos olefínicos⁷.

Na realidade, tendo em vista as condições de reação geralmente drásticas, a hidroformilação de olefinas contendo grupos funcionais, apresenta algumas limitações importantes, especialmente quando utilizam-se catalisadores à base de cobalto:

- As quimiosseletividades geralmente não são satisfatórias;
- As regioseletividades podem ser, algumas vezes, muito elevadas, mas nem sempre favorecem a formação do produto com maior valor comercial;
- Os próprios substratos, às vezes, são instáveis nas condições de reação;
- Os rendimentos dos aldeídos frequentemente diminuem, com o aumento de conversão do substrato;
- Geralmente, as velocidades de reação são menores que aquelas encontradas na hidroformilação de hidrocarbonetos olefínicos.

Na maior parte dos casos, todavia, estas desvantagens podem ser superadas com a seleção adequada dos precursores catalíticos.

O notável interesse despertado pela reação de hidroformilação nos últimos 20-25 anos, estimulou um considerável volume de trabalhos de pesquisa no campo, conduzindo à descoberta de novos catalisadores, mais eficientes que os tradicionais à base de cobalto³. Os complexos carbonílicos de ródio (apresentados anteriormente), particularmente, revelaram-se extremamente mais reativos do que qualquer outro complexo de metal de transição dotado de atividade catalítica⁸. Além disto, toleram frequentemente, sem problemas, a presença de grupos funcionais usuais no substrato olefínico⁷. Desta forma, a quimiosseletividade e, portanto, o rendimento da reação de hidroformilação, aumenta sensivelmente, abrindo novas possibilidades para a obtenção de aldeídos funcionalizados não usuais e dificilmente acessíveis com outros tipos de catalisadores. Assim, a transformação de olefinas não convencionais, com estruturas cada vez mais complexas, vem sendo objeto de estudos intensivos por grupos de pesquisa acadêmicos e industriais que atuam no campo da catálise com metais de transição e derivados. Os sofisticados aldeídos obtidos constituem, frequentemente, intermediários de importância crucial para a obtenção de inúmeros produtos da "Química Fina", contribuindo decisivamente para a solução de muitos problemas relacionados à síntese de produtos naturais, compostos biologicamente ativos, problemas estes de difícil solução através da metodologia da química orgânica clássica⁹.

O objetivo da presente revisão consiste na apresentação, de maneira organizada, dos resultados obtidos no campo da hidroformilação de olefinas funcionalizadas, dirigidos à preparação de intermediários de síntese de produtos farmacêuticos. Procurou-se dar maior ênfase àqueles resultados provenientes de plantas industriais e semi-industriais ou de processos em estado avançado de estudos, susceptíveis de desenvolvimento do tipo comercial.

Com este trabalho, desejamos fornecer aos químicos orgânicos, normalmente envolvidos intensamente com problemas do tipo preparativo, indicações claras e circunstanciadas da notável e ainda não totalmente aproveitada potencialidade da reação de hidroformilação, como meio de síntese orgânica.

AMINOÁCIDOS E DERIVADOS

O mercado dos α -aminoácidos vem apresentando altas taxas de crescimento. A maior demanda provém das indústrias de alimentos e de rações animais, que os utilizam para exaltar o poder nutritivo e o sabor de seus produtos^{10,11}.

Na medicina, a aplicação mais importante dos α -aminoácidos essenciais é a sua transfusão¹⁰, realizada para a manuten-

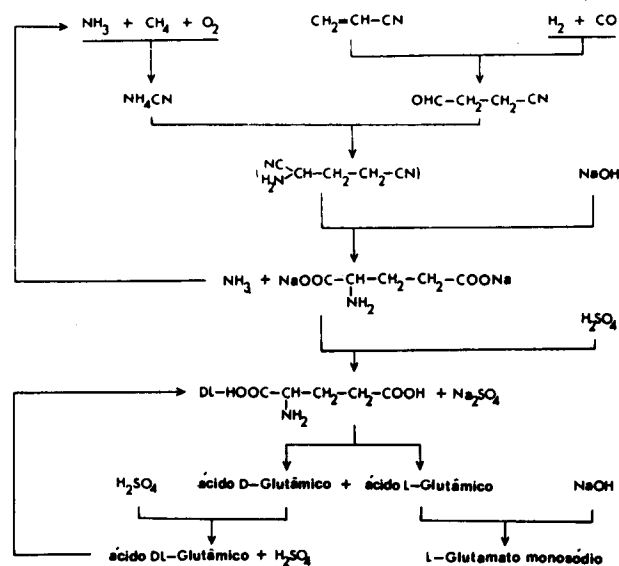
ção do metabolismo básico de nitrogênio, quando não é possível a ingestão de alimentos protéicos. É muito difícil preparar uma transfusão isenta de agentes pirogênicos, a partir de hidrolisados protéicos. Este problema, contudo, tem sido contornado com os avanços nos processos de produção de α -aminoácidos, pois permitem a obtenção de produtos puros e cristalinos¹².

