

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

Carlo Botteghi

Dipartimento di Chimica - Facoltà di Scienze - Università di Venezia - Calle Larga - S. Marta 2137 - I-30123 - Venezia - Italia

Mauro Marchetti

Istituto Applicazione dell Tecniche Chimiche Avanzate ai Problemi Agrobiologici - C. N. R. - Via Vienna 2 - I-07100 - Sassari - Italia

Gino Del Ponte

Departamento de Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP - Via do Café s/n - 14040-903 - Ribeirão Preto - SP

Recebido em 19/12/95; aceito em 16/10/96

CURRENT IMPROVEMENT TO THE SYNTHESIS OF PHARMACEUTICALS BY HYDROFORMYLATION REACTION. PART II. The hydroformylation reaction represents one of the most important C1-chemistry area in the chemical industry. This catalytic process, which has been developed up to now mainly to the production of commodities chemicals, has shown a remarkable potential for the preparation of several categories of specialty chemicals and in particular pharmaceutical compounds. Arylpropanoic acids, various amines containing aryl groups, and intermediates for the preparation of vitamins, carbocyclic and heterocyclic compounds and many other classes of organic molecules endowed with pharmacological activity are currently accessible in good-to-high yields through hydroformylation of selected olefinic substrates. The asymmetric hydroformylation is going to reach the stage of maturity and hence to contribute in solving many troublesome synthetic problems connected with the preparation of pharmacologically active compounds with very high enantiomeric purity. The present survey emphasizes the usefulness of synthesis gas as a starting material in fine chemistry, which is expected to be important for industry.

Keywords: hydroformylation; aldehydes; optically active drugs.

INTRODUÇÃO

No vasto panorama do processo oxo, que há 50 anos se instalou solidamente no mundo produtivo industrial, estão emergindo sistemas catalíticos novos e mais eficientes, incluindo aqueles contendo ligantes quirais. Os complexos fosfínicos de ródio e platina, em particular, vêm sofrendo modificações cada vez mais sofisticadas no sentido de promover reações de hidroformilação com altos níveis de quimio, regio e enantioselectividade. Nos últimos anos apareceram na literatura alguns trabalhos de revisão excelentes envolvendo a hidroformilação assimétrica e suas aplicações¹⁻³.

Há alguns anos atrás os autores apresentaram a primeira parte desta revisão⁴, essencialmente dedicada à preparação de amino ácidos. Nesta segunda parte serão apresentados uma série de exemplos relacionados a outras classes de compostos dotados de atividade biológica.

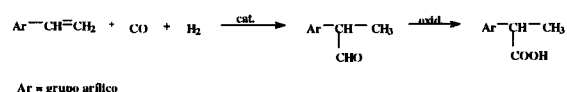
1. ÁCIDOS 2-ARILPROPANÓICOS

Entre os agentes anti-inflamatórios não esteroidais, os ácidos 2-arylpropanoic constituem um grupo de considerável interesse farmacêutico e comercial⁵. Do ponto de vista farmacológico, atuam bloqueando a transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxano A2, responsáveis pelo mecanismo inflamatório, através da inibição da ciclooxigenase.

Na tabela 1 estão relacionados os mais importantes ácidos 2-arylpropanoic disponíveis no mercado farmacêutico. Para esta classe de compostos foram desenvolvidos numerosos e variados processos de síntese, alguns dos quais de uso corrente na sua produção industrial⁵.

Devido à sua estrutura particular, estes fármacos também podem ser preparados com relativa facilidade, via hidroformilação de compostos vinilaromáticos apropriados, seguida da

oxidação dos aldeídos ramificados produzidos⁶, conforme mostrado no esquema 1.



Esquema 1

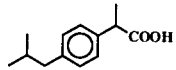
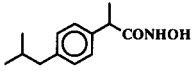
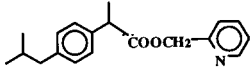
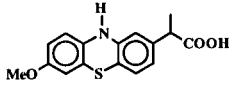
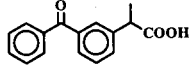
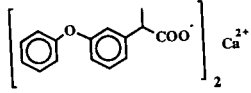
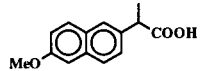
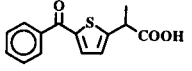
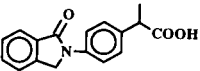
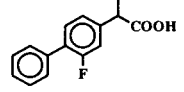
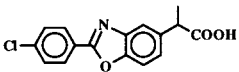
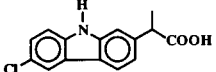
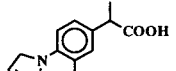
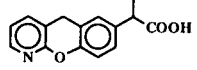
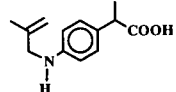
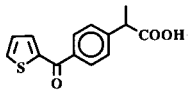
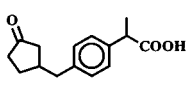
Esta rota sintética apresenta, contudo, algumas limitações que condicionam fortemente o seu emprego a nível industrial: (a) nem sempre os precursores vinilaromáticos são de fácil acesso; (b) embora existam numerosos sistemas catalíticos de hidroformilação, somente aqueles à base de ródio garantem a adequada quimio e regioselectividade. Os sistemas catalíticos à base de cobalto ou platina, na maior parte da vezes fornecem quimioselectividade insatisfatória, devido tanto a hidrogenação competitiva da dupla ligação do substrato quanto a reações parasitas sucessivas do aldeído formado, como redução a álcool e auto-condensação formando produtos de ponto de ebulição elevados. Além disto, estes catalisadores de uma maneira geral tendem a promover a formação de uma maior quantidade de aldeído linear.

As olefinas vinilaromáticas de partida (com exceção do estireno, disponível comercialmente em grandes quantidades) são obtidas essencialmente por dois métodos: (a) transformação de compostos acilaromáticos apropriados⁷, (b) reação de acoplamento cruzado entre haletos aromáticos e viniltributyl estanho catalisado por complexos de Pd (esquema 2)⁸.

Na tabela 2 estão relacionados, para efeito de comparação, alguns dos resultados mais interessantes da hidroformilação do estireno (tomado como modelo) e vários dos seus derivados, catalisada por complexos catalíticos de ródio, cobalto e platina.

Estes dados evidenciam com clareza a superioridade dos

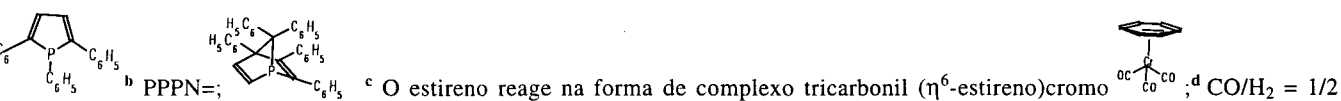
Tabela 1. Ácidos 2-arylpropanóicos de interesse terapêutico e comercial no mercado farmacêutico.

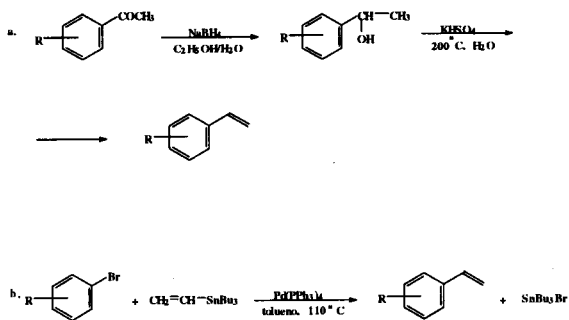
I	Ibuprofeno (Brufen®)	
II	Ibuproxam (Ibudros®)	
III	Pineprofeno (Vesicum®)	
IV	Ácido Protizínico (Pirocid®)	
V	Chetoprofeno (Profenid®)	
VI	Fenoprofeno (Nalgescic®)	
VII	Naproxeno (Naprosin®)	
VIII	Ácido tiaprofênico (Surgam®)	
IX	Indoprofeno (Flosint®)	
X	Fluorbiprofeno (Froben®)	
XI	Benaxoprofeno (Opren®)	
XII	Carboprofeno (Imadyl®)	
XIII	Pirprofeno (Rengasil®)	
XIV	Pranoprofeno (Niflan®)	
XV	Alminoprofeno (Minalfene®)	
XVI	Suprofeno (Suprol®)	
XVII	Loxoprofeno (Loxonin®)	

Hydroformilação do estireno e derivados catalisada por complexos carbonílicos de ródio e platina.

	Precursor catalítico	P tot, atm (CO/H ₂ = 1)	Temp., °C	Rel. molar ram./linear	Aldeído ramificado	
					Nome	Rend., %
	Co ₂ (CO) ₈	80	105	42/58	2-fenilpropanal	43,5
	Rh ₄ (CO) ₁₂	175	80	92/8	2-fenilpropanal	≅ 100
	HRh(CO)(PPh ₃)	5	80	68/32	2-fenilpropanal	68,0
	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂	62	130	43/57	2-fenilpropanal	40,0
	PtCl ₂ (DIOP)/SnCl ₂	250	100	57/43	2-fenilpropanal	34,0
	[Rh ₂ (μ-S-t.Bu) ₂ (CO) ₂ (P(OMe) ₃) ₂]	5	80	71/29	2-fenilpropanal	56,0
	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂ /PPh ₃	20	40	94/6	2-fenilpropanal	81,0
	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂ /TPP ^a	20	40	84/16	2-fenilpropanal	75,0
	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂ /PPPN ^b	20	40	91/9	2-fenilpropanal	74,0
	HRh(CO)(PPh ₃) ₃ /PPh ₃ ^c	1	40	>98/2	2-fenilpropanal	95,0
	[BPh ₄] ⁻ Rh ⁺ (COD)	14 ^d	47	97,3/2,7	2-fenilpropanal	86,2
	Pt(C ₂ H ₅)(PPh ₃) ₂ /CH ₃ SO ₃ H	100	100	70/30	2-fenilpropanal	26,0
	[Rh(COD)Cl] ₂ /Ph ₂ P(O)CH ₂ NMe ₂	42	80	91/9	2-fenilpropanal	≅ 100
	[Rh(COD)Cl] ₂ /Ph ₂ P(O)CH ₂ Py	42	80	87/13	2-fenilpropanal	63,0
estireno	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂ /PPh ₃	20	25	94/6	2-(p-isobutilfenil)propanal	27,0
estireno	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂ /TPP ^a	20	25	83/17	2-(p-isobutilfenil)propanal	65,0
estireno	[BPh ₄] ⁻ Rh ⁺ (COD)	34 ^d	50	100	2-(p-isobutilfenil)propanal	≅ 100
estireno	[BPh ₄] ⁻ Rh ⁺ (COD)	14 ^d	47	98/2	2-(p-fluorofenil)propanal	89,0
estireno	[BPh ₄] ⁻ Rh ⁺ (COD)	14 ^d	47	98,6/1,4	2-(p-clorofenil)propanal	72,0
estireno	[BPh ₄] ⁻ Rh ⁺ (COD)	14 ^d	47	98/2	2-(p-bromofenil)propanal	88,2
estireno	[BPh ₄] ⁻ Rh ⁺ (COD)	14 ^d	47	96,6/3,4	2-(p-bromofenil)propanal	56,0
estireno	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂ /PPh ₃	20	25	93/7	2-(m-fenoxifenil)propanal	8,0
estireno	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂ /TPP ^a	20	25	91/9	2-(m-fenoxifenil)propanal	86,0

4R,5R)-2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfolil)butano, PPh₃ = trifenilfosfina, COD = cis, cis-1,4-ciclooctadieno;





Esquema 2

complexos catalíticos à base de ródio na produção dos aldeídos ramificados precursores dos ácidos 2-arylpropanóicos. O precursor catalítico indicado na figura 1, introduzido por Alper e col.¹⁵, há alguns anos atrás, mostrou-se particularmente interessante:

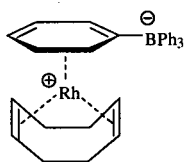


Figura 1

Este complexo não só é capaz de promover a hidroformilação de uma grande variedade de substratos olefínicos em condições excepcionalmente brandas (10 a 15 atm e 50°C) de maneira praticamente regioespecífica, como torna o processo catalítico virtualmente insensível aos efeitos eletrônicos, conforme evidenciado pelos resultados obtidos com estirenos p-substituídos com H, Me, i-Bu, F, Cl, Br, MeO.

Muito importante é o trabalho de Van Leeuwen e col.¹⁸ publicado recentemente sobre o mecanismo de hidroformilação com complexos catalíticos de ródio e fosfitos.

Relativamente à conversão dos 2-arylaldeídos aos ácidos correspondentes (esquema 1), foi descrito recentemente um método catalítico de auto-oxidação muito rápido e seletivo (≅ 90%) catalisado por estearato de manganês II⁶.

Os ácidos 2-arylpropanóicos, geralmente são utilizados na preparação de medicamentos na forma de misturas racêmicas. Tem sido demonstrado, entretanto, que, em muitos casos, os enantiômeros podem apresentar atividade farmacológica diversa ou, como no caso do Naproxen, diferente grau de atividade anti-inflamatória. O (S)-naproxen, por exemplo, é cerca de 28 vezes mais ativo que o antípoda (R). Devido a esta problemática, que não está restrita aos ácidos 2-arylpropanóicos, mas que envolve praticamente todas as classes de fármacos quirais, está se firmando no cenário farmacêutico mundial a tendência de comercialização de fármacos com estereoquímica definida com o objetivo de minimizar efeitos farmacológicos indesejáveis.

