

Organocatálise Assimétrica: A Solução Sustentável para a Síntese Enantiosseletiva

>
Maria Manuel B.
Marques

Asymmetric Organocatalysis: A Sustainable Solution for Enantioselective Synthetic Chemistry. *Small organic molecules, named organocatalysts, emerged and changed the way we make molecules in a wide range of science fields, from natural product synthesis to drug discovery. These molecules, constituted essentially of carbon, hydrogen, nitrogen, sulfur and phosphorous atoms, can mimic nature, in particular the enzymatic catalysis performed by many natural enzymes.*

Pequenas moléculas puramente orgânicas, denominadas organocatalisadores, vieram revolucionar a forma de sintetizar moléculas em diversos domínios, desde a síntese de produtos naturais à descoberta de fármacos. Estas pequenas moléculas são constituídas essencialmente por átomos de carbono, hidrogénio, oxigénio, nitrogénio, enxofre e fósforo e possuem a capacidade de imitar a natureza, em particular a catálise enzimática efetuada por um elevado número de enzimas naturais.

Os catalisadores são substâncias que aceleram as reações químicas, sem incorporarem a estrutura do produto final. Na natureza, as enzimas catalisam inúmeras reações químicas, construindo moléculas essenciais à vida. A economia de átomos é uma medida da eficiência de uma reação, e processos catalíticos eficientes conduzem à produção de compostos com uma elevada economia de átomos, tornando-se este aspeto ainda mais relevante quando o composto é quiral. No passado, a produção de compostos quirais passava pela preparação de misturas racémicas, que eram posteriormente submetidas a métodos de resolução trabalhosos e dispendiosos, ou a métodos bioquímicos. Este problema tornou-se preocupante para a indústria farmacêutica [1].

Os catalisadores tornaram-se, assim, ferramentas fundamentais para os químicos na construção de compostos enantiomericamente puros. No entanto, até ao ano 2000 a maior parte dos catalisadores aplicados na síntese enantiosseletiva consistiam essencialmente em enzimas (biocatálise) ou catalisadores metálicos [2].

Os organocatalisadores são pequenas moléculas (moléculas de baixo peso molecular) puramente orgânicas, e constituídas essencialmente por átomos de carbono, hidrogénio, oxigénio e nitrogénio, tal como a L-prolina (um aminoácido natural), enxofre e fósforo. O uso de organocatalisadores constitui uma forma de imitar a natureza, ou seja, a catálise enzimática usada para controlar e regular reações biologicamente importantes em todos os seres vivos.

Em 1853, Pasteur descobriu o potencial dos alcaloides de chinchona na resolução de racematos por cristalização de sais diastereoisoméricos [3,4]. No entanto, a origem da organocatálise remonta ao início da primeira metade do século XX, quando pequenas moléculas orgânicas eram usadas para entender e mimetizar a atividade catalítica das enzimas. Há cerca de 100 anos, em 1912, Bredig e Fiske usaram pela primeira vez alcaloides para catalisar a reação de adição de ácido cianídrico a aldeídos, tendo observado a formação de ciano-hidrinas não racémicas [5]. Em 1928, o químico alemão Wolfgang

Langenbeck publicou “Analogias na ação catalítica de enzimas e substâncias orgânicas definidas” [6-8]. O autor introduziu o termo “Organocatalisador” – *Organische Katalysatoren*.

Apesar de ter atraído a atenção dos cientistas no início do século passado, a organocatálise foi muito pouco explorada, sendo que as reações catalisadas por metais dominavam o campo da catálise assimétrica. Antes do virar do século, o número de aplicações de organocatalisadores era assim muito reduzido. Nos anos 70 do século passado foi descoberta uma reação catalisada por L-prolina, a reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, que consistiu na síntese de uma dicetona bicíclica (cetona Wieland-Miescher). Esta reação chamou a atenção para a organocatálise devido à importância na síntese de esteroides [9,10].