Alguns aminoácidos essenciais são empregados com finalidades farmacêuticas; a L-arginina e a L-ornitina são utilizadas para eliminar amoníaco do sangue. Com o mesmo objetivo, utiliza-se o ácido L-aspártico, algumas vezes associado à L-ornitina. Sais do ácido aspártico, tais como os de potássio, magnésio e ferro, são utilizados amplamente como forma de administração destes elementos¹¹.

Outros aminoácidos não essenciais apresentam atividades terapêuticas bem definidas; a L-dopa, (3,4-diidroxifenilalanina) e a α -metildopa, por exemplo, são utilizadas respectivamente na doença de Parkinson¹³ e no controle de hipertensão arterial¹⁴. Além disto, muitos α -aminoácidos constituem importantes "sintons" querais para a preparação de outros fármacos de interesses comercial¹⁵.

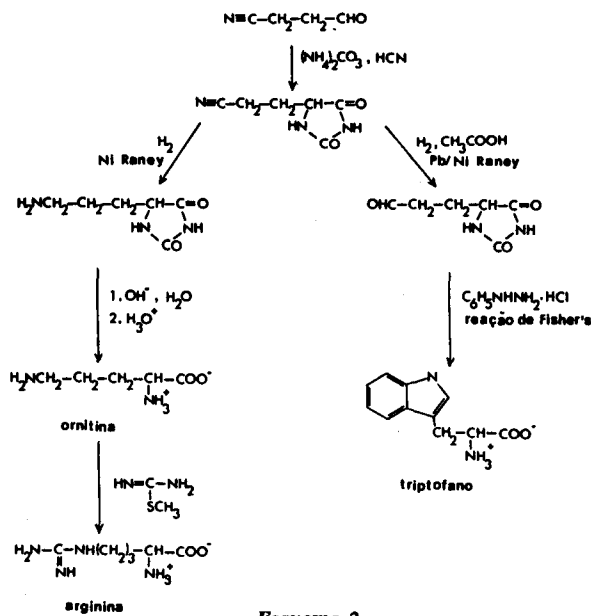
O futuro sucesso comercial dos aminoácidos dependerá também da economicidade dos métodos de síntese utilizados na sua produção; a reação de hidroformilação poderá desempenhar importante papel na solução adequada destes problemas.

O ácido L-glutâmico (sal sódico) foi produzido pela Ajinomoto Co no Japão, de 1963 a 1973, numa escala de até 1000 t/ano, utilizando acrilonitrila como material de partida¹⁶. A acrilonitrila é um típico produto petroquímico disponível em grandes quantidades (4 milhões t/ano), proveniente da amonooxidação do propeno. O aldeído chave, 3-cianopropanal, era obtido com 80% de rendimento, através da hidroformilação regioespecífica, catalisada por complexos carbonílicos de cobalto a 100°C e 200 atm de CO e H₂¹⁷. A adição, a esse aldeído, de cianeto de amônio obtido de amônia, metano e ar, seguida de hidrólise, fornecia o ácido glutâmico racêmico. O ácido L-glutâmico, obtido por resolução, era transformado no sal sódico comercial, e a forma D, reciclada após racemização com ácido sulfúrico. O processo, que constituía uma operação perfeitamente integrada, está ilustrado no Esquema 1. Todos os estágios da reação são de adição, para evitar a perda de átomos de carbono; o balanço de matérias primas apresenta resultados economicamente interessantes com a utilização do NH₃ como fonte de nitrogênio^{16,17}.



Esquema 1 - Síntese de Ácido L-Glutâmico (processo da Ajinomoto)

Ocorre salientar que o 3-cianopropanal constitui um interessante material de partida para a síntese de ornitina, arginina e triptofano (Esquema 2); contudo, estes métodos não atingiram um estágio de utilização industrial¹⁰.

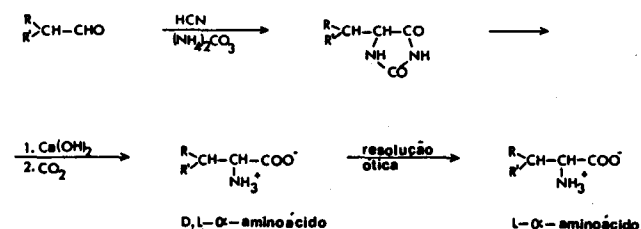


Esquema 2

Um dos problemas relacionados à utilização do 3-cianopropanal consiste na sua baixa estabilidade térmica e elevada tendência à autocondensação; a hidroformilação de nitrilas α,β -insaturadas aos correspondentes ciano-acetais termicamente estáveis, catalisada por complexos carbonílicos de cobalto, na presença de álcoois como solventes e cianoalquilaminas como promotores, foi recentemente reportada pela Dow Chemical Co.¹⁸.

Vários aldeídos obtíveis com facilidade, através do processo OXO, a partir de substratos olefínicos simples, podem ser convenientemente transformados em α -aminoácidos mediante as clássicas reações de Strecker ou Bucherer (Esquema 3). Assim, o 2-metilpropanal (proveniente da hidroformilação do propeno) é utilizado para a obtenção da valina, o 2-metilbutanal (obtido de butenos lineares) para a da leucina, o 3-metilbutanal (obtido de isobuteno) para a isoleucina, o 2-acetoxipropanal (de acetato de vinila) para a da treonina e o 4-cianobutanal (obtido de cianeto de alila) para a da lisina (Esquema 3)⁷.

