

AVANÇOS RECENTES NA HIDROAMINAÇÃO DE COMPOSTOS INSATURADOS

Luiz F. T. Novaes e Julio C. Pastre*

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13084-971 Campinas – SP, Brasil

Recebido em 23/12/2016; aceito em 27/03/2017; publicado na web em 16/05/2017

RECENT ADVANCES ON HYDROAMINATION OF UNSATURATED COMPOUNDS. This review presents thermodynamics and kinetics aspects of the hydroamination reaction, recent advancements on this field for non-activated alkenes, alkynes and allenes, employing transition metal catalysis or organocatalysis, including activation by hydrogen bonding or Brønsted acids. Selected syntheses that contain a strategic hydroamination step will be discussed, and advancements on the asymmetric version will also be highlighted. The full coverage of scientific activity about hydroamination is beyond this review, therefore the examples presented are from the last ten years, except when there are historical reasons for the discussion of previous works.

Keywords: hydroamination; catalysis; total synthesis; alkaloid.

INTRODUÇÃO

Os compostos orgânicos nitrogenados são onipresentes em nossa sociedade. Aparecem na forma de biomoléculas, como proteínas, ácidos nucleicos e alcaloides, além de uma diversidade de materiais de uso diário, como polímeros, pigmentos, flavorizantes e fármacos (Figura 1).

Para a síntese dessa classe de compostos, diversas metodologias para formação de ligação C-N foram desenvolvidas, dentre essas destacam-se *N*-alquilação,^{1,2} aminação redutiva com compostos carbonílicos,^{3,4} *N*-acilação^{5,6} e acoplamento cruzado C-N.^{7,8} Entre os métodos modernos para construção de compostos nitrogenados complexos, a hidroaminação de compostos insaturados vem ganhando destaque e desperta interesse da comunidade científica.^{9,10} Essa abordagem impacta na economia de átomos do processo, o que é benéfico do ponto de vista da química verde.¹¹

O presente texto engloba uma breve discussão sobre aspectos termodinâmicos e cinéticos da reação de hidroaminação, avanços recentes na área para reação com alcenos não ativados, alcinos e alenos, sob catálise de metais de transição ou com uso de organocatalisadores,

envolvendo ativação por ligação de hidrogênio ou por ácidos de Brønsted. Sínteses selecionadas que empregam de forma estratégica o uso de reações de hidroaminação serão abordadas, e avanços no desenvolvimento de abordagens assimétricas também serão contemplados. A cobertura completa da atividade científica sobre hidroaminação está além do escopo deste texto, assim, foi dada preferência para exemplos dos últimos dez anos, exceto quando houver razões históricas para discussão de trabalhos anteriores.

ASPECTOS TERMODINÂMICOS E CINÉTICOS

A reação de hidroaminação de compostos insaturados envolve a quebra de uma ligação σ N-H e uma ligação π C-C, com a formação das ligações σ N-C e σ C-H. A termodinâmica da hidroaminação do estireno (**5**) com *N*-metilanilina (**6**) sob catálise de paládio foi estudada por Hartwig e colaboradores¹² (Esquema 1).

As constantes de equilíbrio encontradas para essa reação foram $K = 1,5 \pm 0,1 \text{ L mol}^{-1}$ a 80 °C e $K = 0,52 \pm 0,05 \text{ L mol}^{-1}$ a 110 °C. Após avaliação em temperaturas intermediárias e com uso da equação

