

INSERÇÃO C-H DE CARBENÓIDES DE RÓDIO EM ÁGUA E REUTILIZAÇÃO DO CATALISADOR

Nuno R. Candeias, Pedro M. P. Gois e Carlos A. M. Afonso*

Departamento de Engenharia Química e Biológica, Instituto Superior Técnico, 1049-001 Lisboa, Portugal

Recebido em 26/7/06; aceite em 1/2/07; publicado na web em 25/9/07

RHODIUM (II) CARBENE C-H INSERTION IN WATER AND CATALYST REUSE. A five-session laboratory experiment is described for the synthesis of a β -lactam *via* Rh(II) catalysed intramolecular C-H insertion of a α -diazo- α -ethoxycarbonylacetamide. The metallo-carbene, responsible for the C-H bond activation, was generated from the diazo substrate and the catalyst $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. The high stability and solubility of the catalyst and the exclusive C-H insertion of the Rh-carbene allows the synthesis of this important heterocycle in water and the catalyst reutilization.

Keywords: dirhodium carbenoids; α -diazoacetamides.

INTRODUÇÃO

A crescente necessidade de desenvolver novos produtos sintéticos para satisfazer os anseios da sociedade em áreas tão distintas como a farmácia, os plásticos ou a electrónica, resulta num tremendo desafio para as novas gerações de químicos. O desafio centra-se em compatibilizar a inovação e produção em escala com os delicados sistemas ecológicos existentes¹⁻⁹, pelo que uma urgente reformulação dos *curricula* que servem de base à formação dos químicos tem de ser operada de forma a contemplar temas ligados à química sustentável ou “Green Chemistry”.

A consciência social sobre a importância de preservar o meio ambiente tem, nos últimos anos, sido determinante para justificar o enorme esforço de investigação e desenvolvimento efectuado em diversas áreas da química, em particular na catálise organometálica, orgânica e na biocatálise. A área da catálise possui intrinsecamente potencialidades que a destacam entre as diversas áreas da “Green Chemistry”, uma vez que, nestes processos catalíticos se consegue uma considerável economia de átomos e condições reaccionais mais suaves, comparativamente aos processos realizados em condições estequiométricas. Por outro lado, a intervenção de catalisadores possibilita novos modos reaccionais, que por outros processos seriam muito complicados e dispendiosos de atingir. Os complexos metálicos são exemplares nesta capacidade de operar novos modos reaccionais, sendo a activação da ligação C-H um dos exemplos onde os complexos metálicos evidenciam a sua extrema utilidade¹⁰⁻¹². Os complexos metálicos são por vezes muito tóxicos e na maioria dos casos muito dispendiosos, pelo que é necessário estabelecer metodologias que permitam a sua reutilização¹³⁻¹⁶.

Os compostos carbonílicos com grupos diazo na posição α são há muito utilizados para formar ligações carbono-carbono *via* activação da ligação carbono-hidrogénio. Esta activação tem lugar através da inserção na ligação C-H de um metalo-carbeno gerado a partir da unidade diazo e do complexo metálico.

Até a década de 70 estes carbenos eram usualmente gerados através da decomposição fotolítica de compostos diazo, no entanto, devido à sua elevada reactividade, estas reacções exibem uma baixa selectividade, formando-se normalmente misturas de produtos que têm origem em reacções de inserção intramolecular,

intermolecular e de rearranjos de Wolff¹⁷⁻²⁰. Para contornar este problema, actualmente utilizam-se metais que reagem como electrófilos com o composto diazo dando origem a um metalo-carbeno menos reactivo e consequentemente mais selectivo²¹. Apesar de vários metais possuírem a capacidade de se coordenar com carbenos, os catalisadores binucleares de ródio com ligandos carboxilato têm-se evidenciado pela elevada eficiência e selectividade, demonstrada nas reacções de inserção C-H de compostos α -diazo carbonílicos, em particular quando aplicados na síntese de compostos quirais²²⁻²⁵.