Neste contexto, a hidroformilação assimétrica de compostos vinilaromáticos pode constituir uma via alternativa muito valiosa na preparação de ácidos 2-arylpropanóicos enantiomericamente puros, relativamente aos métodos comumente empregados. As sínteses assimétricas adotadas até o momento para produzir industrialmente os ácidos 2-arylpropanóicos oticamente ativos, utilizam quantidades estequiométricas de compostos quirais auxiliares que, na maior parte dos casos, somente podem ser recuperados com custos significativos⁵.

Relativamente ao processo oxo, em princípio existem duas metodologias que podem ser interessantes do ponto de vista industrial: (a) síntese de ácidos 2-arylpropanóicos racêmicos, conforme mostrado no esquema 1, seguida da resolução dos

enantiômeros; (b) obtenção direta do aldeído quiral apropriado, através de hidroformilação enantiosseletiva e posterior oxidação ao ácido correspondente.

No primeiro método, a resolução cinética dos ésteres dos ácidos 2-arylpropanóicos através de enzimas hidrolíticas, representa uma tecnologia que está evoluindo rapidamente, para a produção de enantiômeros em escala industrial¹⁹. Processos de hidrólise catalisada por lipases ou esterases, de algum modo, atingiram um grau de desenvolvimento bastante avançado. Por exemplo, o (S)-naproxen e o (S)-ibuprofen, ambos de uso corrente em terapêutica, são obtidos através de hidrólise enzimática dos correspondentes ésteres, com rendimentos óticos de até 99.4 e 95.0%, respectivamente. Os antípodos (R), não hidrolisados pela enzima, são facilmente racemizados na presença de base forte (como metóxido de sódio), e reciclados¹⁹.

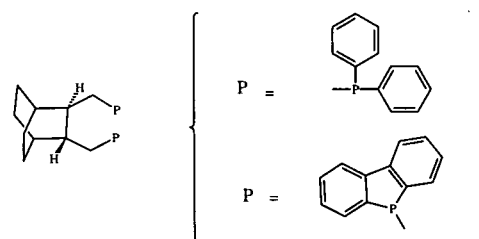
No tocante ao segundo método, a hidroformilação assimétrica de compostos vinilaromáticos, para poder atingir dimensão industrial, deverá satisfazer duas condições: (a) a formação do aldeído quiral (2-arylpropanal) deverá ser essencialmente regioesseletiva; (b) a enantiosseletividade para a formação do enantiômero (S) deve atingir pelo menos 80%.

Na tabela 3, estão relacionados alguns dos resultados mais interessantes obtidos em vários experimentos de hidroformilação enantiosseletiva do estireno e outras olefinas vinilaromáticas, catalisadas por complexos quirais de ródio e platina.

Estes dados confirmam que o sistema catalítico [(-)-BPPM]PtCl₂/SnCl₂ garante um nível satisfatório de enantiosseletividade⁷, todavia, os baixos rendimentos de aldeídos quirais (máximo de 40% dos aldeídos totais produzidos), constituem um sério obstáculo para o desenvolvimento, mesmo semi-industrial, desta metodologia⁷.

Para solucionar este problema, foram empreendidos, nos últimos anos, estudos específicos baseados no fato da mudança estrutural do ligante quiral poder desempenhar um papel determinante no controle da relação aldeído ramificado/aldeído linear: Uma vez que a diferença nas entalpias de ativação de dois regioisômeros é pequena (2-3 Kcal), pequenas variações na estrutura do ligante podem produzir variações consideráveis na relação dos dois isômeros. De fato, experimentos precedentes haviam indicado que a substituição de grupos difenilfosfínicos por grupos dibenzofosfólicos em ligantes difosfínicos quirais frequentemente promoviam não somente enantiosseletividade, mas também regioesletividade mais elevada em direção do isômero ramificado. Na hidroformilação do estireno catalisada por complexos de Pt(II), por exemplo, substituindo o DIOP pelo DIPHOL, estericamente menos impedido, em condições reacionais equivalentes, a relação molar, isômero ramificado / isômero linear, muda de 0,5 para 4,4 (Tabela 3)^{27,33}.




















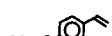



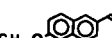
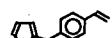
Seguindo esta estratégia, foram obtidos excelentes resultados na hidroformilação do estireno, utilizando-se o complexo [({(RR)-Bco-Dbp}Pt(cod))](BF₄) (Fig. 2) como precursor catalítico: conversão de até 95% após 23 h de reação com quimiosseletividade de 75% e relação isomérica de 92/8 em favor do aldeído ramificado. O fenilpropanal obtido apresentou configuração (S) com 85% de excesso enantiomérico³⁴.



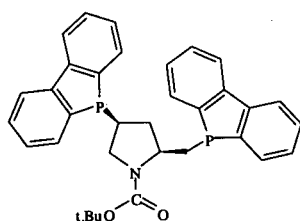
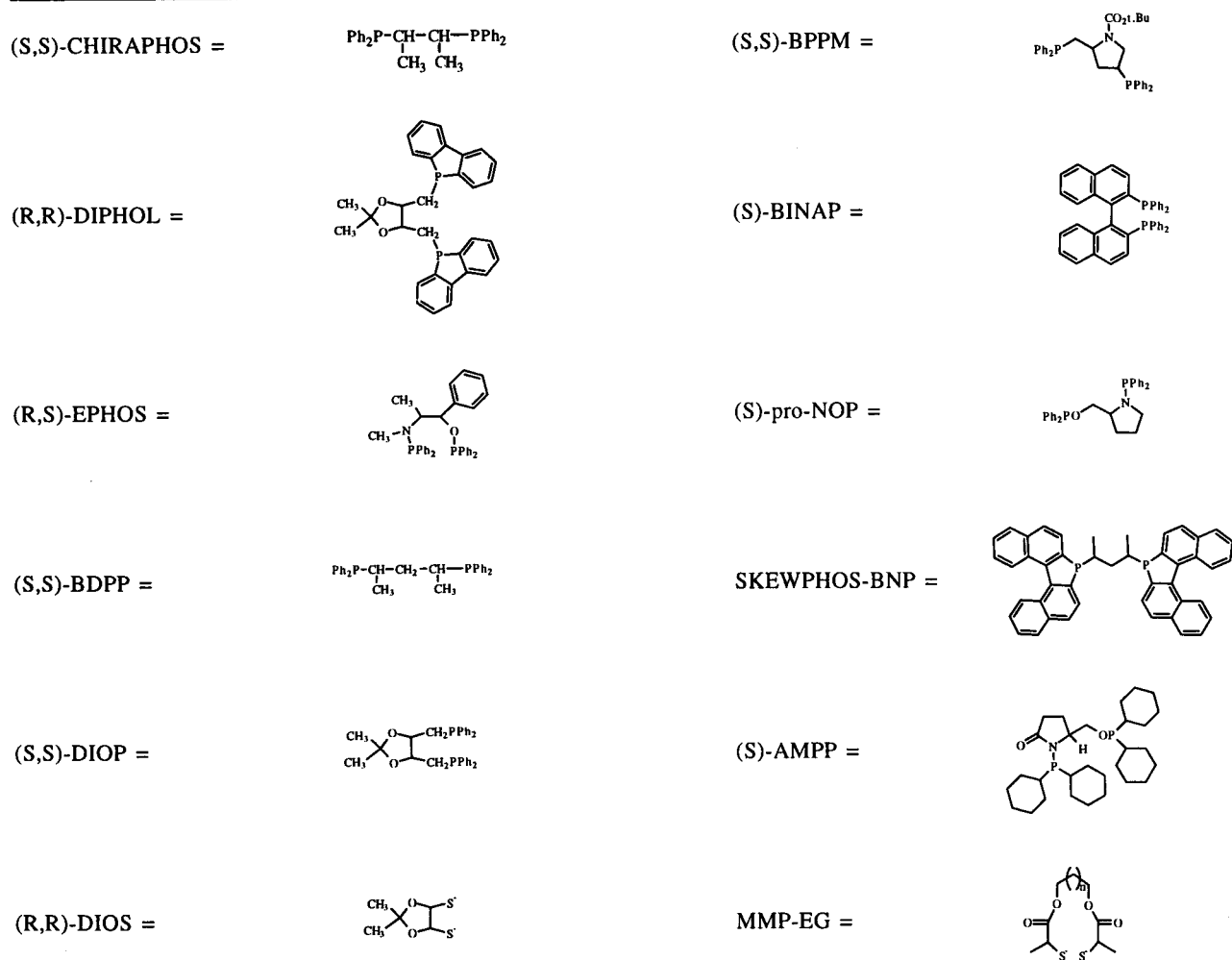
Bco-dpp = (R,R)-(biciclo[2.2.2]octano-2,3-diil)bis(metileno)bis(difenilfosfina)
Bco-dbp = (R,R)-(biciclo[2.2.2]octano-2,3-diil)bis(5H-benzo[b]fosfinoindol)

Figura 2

Tabela 3. Hidroformilação assimétrica de estireno e de alguns compostos vinil aromáticos na presença de complexos quirais de ródio e platina.

Substrato	Precursor Catalítico	P, tot., atm. (CO/H ₂ =1)	Temp., °C	Relação Molar ram./linear	2-arilpropanal			Ref.
					Rend.%	Conf.	ee. %	
	[Rh(NBD)Cl] ₂ /(-)-CHIRAPHOS	80	100	16,8	80	(R)	24,2	20
	Rh ₄ (CO) ₁₂ /(-)-CHIRAPHOS	12	40	44,0	96	(R)	25,3	21
	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂ /(-)-DIPHOL	100	80	9,0	—	(S)	27,6	22
	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂ /(+)-EPHOS	12	40	9,1	57	(R)	30,9	21
	[Rh ₂ {μ-S(CH ₂) ₄ S}(COD) ₂]/(-)-BDPP	30	65	15,6	8	(S)	42,0	23
	[Rh ₂ (μ-DIOS)(COD) ₂]/(+)-BDPP	30	65	13,2	46	(S)	34,0	24
	[Rh ₂ (μ-MMP-EG)(COD) ₂]/PPh ₃	6	60	9,0	86	(R)	53,0	24
	[Rh ₂ (μ-MMP-EG)(COD) ₂]/PPh ₃ ^a	6	50	15,6	89	(R)	58,0	24
	[(-)-DIOP]Pt(SnCl ₃)Cl	250	60	0,5	14	(S)	28,6	25
	PtCl ₂ /SnCl ₂ /(-)-BPPM	195	56	0,4	8	(S)	78,0	26
	PtCl ₂ /SnCl ₂ /(-)-DIPHOL	314 ^b	36	4,4	12	(S)	79,8	27
	[(-)-DIOP]PtCl ₂ /SnCl ₂ ^c	28	50	2,7	53	(R)	46,0	14
	(PPh ₃) ₂ PtCl ₂ /SnCl ₂ /(-)-DIPHOL	80	20	0,4	4	(S)	88,8	28
	(Pro-NOP) ₂ PtCl ₂ /SnCl ₂	130	80	0,7	40	(S)	48,1	29
	PtCl ₂ {(S)-BINAP}/SnCl ₂	80	50	0,5	32	(S)	69,0	30
	[PtCl ₂ (SKEWPHOS-BNP)]/SnCl ₂	80	58	0,3	34	(R)	44,0	31
	[PtCl ₂ (AMPP)]/SnCl ₂	130	50	1,9	43	(S)	56,0	32
	PtCl ₂ /SnCl ₂ /(-)-BPPM	165	60	0,5	17	(S)	78,0	7
	PtCl ₂ /SnCl ₂ /(-)-BPPM	165	60	0,6	24	(-)	73,0	7
	PtCl ₂ /SnCl ₂ /(-)-BPPM	165	60	0,5	17	(-)	75,0	7
	PtCl ₂ /SnCl ₂ /(-)-BPPM	165	60	0,9	21	(-)	85,0	7
	PtCl ₂ /SnCl ₂ /(-)-BPPM	165	60	1,4	8	(-)	58,0	7
	PtCl ₂ /SnCl ₂ /(-)-BPPM	165	60	0,5	22	(S)	78,0	7
	PtCl ₂ /SnCl ₂ /(-)-BPPM	165	60	0,7	37	(S)	81,0	7
	PtCl ₂ /SnCl ₂ /(-)-BPPM	165	60	0,5	78,0	(S)	24	7

^a Experimento realizado em ortoformiato de etila; os aldeídos produzidos são recuperados como acetais. ^b P_{H₂} = 234 atm, P_{CO} = 80 atm; ^c O estireno reage na forma de complexo tricarbonil (η⁶-estireno)cromo.



BPPM-dbp

Figura 3

O emprego do complexo $\{[(R,R)\text{-Bco-dpp}]\text{Pt}(\text{COD})\}(\text{BF}_4)_2$, por outro lado, levou à formação dos dois aldeídos isômeros com relação 43/57, ou seja, com pequeno favorecimento do aldeído linear, confirmando o papel crucial desempenhado pela estrutura do ligante no controle da regioseletividade³⁴.