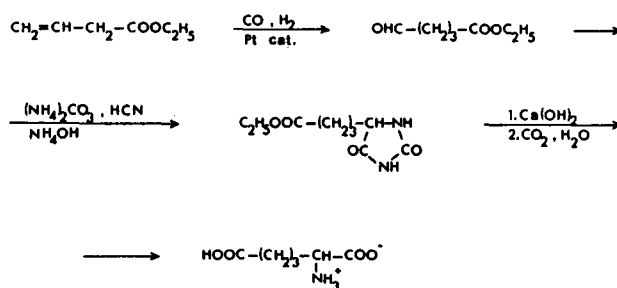
É interessante observar que este último cianoaldeído foi preparado em escala industrial pela DSM, na Holanda, através da reação de Michael entre acetaldeído e acrilonitrila, catalisada por bases. A DL-lisina obtida deste intermediário, via reação de Strecker, era resolvida nos seus enantiômeros com ácido L-pirolutâmico^{10,11}.



- | | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| R=(CH ₂) ₃ CH- | R'=H- | leucina |
| R=CH ₃ - | R'=C ₂ H ₅ - | isoleucina |
| R=OH- | R'=H- | serina |
| R=CH ₃ COO- | R'=CH ₃ - | O-acetilreonina |

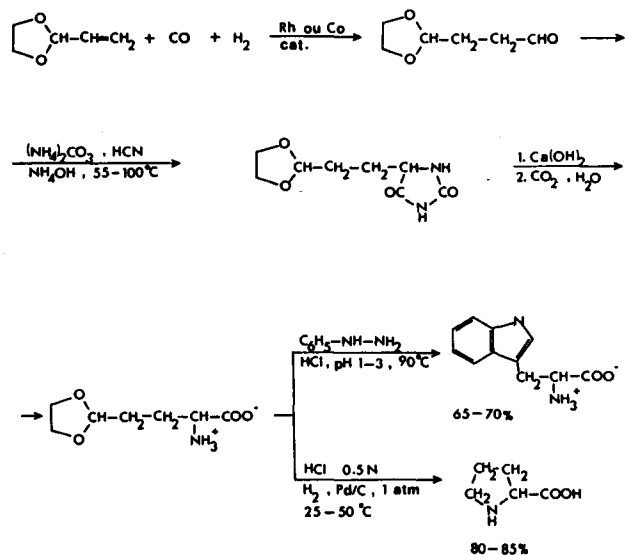
Esquema 3 - Síntese de α -Aminoácidos a partir de OXO Aldeído

Os ésteres do ácido 3-butenóico, facilmente acessíveis via carbonilação de cloreto de alila catalisada por complexos de Pt(II)¹⁹ ou Ni(II)²⁰, também constituem intermediários interessantes para a síntese de aminoácidos não essenciais. Deve ser notado que o sistema catalítico PtCl₂(PPh₃)₂SnCl₂ forneceu melhores resultados que os complexos mais destacados de ródio com trifetilfosfina, tanto no tocante a rendimento quanto a regioselectividade²¹: a hidroformilação, em particular, do 3-butenóato de etila a 100 atm. (CO/H₂=1) e 70°C em metiletilcetona, utilizando uma relação molar substrato/Pt=200 e Sn/Pt=5, promove a formação do 5-oxo-pentanoato de etila linear, com rendimento de 80%. Este composto é transformável facilmente no ácido α -aminoadípico, mediante a tradicional reação de Strecker ou de Bucherer, (Esquema 4)²².



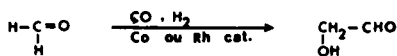
Esquema 4

De acordo com patentes recentes da Degussa^{24,25} o aldeído succínico monoprotégido, que constitui um intermediário para a preparação comercial do 1,4-butenodiol e é obtido em altos rendimentos da hidroformilação de acetais cíclicos da acroleína²³, também se revelou um material de partida bastante conveniente para a síntese da prolina e do triptofano racêmicos (Esquema 5).



Esquema 5 - Síntese Industrial de Prolina e Triptofano Racêmicos "Via" Reação de Hidroformilação

O aldeído glicólico, usual composto de partida para a preparação da serina (Esquema 3), é um produto difícil de ser obtido com rendimentos economicamente convenientes, através de métodos convencionais. Nos últimos anos, contudo, foi desenvolvido um processo de hidroformilação do formaldeído, catalisada por complexos de carbonílcobalto ou ródio, que fornece o referido aldeído com rendimento de até 90%²⁶.