Apesar da grande utilidade destas reacções, estas são frequentemente executadas em solventes orgânicos de forma a manter a mistura reaccional em condições homogéneas. No entanto, estes solventes podem ser tóxicos, voláteis e inflamáveis e os catalisadores de ródio bastante dispendiosos, pelo que é necessário desenvolver um método menos tóxico e que permita a reutilização do catalisador metálico.

Existem várias estratégias que permitem, quando acopladas com reacções catalisadas, reutilizar o sistema catalítico. Entre estes métodos, a integração de solventes não voláteis (polietilenoglicol (PEG)²⁶ ou líquidos iónicos)²⁷ com técnicas de extracção com solventes orgânicos ou dióxido de carbono super-crítico (*scCO*₂)²⁸ encontram-se entre os métodos mais populares, no entanto, existem ainda inúmeras outras possibilidades, como a utilização de água²⁹, solventes fluorados^{30,31}, sistemas sem solvente^{32,33} e sistemas com o catalisador imobilizado num suporte³⁴.

Diversos estudos onde se utilizou a água como meio reaccional indicam que a água tem enormes potencialidades para ser utilizada para este fim numa multiplicidade de reacções, sendo mesmo uma das melhores escolhas em termos de menor impacto ambiental e económico^{29,35-38}. Devido à sua estrutura particularmente organizada e ao efeito exercido sobre a conformação de substratos orgânicos hidrofóbicos pouco ou nada solúveis em água, a velocidade das reacções pode ser bastante maior quando esta é utilizada como solvente. Este efeito, denomina-se “Efeito Hidrofóbico” e foi inicialmente enunciado por Breslow³⁹⁻⁴².

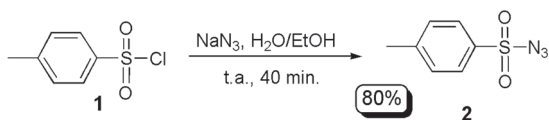
Neste trabalho demonstra-se a possibilidade de sintetizar uma α -diazo acetamida em condições convencionais através do uso de solventes como éter etílico, e ainda introduzir a água como um novo meio reaccional e de reutilização do catalisador na formação de β -lactamas através da inserção na ligação C-H intramolecular catalisada por di-ródio tetra-acetato em água.

*e-mail: carlosafonso@ist.utl.pt

RESULTADOS E DISCUSSÃO

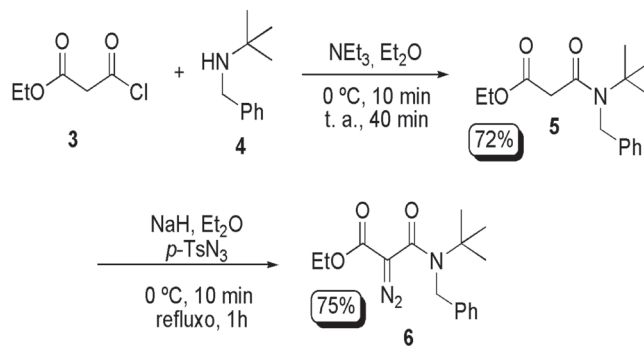
Este trabalho foi executado em 5 sessões de 3 a 4 h cada, com o objectivo de colocar os alunos com formação básica em química orgânica em contacto com a preparação de uma α -etóxicarbonil- α -diazio acetamida através de processos de síntese convencionais, contrastando com a síntese da correspondente β -lactama em água através de uma inserção intramolecular C-H. Pretende-se que em termos de síntese orgânica, os alunos melhorem os seus conhecimentos nos seguintes tópicos: formação da *p*-toluenossulfonil azida e de uma amida a partir do cloreto de ácido precursor; formação de um composto α -diazio carbonílico; síntese de uma β -lactama, importante unidade biológica, através de uma reacção de inserção intramolecular de α -etóxicarbonil- α -diazio acetamida catalisada por um complexo de ródio(II). Através desta síntese pretende-se ainda que os alunos sejam confrontados com a caracterização espectroscópica dos produtos formados, em particular através do uso de técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional (HMQC).