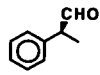

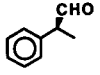

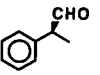

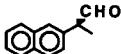
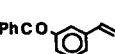
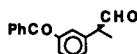
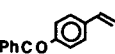
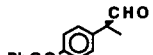
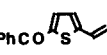
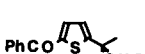
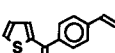
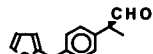
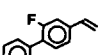
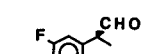

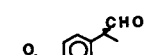
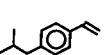
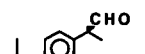
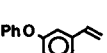
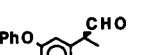
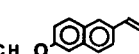

Analogamente, usando como precursor catalítico o complexo de Pt(II) com o ligante BPPM-dbp (Fig. 3) na hidroformilação de estireno e outras olefinas vinil aromáticas, Stille, Hegedus e colaboradores³⁵ obtiveram significativos incrementos das relações isômero ramificado/isômero linear, relativamente aquelas obtidas com o complexo análogo formado com o ligante (-)-BPPM-dpp, que apresenta o grupo difenilfosfínico no lugar do grupo dibenzofosfínico.

Na tabela 4, estão relacionados os resultados destas reações^{34,35}. É interessante observar que a estrutura do substrato aromático influencia consideravelmente a regioseletividade. As conversões são aceitáveis porém, os excessos enantioméricos, na maioria das vezes, são extremamente modestos. Este fato, contudo, não pode ser considerado como medida da enantioselectividade intrínseca do catalisador, pois os aldeídos ramificados produzidos não são estereoseletivamente estáveis, podendo sofrer, uma vez formados racemizações incontroláveis, catalisadas pelo próprio complexo de platina e/ou do SnCl_2 presente no meio reacional.

Para prevenir esta perda de atividade ótica, os experimentos foram repetidos na presença de ortoformiato de etila (2 a 4 equivalentes/equivalente de olefina). Nessas condições, mesmo para tempos de reação longos, a enantioselectividade do sistema catalítico de Pt(II) é praticamente quantitativa³⁵. Na tabela 5, estão relacionados os resultados desses processos. A hidrólise dos acetais quirais que, na presença de p-toluenossulfonato de piridínio ocorre sem racemização, fornece os aldeídos precursores dos anti-inflamatórios cetoprofen, ibuprofen, ácido tiaprofenico, flurbiprofen, indoprofen, fenoprofen, sulprofen e naproxen³⁵.


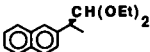
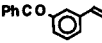
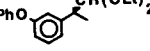
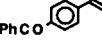
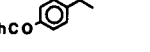
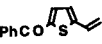
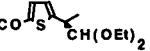
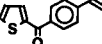
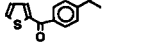
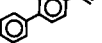
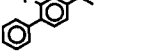
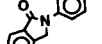
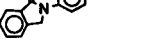
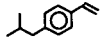
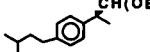

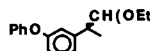
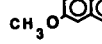
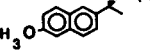
Apesar destes resultados promissores, alguns fatores dificultam enormemente a aplicação industrial deste processo: (i) elevado custo dos ligantes quirais, (ii) combinação pouco favorável da quimio, regio e enantioselectividade, (iii) taxas de conversões razoáveis de substrato exigem longos tempos de reação, acarretando na diminuição da pureza enantiomérica dos

Tabela 4. Hidroformilação de substratos vinil aromáticos na presença de $\text{PtCl}_2/\text{SnCl}_2/(-)\text{-BPPM-dbp}^a$ ³⁵.

Substrato	tempo de reação hora	produto de reação	conversão %	Ram./linear	ee (S) %
	23		71	11,5	85
	4		15	3,2	40
	48		31	2,8	7
	38		95	10,0	39
	44		100	3,3	27
	48		100	3,2	37
	38		90 ^c	5,0	>96
	64		65	4,0	9
	70		95	3,8	19
	50		70	somente ramificado	0
	37		45	2,0	39
	44		25	0,8	25
	40		100	3,3	37

^aExperimentos realizados a 223 atm de $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$ e a 60°C . ^bPrecursor catalítico: $[\text{Bco-dbp}]\text{PtCl}_2/\text{SnCl}_2$, experimento realizado a 220 atm de $\text{CO}/\text{H}_2 = 70/150$. ^cA seletividade em aldeído foi somente de 40%.

Tabela 5. Hidroformilação de substratos vinil aromáticos na presença de trietilortoformiato utilizando o complexo $\text{PtCl}_2/\text{SnCl}_2/(-)\text{-BPPM-dbp}^{35}$.

Substrato	tempo de reação hora	produto de reação	conversão %	Rend. em acetal ramificado %	ee (S) %
	145		73,0	56,5	>96
	135		34,0	26,1	>96
	170		15,0	11,2	>96
	210		38,0	36,5	>96
	143		15,0	11,5	>96
	138		20,0	15,5	>96
	180		60,0	somente ramificado	60
	215		7,5	5,0	>96
	163		33,0	18,6	>96
	182		50,0	38,6	>96

aldeídos quirais formados. Desta forma, somente o nascimento de uma nova geração de catalisadores à base de ródio, que além da bem estabelecida atividade e seletividade, garantissem rendimentos óticos superiores a 90% poderia abrir novas perspectivas para a produção de profenos através da hidroformilação de substratos vinil-aromáticos. Nesse sentido, as novas classes de ligantes fosforados introduzidos nos últimos anos parecem muito promissoras. De fato, bons resultados já foram obtidos com fosfitos, fosfino-fosfitos e piridino-fosfitos, conforme ilustrado na tabela 6.

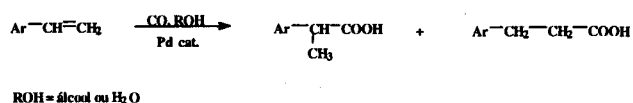
Extremamente importante é o trabalho de Takaya e colaboradores³⁷, publicado recentemente, sobre a classe de ligantes fosfino-fosfitos (ex. BINAPHOS) derivados do 1,1'-binafaleno-2,2'-diol enantiomericamente puro.

Complexos gerados *in situ* entre estes ligantes e derivados de ródio como $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ (onde acac = acetilacetona), forneceram os mais altos níveis de enantiosseletividade já obtidos com complexos quirais desse metal. Além disto, números de turnover da ordem de 2.000 são atingidos com tempo e temperaturas de reação bastante aceitáveis. A tabela 6 mostra os resultados mais interessantes obtidos com estes novos sistemas catalíticos na hidroformilação do estireno e derivados.

Deve ser ressaltado que esta classe de catalisadores além de propiciar rendimentos óticos constantemente elevados mesmo

sem o auxílio do ortoformiato de etila, fornece altos rendimentos de aldeídos quirais.

Antes de concluir este tópico sobre preparação de ácidos 2-arylpropanóicos com atividade anti-inflamatória, é preciso considerar que estes compostos podem ser obtidos de forma mais direta, a partir de olefinas vinil-aromáticas, por hidroesterificação (reação com monóxido de carbono e álcoois) ou hidrocarbonylação (reação com monóxido de carbono e água), catalisadas por derivados de paládio (esquema 3)⁴³.

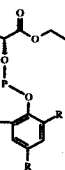


Esquema 3

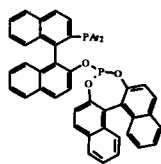
A hidroesterificação regioespecífica de olefinas a éteres de ácidos carboxílicos de cadeia ramificada pode ser conduzida em condições extremamente brandas com rendimentos elevados, utilizando-se CO e O_2 em meio alcoólico contendo pequena quantidade de HCl e quantidades catalíticas de PdCl_2 e CuCl_2 ⁴⁴. Para a obtenção direta dos ácidos, utiliza-se como solvente H_2O em THF, em vez de álcool.

Hydroformilação assimétrica do estireno e outros compostos vinil aromáticos, catalisados por complexos de Rh(I) com ligantes fosforados (fosfinitos e f

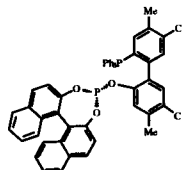
	Precursor Catalítico	P _{tot} , atm. (CO/H ₂ =1)	Temp., (°C)	Relação Molar ram./linear	2-arilpropanal		
					Rend., %	Conf.	ee, %
	Rh(acac)(CO) ₂ /DIPHO I	40	40	17,8	15	(R)	19,9
	Rh(acac)(CO) ₂ /(R,S)-BINAPHOS	100	60	7,3	88	(S)	94,0
	Rh(acac)(CO) ₂ /(S,R)-BIPHEMPHOS	100	60	9,0	90	(S)	94,0
	{Rh(CO)(PPh ₃)[(-)-mentoxi-PPy]}ClO ₄	50	70	7,3	88	(R)	6,0
	Rh(acac)(CO) ₂ /DIPHO II	1	40	11,5	47	(S)	51,0
	Rh(acac)(CO) ₂ /DIPHO III	4	14	13,2	13	(R)	64,0
estireno	Rh(acac)(CO) ₂ /(R,S)-BINAPHOS	100	60	6,1	97	—	95,0
estireno	Rh(acac)(CO) ₂ /(R,S)-BINAPHOS	100	60	6,7	99	—	88,0
estireno	Rh(acac)(CO) ₂ /(R,S)-BINAPHOS	100	60	6,7	99	—	93,0
estireno	Rh(acac)(CO) ₂ /(R,S)-BINAPHOS	100	60	7,3	99	(S)	92,0
naftaleno	Rh(acac)(CO) ₂ /(R,S)-BINAPHOS	100	60	19,0	—	—	97,0
naftaleno	Rh(acac)(CO) ₂ /(S,R)-BIPHEMPHOS	100	60	19,0	70	—	96,0
estireno	{Rh(CO)(PPh ₃)[(-)-mentoxi-PPy]}ClO ₄	80	100	100	100	(R)	78,0
estireno	[Rh(COD)]BF ₄ /DIPHO IV/Et ₃ SiH	11	25	19,0	19	—	72,0
1-vinilnaftaleno	Rh(acac)(CO) ₂ /DIPHO V	35	25	80,0	—	—	85,0
1-vinilnaftaleno	[Rh(COD)]BF ₄ /DIPHO IV	11	25	15,6	68	—	39,0



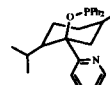
DIPHO I, R = t,Bu



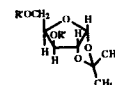
(R,S)-BINAPHOS



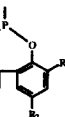
(S,R)-BIPHEMPHOS



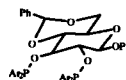
(-)-mentoxi-PPy



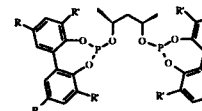
DIPHO II, R' = R'' = X; R₁ = t.Bu, R₂ = OMe



DIPHO III, R' = R'' = X; R₁ = t.Bu, R₂ = OMe



DIPHO IV, Ar = C₆H₅; 3,5-(CF₃)₂C₆H₃; 3,5-(CH₃)₂C₆H₃



DIPHO V, R = OMe

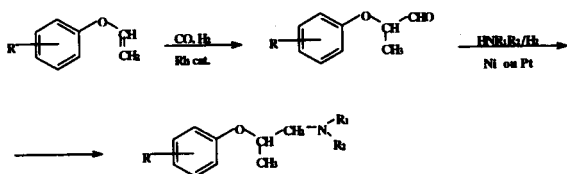
A mistura racêmica dos ácidos arilpropanóicos ou de seus ésteres pode ser resolvida com os métodos já mencionados anteriormente.

É interessante ressaltar que a hidrocarbonilação enantioselectiva do p-isobutilestireno e do 2-vinil-6-metoxinaftaleno conduzida nas condições já descritas, mas na presença do fosfato ácido do reagente quiral (R)-(-) ou (S)-(+)-binaftil-2-2'-diil (BMPPA), fornece excelentes rendimentos químicos e óticos de ibuprofen e naproxen (85 e 91% de ee, respectivamente)⁴⁵.

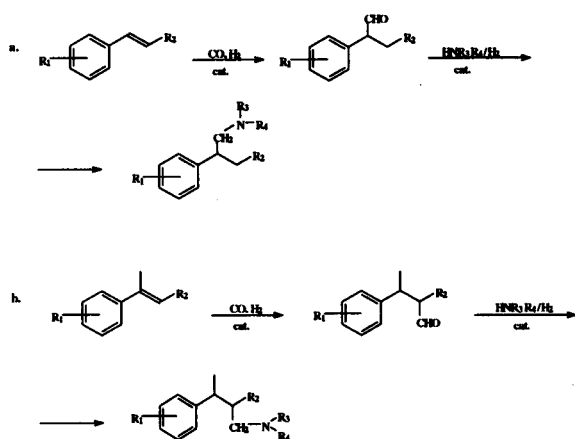
2. AMINAS CONTENDO GRUPOS ARÍLICOS

Algumas classes de aminas mostram propriedades farmacológicas interessantes. As 2-ariloxipropilaminas, 2-arilpropilaminas e 3-arilbutilaminas por exemplo, apresentam atividade vasodilatadora e antialérgica.

Estes compostos podem ser convenientemente obtidos através hidroformilação regioselectiva de aril vinil éteres, 1-aril- e 2-aril-alcenos, seguida de aminação reductiva^{46,47} dos aldeídos correspondentes (esquemas 4 e 5).



Esquema 4



Esquema 5

Os complexos carbonílicos de ródio constituem os sistemas catalíticos de eleição para a hidroformilação destes tipos de substratos⁴⁸.