Esquema 6

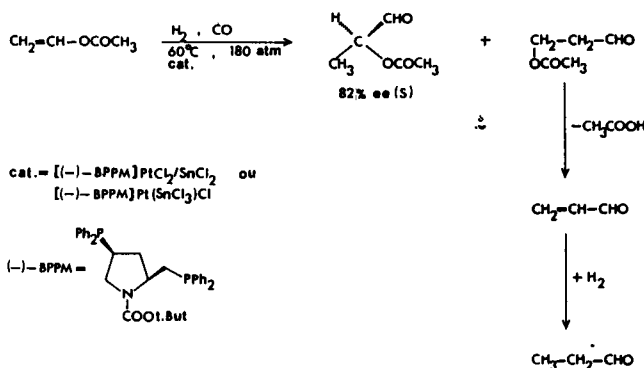
Este método constitui o primeiro exemplo de adição de CO e H₂ a uma dupla ligação carbono-oxigênio catalisada com metais de transição. Atualmente, é explorado intensamente por várias indústrias, como estágio intermediário na produção de etilenoglicol, alternativamente ao processo de hidratação de óxido de etileno²⁷.

O 2-metilbutanal e o O-acetilpropanal são compostos que apresentam centros quirais, podendo, portanto, ser obtidos na forma óticamente ativa, por hidroformilação assimétrica de butenos lineares e de acetato de vinila, respectivamente.

A hidroformilação assimétrica do buteno-1 ou dos isômeros geométricos do buteno-2 foi efetuada em diversas condições de reação e na presença de vários sistemas catalíticos quirais²⁸. O excesso enantiomérico (ee%) mais elevado atingiu 46,7% e foi obtido por hidroformilação do buteno-1 na presença de [(-)-DIOP]Pt(SnCl₃)Cl²⁹. Todavia, o rendimento químico de aldeído quiral não apresenta interesse prático (<10%).

Utilizando-se catalisadores à base de ródio, o *cis*-buteno pôde ser convertido, com altos rendimentos (>90%) a 2-metilbutanal óticamente ativo, porém, os rendimentos óticos são muito baixos (27-28%)²⁸.

O acetato de vinila é um substrato particularmente interessante para a hidroformilação assimétrica, pois o 2-metilpropanal óticamente ativo proveniente da reação, além de constituir um precursor precioso para a síntese de treonina¹⁰, pode ser facilmente convertido em 2-hidroxiopropanal que, por sua vez, é um intermediário útil na síntese de esteróides³⁰, antibióticos³¹ e peptídios³². Na tabela I estão relacionados os resultados obtidos nas diversas hidroformilações assimétricas do acetato de vinila. O ee% mais elevado foi atingido empregando-se, como sistema catalítico, o complexo de platina com o ligante quiral (2*S*,4*S*)-*N*-(*t*-butoxicarbonil)-4-(difenilfosfina)-2-[(difenilfosfina)metil]pirrolidina³⁷, ou seja, [(-)-BPPM]PtCl₂ na presença de SnCl₂ (relação molar SnCl₂/Pt = 2,5)³⁷. Todavia, juntamente com o produto desejado, forma-se uma quantidade razoável de 3-acetoxipropanal. Este último aldeído, nas condições de reação, decompõe-se parcialmente em ácido acético e acroleína, que é hidrogenada a propanal (Esquema 7).



Esquema 7

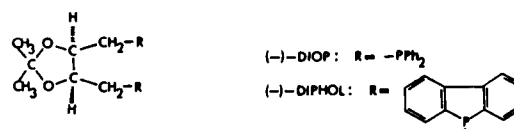
Um dos problemas aflitivos na hidroformilação assimétrica de olefinas vinflicas consiste na racemização, no meio reacional, dos aldeídos óticamente ativos formados, os quais apresentam o centro de quiralidade adjacente ao grupo aldeídico. Este inconveniente pode ser evitado transformando-se o aldeído, à medida que for se formando, em derivado não susceptível à racemização. Esta operação pode ser realizada com facilidade, utilizando-se or-

TABELA 1 - Hidroformilação assimétrica do acetato de vinila

$$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OCOCH}_3 \xrightarrow[\text{cat.}]{\text{CO, H}_2} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{OCOCH}_3 \end{array}$$

Precursor catalítico	P(H ₂) (atm)	P(CO) (atm)	T (°C)	ee%	Conf.	Ref.
[Rh(COD)(-)(DIOP)]BPh ₄	4	4	80	31	(S)	33
[RhCl(CO) ₂]/(-)-DIOP (1:2)	50	50	70	23	(S)	34
Rh(COD)(<i>acac</i>)/(-)-DIOP (1:4)	9	9	70	40	(S)	35
Rh(COD)(<i>acac</i>)/(-)-DIPHOL(1:6)	17	17	80	51	(S)	35
[(-)-DIPHOL]Pt(SnCl ₃)Cl	90	90	60	60	(S)	36
[(-)-BPPM]Pt(SnCl ₃)Cl	90	90	60	82	(S)	37

COD = *cis*, *cis*-1,4-ciclooctadieno; *acac* = acetilacetona; (-)-DIPHOL = (-)-DBP-DIOP = (4*R*,5*R*) - 2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(dibenzofosfolil)butano.



toformiato de etila como solvente ou co-solvente de reação, que reage facilmente com o aldeído, formando o correspondente dietilacetil, configuracionalmente estável. Assim, a hidroformilação assimétrica do acetato de vinila, efetuada nas condições reacionais precedentes e na presença de ortoformiato de etila, fornece o dietilacetil do 2-acetoxipropanal com ee% superior a 98%³⁷. Devemos observar, porém, que a reação, neste caso, é sensivelmente mais lenta e o rendimento do produto desejado não supera 15%. O aldeído livre pode ser obtido através de hidrólise branda, que ocorre sem racemização, utilizando-se *p*-toluenossulfonato de piridínio em acetona (Esquema 8)³⁷.