Previamente à realização deste trabalho, os alunos foram aconselhados a consultar a literatura mais recente e relevante acerca das reacções de inserção C-H de compostos diazo catalisadas por complexos de ródio (II)^{22,24,25} e em particular à aplicação desta metodologia em água^{43,44}. Para executar o passo de formação da α -diazio acetamida, foi necessário preparar a *p*-toluenossulfonil azida (**2**), tendo esta sido obtida em 80% de rendimento (Esquema 1), e que no segundo passo da síntese seria utilizada como agente de introdução da unidade diazo. Nesta primeira sessão, simultaneamente à preparação da azida **2**, preparou-se a *N*-benzil-*N*-*tert*-butil- α -etóxicarbonil acetamida (**5**) em 72% de rendimento, através da reacção da amina correspondente (**4**) com o cloreto de etil-malonato (**3**) na presença de trietilamina. Após lavagens da mistura reaccional (as quais foram minuciosamente discutidas com os alunos), a mistura reaccional foi filtrada por uma placa porosa revestida de sílica "flash" de forma a retirar o restante sal de trietilamina ainda presente, originando o produto com elevada pureza. Na segunda sessão, procedeu-se à síntese da α -diazio acetamida **6**, obtida em 75% de rendimento, através da reacção da acetamida **5** com *p*-toluenossulfonil azida (**2**) na presença de uma dispersão em óleo mineral de hidreto de sódio, seguindo-se a reacção pelo desaparecimento do material de partida por cromatografia em camada fina. Neste passo da síntese pretende-se que os alunos sejam alertados relativamente às normas de segurança na manipulação do hidreto de sódio (justificando o uso da dispersão em óleo mineral) e da azida **2**, que justifiquem a elevada reactividade da azida e proponham um mecanismo para a reacção de formação da unidade diazo. Apesar das azidas serem conhecidas pela sua instabilidade, a *p*-TsN₃ (**2**) tem sido utilizada no nosso laboratório em condições bastante agressivas (60 °C) sem nunca terem ocorrido acidentes e o seu uso é justificado pela não existência de métodos alternativos acessíveis^{45,46}. Apesar da diazo acetamida **6** ser obtida com elevado grau de pureza, já que a *p*-toluenossulfonil amida formada é extraída com água, o produto da reacção pode ser ainda recristalizado num sistema éter etílico/hexano.



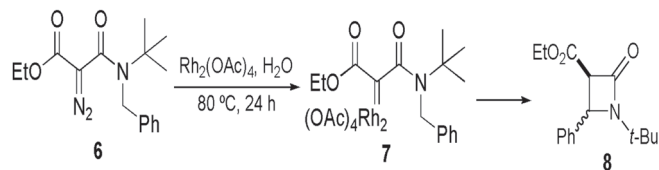
Esquema 1

As duas últimas sessões deste trabalho têm como principal objectivo a síntese de uma β -lactama (**8**) em água através do uso de



Esquema 2

tetraacetato de di-ródio(II) em quantidade catalítica (1 mol %). Este complexo metálico, após reacção com o substrato α -diazio carbonilo **6**, forma a espécie metalo-carbenóide **7** que reage intramolecularmente por uma reacção de inserção na ligação C-H benzílica. Após a formação da lactama correspondente (**8**), o catalisador permanece activo podendo desta forma reagir novamente com outra unidade de substrato (Esquema 3). Devido ao uso da água como solvente reaccional, os alunos podem ser encorajados a extrair o produto da reacção com éter etílico e proceder a uma segunda adição de substrato ao sistema catalítico, o que após outras 24 h a 80 °C leva à formação de mais lactama com bom rendimento (78% para a primeira reacção e 70% na reutilização do sistema catalítico). Neste ponto os alunos devem ser questionados acerca da importância da reutilização do sistema catalítico e da sua eficiência ao longo de vários ciclos.