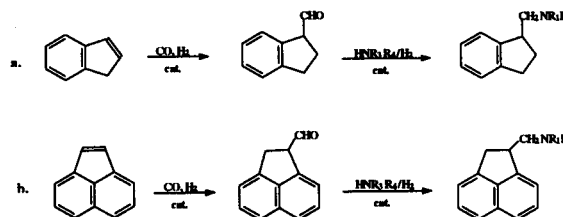
Com o objetivo de se conseguir altas seletividades, imprescindíveis em processos industriais, estas reações geralmente eram realizadas a temperaturas inferiores a 100 °C e altas pressões (600 - 700 atm) de CO e H₂. Concentrações de ródio da ordem de ppm eram suficientes para se obter velocidades de reação com interesse prático.

Atualmente, a desvantagem do emprego de pressões tão elevadas pode ser facilmente evitada, efetuando-se a hidroformilação de vinil-éteres na presença do complexo de ródio¹⁵ indicado na figura 1.

O fenil vinil éter, vinil 2-naftil éter, vinil p-terc.butilfenil éter e o vinil 3,4-dimetilfenil éter, por exemplo, são hidroformilados a 20 atm (CO/H₂ = 1) e 55-60°C com rendimentos entre 71 e 96%, fornecendo aldeídos ramificados com regioselectividade nunca inferior a 90%¹⁵.

No caso da introdução do grupo formil na posição α não substituída da cadeia lateral de 1-arilalcenos, os sistemas catalíticos a base de ródio mais comuns, garantem seletividade bastante satisfatória (esquema 5a). A formação seletiva de 3-arilbutiraldeídos através da hidroformilação de 2-arilalcenos, entretanto, é bem mais problemática (esquema 5b). Todavia, recentemente, novos precursores catalíticos como Rh₂(μ-S-t.Bu)₂(CO)₂[P(OMe)₃]₂ mostraram regioselectividade de até 96% na introdução de grupos formil na posição β relativamente ao anel benzênico, em hidroformilações de propenilbenzenos substituídos, em condições muito brandas (80°C e 5 atm)¹¹.

Outras aminas com propriedades hipotensivas contendo núcleos aromáticos podem ser obtidas por hidroformilação do indeno e do acenaftileno, seguida de aminação reductiva dos aldeídos resultantes (esquema 6)⁴⁸. As hidroformilações destas olefinas efetuadas a 600 atm e 80°C na presença de complexos carbonílicos de ródio não modificados com outros ligantes, fornecem somente aldeídos ramificados com quimioselectividade superior a 95%.



Esquema 6

Trabalhos mais recentes mostram que a hidroformilação do acenaftileno a acenaftileno 1-carboxialdeído também pode ser efetuada em condições mais brandas empregando-se complexos carbonílicos de ródio modificados, com altos rendimentos. Na presença do complexo [Rh(CO)₂Cl]₂/PPh₃ (relação molar 1:4) a hidroformilação do acenaftileno a 100 atm (CO/H₂ = 1) e 100°C, utilizando-se uma relação molar substrato/catalisador da ordem de 250, ocorre rapidamente (1 hora) com rendimento praticamente quantitativo⁴⁹. Com o emprego do complexo zwitteriônico de ródio mostrado na figura 1 é possível operar em condições ainda mais brandas (20 a 30atm), obtendo-se rendimentos da ordem de 98%¹⁵.

No que concerne à hidroformilação assimétrica de éteres arilvinílicos, os poucos trabalhos encontrados na literatura mostram que a reação, apesar de rendimentos químicos aceitáveis, apresenta enantioselectividade muito baixa e, portanto, sem interesse prático⁵⁰.

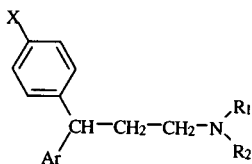
Entre as olefinas arilalquílicas, com excessão do estireno, observa-se um quadro semelhante. O propilbenzeno e alilbenzeno, por exemplo, transformados na presença de complexos de ródio ou platina com fosfinas quirais, apresentam rendimentos óticos não superiores a 15%²⁵.

A hidroformilação enantioselectiva do acenaftileno com o sistema catalítico [Rh(CO)₂Cl]₂/DIOP também foi experimentada sem grande sucesso⁴⁹. Recentemente, melhores resultados foram obtidos com complexos quirais de platina. Assim utilizando-se [((R,R)-Bco-dbp)Pt(COD)](BF₄)₂ como precursor catalítico, foi possível hidroformilar o acenaftileno com cerca de 90% de seletividade e 48% de excesso enantiomérico³⁴. A conversão, contudo, deve ser mantida em nível pouco elevado (≅ 35%), para evitar a racemização do aldeído formado. O ligante difosfínico Bco-dpp mostrou-se menos eficiente, fornecendo somente 20% de ee³⁴.

O indeno hidroformilado com [((R,R)-Bco-dbp)Pt(COD)](BF₄)₂ nas mesmas condições de reação utilizadas para o acenaftileno, fornece o aldeído correspondente com 45% de ee³⁴.

A estrutura indicada na figura 4 representa uma outra classe

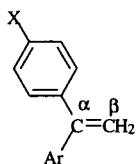
de aminas com amplo espectro de atividade farmacológica (anti-histamínicos, espasmolíticos, etc.). O substituinte X pode ser H, Cl- ou Br e o grupo arílico um 2-piridil, fenil ou p-tolil. Os substituintes no átomo de nitrogênio podem ser grupos metílicos, isopropílicos ou o sistema carbocíclico da piperidina.



X = H-, CH₃-, Cl-, Br-; Ar = Fenil, 2-Piridil
R₁ = R₂ = CH₃-, i-propil, ou NR₁R₂ = Piperidina

Figura 4

De uma maneira geral todos estes derivados podem ser obtidos partindo de alcenos com estrutura indicada na figura 5, mediante hidroformilação, seguida de aminação redutiva dos aldeídos obtidos, desde que estes sejam lineares.



X = H-, CH₃-, Cl-, Br-; Ar = Fenil, 2-Piridil

Figura 5

A hidroformilação desses substratos com catalisadores de ródio, mostrou que a condição de linearidade, contudo, nem sempre é satisfeita. No caso específico em que Ar- corresponde ao grupo 2-piridil, forma-se prevalentemente (> 90%) o aldeído derivado da introdução do grupo formil na posição α . Um estudo detalhado sobre o papel do nitrogênio na determinação da regioselectividade da reação, mostrou que o heteroátomo de fato está envolvido na estabilização de espécies intermediárias do ciclo catalítico, precursoras do aldeído ramificado^{51,52}. Confirmando esta observação, a hidroformilação do 1,1-difeniletano fornece somente o 3,3-difenilpropanal, indicando que a regioselectividade no sentido do aldeído linear é controlada principalmente por fatores estéricos e não eletrônicos⁵³.

Na tabela 7 estão relacionados os resultados mais significativos de várias experiências de hidroformilação dos 1,1-diariletanos catalisados por complexos carbonílicos de ródio⁵⁴. Sistemas catalíticos a base de cobalto ou platina forneceram resultados absolutamente insatisfatórios, principalmente no tocante à sua atividade e quimiosseletividade⁵³.

O 3,3-difenilpropanal tratado com piperidina e hidrogênio na presença de PtO₂ é convertido no antialérgico Fenpiprano com 80% de rendimento.

Recentemente foi verificado que o complexo [Rh(CO)₂Cl]₂ além de ser um bom catalisador de hidroformilação é bastante efetivo também na reação de aminação redutiva, abrindo um caminho mais direto de síntese do Fenpiprano e compostos estruturalmente relacionados. De fato, utilizando este catalisador é possível transformar o 1,1-difeniletano em Fenpiprano com 80% de rendimento, num processo "one-pot", simplesmente injetando no reator, após a formação do aldeído, piperidina sob pressão⁵³. Com o mesmo procedimento foi possível obter a Diisopramina e a Tolpropamina com bons rendimentos, partindo do 3,3-difenilpropanal e 3-fenil-3-p. tolilpropanal, respectivamente⁵³.

Conforme mostramos anteriormente, estruturas do tipo indicado na figura 2 contendo o grupo 2-piridil não podem ser obtidas pelo processo geral ilustrado no esquema 7a, devido o efeito negativo do nitrogênio piridínico na regioselectividade da hidroformilação. Para contornar esse problema foi desenvolvido um esquema sintético alternativo (esquema 7b), cuja etapa chave é a hidroformilação de N,N-dimetilcinamilaminas. Através deste processo foi possível obter os anti-histamínicos do grupo das feniraminas com rendimento de 70%⁵².

Na hidroformilação de cinamilaminas, os sistemas catalíticos a base de ródio, tal como RhCl(CO)(PPh₃)₂ ou HRh(CO)(PPh₃)₃, apresentaram maior eficiência que os correspondentes catalisadores à base de platina, tanto com relação à quimio quanto à regioselectividade. Com estes catalisadores, formaram-se, praticamente, somente os aldeídos provenientes da introdução do grupo formil no carbono adjacente ao anel aromático, com rendimentos superiores a 80%⁵². A outra etapa chave do esquema sintético consiste na co-cicloimerização do ciano derivado com acetileno, diretamente a núcleo piridínico, catalisada por (ciclopentadieno)cobalto(ciclooctadieno)⁵⁵.

3. INTERMEDIÁRIOS DE SÍNTESE DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

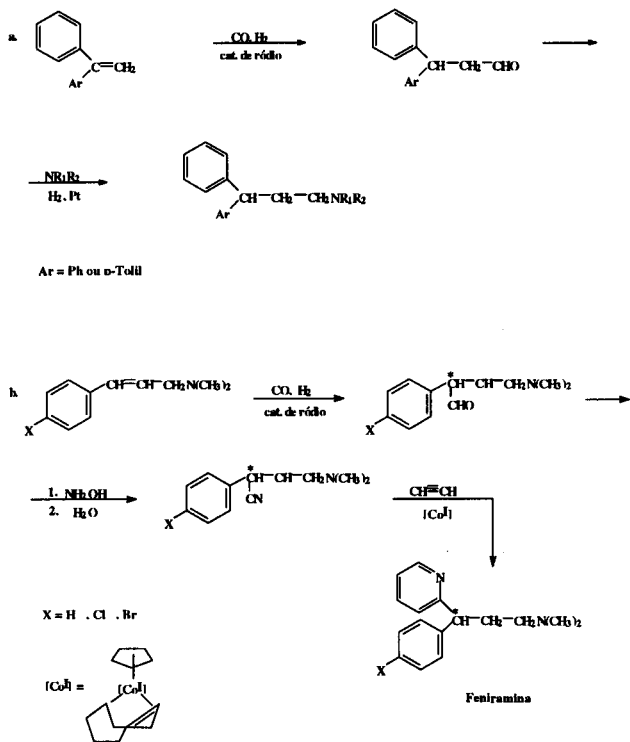
Numerosos aldeídos provenientes da reação de hidroformilação de olefinas constituem importantes "sintons" para a

Tabela 7. Hidroformilação do 1,1-difeniletano e do 1-fenil-1-p.toliletano catalisados por complexos de Rh(I)^a 53.

Substrato	Precursor Catalítico	Tempo de reação, h	temp. °C	conv. %	Hidrogenação, % ^b	Hidroformilação, % ^b	3,3-diarilpropanal, %
1,1-difeniletano	HRh(CO)(PPh ₃) ₃	48	80	81.7	< 1	81.0	96.0
1,1-difeniletano	HRh(CO)(PPh ₃) ₃	48	120	> 99	48.6	51.2	> 99
1,1-difeniletano	HRh(PPh ₃) ₄	48	80	57.4	3.8	52.6 ^c	99.0
1,1-difeniletano	HRh(PPh ₃) ₄	114	90	> 99	19.5	80.5	98.0
1,1-difeniletano	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂	24	80	50.8	2.3	48.5	> 99
1,1-difeniletano	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂	48	80	75.2	> 1	74.8	> 99
1,1-difeniletano ^d	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂	48	80	61.2	3.5	57.1 ^c	> 99
1,1-difeniletano	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂ /PPh ₃ ^e	48	80	< 1	—	—	—
1,1-difeniletano	Rh(CO) ₂ (acac)	24	80	46.4	3.4	43.0	99.0
1-fenil-1-p.toliletano	HRh(CO)(PPh ₃) ₃	24	90	34.0	17.2	17.2	> 99
1-fenil-1-p.toliletano	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂	24	90	91.0	7.8	83.2	> 99
1-fenil-1-p.toliletano	[Rh(CO) ₂ Cl] ₂	24	100	100	51.2	48.8	> 99
1-fenil-1-p.toliletano	Rh(CO) ₂ (acac)	24	90	70.4	2.9	67.5	> 99

^a Substrato 6.2 mmol; benzeno 10 mL; p(CO) = p(H₂) = 50 atm; substrato/catalisador 500: 1. ^b Rendimento gás-cromatográfico.

^c Foram encontrados produtos secundários (< 1%). ^d p(CO) = 75 atm, p(H₂) = 25 atm. ^e Rh/PPh₃ = 1:3. ^f 42% de 2,2-difenilciclopropanona e 9% de difenilacetaldeído foram encontrados na mistura de reação.