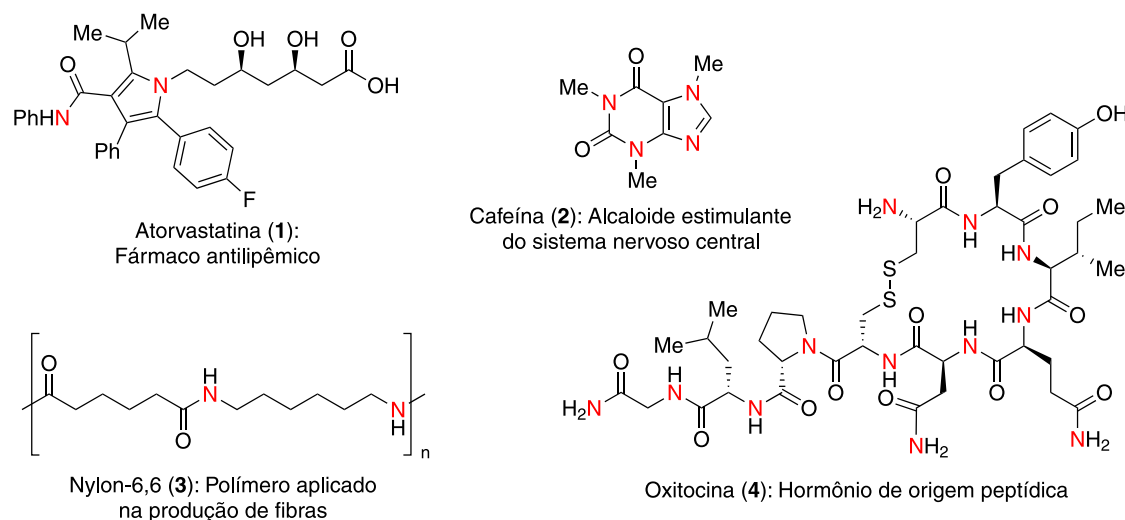
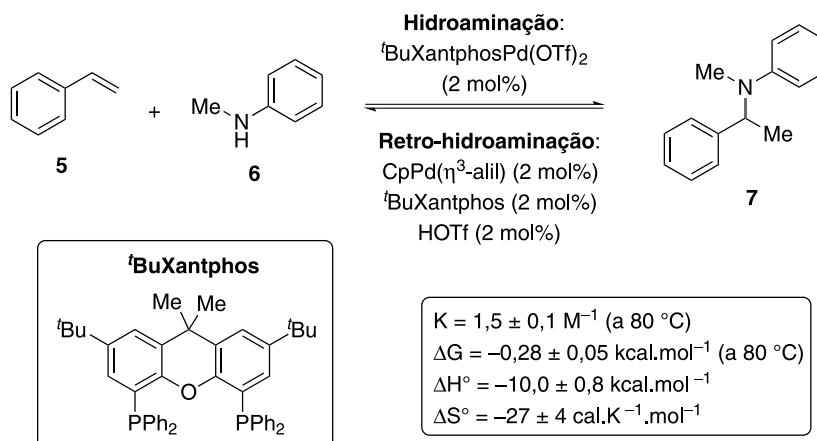


Figura 1. Exemplos de compostos nitrogenados

*e-mail: juliopastre@iqm.unicamp.br



Esquema 1. Aspectos termodinâmicos da hidroaminação de estireno (5) com amina 6

de van't Hoff (Equação 1), foram calculados ΔH° e ΔS° , mostrados no Esquema 1.

$$\ln K_{eq} = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (1)$$

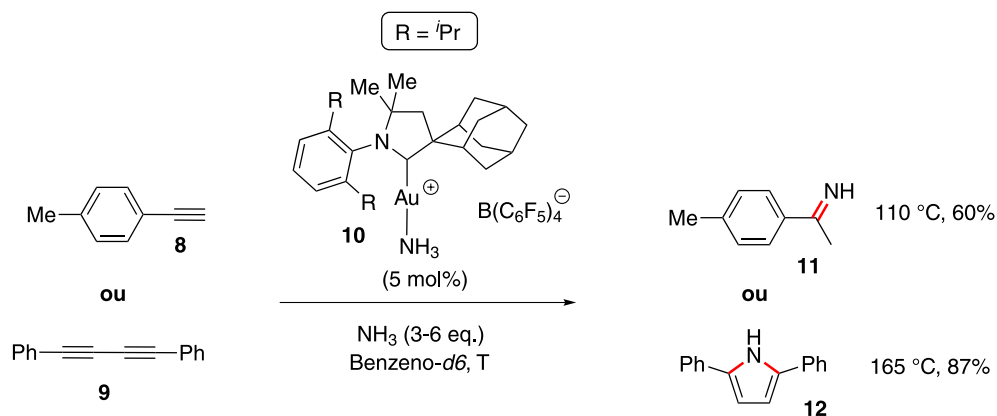
A partir desses dados e de análise similar para outras reações de hidroaminação, foi generalizado que essa transformação usualmente é favorecida entalpicamente (exotérmica), porém esse efeito é contrabalanceado pelo termo $T.\Delta S$ em intensidade similar, fazendo com que o processo seja aproximadamente ergoneuro ($\Delta G = 0$).