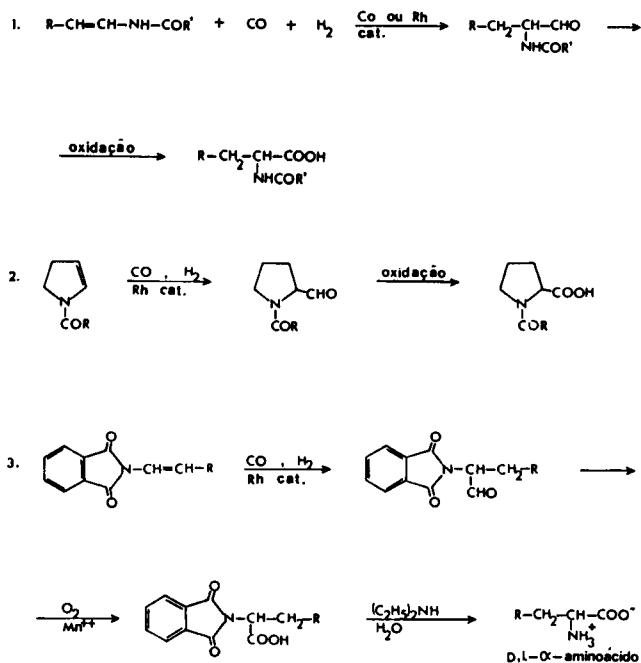
Esquema 8

A amidas insaturadas constituem substratos bastante interessantes para a reação de hidroformilação⁷; entre os produtos OXO primários, são obtidos, frequentemente com rendimentos elevados, *N*-acil- α -aminoaldeídos, que são facilmente transformáveis por oxidação, nos correspondentes *N*-acil- α -aminoácidos (Esquema 9)⁷. Como sistemas catalíticos, foram utilizados tanto derivados de cobalto quanto de ródio. Todavia, os catalisadores à base de cobalto são sensíveis (não toleram) aos hidrogênios ligados ao nitrogênio amídico. Geralmente, os catalisadores de ródio promovem a introdução do grupo formil no átomo de carbono adjacente ao de nitrogênio. Este efeito é exaltado com o emprego de complexos carbonílicos de ródio modificados com ligantes fenotiazínicos, operando-se a 80°-100°C e 30-80 atm³⁸.

Usualmente, amidas insaturadas cíclicas, como as *N*-acil-2-pirrolinas, são particularmente reativas diante da hidroformilação catalisada por complexos de ródio; porém, a reação é regioespecífica no sentido da formação do produto de α -formilação (Esquema 9)³⁹. Inversamente, as amidas insaturadas são hidroformiladas com regioesletividade insatisfatória; a *N*-vinilacetamida, por exemplo, hidroformilada na presença de HRh(CO)(PPh₃)₃, fornece uma mistura aproximadamente equimolecular de 2 e 3-acetilaminopropanal com cerca de 70% de rendimento³⁹. Enamidas lineares dissustituídas for-

necem, nas mesmas condições de reação, somente 10% de uma mistura 1:1 de α - e β -aminoaldeídos, enquanto que enamidas trissubstituídas se mostram totalmente inativas³⁹.

Ímidas insaturadas, como a N-vinilsuccinimida ou N-vinilftalimida, podem ser convertidas, mediante hidroformilação, em α -imido aldeídos com 70 a 80% de rendimento³⁹⁻⁴¹. A oxidação destes aldeídos, seguida da hidrólise do anel imídico, fornece α -aminoácidos (Esquema 9)³⁹.



Esquema 9

A hidroformilação da N-alilacetamida, conduzida na presença de $HRhCO(PPh_3)_3$, em condições brandas de reação, fornece dois aldeídos: o 2-metil-3-acetamidopropanal e o 4-acetamidobutanal, com relação molar de aproximadamente 54:46. O aldeído linear, nas condições de reação, cicliza facilmente, dando a N-acetilpirrolidina, matéria prima bastante conveniente para a síntese da prolina racêmica ainda mediante hidroformilação³⁹.

A N-alilftalimida foi hidroformilada na presença de vários catalisadores⁷. O aldeído linear é o produto predominante (>80%), com sistemas catalíticos à base de cobalto. Utilizando-se $RhCl(CO)(PPh_3)_2/PPh_3$ (1:50) ou $PtCl_2(PPh_3)_2/SnCl_2$ (1:5) como precursores catalíticos⁴¹, o controle regioseletivo é menos eficiente.