Esquema 3

Os fundamentos teóricos desta reacção encontram-se actualmente bem descritos na literatura^{22-24,47-49} e os alunos devem ser incentivados a procurar informação relevante à descrição do mecanismo reaccional^{50,51} e à diastereosselectividade desta transformação^{52,53}. A baixa reactividade da água nestas condições deve ser um outro aspecto para questionar os alunos. A reacção de inserção de uma molécula de água no composto diazo, levando à formação de uma ligação C-O, poderia ser esperada⁵⁴ e a sua ausência deve ser explicada tendo como base a natureza hidrofóbica do substrato³⁹⁻⁴².

Relativamente à caracterização do produto da reacção, uma vez que se formam ambos os diastereoisómeros, os alunos devem analisar e interpretar os espectros de RMN do produto com o intuito de determinar a diastereosselectividade da reacção. A caracterização do diastereoisómero *trans* pode ser conseguida após isomerização da mistura *cis/trans* em alumina neutra eluída com mistura acetato de etila/hexano.

A análise bidimensional com experiência de HMQC é bastante útil na identificação dos sinais de carbono já que apenas o espectro de ¹³C RMN torna a identificação mais complexa e pouco exacta. Desta forma, os alunos podem também adquirir um maior contacto com as técnicas de RMN bidimensionais.

PARTE EXPERIMENTAL

Todos os reagentes foram utilizados como fornecidos pela Aldrich e Riedel-de Haën. A sílica utilizada nas filtrações era do

tipo 60 M e foi fornecida pela MN (Ref. 815381) e a filtração em alumina foi executada utilizando óxido de alumínio neutro também da MN (Ref. 815020). As misturas reacionais foram analisadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando ALUGRAM® SIL G/UV₂₅₄ da MN (Ref. 818133, sílica gel 60) ou placas de óxido de alumínio neutro (tipo E) da Merck (Ref. 105550), utilizando-se luz UV e ácido fosfomolibdico ou iodo como reveladores.

O éter etílico utilizado foi seco com cloreto de cálcio à temperatura ambiente e a trietilamina seca com hidróxido de sódio durante a noite anterior ao seu uso. Os espectros de RMN foram recolhidos num Bruker AMX 400 utilizando CDCl₃ como solvente e (CH₃)₄Si como padrão interno. Todas as constantes de acoplamento são descritas em Hz. Os espectros de infra-vermelho foram traçados num aparelho Jasco FT/IR-430 aplicando a amostra como filme em células de NaCl.

Sessão 1

Passo 1 – Preparação da *p*-toluenossulfonil azida 2

Importante: Devem tomar-se precauções de segurança rigorosas na manipulação da *para*-toluenossulfonil azida e dos compostos diazo, em particular deve evitar-se aquecer a temperaturas elevadas (acima dos 80 °C) e executar as reações a uma escala não maior que 2-3 g. Estes compostos são também conhecidos pelas suas propriedades explosivas.

Adicionou-se rapidamente uma solução de 2,48 g de azida de sódio (38,1 mmol) em 6 mL de água a uma solução de 6,0 g de cloreto de *p*-toluenossulfonil (31,4 mmol) em 30 mL de etanol. Deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 40 min adicionando-se 120 mL de água no final da reação. Após 5-10 min em agitação à temperatura ambiente, a mistura foi extraída com 3 porções de 90 mL de éter etílico, as fases orgânicas secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e o solvente removido a pressão reduzida. O resíduo foi obtido como uma emulsão e após algum tempo a secar numa bomba de vácuo, a *p*-toluenossulfonil azida foi obtida em 80% de rendimento (4,40 g) como um líquido incolor que cristalizou após uma noite no frigorífico ($R_f = 0,28$, sílica, éter etílico/hexano 1:9).