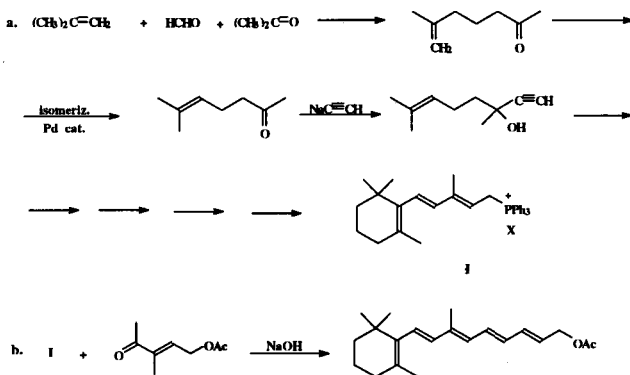


Esquema 7

construção de moléculas farmacologicamente ativas, de estruturas complexas como vitaminas, esteróides, antibióticos, etc. Frequentemente, estes produtos OXO apresentam uma estrutura muito simples constituindo, portanto, apenas uma pequena parte de esquemas sintéticos longos e acidentados⁴⁸.

3.1. Vitaminas

A vitamina A é um dos produtos de interesse farmacêutico produzido em grande escala (300.000 Kg nos Estados Unidos, em 1984)⁵⁶. No processo industrial utilizado pela BASF, a ilida de um sal de fosfônio C₁₅ é condensado com o aldeído α, β-insaturado C₅, (E)-4-acetoxi-2-metil-2-butanal^{57,58}, conforme indicado na seqüência reacional da síntese total da vitamina A do esquema 8.

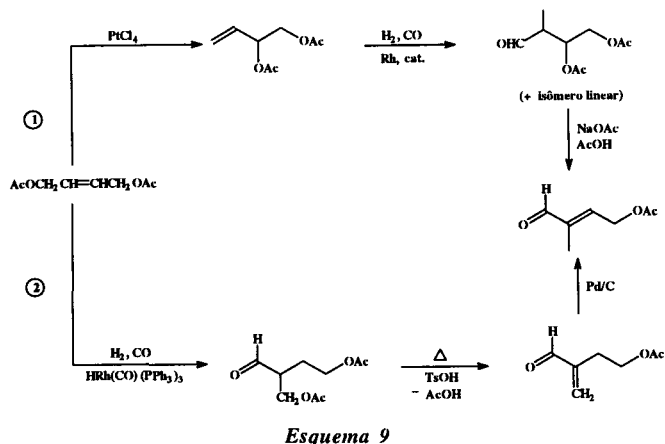


Esquema 8

É interessante notar que todas as matérias primas necessárias, incluindo o dehidrolinalol para a preparação do sal de fosfônio C₁₅, são de origem petroquímica.

O aldeído intermediário C₅ é obtido, no processo BASF e

no análogo processo da Hoffmann-LaRoche, mediante hidroformilação do 1,2-diacetoxi-3-buteneno e do 1,4-acetoxi-2-buteneno, respectivamente (esquema 9).

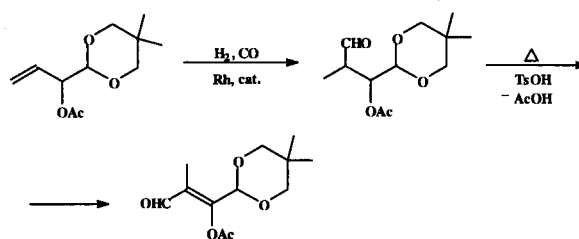


O 1,4-acetoxi-2-buteneno pode ser obtido ou de acetileno e formaldeído, através do intermediário 1,4-butanodiol ou por acetoxilação oxidativa do 1,3-butadieno, na presença de ácido acético, catalisada por Pd. No processo BASF o 1,4-acetoxi-2-buteneno é isomerizado por PtCl₄, a 1,2-diacetato com 95% de rendimento e seletividade superior a 98%⁵⁶.

A etapa chave de ambos os processos (BASF e Roche) é a hidroformilação dos dois diacetoxibutenos isômeros. Nos dois casos são utilizados catalisadores à base de ródio, mas com estratégias bastante diversas: O processo BASF, utiliza um complexo carbonílico de ródio não modificado, a 80 °C e 600 atm de CO e H₂ que fornece o aldeído ramificado, ou seja, o 2-metil-3,4-diacetoxibutanal com regioseletividade de cerca de 80% (esquema 9). Com o aquecimento da mistura reacional na presença de acetato de sódio e ácido acético, o isômero ramificado sofre uma eliminação seletiva do grupo acetoxi, na posição β, relativamente ao grupo aldeídico, levando à formação do sinton C₅ [(E)-4-acetoxi-2-metil-2-butanal]. O isômero linear, que permanece inalterado, é convertido, num processo à parte, em 1,2,5-trihidroxipentano, utilizado na manufatura de lubrificantes sintéticos⁵⁷.

No processo Hoffmann-La Roche⁵⁹, o 1,4-diacetoxi-2-buteneno é hidroformilado regioespecificamente a 2-(acetoximetil)-4-acetoxibutanal, na presença de HRh(CO)(PPh₃)₃ pré-tratado com NaBH₄. O tratamento deste aldeído com ácido p-toluenosulfônico a quente, provoca a eliminação seletiva de uma molécula de ácido acético, conduzindo a formação do 2-metileno-4-acetoxibutanal, o qual é isomerizado a (E)-4-acetoxi-2-metil-2-butanal na presença de carvão paladiado (esquema 9)⁵⁶.

Um outro intermediário importante para a síntese de carotenóides é o trans-2-metil-3-(5,5-dimetil-1,3-dioxano-2-il)acrilaldeído, que pode ser obtido por hidroformilação do acetal cíclico do 2-acetoxi-3-butanal, catalisada por compostos carbonílicos de ródio não modificados, a 600 atm de CO e H₂, e 80°C (esquema 10).

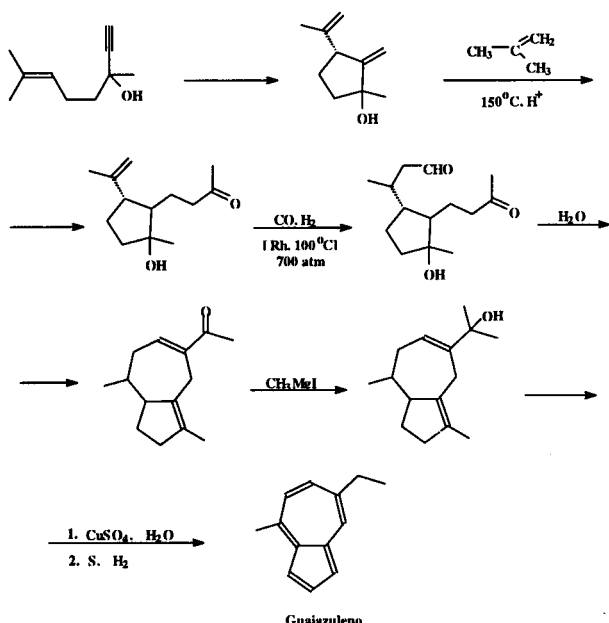


Esquema 10

A reação deste dialdeído insaturado com o mesmo sal de fosfônio C₁₅ utilizado na síntese da vitamina A, seguido de hidrólise, constitui um processo fácil e eficiente de produção de retinal (vitamina A aldeído)⁴⁸.

3.2. Guaiazulenos e Derivados

A reação de hidroformilação é um método útil, também na preparação de aldeídos insaturados não conjugados, que são intermediários interessantes para a síntese de alguns fármacos⁴⁸. Olefinas não conjugadas apresentando diversos graus de substituição e, portanto, diversos graus de impedimento estérico sobre cada uma das duplas ligações, são hidroformiladas, sem dificuldades, na dupla menos impedida. Por exemplo, o 1-metil-2-(3-oxobutil)-3-isopropenil-ciclopenteno (cetona insaturada proveniente do linalol), é hidroformilada seletivamente na dupla ligação dissustituída do grupo isopropenil, na presença de catalisadores de ródio, fornecendo um único cetoaldeído insaturado (esquema 11)⁶⁰. Este cetoaldeído, através de ciclização intra-molecular e algumas outras passagens convencionais, produz guaiazuleno, composto dotado de atividade anti-inflamatória, com rendimento total em torno de 20-25% (esquema 11)⁶¹.



Guaiazuleno
Esquema 11

O mesmo esquema sintético pode ser utilizado vantajosamente para a preparação de guaiazulenos modificados.

3.3. Compostos heterocíclicos nitrogenados

Acetais da acroleína podem ser hidroformilados a monoacetais do metilmalonaldeído. Junto a estes produtos, formam-se também monoacetais isômeros do succinaldeído em quantidades variáveis, dependendo das condições de reação (esquema 12)⁶².

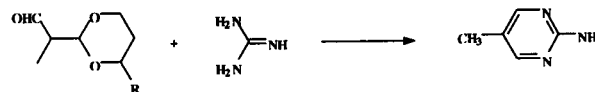


Esquema 12

Os acetais cíclicos garantem uma quimiosseletividade mais elevada, especialmente quando se utilizam sistemas catalíticos a base de cobalto, em virtude da sua maior estabilidade no

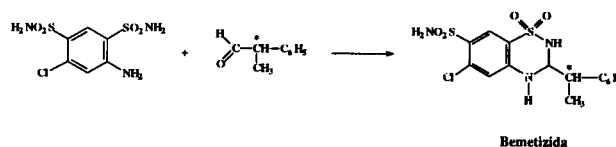
meio reacional⁶³. Com estes substratos são atingidos rendimentos de até 75% em metilmalonaldeído monoacetal, quando a reação é conduzida a 600 atm (COH₂ = 1) e 80°C, empregando como catalisadores, compostos carbonílicos de ródio não modificados⁴⁸. Uma separação bastante efetiva dos dois monoacetais isômeros pode ser efetuada mediante destilação⁶².

A 5-metil-2-pirimidinilamina, material de partida para a síntese de sulfonamidas farmacologicamente ativas, pode ser facilmente preparada através da condensação do monoacetal do metilmalonaldeído com guanidina (esquema 13).



Esquema 13

O 2-fenilpropanal, aldeído quiral facilmente obtido através da hidroformilação do estireno, encontra aplicação na síntese da bemetizida, uma dissulfonamida com atividade diurética (esquema 14)⁶⁴.



Esquema 14

Até onde conhecemos, ainda não se utilizou nessa síntese o 2-fenilpropanal opticamente ativo.

3.4. Fármacos diversos

O 2-acetoxipropanal quiral não racêmico, utilizado como precursor da (S)-treonina⁶⁵, pode ser convertido por hidrólise controlada a 2-hidroxiopropanal (ácido láctico)⁶⁶, intermediário útil na preparação de antibióticos⁶⁷ e peptídeos⁶⁸. A valinomicina (Fig. 6), um depsipeptídeo com considerável atividade antibiótica, por exemplo, inclui, na sua molécula, três unidades estruturais derivadas do 2-hidroxiopropanal⁶⁸.

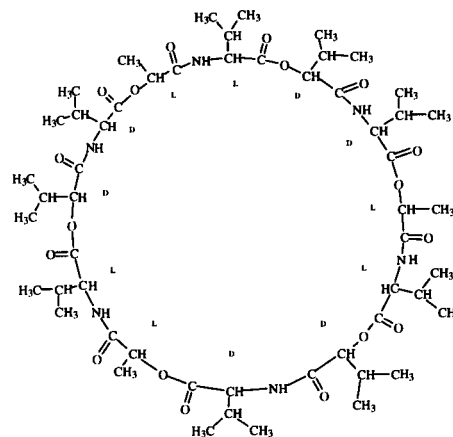
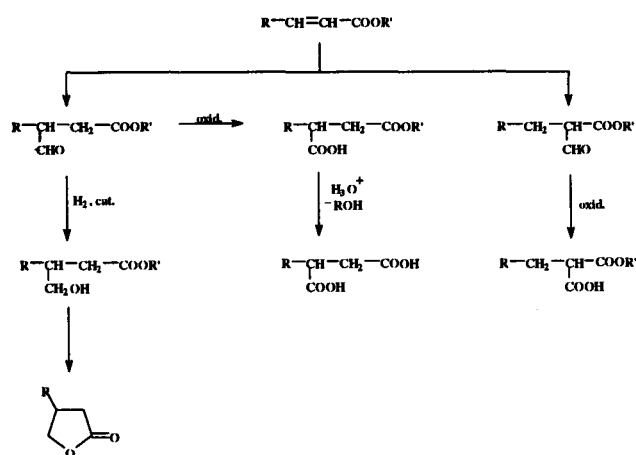


Figura 6. Valinomicina.

Estes intermediários podem ser vantajosamente obtidos via hidroformilação assimétrica do acetato de vinila. Nos últimos anos a regioseletividade da reação na direção dos aldeídos ramificados foi notavelmente melhorada com a utilização dos

complexos de ródio introduzidos por Takaya, já referidos anteriormente^{37,38}.