Em 1977, o uso de alcaloides de chinchona (quina), como catalisador de base de Lewis, foi reportado por Wynberg, e mais tarde por Bolm, como catalisador quiral nucleofílico. Os estudos demonstraram que estes alcaloides funcionavam como catalisadores altamente versáteis para uma ampla variedade de transformações enantiosseletivas [11-13].

Na segunda metade do século XX houve um enorme progresso no desenvolvimento da catálise mediada por metais de transição, que culminou na atribuição do prêmio Nobel a Sharpless, Noyori e Knowles em 2001. Durante este período foi dedicada pouca atenção ao desenvolvimento dos organocatalisadores e às suas aplicações em transformações assimétricas. Foi durante os anos 90 e virar do século passado que o trabalho pioneiro e inovador de Barbas, List, MacMillan, Jacobsen, Jørgensen e outros cientistas no campo da organocatálise começou a chamar a atenção e iniciou-se a chamada *organocatalysis gold rush* [14]. Nas últimas duas décadas verificou-se um crescimento exponencial da área da organocatálise (Figura 1).

Em 1998, Jacobsen e Sigman demonstraram que um derivado quiral de tioureia contendo um aminoácido catalisa com elevada enantiosseletividade a reação de Strecker de N-alil aldiminas [15]. Estas descobertas estimularam a aplicação desta classe de organocatalisadores, tendo sido desenvolvidos inúmeros estudos e aplicações em reações enantiosseletivas [16].

Apesar do primeiro exemplo de uma reação catalisada por um aminoácido ter sido descrita em 1931, consistindo numa reação aldólica [17,18], foi List que explorou o potencial da L-prolina em reações aldólicas assimétricas. Em 2000, List e colaboradores realizaram estudos pioneiros em reações aldólicas intermoleculares (Figura 2).

List demonstrou que uma pequena molécula, um aminoácido natural, catalisa a adição da acetona a inúmeros aldeídos, com excelentes rendimentos e elevada pureza enantiomérica [19,20]. Esta des-

Figura 1 - Evolução das publicações em organocatálise assimétrica no período 2000-2020. Adaptado de CAS Content Collection.

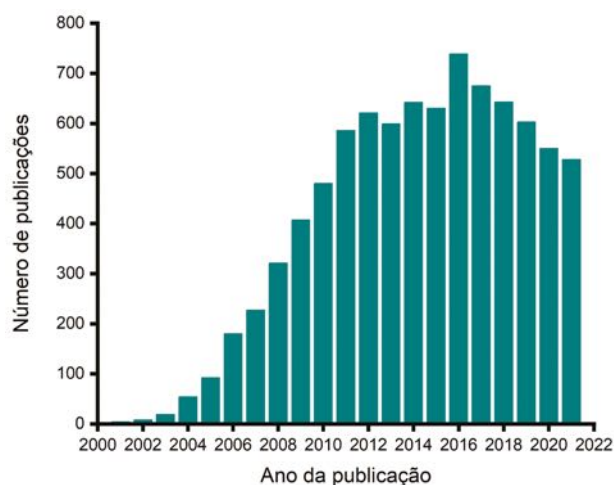
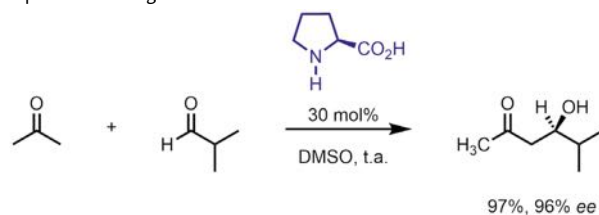


Figura 2 - Reação aldólica intermolecular assimétrica usando L-prolina como organocatalisador.



coberta e os seus resultados tiveram um enorme impacto na comunidade científica, e estimularam a investigação de reações catalisadas por L-prolina e derivados. A catálise de reações como aldólica, Michael, Mannich, e outras semelhantes, usando L-prolina foi investigada intensamente.