Apesar do fator termodinâmico, a adição de aminas em ligações múltiplas C-C é cineticamente difícil, uma vez que há repulsão entre as duas espécies eletronicamente ricas. Adicionalmente, os orbitais σ N-H e π C-C possuem diferentes simetrias e energias. O uso de altas temperaturas, para cruzar a elevada energia de ativação dessa transformação, causa um deslocamento do equilíbrio em direção aos materiais de partida, em vista da entropia negativa.

A barreira energética pode ser modulada com uso de bases fortes, para gerar amidetos de metais que podem ser adicionados em ligações múltiplas C-C de modo facilitado, ou pelo uso de ácidos fortes que podem protonar ligações múltiplas C-C, tornando mais fácil o ataque por um nucleófilo nitrogenado. Por fim, o grande desenvolvimento da hidroaminação ocorreu com a utilização de catálise por metais de transição atuando na ativação da ligação π C-C ou ativando a espécie nitrogenada.⁹

Hidroaminação com catalisadores à base de metais de transição

O uso de transformações catalíticas está contemplado nos 12



Esquema 2. Reações de hidroaminação com uso de amônia

princípios de química verde,¹³ por impactarem em uma redução na geração de resíduos, quando comparados aos métodos que utilizam reagentes estequiométricos.

Nesse contexto, a utilização de complexos de metais de transição como catalisadores é atrativa, pois usualmente baixa carga catalítica é necessária para a transformação. Para as reações de hidroaminação, esses catalisadores podem atuar tanto na ativação do sistema π dos compostos insaturados, quanto na ativação da espécie nitrogenada.

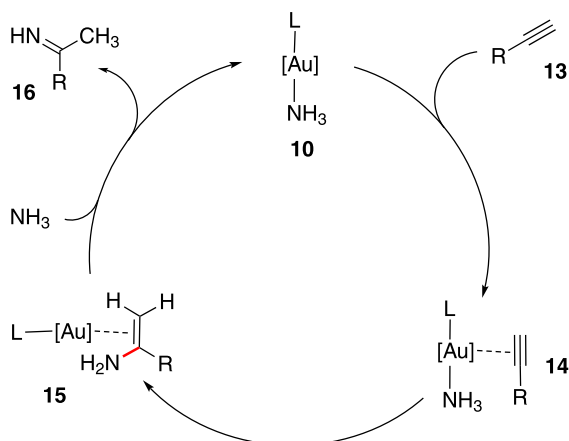
Hidroaminação com amônia

Um dos grandes desafios da reação de hidroaminação é a utilização de amônia, um reagente barato e produzido industrialmente em larga escala, mas que usualmente reage com espécies metálicas para gerar complexos ácido-base de Lewis inertes. Trabalhos de Hartwig¹⁴ e Buchwald¹⁵ sobre acoplamento de haletos de arila com amônia, via catálise de paládio, abriram caminho para estudos do seu uso em reações de hidroaminação.

Em 2008, Bertrand e colaboradores¹⁶ reportaram o uso de catalisadores de Au (I) com ligante do tipo (alquil)(amino)carbeno cíclico para ativação de amônia e alcinos em reações de hidroaminação (Esquema 2). Para o alcino **8**, ocorreu uma reação de hidroaminação, com adição Markovnikov de NH_3 , e posterior tautomerização, gerando a imina **11**. Para o diino **9**, ocorreu inicialmente a hidroaminação de uma ligação tripla, seguida de uma segunda hidroaminação com a espécie enamina intermediária, para gerar o pirrol substituído **12**.

Um mecanismo possível para essa transformação se baseia na proposta de Mizushima, Hayashi e Tanaka,¹⁷ em que o catalisador **10** se coordena com o alcino **13**, na sequência, ocorre adição de NH_3 sobre a ligação tripla ativada de **14**. Em seguida, o catalisador **10** é

regenerado, liberando a enamina, que pode ser tautomerizada na imina **16** (Esquema 3).