Todas as amidas ou imidas consideradas até o momento são substratos proquirais e podem, portanto, ser submetidas à hidroformilação assimétrica²⁸ abrindo, desta forma, uma interessante via de acesso a aminoácidos com atividade ótica. Esta reação, contudo, foi empregada somente num número limitado de casos, utilizando-se como catalisadores, complexos de ródio ou de platina com difosfinas quirais terciárias⁷. Aqui também, os sistemas catalíticos de ródio promovem a formação de aldeído ramificado; porém, a estereosseletividade não supera 34%. Ao contrário, os sistemas catalíticos de platina com os mesmos ligantes quirais, fornecem baixos rendimentos de produto quiral; porém, os rendimentos óticos podem atingir até 70%³⁷. O processo de hidroformilação assimétrica padece ainda de um outro inconveniente; os α -amido ou α -imidoaldeídos, precursores dos α -aminoácidos quirais, apresentam acentuada tendência de racemização, mesmo em condições de reação muito brandas. De fato, a hidroformilação da N-vinilsuc-

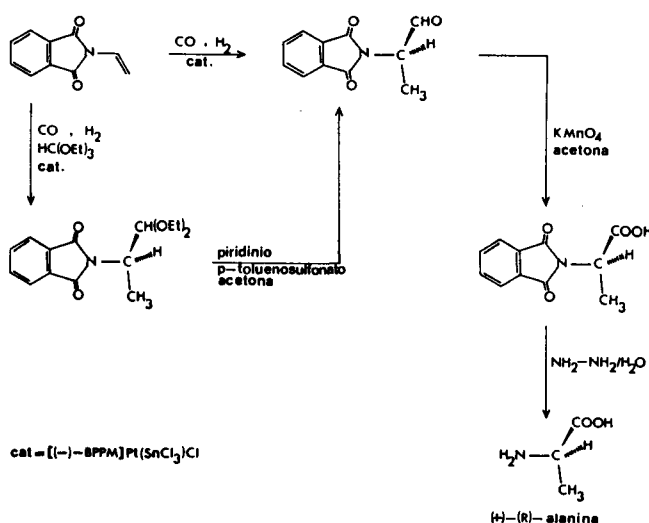
cinimida, efetuada com $HRh(CO)(PPh_3)_3/(-)$ -DIPHOL, forneceu, num experimento, um aldeído quiral com 72,5% de pureza ótica. Este resultado, contudo, não foi mais reproduzido e, na prática, foram isolados somente aldeídos com cerca de 40% de pureza ótica³⁹. O ligante quiral (-)-DIOP mostrou-se menos eficiente do que o (-)-DIPHOL, no que diz respeito à estereosseletividade, tendo sido obtidos somente excessos enantioméricos de, no máximo, 18%³⁶.

Outros substratos como a N-acilpirrolina, (E)-N-propenil ou N-alilftalimida, na prática, não fornecem aldeídos opticamente ativos por hidroformilação, na presença de complexos de ródio com difosfinas quelantes quirais, como (-)-DIOP e seus derivados³⁹.

A N-vinilftalimida se hidroformila lentamente (50% de conversão em 5 dias) na presença de $Rh(I)/(-)$ -DIPHOL, fornecendo, quase que exclusivamente, o produto ramificado, mas somente com 34,1% de excesso enantiomérico³⁹. A utilização de (-)-[DIPHOL] $Pt(SnCl_3)Cl$, como precursor catalítico, leva a uma reação mais rápida e com elevado excesso enantiomérico (70%), porém, apresenta baixa quimiosseletividade (57%), devido à hidrogenação competitiva do substrato, que leva à formação de N-etilftalimida³⁶.

A hidroformilação da N-vinilftalimida, na presença de [(-)-BPPM] $PtCl_2/SnCl_2$, ocorre com 52% de conversão a compostos aldeídicos com 85% de quimiosseletividade. Porém, a regioseletividade não favorece a formação do aldeído ramificado, mais importante do ponto de vista econômico (ramificado/linear = 0.5)³⁷. O isômero ramificado (+)-(R) pode ser isolado da mistura reacional por cromatografia líquida a pressão média, e apresenta 73% de ee. A sua oxidação com $KMnO_4$ em acetona, à temperatura ambiente, fornece o ácido correspondente com 72% de ee, do qual é obtida a (+)-(R)-fenilalanina, por tratamento com hidrazina aquosa³⁷.

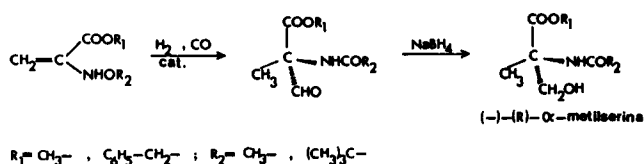
Também neste caso, o problema da racemização do aldeído quiral produzido pode ser evitado, conduzindo a reação na presença de ortoformiato de etila. Empregando as mesmas condições de reação e [(-)-BPPM] $Pt(SnCl_3)Cl$ como precursor catalítico, obtém-se o dietil-acetal do 2-ftalimidopropanal, com praticamente a mesma quimio e regioseletividade, porém, com excesso enantiomérico (ee%) superior a 96% (Esquema 10)³⁷.