Os organocatalisadores podem ser considerados “versões miniatura” das enzimas, uma vez que os mecanismos de catálise enzimática se aplicam ao papel do organocatalisador. Por exemplo, uma aldolase catalisa uma condensação aldólica (Figura 3A), em que o resíduo básico, uma lisina, catalisa a reação aldólica. O mecanismo envolve formação de um intermediário ião imínio que se encontra em equilíbrio tautomérico com a forma enamina. A enamina é uma forma nucleofílica proporcionando o ataque nucleofílico ao aldeído, sendo que o ambiente quiral fornecido pelo sítio catalítico da enzima favorece a formação de um dos estereoisómeros com elevada seletividade. De igual forma, a reação aldólica catalisada pela L-prolina segue um mecanismo semelhante, via enamina (Figura 3B). A L-prolina funciona como uma “micro-aldolase”, fornecendo o grupo amina nucleofílico e um co-catalisador ácido/base na forma de carboxilato, que facilita vários passos no mecanismo.

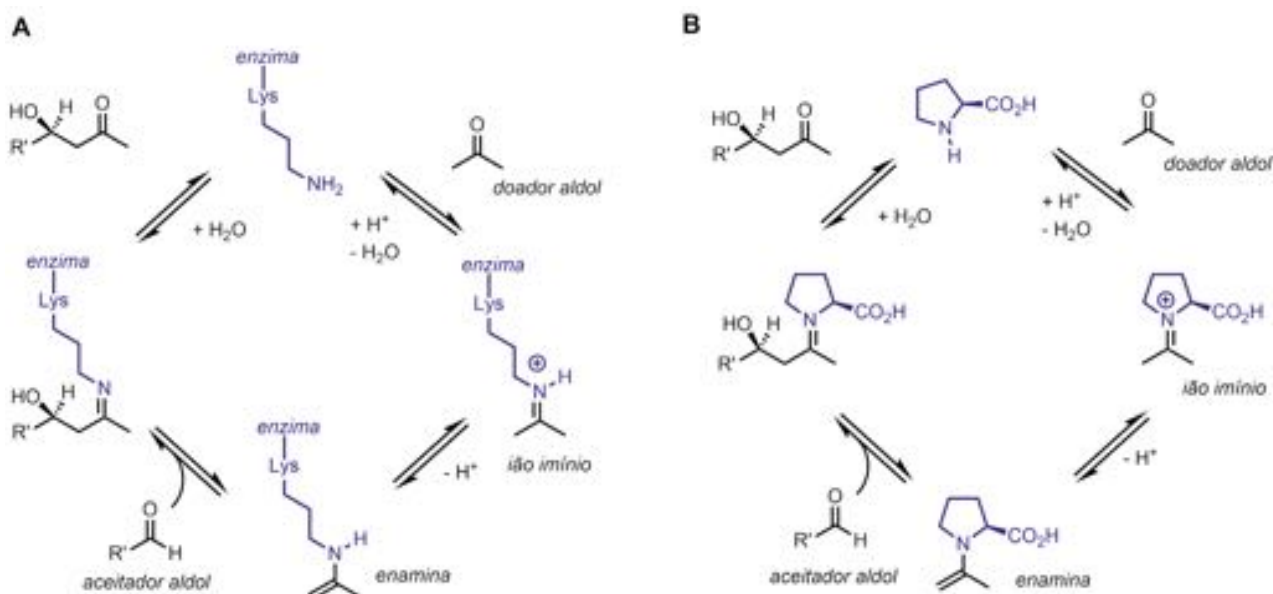


Figura 3 - Mecanismo catalítico da aldolase (A) e reação aldólica catalisada pela L-prolina (B).