Passo 2 – Síntese de *N*-benzil-*N*-*terc*-butil- α -etóxicarbonil acetamida 5

A um balão de fundo redondo em banho de gelo, previamente seco à chama e acoplado com um tubo de cloreto de cálcio e um septo, adicionaram-se 371 mg de trietilamina (3,7 mmol, 0,5 mL), 400 mg de *N*-benzil-*N*-*terc*-butilamina (2,45 mmol, 0,45 mL) e 10 mL de éter etílico. Na capela, adicionaram-se gota-a-gota 479 mg de cloreto de etilo malonilo (3,18 mmol, 0,4 mL) com agitação vigorosa (devido à formação do sal de trietilamina). Após 10 min a agitar a 0 °C, deixou-se a mistura reacional em agitação à temperatura ambiente durante 40 min. Após 30 min de reação, pela realização de um CCD observou-se a existência de uma mancha bastante forte ($R_f = 0,64$, sílica acetato de etilo/Hexano 1:1) correspondente ao produto da reação. A mistura reacional foi filtrada por uma placa porosa e lavada com 100 mL de éter etílico. A fase líquida foi lavada com 40 mL de uma solução aquosa de HCl (10%), 40 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. O resíduo obtido foi filtrado por uma placa porosa com sílica gel (cerca de 5 g) utilizando 80 mL de uma mistura de éter etílico/hexano 4:1. Após remoção do solvente a pressão reduzida, obteve-se 630 mg de um óleo amarelo correspondente ao produto da reação (rendimento 72%). ($R_f = 0,55$, sílica, Et₂O/Hexano 4:1); ¹H RMN δ

7,36 (2 H, t, 7,4 Hz, Ph), 7,28-7,21 (3 H, m, Ph), 4,58 (2 H, s, NCH₂Ph), 4,19-4,14 (2 H, q, 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 3,36 (2 H, s, OCCH₂CO), 1,44 (9 H, s, NC(CH₃)₃), 1,29-1,24 (3 H, m, OCH₂CH₃); ¹³C RMN δ 168,1 (CO), 167,7 (CO), 138,6 (Ph), 130,3 (Ph), 128,9 (Ph), 127,2 (Ph), 125,4 (Ph), 61,2 (OCH₂CH₃), 58,3 (NC(CH₃)₃) 49,1 (NCH₂Ph), 43,9 (COCH₂CO), 28,5 (NC(CH₃)₃), 14,0 (OCH₂CH₃).

Sessão 2

Passo 3 – Preparação de *N*-benzil-*N*-*terc*-butil- α -diazo- α -etóxicarbonil acetamida 6

Importante: Devem tomar-se precauções de segurança rigorosas na manipulação da *para*-toluenossulfonil azida e dos compostos diazo. Estes compostos são também conhecidos pelas suas propriedades explosivas.

Antes de proceder a este passo de síntese os alunos foram encorajados a consultar a literatura indicada⁴⁶ de forma a reconhecer outros procedimentos experimentais possíveis para a transferência da unidade diazo.