Esquema 10

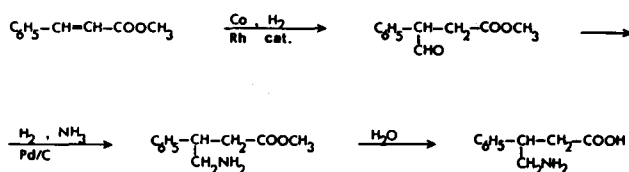
Algumas enamidas do ácido pirúvico (substratos excelentes para hidrogenação assimétrica), foram hidroformiladas na presença do sistema catalítico $HRh(CO)(PPh_3)_3/(-)$ -DIOP⁴². A inserção de CO ocorre regioespecificamente no átomo de car-

bono mais substituído do substrato, fornecendo como único produto, um aldeído caracterizado por um centro de quiralidade quaternário (Esquema 11). O rendimento químico atinge 90% e o ee% do aldeído com configuração (R), cerca de 65%. É interessante notar que este aldeído pode ser considerado um precursor bastante conveniente de uma série de α -metil- α -aminoácidos; por exemplo, por simples redução com NaBH₄, fornece a (-)-(R)-metilserina (Esquema 11)⁴².



Esquema 11

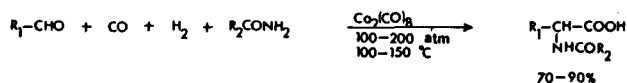
O ácido 4-amino-3-fenilbutanóico, utilizado como tranquilizante, foi preparado a partir de cinamato de metila mediante hidroformilação²². Na presença de catalisadores de ródio, tais como RhCl(CO)(PPh₃)₂/N(C₂H₅)₃ e HRh(CO)(PPh₃)₃, o 4-oxo-2-fenilbutanoato de etila é obtido com alta regioseletividade (>95%) (Esquema 12). A amina reductiva do produto de reação, na presença de catalisadores de Pd seguida de hidrólise, fornece, com bons rendimentos (70% relativamente ao éster de partida), o ácido 4-amino-3-fenilbutanóico racêmico (Esquema 12)²².



Esquema 12

Os enantiômeros (S) e (R) são obtidos mediante resolução com ácido (R,R)-dibenzoiltartárico. A hidroformilação assimétrica do cinamato de etila, até o presente momento, não consta na literatura.

Uma reação estreitamente relacionada à hidroformilação foi descoberta por Wakamatsu⁴³: consiste na carbonilação de aldeídos na presença de amidas primárias, e fornece N-acilaminoácidos com altos rendimentos (amidocarbonilação) (Esquema 13).



Esquema 13

Este processo, posteriormente utilizado pela Ajinomoto Co, foi, mais recentemente, objeto de estudos detalhados por P. Pino e colaboradores⁴⁴. Aplicações ulteriores desta reação na síntese de compostos heterocíclicos, foram desenvolvidas por Izawa e colaboradores⁴⁵.

É conhecido que a amidocarbonilação de aldeídos ocorre rapidamente a 100°C e 60 atm. de CO, utilizando-se acetato de etila como solvente e mistura de acetamida e butanol (relação molar = 2:1). A reação deve ser conduzida também na presença de H₂ (40 atm.) para garantir um nível conveniente de concentração de HCo(CO)₄ (espécie cataliticamente ativa). Nestas condições, os rendimentos de N-acetil- α -aminoácidos frequentemente superam 90%^{43,44}.

Uma vez que a reação de amidocarbonilação requer a presença de CO e H₂ e as condições de reação (com exceção da presença de uma amida) são praticamente as mesmas da reação de hidroformilação, era razoavelmente possível pensar na combinação dos dois processos catalíticos. De fato, a síntese de N-acil- α -aminoácidos, mediante hidroformilação-amidocarbonilação de olefinas, já havia sido sugerida por Wakamatsu⁴⁶. Recentemente, o processo foi reexaminado por Stern e colaboradores⁴⁷, que enfatizaram a sua particular utilidade na produção de N-acil- α -aminoácidos C₉-C₃₁, com cadeias lineares.

A hidroformilação-amidocarbonilação assimétrica de olefinas, na presença de complexos de cobalto, também já foi experimentada, porém, sem nenhum êxito⁴⁴.

Recentemente, verificou-se que alguns aminoácidos fluorados apresentam atividade anti-bacteriana e outros, atividade anti-hipertensiva. Neste contexto, a reação de hidroformilação e outros processos catalíticos que utilizam monóxido de carbono são de grande importância na sua síntese. Contudo, por tratar-se de assunto relativamente extenso, será abordado num artigo específico.