A hidroformilação de ésteres de ácidos insaturados, particularmente os dos ácidos acrílico e metacrílico, disponíveis em escala industrial, recebeu muita atenção por constituir uma via de acesso a intermediários bifuncionalizados de grande interesse comercial⁶⁹. Os derivados formilados de ésteres de ácidos α , β -insaturados, por exemplo, são facilmente transformados em lactonas, após hidrogenação do grupo aldeídico⁷⁰. Deve ser salientado que os diversos isômeros formilados podem ser obtidos seletivamente com a escolha adequada do sistema catalítico, pressão e temperatura de reação. Por exemplo, enquanto a hidroformilação de ésteres do ácido acrílico e metacrílico, catalisada por derivados de cobalto, fornece misturas de aldeído-éster, com prevalência do produto de β -formilação,⁵⁰ os catalisadores à base de ródio, modificados com fosfinas, promovem a formação de produtos de α -formilação com até 94% de rendimento⁷². Os aldeídos provenientes de α -formilação podem ser facilmente convertidos em ácidos malônicos substituídos e os de β -formilação, em ácidos 1,4-dicarboxílicos, ou ainda, em lactonas substituídas (esquema 15).



Esquema 15

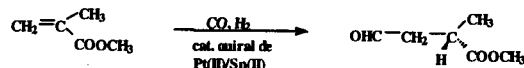
Murata e Matsuda⁷³ publicaram um estudo bastante minucioso sobre a hidroformilação homogênea do acrilato de metila, mostrando que alguns complexos preparados *in situ* com $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ e vários ligantes difosfínicos são mais reativos que o próprio $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.

A atividade catalítica decresce na ordem: $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2$ (DPE) < $\text{Ph}_2\text{PC}\equiv\text{CPh}_2$ < *cis*- $\text{Ph}_2\text{PCH}=\text{CHPPh}_2$ < $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2$ < sem ligante < $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2$ < $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$. O sistema catalítico mais eficiente foi obtido com 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPE) e $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ na relação molar ≤ 1 , que se mostrou três vezes mais ativo do que o complexo carbonílico de cobalto não modificado⁷⁴. É importante salientar ainda, que a alta relação aldeído linear/aldeído ramificado, obtida com o emprego de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, é pouco alterada pela presença de DPE ou trifenilfosfina (PPh_3). A reação colateral de hidrogenação do éster insaturado também é muito limitada quando se emprega o sistema catalítico $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{DPE}$, tanto que a seletividade do processo atinge cerca de 80%, nas condições reacionais descritas ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1,100$ atm e 120°C).⁷³ Uma outra característica importante do sistema Co-difosfina é a de apresentar atividade catalítica mesmo a pressões menores das utilizadas com $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. Por exemplo, a 110°C e 30 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1$), os α,ω -aldeídos são produzidos com cerca de 77% de rendimento após 107 minutos de reação. Os rendimentos obtidos com o $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ não modificado, nas mesmas condições de reação, são decididamente mais baixos, devido a uma gradual decomposição do catalisador⁷³.

Acrilatos e metacrilatos alquílicos frequentemente são hidroformilados com catalisadores de ródio a altas pressões^{71,72}. Um processo a baixa pressão envolvendo acrilato de etila (≤ 4 atm, catalisado por $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, na presença de excesso de PPh_3 a 80°C , forneceu resultados pouco satisfatórios⁷⁵. A adição de dois equivalentes de 1,3-bis(difenilfosfino)butano (DPB) ao complexo de ródio aumenta consideravelmente a velocidade de reação. Todavia, nestas condições, a atividade hidrogenante do sistema catalítico também aumenta de maneira notável, levando à formação de 53% de propanoato de etila contra 47% de aldeídos. A regioseletividade obtida (isômero linear/isômero ramificado=2.6) contrasta com os resultados de Tanaka e col.⁷⁶, que observaram uma nítida predominância de produto ramificado, na hidroformilação de metilmetacrilato de etila, catalisada por $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3/\text{difosfina}$ a 150°C e alta pressão⁷⁶.

Um estudo sistemático sobre a hidroformilação do metacrilato de metila catalisado por $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ e por seus derivados ancorados a matrizes poliméricas, foi realizado há alguns anos atrás⁷⁷. Tendo em conta o fato da regioseletividade da hidroformilação do metacrilato de metila ser muito sensível às condições de reação, a mesma foi correlacionada com a variação dos seguintes parâmetros: (i) relação Fosfina/Rh, (ii) pressão e relação CO/H_2 , (iii) temperatura, (iv) solvente e ligantes adicionados, (v) emprego de $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ ancorado em diversos polímeros. Os resultados obtidos podem ser resumidos da seguinte forma: À medida que a relação P/Rh aumenta de 3 para 40, a proporção do produto ramificado cresce de 33 para 66% (a 80°C e 7 atm). Foram observados incrementos significativos de aldeído ramificado com o aumento da relação P/Rh tanto a 3 quanto a 27 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1$); um aumento na pressão total, mantendo a relação $\text{CO}/\text{H}_2 = 1$, favorece a formação do isômero ramificado, tanto com baixa quanto com altas relações de P/Rh. Mantendo constante a pressão total, a regioseletividade cresce em direção ao produto linear, com a diminuição da relação CO/H_2 (43% com $\text{CO}/\text{H}_2 = 2$; 89% com $\text{CO}/\text{H}_2 = 0,16$). Incrementos de temperatura favorece de forma notável a formação do produto linear, tanto em baixas quanto em altas relações P/Rh. Por exemplo, com P/Rh = 3 o rendimento do isômero linear passa de 1% para 95%, com a mudança de temperatura de 25 para 120°C . A mudança de solvente exerce efeito pouco pronunciado na regioseletividade, enquanto que a adição de fosfinas quelantes normalmente favorece a formação do aldeído-éster ramificado. Os sistemas catalíticos ancorados a uma resina estireno-divinilbenzênica são mais seletivos que os correspondentes catalisadores homogêneos na direção do isômero ramificado, quando mantida a mesma relação P/Rh. Por exemplo, uma resina com uma carga de difosfina da ordem de 29% e P/Rh = 3, a 80°C e 130 atm, fornece 75% de produto ramificado, contra somente 57% obtido com o catalisador homogêneo⁷⁷.

Mais recentemente, o metacrilato de metila foi submetido à hidroformilação assimétrica na presença de complexos de Pt(II) com difosfinas quirais e SnCl_2 ^{78,79}. Utilizando-se [(-)-BPPM] $\text{PtCl}_2/\text{SnCl}_2$ como precursor catalítico, este éster fornece o aldeído-éster menos ramificado, na configuração (R) com 60% de excesso enantiomérico⁷ (esquema 16), que constitui uma unidade isoprênica funcionalizada, utilizável na síntese de moléculas importantes, tal como o α -tocoferol (cadeia lateral), em substituição a intermediários quirais derivados de compostos terpênicos naturais⁸⁰.

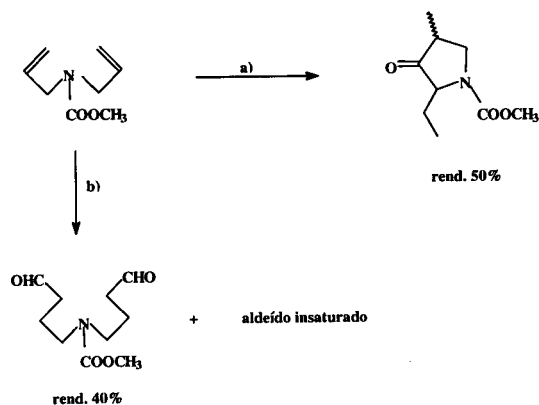


Esquema 16

A hidroformilação de ésteres que apresentam dupla ligação não conjugada ao grupo carbonílico foi muito pouco estudada.

Até o momento, somente o 3-butenato de etila, foi tomado em consideração^{77,82}. A hidroformilação deste éster, já apresentada na primeira parte desta revisão, conduz ao 5-oxopentanoato de etila, utilizado na síntese de produtos naturais como o mircenol, feromônios e prostaglandinas⁸¹.

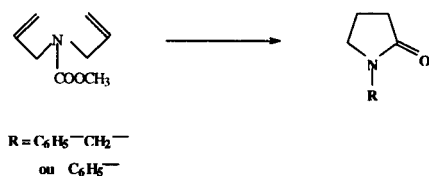
Recentemente, dois grupos de pesquisa empreenderam estudos de hidroformilação de substratos olefínicos contendo grupos amínicos, dirigidos ao desenvolvimento de métodos sintéticos seletivos de alcalóides e derivados com atividade biológica^{82,83}. Num primeiro estágio foi examinada a reatividade de várias aminas bis-olefínicas e dos carbonatos correspondentes, frente a complexos carbonílicos de ródio e cobalto em condições de carbonilação. O tratamento do metilcarbamato de dialilamina com 1-3 equivalentes de $\text{HCo}(\text{CO})_4$ em hexano e atmosfera de CO/N_2 ou CO/H_2 a temperatura ambiente promove um fechamento de anel através de um processo de hidroacilação, com formação da 2-etil-4-metil-3-pirrolidiona com cerca de 50% de rendimento (esquema 17)⁸².



a) $\text{HCo}(\text{CO})_4$, n-hexano, 25°C, 10 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1$)
b) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, benzeno, 120°C, 90 - 100 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1$)

Esquema 17

Quando a reação é realizada em condições catalíticas na presença de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ a 12°C e 90-100 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1$), o metilcarbamato da dialilamina fornece uma mistura complexa de bis-hidroformilação. Com a N-benzil e N-fenil-dialilamina, ocorre fenômeno semelhante, porém, com formação preponderante da N-benzil- e N-fenilpirrolidona, respectivamente (esquema 18)⁸².



Esquema 18

A formação destes dois últimos produtos provavelmente ocorre através da eliminação de uma espécie de π -alilcobalto, pelo intermediário de reação indicado na figura 7⁸².

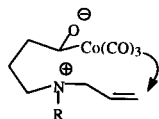


Figura 7

A hidroformilação dos mesmos derivados da dialilamina, catalisados por complexos de ródio, mostra um quadro de

resultados completamente diferente. O metilcarbamato de dialilamina, na presença de $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, nas mesmas condições de reação adotadas no caso do catalisador de cobalto, fornece rendimentos quantitativos dos dois aldeídos isômeros mostrados na figura 8, com relação molar 1:3⁸².

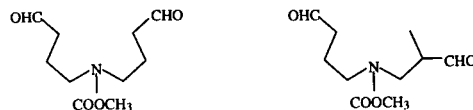


Figura 8

Os aldeídos análogos provenientes da hidroformilação da N-benzildialilamina, sofrem ulteriores transformações no meio reacional, originando os compostos heterocíclicos N-benzilpirrolidina (30%), N-benzil-3-metilpirrol (60%), N-benzil-3-metilazacíclopentano (17%), bem como sub-produtos cíclicos de sete membros⁸².

A série de compostos heterocíclicos nitrogenados mono e bi-nucleares mostrados na figura 9, também foram submetidos à hidroformilação em condições moderadas, utilizando-se $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ como precursor catalítico.

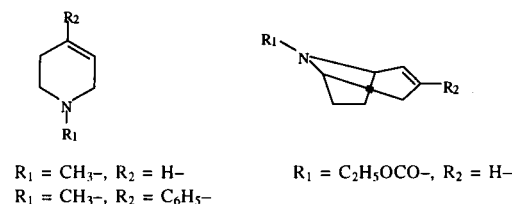
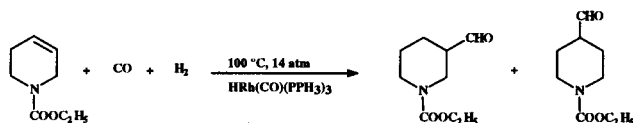


Figura 9

Enquanto a hidroformilação da N-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina a 75°C e 14 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1$) se mostra pouco seletiva (25-32% de rendimento em aldeído), o derivado N-etoxicarbonílico fornece altas conversões de aldeído (70-75%), nas mesmas condições reacionais (esquema 19).



Esquema 19

A formação do isômero dissimétrico é favorecido relativamente ao simétrico na proporção de cerca de 2.2/1, a 100°C. O aumento de temperatura promove a produção do aldeído simétrico, porém, ocorre diminuição do rendimento total de aldeído. Foi provado que a regioselectividade que favorece a formação do aldeído não simétrico é devida a um efeito de coordenação-orientação do grupo $=\text{N-COOC}_2\text{H}_5$ sobre o sistema catalítico de ródio, envolvendo uma espécie intermediária cíclica de seis membros, na qual o átomo de oxigênio do grupo carbonílico está coordenado ao metal, conforme mostrado na figura 10.

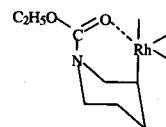
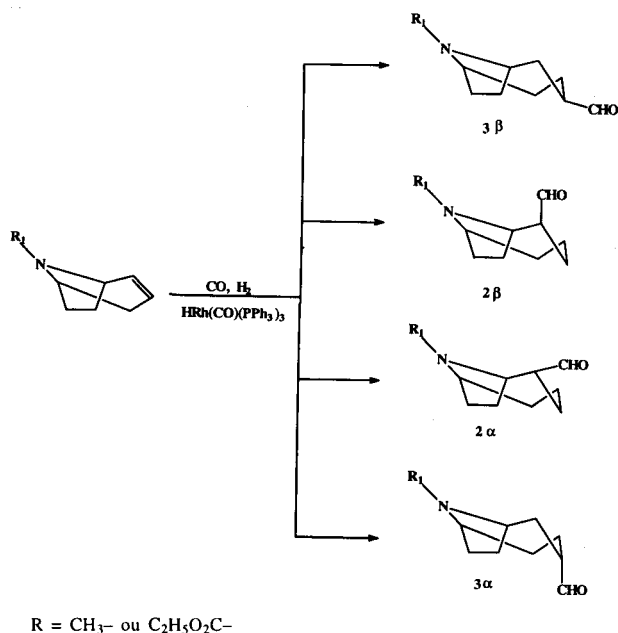


Figura 10

A maior reatividade da N-etoxicarboniltetrahidropiridina, relativamente ao derivado N-metilico, foi atribuída tanto à menor basicidade do seu átomo de nitrogênio, quanto ao efeito coordenativo interno descrito acima⁸³.