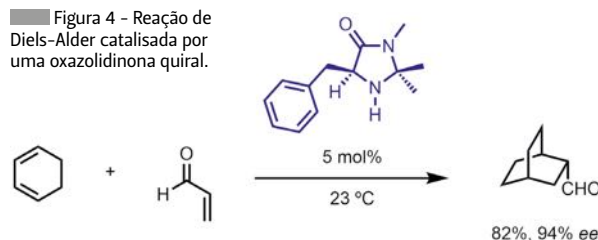
No mesmo ano, MacMillan demonstrou que um derivado de fenilalanina, uma oxazolidinona, catalisa com enantiosseletividades na ordem de 94%, a reação de Diels-Alder de aldeídos α,β -insaturados (Figura 4).

Benjamin List e David MacMillan descobriram de forma independente que pequenas moléculas, tais como aminoácidos e derivados, têm a capacidade de controlar a estereoquímica de uma reação, atuando de forma catalítica, ou seja como organocatalisadores. Um conceito de catálise muito simples, mas que permitiu que moléculas difíceis de sintetizar, e cuja estereosseletividade é crucial para a sua atividade biológica, pudessem ser facilmente preparadas.

Desde 2000 que a organocatálise se desenvolveu de forma surpreendente e impulsionou inúmeras reações químicas, conforme se pode verificar pelos inúmeros artigos publicados no tópico “organocatálise” durante as últimas duas décadas (ver Figura 1).

A descoberta de List e MacMillan estimulou a descoberta de novos modos de ativação que con-

Figura 4 - Reação de Diels-Alder catalisada por uma oxazolidinona quiral.



quistaram as transformações estereosseletivas. Muito recentemente, a organocatálise tem vindo a integrar-se na fotocatálise e na eletrocatalise, bem como na inteligência artificial [21].

Um marco na organocatálise é a descoberta realizada por MacMillan em 2008 [22], que demonstrou que a combinação e integração de organocatálise e a catálise fotorredox permitem uma reação assimétrica eficiente de alquilação de aldeídos, abrindo a porta para a funcionalização de moléculas complexas (Figura 5).

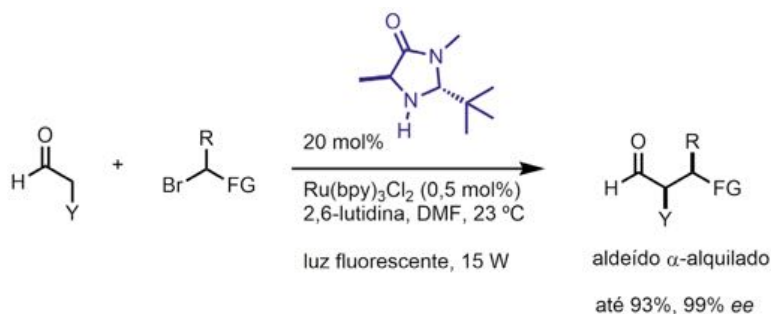
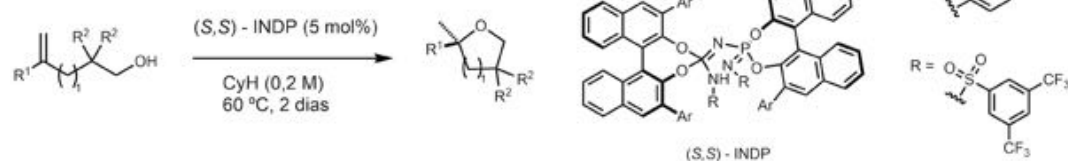


Figura 5 - Reação de fotocatalise usando uma oxazolidinona quiral.

Figura 6 – Reação de hidroalcoilação usando um catalisador quiral de iminodifosforimidato.



Em 2018, List e os seus colaboradores desenvolveram um catalisador quiral de iminodifosforimidato (INDP), que catalisa a hidroalcoilação de álcoois (Figura 6) [23].