REFERÊNCIAS

- Kirschenbaum, I e Inchalik, E.J., in Kirk-Othmer (ed.), "Encyclopedia of Chemical Technology", 3ª Ed., vol.16, Wiley, New York, (1981), p.673
- Parshall, G.W., *J. Mol. Cat.*, (1978), 4, 243
- Cornils, B. in Falbe, J., (ed.), "New Synthesis with Carbon Monoxide", Springer, Berlin, (1980)
- Weber, H.; Dimmling, W. e Desai, A.M., *Hydrocarbon Processing*, (1976), 55, 127
- Kohl, G.; Kinne, M.; Schroeder, L.; Fisher, H.; Imyanitov, N.S.; Kuvaeav, B.E. e Vysotskii, M.P., *Chem. Tech. (Leipzig)*, (1981), 33, 629
- Botteghi, C.; Gladiali, S.; Bellagamba, V.; Ercoli, R. e Gamba, A., *Chim. Ind. (Milano)*, (1980), 62, 604; *ibidem*, (1981), 63, 29
- Botteghi, C.; Ganzerla, R.; Lenarda, M. e Moretti, G., *J. Mol. Cat.*, (1987), 40, 129
- Pino, P., *J. Organometall. Chem* (1980), 200, 223.
- Siegel, H. e Himmele, W., *Angew. Chem.; Int. Ed. Engl.*, (1980), 19, 178
- Kaneko, T. e coll. in "Synthesis Production and Utilization of Amino Acids", Kodansha, Tokio, (1974)
- Yamamoto, A., in Kirk-Othmer (ed.), "Encyclopedia of Chemical Technology", 3ª Ed., vol. 2, Wiley, New York, (1978), 410
- Freeman, J.B. e coll., *Am. J. Clin. Nutr.*, (1975), 28, 477
- Barbeau, A. (ed.), "L-DOPA and Parkinsonism", F.A. Davis, Philadelphia, (1970)
- Scriabine, A. (ed.), "Pharmacology of Antihypertensive Drugs", Raven, New York, (1980), 43-44
- Coppola, G.M. e Schuster, V.F., "Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids", Wiley, New York, (1987)
- Yoshida, T., in Kirk-Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", 3ª Ed., vol.2, Wiley, New York, (1978), 410
- Yoshida, T., *Chem. Ing. Tech.*, (1970), 42, 641.
- Dubois, R.A. e Garrou, P.E., *J. Organometall. Chem.*, (1983), 241, 69
- Dent, W.T.; Long, R. e Whitfield, G.H., *J. Chem. Soc.*, (1964), 1588
- Chiusoli, G.P. e Cassar, L., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1967), 6, 124
- Moretti, G.; Botteghi, C. e Toniolo, L., *J. Mol. Cat.*, (1987), 39, 177
- Botteghi, C. Trabalho não publicado
- Botteghi, C. e Soccolini, F., *Synthesis*, (1985), 592
- Drauz, K.; Kleemann, A. e Samson, M., *Eur. Pat. EP O*

- 052, 201, Degussa, (1982); C.A., (1982), 97, 163496
- 25.Kleemann, A. e Samson, M., Eur. Pat. EP O 052, 200, Degussa, (1982); C.A., (1982), 97, 163496
- 26.Spenser, A., *J. Organometall. Chem.*, (1980), 194, 113
- 27.Kollar, J., *Chem. Tech.*; (1984), 504
- 28.Consiglio, G. e Pino, P., *Top. Curr. Chem.*, (1982), 105, 77
- 29.Haelg, P.; Consiglio, G. e Pino, P., *J. Organometall. Chem.*, (1985), 296, 281
- 30.Koch, P.; Natakani, Y.; Luu, B. e Ourisson, G., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1983), II, 189
- 31.Caglioti, L.; Misiti, D.; Mondelli, R.; Selva, A.; Arcamone, F. e Cassinelli, G., *Tetrahedron*, (1969), 25, 2193
- 32.Shemyakin, M.M.; Ovchinnikov, Yu.A.; Ivanov, V.T. e Kiryshkin, A.A., *Tetrahedron*, (1983), 19, 581
- 33.Tinker, H.B. e Solodar, A.J., U.S. Pat. 4 268 888; C.A., (1981), 95, 114798
- 34.Watanabe, Y.; Mitsudo, T.; Yasunori, Y.; Kikuchi, J. e Takegami, Y., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, (1979), 52, 2735
- 35.Hobbs, C.F. e Knowles, W.S., *J. Org. Chem.*, (1981), 46, 4422
- 36.Parrinello, G.; Deschenau, R. e Stille, J.K., *J. Org. Chem.*, (1986), 51, 4189
- 37.Parrinello, G. e Stille, J.K., *J. Am. Chem. Soc.*, (1987), 109, 7122
- 38.Himmele, W. e Aquila, W., (BASF AG), Ger. Pat. 2 050 679, (1970); C.A., (1972), 77, 34300
- 39.Becker, Y.; Eisenstadt, A. e Stille, J.K., *J. Org. Chem.*, (1980), 45, 2145
- 40.Cavinato, G.; Tonioli, L.; Botteghi, C. e Gladiali, S., *J. Organometall. Chem.*, (1982), 229, 533
- 41.Delogu, G.; Faedda, G. e Gladiali, S., *J. Organometall. Chem.*, (1984), 268, 167
- 42.Gladiali, S. e Pinna, L., Università di Sassari (Italia), comunicação pessoal
- 43.Wakamatsu, H.; Uda, U. e Yamakami, N., *J. Chem. Soc. Chem. Comun.*, (1971), 1540
- 44.Parnaud, J.J.; Camperi, G. e Pino, P., *J. Mol. Cat.*, (1979), 6, 341
- 45.Izawa, K., *J. Mol. Cat.*, (1987), 41, 135
- 46.Wakamatsu, H.; *Sekiyu Gakkai Shi*, (1974), 17, 105
- 47.Stern, R.; Hirschauer, A.; Commereuc, D. e Y. Chauvin, Y., U.S. Pat. 4 264 515, C.A., (1981)

Publicação financiada pela FAPESP.