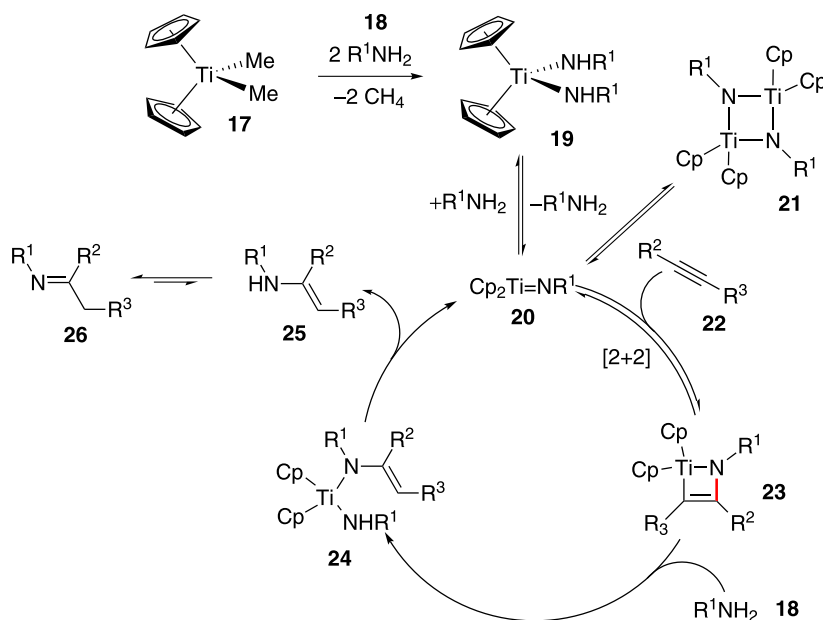
Esquema 3. Possível mecanismo para hidroaminação com NH_3 e catalisador de ouro **10**

Até então, apenas condições drásticas haviam sido utilizadas para a reação de hidroaminação com amônia. Um exemplo é a utilização de uma mistura de etileno e amônia em temperaturas superiores a $170\text{ }^\circ\text{C}$ e pressões acima de 800 bar com sódio metálico catalítico para gerar uma mistura de etilamina, dietilamina e trietilamina.¹⁸

Uso de aminas primárias: metais do grupo 4

A hidroaminação de alcinos e alenos com aminas primárias foi extensamente estudada com catalisadores e pré-catalisadores a base de titânio e zircônio (grupo 4 da tabela periódica).¹⁹⁻²¹

O mecanismo proposto para essa transformação é mostrado a partir do titanoceno **17** e alcino **22** no Esquema 4. A espécie catalítica ativa nessa reação é o complexo metal-imido **20**, que realiza uma cicloadição [2+2] com o alcino **22** gerando o azametallociclobuteno **23**. Em seguida, esse ciclo é protonado e forma-se a espécie bis-amido **24**, que sofre α -eliminação da enamina, regenerando a espécie ativa metal-imido **20**. A enamina **25** pode ser tautomerizada para a imina **26**.



Esquema 4. Mecanismo proposto para hidroaminação catalisada por $\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{NR}^1$

O pré-catalisador Cp_2TiMe_2 (**17**) foi empregado na síntese total do alcaloide (–)-xilopinina por Mujahidin e Doye.^{22,23} A partir do composto **27** foi realizada uma hidroaminação intramolecular para gerar a imina **28**, após tautomerização. Uma sequência de redução assimétrica de Noyori e ciclização de Pictet-Spengler foi utilizada para a conclusão da síntese da (–)-xilopinina (Esquema 5).