Contrariamente à N-metiltetrahidropiridina, o substrato bicíclico básico tropidina, reage satisfatoriamente, nas mesmas condições, fornecendo uma mistura de aldeídos com até 85% de rendimento (esquema 20)⁸³.

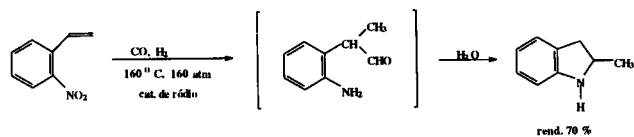


Esquema 20

Provavelmente, a tensão do anel presente na molécula de tropidina seja a responsável pela sua inesperada alta reatividade. No intervalo de temperatura compreendido entre 75 e 125°C, forma-se, preferencialmente, o isômero 3-β. A quantidade total dos isômeros β atinge 90%, indicando que o ataque do tipo *exo*, do hidreto de ródio cataliticamente ativo, à dupla ligação do sistema cíclico, é nitidamente favorecido. As distribuições dos isômeros, por sua vez, dependem, não somente dos tempos de reação, mas também da temperatura. Fenômenos de epimerização, catalisada pelo nitrogênio básico, também parecem estar envolvidos no deslocamento da relação entre os aldeídos em direção dos isômeros com grupo formilico na posição equatorial, termodinamicamente mais estáveis.

A N-etoxicarbonilnortropidina, substrato fracamente básico, é transformada nos aldeídos esperados, mais rápida e seletivamente do que a própria tropidina (esquema 20). O rendimento de aldeídos e a distribuição dos isômeros são menos sensíveis ao tempo e temperatura de reação. A estereosseletividade para a formação dos isômeros β é ainda mais acentuada e sempre maior do que 90% em todas as condições de reação estudadas, sendo que, em alguns, casos a formação de α-aldeído sequer é observada⁸³.

Para finalizar, é interessante comentar sobre o comportamento do 2-nitroestireno em condições de oxo-síntese, na presença de catalisadores de ródio⁸⁴. Enquanto os precursores catalíticos convencionais, como RhCl(CO)(PPh₃)₂, Rh₄(CO)₁₂ ou Rh₆(CO)₆, são absolutamente ineficientes, os sistemas de ródio suportados, tais como Rh/Al₂O₃ ou Rh/C, a 80°C e 160 atm, convertem totalmente o 2-nitroestireno a 2-(2-nitrofenil)propanal (60%), 2-(2-aminofenil) propanal (5%), 3-metilindol (5%) e 2-aminoacetofenona (28%). A mesma reação, efetuada a 160°C, fornece 3-metilindol com 70% de rendimento (esquema 21)⁸⁴.



Esquema 21

Obviamente, este processo, otimizado oportunamente, poderá se constituir numa via extremamente útil para obtenção de indóis 3-substituídos biologicamente ativos, uma vez que utiliza materiais de partida extremamente simples e de fácil acesso, como o gás de síntese e 2-nitroestireno.

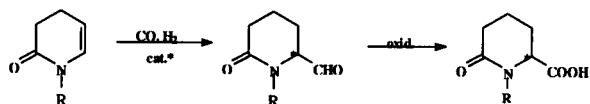
4. PERSPECTIVAS E OBSERVAÇÕES CONCLUSIVAS

Numerosas e importantes classes de compostos orgânicos, em particular aqueles contendo grupos funcionais, são acessíveis através de hidroformilação de olefinas. Conforme ilustrado na presente revisão, aminoácidos, ácidos 2-arilpropanóicos, lactonas, lactamas, compostos heterocíclicos, vitaminas, aminas aromáticas, "sintons" bi e trifuncionalizados podem ser obtidos, tornando possível a preparação de produtos naturais e/ou biologicamente ativos com as mais variadas estruturas. Na medida em que novos e mais eficientes sistemas catalíticos continuarem a aparecer na literatura, como fruto de estudos mais intensos e específicos, a área de influência da reação *oxo* no setor da "Química Fina" estará destinada a ampliar-se enormemente nos próximos anos. Nesse sentido, a hidroformilação enantiosseletiva reveste-se de particular importância, por permitir a obtenção de intermediários quirais extremamente preciosos na preparação de produtos farmacêuticos, oticamente puros. Atualmente, cerca de 25% dos fármacos quirais de uso corrente é constituída de misturas racêmicas, e até o final do século, aproximadamente 80% dos fármacos introduzidos no mercado deverão der enantiomericamente puros e com configuração bem definida⁸⁵. Os procedimentos de registro de novos fármacos do FDA e da EC, tornam-se dia a dia mais restritivos, requerendo informações detalhadas, tanto do número de estereoisômeros possíveis de uma molécula quanto da atividade biológica de todos os enantiômeros de uma mistura racêmica⁸⁶. Desta forma, o desenvolvimento de processos catalíticos enantiosseletivos terão um papel de primeiro plano na química farmacêutica futura e, sem dúvida, a reação de hidroformilação assimétrica deverá desempenhar um papel de importância não secundária. A grande família dos ligantes quirais e, portanto, dos complexos metálicos cataliticamente ativos dotados de enantiosseletividade com interesse prático, está crescendo rapidamente. Além disto, já está bem estabelecido que a eficiência de um dado sistema pode ser consideravelmente modificada através da seleção adequada de ligantes, conforme foi demonstrado recentemente no caso de sistemas catalíticos quirais de Pt(II)/SnCl₂. Alguns exemplos, entre tantos possíveis, servirão para ilustrar a importância da hidroformilação assimétrica na síntese de fármacos oticamente puros.

Assim, a 3,4-diidropiridona N-protégida, preparada por ciclização do aldeído-éster linear proveniente da hidroformilação do butenoato de etila (cfr. parte I pag. 43), pode ser convertida regio e estereosseletivamente em tetrahidropiridona-carboxaldeído, que por oxidação, fornece o precursor do ácido α-aminoaldípico, largamente utilizado na latenciação de antibióticos β-lactâmicos (esquema 22)⁸⁷.

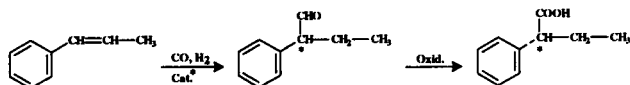
A hidroformilação regio e estereosseletiva do propenilbenzeno constitui uma via de acesso bastante interessante para o ácido 2-fenilbutanóico oticamente ativo (esquema 23)⁸⁸, material de partida tanto do antiinflamatório indobufeno quanto do espasmolítico butetamato⁸⁹.

Conforme demonstrado recentemente por Stille, Hegedus e col., muitos ácidos carboxílicos quirais não racêmicos e, em



R = grupo protetor
cat. * = catalisador quiral

Esquema 22



cat. * = catalisador quiral

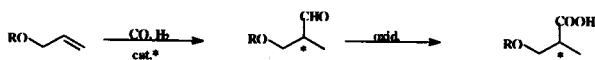
Esquema 23

particular outros ácidos 2-amilpropanóicos comercialmente importantes, podem ser obtidos por hidroformilação assimétrica de compostos vinilaromáticos apropriados. A título de ilustração, indicamos algumas transformações que, eventualmente, poderiam chamar a atenção de pesquisadores interessados na química do gás de síntese:

- (a) 2-viniltiofeno \longrightarrow ácido tiaprofênico
- (b) 4-nitroestireno \longrightarrow aminoprofeno ou indoprofeno
- (c) 6-ciclohexilideno \longrightarrow clidanac

Certamente, os surpreendentes resultados obtidos recentemente pelo grupo de Alper⁴⁵, na extremamente eficiente carbonilação enantiosseletiva do p-isobutilestireno e 2-vinil-6-metoxinaftaleno catalisada por complexo quiral de Pd(II), na presença de CuCl₂ em condições excepcionalmente brandas, poderão constituir sério obstáculo para a consolidação do análogo, mas menos direto processo OXO. Todavia, é necessário ressaltar que, atualmente, o processo OXO ainda apresenta um caráter aplicativo mais geral e fidedigno.

O álcool alílico ou os seus derivados com a hidroxila protegida (Me₃Si-, THP, T-Boc, etc) está apto a dar, através da reação OXO, um aldeído quiral que, oxidado, fornece o ácido (+)(S)-3-hidroxi-2-metilpropanóico (esquema 24), intermediário utilizado na síntese de uma variedade de compostos naturais, dotados de atividade biológica, tais como o α -tocoferol,⁹⁰ os antibióticos polietéricos ionoforo-A⁹¹ e monensina⁹², a (-)-maisina (antitumoral macrocíclico derivado da maitansina)⁹³ e o antibiótico rifamicina S⁹⁴.



R = grupo protetor
cat. * = catalisador quiral

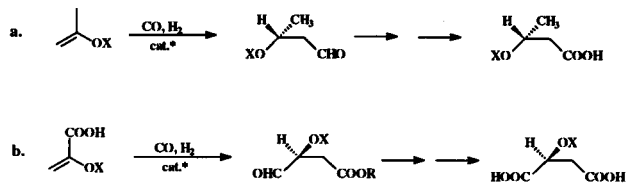
Esquema 24

O ácido (+)(S)-3-hidroxi-2-metilpropanóico, também pode ser obtido pela oxidação bacteriana do ácido isobutírico⁹⁵; porém a reação de hidroformilação poderá constituir uma via alternativa comercialmente muito mais interessante, especialmente no caso de uma grande demanda deste produto.

Alguns vinil-carbonatos e sulfonatos, constituem atraentes substratos olefinicos para hidroformilação enantiosseletiva. A partir destes compostos, podem ser obtidos importantes síntons quirais tais como o ácido (R)-3-hidroxi-2-metilpropanóico e ambos os enantiômeros do ácido málico (esquema 25).

O ácido (R)-3-hidroxi-2-metilpropanóico e vários de seus derivados são de grande importância na síntese de produtos farmacêuticos amplamente difundidos no mercado, como por exemplo, o antibiótico β -lactâmico não clássico, Tienamicina⁹⁶.

Vários intermediários quirais foram obtidos do ácido (S)-málico⁹⁷, os quais encontraram aplicação na preparação da



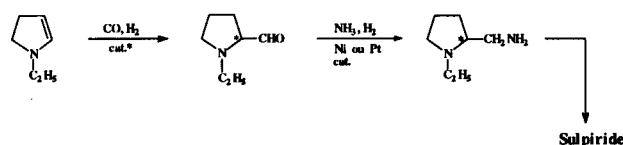
X = CF₃-CO-, CH₃ SO₂-, CF₃SO₂-
cat. * = catalisador quiral

Esquema 25

bis-normaitansinoides (uma classe de compostos antitumorais naturais de grande sucesso)⁹⁸ e na primeira síntese das prostaglandinas E₃ e F_{3 α} ⁹⁹.

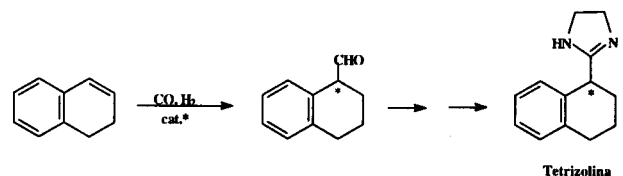
Enquanto o ácido (S)-málico (forma encontrada na natureza) enantiomericamente puro, pode ser produzido em escala industrial a custos aceitáveis mediante hidratação do ácido fumárico catalisada pela fumarase, é muito improvável que exista uma enzima capaz de produzir o ácido (R)-málico não natural. Um processo catalítico já implantado em escala piloto pela empresa Suiça LONZA, que se baseia na adição enantiosseletiva [2+2] de cetena ao tricloroacetaldeído, na presença de quinidina ou quinina, permite a obtenção do ácido (R)- ou (S)-málico respectivamente, com altos rendimentos¹⁰⁰. Todavia, a hidroformilação de ésteres insaturados apropriados ilustrados no esquema 25b, parece ser uma metodologia alternativa mais eficiente na preparação de grandes quantidades desses ácidos enantiomericamente puros.

A 1-etil-2-aminometilpirrolidina, intermediário fundamental para a preparação do espasmolítico Sulpirida, pode ser obtida facilmente por hidroformilação da 1-etil-2-pirrolina⁸⁹, (esquema 26).



Esquema 26

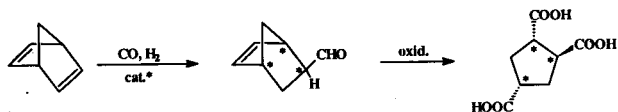
A Tetrizolina pode ser obtida por hidroformilação enantiosseletiva do 1,2-dihidronaftaleno^{14,37,38} seguida da conversão do aldeído obtido na desejada Tetrizolina através reações comuns (esquema 27)⁸⁹.