A um balão em gelo, previamente seco à chama, equipado com um condensador e um tubo de cloreto de cálcio no topo, contendo 118 mg de uma suspensão em óleo mineral de hidreto de sódio (2,7 mmol), 8,5 mL de éter etílico e 357 mg de *p*-toluenossulfonil azida (1,81 mmol), adicionou-se lentamente uma solução de 502 mg de *N*-benzil-*N*-*terc*-butil- α -etóxicarbonil acetamida (1,81 mmol) em 2,5 mL de éter etílico. Após 10 min a agitar a 0 °C deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e elevou-se a temperatura a refluxo durante 1 h. Após o desaparecimento da *p*-toluenossulfonil azida (confirmado por CCD), deixou-se a mistura reacional esfriar e adicionaram-se 5 mL de água (atenção à libertação de gás!) e 5 mL de éter etílico e deixou-se a agitar durante 5-10 min. A mistura foi então transferida para uma ampola de decantação e após separação das fases, extraiu-se a fase aquosa com 3 porções de 10 mL de éter etílico. As fases orgânicas depois de juntas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas à secura. Obteve-se 474 mg de um sólido amarelo (75% de rendimento) que consoante o grau de pureza (determinado por CCD) pode ser recristalizado em éter etílico/Hexano. $R_f = 0,67$, sílica, acetato de etilo/Hexano 1:4; ¹H RMN δ 7,35-7,19 (5H, m, Ph), 4,61 (2 H, s, NCH₂Ph), 4,23 (2 H, q, 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 1,38 (9 H, s, NC(CH₃)₃), 1,28 (3H, t, 7,1 Hz, OCH₂CH₃), ¹³C RMN δ 163,3 (CO), 162,5 (CO), 139,6 (Ph), 129,7 (Ph), 128,6 (Ph), 127,3 (Ph), 126,8 (Ph), 126,4 (Ph), 61,2 (OCH₂CH₃), 58,9 (NC(CH₃)₃) 51,6 (NCH₂Ph), 28,8 (NC(CH₃)₃), 14,4 (OCH₂CH₃). IV (film): ν_{\max} = 3064, 30588 (C-H aromático), 2962, 2925, 2854 (C-H alifático), 2125 (N=N), 1712 (C=O), 1631 (C=O), 1454, 1385, 1288, 1198, 1169, 1093, 1027, 964 cm⁻¹.

Sessões 3 e 4

Passo 4 – Ciclização de *N*-benzil-*N*-*terc*-butil- α -diazo- α -etóxicarbonil acetamida em água e reutilização do sistema catalítico

A um balão de 25 mL contendo 150 mg do composto diazo (0,49 mmol) adicionou-se uma solução de 2,2 mg de ródio (II) tetra-acetato (4,9 mmol) em 5 mL de água destilada. Depois de adaptado um condensador ao balão (sem fluxo de água), a mistura foi aquecida a 80 °C durante 24 h. O produto foi extraído, através de uma pipeta de Pasteur, com 3 porções de 5 mL de éter etílico e o solvente evaporado a pressão reduzida. (Atenção: A fase aquosa foi recolhida a fim de reutilizar o sistema catalítico!) O resíduo obtido foi dividido em 2

porções, uma foi utilizada para preparar a amostra para RMN (quantidade mínima apenas para determinar a diastereosseletividade da reacção) e a outra porção foi eluída por uma micro-coluna com alumina neutra (cerca de 5 g de alumina) com 20 mL de éter etílico/hexano (1:4), obtendo-se a *trans*- γ -lactama após evaporação do solvente. A soma das massas das duas porções foi de 104 mg de γ -lactama correspondente a 78% de rendimento.

Através do espectro da mistura reaccional determinou-se que a diastereosseletividade da reacção é de 1:0,3 *cis/trans* (utilizando a integração dos sinais a 4,90 e 4,82 ppm correspondentes aos diastereoisómeros *cis* e *trans*, respectivamente). ^1H RMN δ 7,36-7,24 (10H, m, Ph), 4,90 (1 H, d, 6,3 Hz, COCHCO diastereoisómero *cis*), 4,82 (1 H, d, 1,9 Hz, NCHPh diastereoisómero *trans*), 4,22-4,18 (3 H, m, sinais sobrepostos de NCHPh do diastereoisómero *cis*, e OCH₂CH₃ do diastereoisómero *trans*), 3,75-3,69 (2H, q, 7,1 Hz, OCH₂CH₃ diastereoisómero *cis*), 3,66 (1 H, d, 2,0 Hz, OCCHCO diastereoisómero *trans*), 1,28-1,24 (21 H, m, sinais sobrepostos de NC(CH₃)₃ dos diastereoisómeros *cis* e *trans* e OCH₂CH₃ do diastereoisómero *trans*), 0,82-0,78 (3 H, t, 7,1 Hz, OCH₂CH₃ diastereoisómero *cis*). Após evaporação da água, a diastereosseletividade determinada foi de 1:1,3 *cis/trans*. Esta diferença de selectividades pode dever-se à epimerização do isómero *cis* para o isómero *trans* (mais estável) durante o processo de evaporação da água. O espectro de RMN do diastereoisómero *cis* encontra-se descrito⁵⁵.