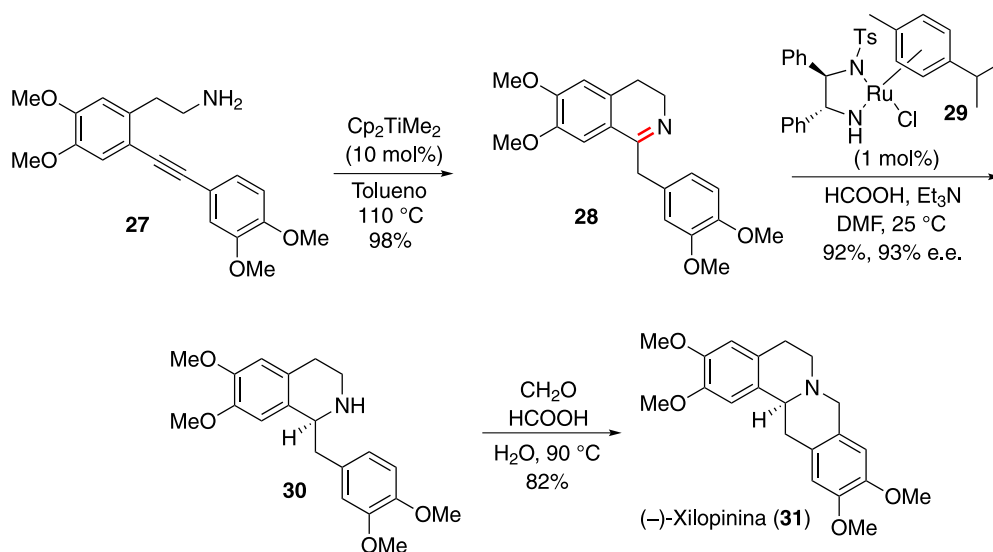
Como consequência do mecanismo apresentado, a grande aplicação de catálise com os metais do grupo 4 para reações de hidroaminação se limita ao uso de aminas primárias, necessárias para formação da espécie metal-imido. Sob condições similares, a utilização de alcenos não ativados usualmente se limita a reações intramoleculares para formação de pirrolidinas e piperidinas substituídas.²⁴

Síntese de alilaminas: Catálise de paládio e ródio

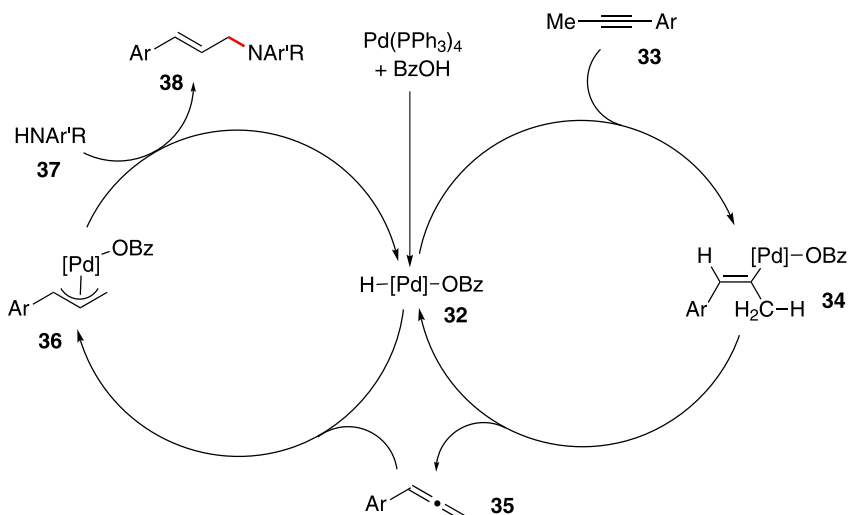
A síntese de alilaminas é particularmente interessante pela versatilidade desse bloco construtor, permitindo o uso de reações de funcionalização tanto da amina quanto da olefina. Alguns métodos desenvolvidos para a síntese desse motivo incluem substituição alílica,²⁵ rearranjos de Overman,²⁶ aminação C-H alílica²⁷ e vinilação de iminas.²⁸ A hidroaminação aparece como uma alternativa ou método complementar, que não exige pré-instalação de um grupo de saída e pode ser realizada por catálise de metais de transição.

Yamamoto e colaboradores²⁹ reportaram a hidroaminação de alcinos internos do tipo 1-aryl-1-propino com anilinas substituídas. O sistema catalítico composto de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e ácido benzoico inicialmente gera a espécie hidreto de paládio **32** por meio de uma adição oxidativa. O intermediário **32** participa de dois ciclos catalíticos, no primeiro realiza uma hidropaladação seguida de β -eliminação, para isomerizar o alcino **33** no aleno **35**. No segundo ciclo, há formação do complexo paládio π -alila **36**, que pode reagir com a amina **37**, gerando a alilamina **38** e o hidreto de paládio **32** (Esquema 6).