Esquema 27

O norbornadieno pode ser hidroformilado, em condições controladas, ao correspondente mono aldeído insaturado. Caso seja utilizado um processo enantiosseletivo, serão criados simultaneamente tres centros quirais (esquema 28) e o produto OXO pode ser convertido a ácido ciclopentano tricarbóxico com configuração definida, o qual constitui um importante intermediário para a síntese de prostaglandinas¹⁰¹.

Finalmente, é importante assinalar o crescente emprego da reação de hidroformilação de fluorolefinas na obtenção de intermediários de grande valor sintético na preparação de aminoácidos e outros compostos fluorados, com atividades biológicas peculiares¹⁰².



Esquema 28

O elenco das possíveis aplicações do processo oxo (incluindo o enantiosseletivo) na síntese de compostos biologicamente ativos e, em especial de fármacos largamente utilizados em terapêutica, é muito longo e, claramente, não se esgota nos exemplos ilustrados nesta revisão. A escolha dos exemplos citados é, sobretudo, pessoal, e o seu número obviamente limitado. Constituem, porém, um testemunho tangível do trabalho dos pesquisadores que atuam no setor, que poderá ser de importância estratégica na solução dos numerosos problemas conexos à produção de fármacos quirais, especialmente quando é exigida a exata configuração e pureza enantiomérica total para a sua comercialização.

REFERÊNCIAS

1. Botteghi, C.; Paganelli, S.; Schionato, A.; Marchetti, M.; *Chirality* **1991**, *3*, 335.
2. Consiglio, G.; "Catalytic Asymmetric Synthesis", I. Ojima Ed., V. C. H. Publisher Inc., New York, 1993.
3. Noyori, R.; "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons Inc., New York, 1994, p. 162.
4. Botteghi, C.; Marchetti, M.; Del Ponte, G.; *Quim. Nova* **1992**, *15*, 21.
5. Sonawane, H. R.; Bellur, N. S.; Ahuja, J. R.; Kulkarni, D. G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 163.
6. Riley, D. P.; Getman, D. P.; Beck, G. R.; Hrintz, R. M.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 287.
7. Parrinello, G.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7122.
8. McKean, D. R.; Parrinello, G.; Renaldo, A. F.; Stille, J. K.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 422.
9. Lai, R.; Ucciani, E.; *J. Mol. Catal.* **1978**, *4*, 401.
10. Lazzaroni, R.; Raffaelli, A.; Settambolo, R.; Bertozzi, S.; Vitulli, G.; *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, 1.
11. Frances, J. M.; Thorez, A.; Kalck, P.; *Nouveau J. Chimie* **1984**, *8*, 213.
12. Kawabata, Y.; Suzuki, T.; Ogata, I.; *Chem. Lett.* **1978**, 361.
13. Neibecker, D.; Réau, R.; Lecolier, S.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5208.
14. Doyle, M. M.; Jackson, W. R.; Perlmutter, P.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *39*, 5357.
15. Amer, I.; Alper, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3674.
16. Botteghi, C.; Paganelli, S.; *J. Organom. Chem.* **1991**, *417*, C41.
17. Gnim, C. A.; Amer, I.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 115.
18. van Rooy, A.; Orij, E. N.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; *Organometallics* **1995**, *14*, 34.
19. Bruggink, A.; Hulshof, L. A.; Sheldon, R. A.; *Pharm. Manuf. Int.* **1990**, 139.
20. Consiglio, G.; Morandini, F.; Scalone, M.; Pino, P.; *J. Organom. Chem.* **1985**, *279*, 193.
21. Pottier, Y.; Montreux, A.; Petit, F.; *J. Organom. Chem.* **1989**, *370*, 333.
22. Hayashi, T.; Tanaka, M.; Ikeda, Y.; Ogata, I.; *Bull. Chem. Soc. Japan* **1979**, *52*, 2605.
23. Orejón, A.; Dieguez, M.; Claver, C.; Castillón, S.; Ruiz, A.; Masdeu, A. M.; *9th International Symposium on Homogeneous Catalysis*, Jerusalem, September 1994, p. 108.
24. Pinilla, J. A.; Martin, E.; Bayón, J. C.; *9th International*

Symposium on Homogeneous Catalysis, Jerusalem, September 1994, p. 114.

25. Consiglio, G.; Pino, P.; *Top. Curr. Chem.* **1982**, *105*, 77.
26. Stille, J. K.; Parrinello, G.; *J. Mol. Catal.* **1983**, *21*, 203.
27. Consiglio, G.; Pino, P.; Flowers, L. I.; Pittman Jr., C. U.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 612.
28. Kollar, L.; Bakos, J.; Toth, I.; Heil, B.; *J. Organom. Chem.* **1989**, *370*, 257.
29. Mutez, S.; Montreux, A.; Petit, F.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *29*, 1911.
30. Kollar, L.; Sándor, P.; Szalontai, G.; *J. Mol. Catal.* **1991**, *67*, 191.
31. Gladiali, S.; Fabbri, D.; Kollar, L.; *J. Organom. Chem.* **1995**, *491*, 91.
32. Maili, S.; Carpentier, J. F.; Agbassou, F.; Montreux, A.; *Organometallics* **1995**, *14*, 401.
33. Pittman, C. U.; Kawabata, Jr., Y.; Flowers, L. I.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 473.
34. Consiglio, G.; Nefkens, S. C. A.; *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 417.
35. Stille, J. K.; Heng Su, Brechot, P.; Parrinello, G.; Hegedus, L. S.; *Organometallics* **1991**, *10*, 1183.
36. Buismann, G. J. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1625.
37. Sakai, N.; Moro, S.; Nozaki, K.; Takaya, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033.
38. Higashirima, T.; Sakai, N.; Nozaki, N.; Takaya, H.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2023.
39. Arena, C. G.; Nicolò, F.; Drammi, D.; Bruno, G.; Faraone, F.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2251.
40. Buismann, G. J. H.; Martin, M. E.; Vos, E. J.; Klootwijk, A.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 719.
41. Rajanbabu, T. V.; Ayers, T. A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 4295.
42. Babin, J. E.; Whitecker G. T. (Union Carbide); *PCT Int. Appl. WO 93/03839* (1993); C.A. 1993, *119*, 159872h.
43. Consiglio, G.; Pino, P.; *Adv. Chem. Ser.* **1983**, *196*, 642.
44. Alper, H.; Woell, J. B.; Despeyroux, B.; Smith, D. J. H.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1270.
45. Alper, H.; Hamel, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2803.
46. Markò, L.; Bakos, J.; *J. Organom. Chem.* **1974**, *81*, 411.
47. Rylander, P. N.; "Catalytic Hydrogenation over Platinum Metal", Academic Press, New York 1967, pp. 291-303.
48. Siegel, H.; Himmele, W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 178 e *loc. cit.*
49. Raffaelli, A.; Rosini, C.; Dini, M.; Salvadori, P.; *Synthesis* **1988**, 893.
50. Tanaka, M.; Watanabe, Y.; Mitsudo, T.; Yamamoto, K.; Takegami, Y.; *Chem. Lett.* **1972**, 483.
51. Botteghi, C.; Paganelli, S.; Bigini, L.; Marchetti, M.; *J. Mol. Catal.* **1994**, *93*, 279.
52. Botteghi, C.; Chelucci, G.; Del Ponte, G.; Marchetti, M.; Paganelli, S.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7125.
53. Botteghi, C.; Cazzolato, L.; Marchetti, M.; Paganelli, S.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6612.
54. Marchetti, M.; Paganelli, S.; Botteghi, C.; *Second Italian Conference on Chemical and Process Engineering*, Firenze, May 1995, p. 554.
55. Bonemann, H.; Brijoux, W.; "Aspects of Homogeneous Catalysis", R. Ugo Ed., vol. 5, D. Reidel Publishing Co., Dordrecht 1984, p. 75.
56. Parshall, G. W.; Nugent, W. A.; *Chem. Tech.* **1988**, March 184, e *loc. cit.*
57. Pommer, H.; Neurrenbach, A.; *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 527.
58. Reif, W.; Grassner, H.; *Chem. Ing. Tech.* **1973**, *45*, 646.
59. Fitton, P.; Moffet, H.; U.S. Patent, 1978, 4,124,619; *Chem. Abstr.* **1979**, *86*, 105966.

60. Seefelder, M.; Speck, J.; DBP 1,082,237 (1960); *Chem. Abstr.* **1961**, 55, 27217.
61. Hofmann, W.; Siegel, H.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 533.
62. Botteghi, C.; Soccolini, F.; *Synthesis* **1985**, 592.
63. Maeda, I.; Yoshida, R.; *Bull. Soc. Chem. Japan* **1968**, 41, 2969.
64. Topliss, J. G.; Sherlock, M. H.; Clarke, F. H.; Daly, M. C.; Petterson, B. W.; Lipshi, J.; Sperber, N.; *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3842.
65. Cfr., ref. 4.
66. Tinker, H. B.; Solodar, A. J.; U. S. Patent 4,268,888 (1981); *Chem. Abstr.* **1981**, 95, 114798.
67. Caglioti, L.; Misiti, D.; Mandelli, R.; Selva, A.; Arcamone, F.; Cassinelli, G.; *Tetrahedron* **1969**, 25, 2193.
68. Shemyakin, M. M.; Vinogradova, E. I.; Yu. Feigina, M.; Aldanova, N. A.; *Tetrahedron Lett.* **1963**, 351.
69. Cornils, B.; in "New Synthesis with Carbon Monoxide", J. Falbe Ed., Springer Verlag, Berlino 1980, p. 116 and *loc. cit.*
70. Botteghi, C.; Ganzerla, R.; Lenarda, M.; Moretti, G.; *J. Mol. Catal.* **1987**, 40, 129.
71. Botteghi, C.; Gladiali, S.; Bellagamba, V.; Ercoli, R.; Gamba, A.; *Chim. Ind. (Milan)* **1980**, 62, 604.
72. Cfr. ref. 69, p.121.
73. Murata, K.; Matsuda, A.; *Bull. Chem. Soc. Japan* **1980**, 53, 214.
74. Murata, K.; Matsuda, A.; Matsuda, T.; *J. Mol. Catal.* **1984**, 23, 121.
75. Matsumoto, M.; Tamura, M.; *J. Mol. Catal.* **1982**, 16, 195.
76. Tanaka, M.; Hayashi, T.; Ogata, I.; *Bull. Chem. Soc. Japan* **1977**, 50, 2351.
77. Pittmann Jr., C. U. ; Honnick, W. D.; Yang, J. J.; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 684.
78. Kollar, L.; Consiglio, G.; Pino, P.; *J. Organom. Chem.* **1987**, 330, 305.
79. Consiglio, G.; Kollar, L.; Kuelliker, R.; *J. Organom. Chem.* **1990**, 396, 375.
80. Schmidt, R.; Hansen, H. J.; *Helv. Chim. Acta* 1990, 73, 1258 e *loc. cit.*
81. Moretti, G.; Botteghi, C.; Toniolo, L.; *J. Mol. Catal.* **1987**, 39, 177.
82. Garst, M. E. ; Lukton, L.; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4433.
83. Banach, D.; Evans, G. O.; McIntyre, D. G.; Predmore, T.; Richmond, M. G.; Supple, J. H.; Steward Jr., R. P.; *J. Mol. Catal.* **1985**, 31, 15.
84. Ucciani, E.; Bonfand, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 82.
85. Mustaers, J. H. G. M.; van Nistelrooij, H. J. M.; *Pharm. Manuf. Int.* **1990**, 149.
86. De Camp, W. H.; *Chirality* **1989**, 1, 2.
87. Botteghi, C.; risultati non pubblicati.
88. Pino, P.; Consiglio, G.; Botteghi, C.; Salomon, C.; *Adv. Chem. Ser.* **1974**, 132, 295.
89. Kleeman, A.; Engel, J.; "Pharmaceutische Wirkstoffe", George Thieme Verlag, Stuttgart 1987.
90. Cohen, N.; Elohel, W. F.; Lopresti, R. J.; Neukom, C.; Saucy, G.; *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3505.
91. Evans, D. A.; Sacks, C. E.; Kleschick, W. A.; Taber, T. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6789.
92. Collum, D. B.; McDonald, J. H.; Still, W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2117.
93. Meyers, A. I.; Babiak, K. A.; Campbell, A. L.; Comins, D. L.; Fleming, M. P.; Henning, R.; Heuschmann, M.; Hudspeth, J. P.; Kane, J. M.; Reider, P. J.; Ronald, D. M.; Shimizu, K.; Tomioka, K.; Walkup, R. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5015.
94. Nagaoka, H.; Kishi, Y.; *Tetrahedron* **1981**, 35, 3873.
95. Goodhue, C. T.; Schaeffer, J. R.; *Biotechnol. Bioeng.* **1971**, 13, 203.
96. Seebach, D.; Roggo, S.; Zimmermann, J.; in "Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations", Eds. W. Bautman, K. B. Sharpless, Workshop Conferences Hoechst, vol. XVII. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987, p. 85.
97. Boger, D. L.; Panek, J. S.; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1208.
98. Barton, D. H. R.; Benechie, M.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 651.
99. Corey, E. J.; Shirahama, H.; Yamamoto, H.; Terashima, S.; Venkateswarlu, A.; Schaaf, T. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1490.
100. Scott, J. W.; *Top. Stereochem.* **1989**, 19, 209.
101. Stille, J. K.; comunicação pessoal.
102. Ojima, I.; *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1011 e *loc. cit.*