Apesar de o sistema catalítico poder ser armazenado (no frigorífico ou à temperatura ambiente), após a extracção adicionaram-se mais 150 mg de substrato à fase aquosa e a mistura foi aquecida a 80 °C durante 24 h. O procedimento anterior foi repetido (extracção e purificação de uma porção do produto obtido), e observou-se uma diastereosseletividade da transformação de 1:0,43 *cis/trans*. No final do processo obtiveram-se 94 mg de γ -lactama correspondendo a um rendimento de 70%.

Caracterização da *trans*- γ -lactama: $R_f = 0,58$, alumina neutra, acetato de etilo/hexano 1:4. ^1H RMN δ 7,38-7,35 (5 H, m, Ph), 4,82 (1 H, d, 2,0 Hz, NCHPh), 4,22-4,18 (2 H, m, OCH₂CH₃), 3,66 (1 H, d, 2,1 Hz, OCCHCO), 1,25-1,24 (12 H, m, sinais sobrepostos de NC(CH₃)₃ e OCH₂CH₃), ^{13}C RMN δ 167,0 (CO), 162,1 (CO), 139,1 (Ph), 128,9 (Ph), 128,7 (Ph), 126,6 (Ph), 62,5 (OCCH(CHPh)CO), 61,6 (OCH₂CH₃), 56,4 (NCH(CH)Ph), 55,1 (NC(CH₃)₃), 28,0 (NC(CH₃)₃), 14,1 (OCH₂CH₃). IV (filme): $\nu_{\text{max}} = 3062$, (C-H aromático), 2979, 2929, (C-H alifático), 1759 (C=O), 1729 (C=O), 1369, 1325, 1263, 1228, 1188, 1024 cm⁻¹.

CONCLUSÕES

O procedimento experimental aqui apresentado para a síntese da β -lactama em cinco sessões laboratoriais, tendo como alvo alunos com formação básica em química orgânica permite desenvolver e demonstrar os seguintes conceitos de química orgânica mais avançados: catálise organometálica exemplificada na importante transformação sintética de formação de novas ligações C-C por inserção C-H não activadas; reactividade de espécies carbenóides por comparação entre competição na inserção C-H intramolecular e o ataque à água; comparação entre transformações em solventes tradicionais e em água e reutilização do catalisador como forma de introdução do tópico de química orgânica mais sustentável; elucidação estrutural recorrendo a espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional.

MATERIAL SUPLEMENTAR

A colecção de espectros de RMN mencionada ao longo do trabalho (para os compostos **5**, **6**, **8** e para as misturas de diastereoisómeros *cis* e *trans*) encontra-se disponível gratuitamen-

te em <http://quimicanova.s bq.org.br>, em forma de arquivo pdf.

AGRADECIMENTOS

Fundação para a Ciência e Tecnologia e FEDER pelo financiamento concedido; REQUIMTE – Departamento de Química da FCT-UNL pelas facilidades de utilização do RMN e aos alunos da licenciatura em Química do Departamento de Engenharia Química e Biológica pela reprodução destas experiências.