A organocatálise veio revolucionar a forma de sintetizar moléculas, em diversos domínios, desde

a síntese de produtos naturais, à descoberta de fármacos. Em 2019, no aniversário do centenário da IUPAC, a organocatálise enantiosseletiva foi eleita como uma das dez tecnologias emergentes em Química, com potencial para tornar o nosso planeta mais sustentável [24].

Referências

- [1] A. Berkessel, H. Gröger, "Asymmetric organocatalysis: From biomimetic concepts to applications in asymmetric synthesis", Wiley-VCH, **2005**. ISBN: 978-3-527-30517-9. DOI: 10.1002/3527604677.
- [2] H. U. Blaser, E. Schmidt, "Asymmetric catalysis on industrial scale", Wiley-VCH, **2004**. ISBN: 978-3-527-32489-7.
- [3] L. Pasteur, *Acad. Sci.* **1853**, 37, 162.
- [4] L. Pasteur, *Liebigs Ann. Chem.* **1853**, 88, 209.
- [5] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7.
- [6] W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, 41, 740-745.
- [7] W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1932**, 45, 97-99.
- [8] W. Langenbeck, "Die organischen katalysatoren und ihre beziehungen zu den fermenten", 2nd ed. Springer, **1949**.
- [9] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, **1971**.
- [10] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621. DOI: 10.1021%2Fjo00925a003.
- [11] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175. DOI: 10.1002/anie.200400650.
- [12] C. Bolm, I. Schiffrers, C. L. Dinter, A. Gerlach, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6984-6991. DOI: 10.1021/jo000638t.
- [13] C. E. Song, *An overview of cinchona alkaloids in chemistry*, in Choong Eui Song (Ed.) *Cinchona alkaloids in synthesis and catalysis*, ligands, immobilization and organocatalysis, Wiley-VCH, **2009**.
- [14] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175. DOI: 10.1002/anie.200400650.
- [15] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902. DOI: 10.1021/ja980139y.
- [16] Y. -L. Sun, Y. Wei, M. Shi, *ChemCatChem* **2017**, 9, 718-727. DOI: 10.1002/cctc.201601144.
- [17] F. G. Fischer, A. Marschall, *Ber.* **1931**, 64, 2825-2827.
- [18] W. Langenbeck, G. Borth, *Ber.* **1942**, 75B, 951-953.
- [19] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396. DOI: 10.1021/ja994280y.
- [20] B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590. DOI: 10.1016/S0040-4020(02)00516-1.
- [21] S. -H. Xiang, B. Tan, *Nat. Commun.* **2020**, 11, 3786. DOI: 10.1038/s41467-020-17580-z.
- [22] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, 322, 77-80. DOI: 10.1126/science.1161976.
- [23] N. Tsuji, J. L. Kennemur, T. Buyck, S. Lee, S. Prévost, P. S. J. Kaib, D. Bykov, C. Farès, B. List, *Science* **2018**, 359, 1501-1505. DOI: 10.1126/science.aag0445.
- [24] F. Gomollón-Bel, *Chem. Int.* **2019**, 41, 12-17. DOI: 10.1515/ci-2019-0203.

>

Maria Manuel B. Marques

NOVA School of Science & Technology,
Universidade NOVA de Lisboa

Estudou Química Aplicada na Universidade NOVA de Lisboa, onde também obteve o doutoramento em Química Orgânica, em 2001, sob a supervisão do Prof. S. Prabhakar. De 2001 a 2003 realizou um pós-doutoramento no grupo do Prof. J. Mulzer no Instituto de Química Orgânica da Universidade de Viena. Em 2003,

regressou à FCT-NOVA (REQUIMTE) como investigadora. Desde 2004 que está envolvida no ensino de Química Orgânica no Departamento de Química, e em 2016 obteve a sua Agregação em Química, especialidade em Química Orgânica. Desde 2018 é Professora Auxiliar no Departamento de Química da FCT-NOVA. msbm@fct.unl.pt
ORCID.org/0000-0002-6712-752X