REFERÊNCIAS

1. Em *Green Separation Processes: Fundamentals and Applications*; 1st ed.; Afonso, C. A. M.; Crespo, J. P. S. G., eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
2. Anastas, P. T.; *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press: Oxford, 1998.
3. Em *Handbook of Green Chemistry and Technology*; 1st ed.; Clark, J. H.; Macquarrie, D., eds.; Blackwell, 2002.
4. Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Freitas dos Santos, L. M.; Geen, G. R.; Hannah, R. E.; Hayler, J. D.; Kitteringham, J.; McGuire, M. A.; Richardson, J. E.; Smith, P.; Webb, R. L.; Yu, M.; *Green Chem.* **2001**, *3*, 7.
5. Goodwin, T. E.; *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1187.
6. Haack, J. A.; Hutchison, J. E.; Kirchoff, M. M.; Levy, I. J.; *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 974.
7. Jenck, J. F.; Agterberg, F.; Droscher, M. J.; *Green Chem.* **2004**, *6*, 544.
8. Poliakov, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T.; *Science* **2002**, *297*, 807.
9. Song, Y. M.; Wang, Y. C.; Geng, Z. Y.; *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 691.
10. Em *Catalytic Asymmetric Synthesis*; 2nd ed.; Ojima, I., ed.; Wiley-VCH: New York, 2000.
11. Peter, I.; Dalko, L. M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
12. Breuer, M.; Ditrach, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Kessler, M.; Sturmer, R.; Zelinski, T.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 788.
13. Em *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Applications*; Bhaduri, S.; Mukesh, D., eds.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2000.
14. Cole-Hamilton, D. J.; *Science* **2003**, *299*, 1702.
15. Gladysz, J. A.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3215.
16. Leadbeater, N. E.; Marco, M.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3217.
17. Kirmse, W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193.
18. Lowe, G.; Parker, J.; *J. Chem. Soc. D, Chem. Commun.* **1971**, 577.
19. Rando, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6706.
20. Whitman, P. J.; Trost, B. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7534.
21. Doyle, M. P.; *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919.
22. Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
23. Doyle, M. P.; Forbes, D. C.; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.
24. Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3773.
25. Ferreira, V. F.; Pereira, L. O. R.; de Souza, M.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 540.
26. Chen, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D.; *Green Chem.* **2005**, *7*, 64.
27. Andrade, C. K. Z.; Alves, L. M.; *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 195.
28. Raveendran, P.; Ikushima, Y.; Wallen, S. L.; *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 478.
29. Li, C. J.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095.
30. Zhang, W.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475.
31. Tzschucke, C. C.; Markert, C.; Bannwarth, W.; Roller, S.; Hebel, A.; Haag, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3964.
32. Metzger, J. O.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2975.
33. Tanaka, K.; Toda, F.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.
34. Cozzi, F.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367.
35. Em *Organic Reactions in Aqueous Media*; Li, C.-J.; Chang, T. H., eds.; Wiley: New York, 1997.
36. Em *Organic Synthesis in Water*; Grieco, P. A., ed.; Blackie Academic and Professional: London, 1998.
37. Lubineau, A.; Auge, J.; *Modern Solvents In Organic Synthesis*, 1999, vol. 206.
38. Lubineau, A.; Auge, J.; Queneau, Y.; *Synthesis* **1994**, 741.
39. Breslow, R.; *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159.
40. Breslow, R.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 471.
41. Biscoe, M. R.; Breslow, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12718.
42. Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275.
43. Candeias, N. R.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M.; *Chem. Commun.* **2005**, 391.
44. Candeias, N. R.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M.; *J. Org. Chem.* **2006**,

- 5489.
45. Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.
46. Wurz, R. P.; Charette, A. B.; *Org. Lett.* **2002**, 4, 4531.
47. Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T.; *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis With Diazo Compounds*, Wiley-Interscience: New York, 1998.
48. Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 47.
49. Davies, H. M. L.; Nikolai, J.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4176.
50. Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7181.
51. Yoshikai, N.; Nakamura, E.; *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1159.
52. Yoon, C. H.; Zawortko, M. J.; Moulton, B.; Jung, K. W.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 3539.
53. Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3798.
54. Miller, D. J.; Moody, C. J.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 10811.
55. Choi, M. K. W.; Yu, W. Y.; Che, C. M.; *Org. Lett.* **2005**, 7, 1081.