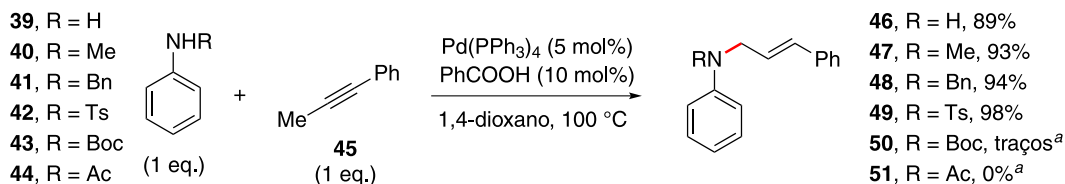
Essa reação foi avaliada com diferentes grupos substituintes no nitrogênio da anilina. A ausência de substituinte (**39**), uso de grupos alquílicos (**40** e **41**) ou tosila (**42**) forneceram rendimentos iguais ou superiores a 89% (Esquema 7). No entanto, o uso de grupos *tert*-butoxicarbonila (Boc, **43**) e acetila (**44**) não levaram à formação das respectivas alilaminas, provavelmente por tornarem o composto nitrogenado menos nucleofílico.



Esquema 5. Síntese total da (-)-xilopinina via hidroaminação intramolecular



Esquema 6. Proposta mecanística da hidroaminação de 1-aryl-1-propino



Esquema 7. Avaliação de escopo na formação de alilaminas. ^a Recuperação completa do material de partida

A hidroaminação catalisada por paládio também foi realizada empregando alenos como material de partida, com passagem por uma espécie paládio π -alila.³⁰

Para a síntese assimétrica de alilaminas, Breit e colaboradores³¹ propuseram uma hidroaminação de alenos com uma forma mascarada de amônia, a imina derivada da benzofenona, e um catalisador de Rh (I). Dentre os ligantes bis-fosfinas avaliados, Josiphos apresentou o melhor resultado entre rendimento e excesso enantiomérico, além disso, o uso do aditivo *p*-toluenossulfonato de piridínio (PPTS) mostrou-se essencial para obtenção de rendimentos elevados.

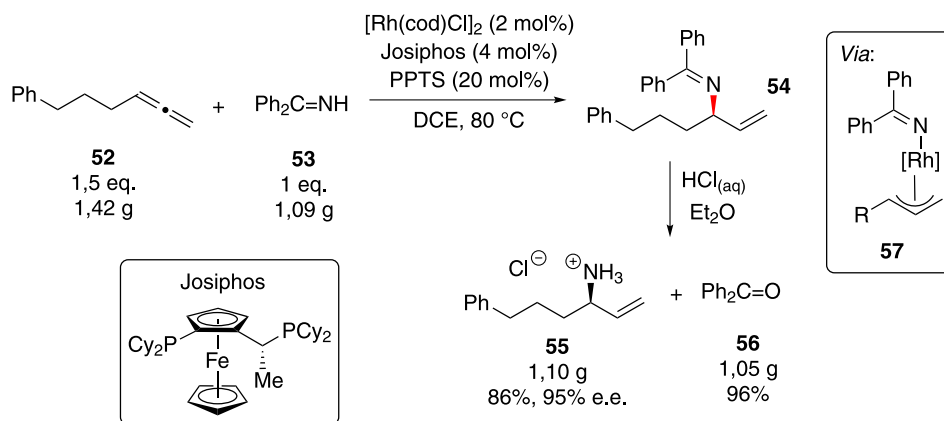
A aplicabilidade desse método foi demonstrada em uma reação em escala de grama do aleno **52** (Esquema 8). Na sequência, foi realizada a hidrólise da imina **54**, gerando o cloridrato de amina **55** com recuperação da benzofenona (**56**).

O mecanismo proposto para essa transformação passa pela adição oxidativa da imina **53** e hidrometalacão do aleno **52**, formando o complexo ródio π -alila **57**, a eliminação redutiva leva à formação regioselectiva do isômero ramificado **54** e regenera o catalisador de ródio (I).

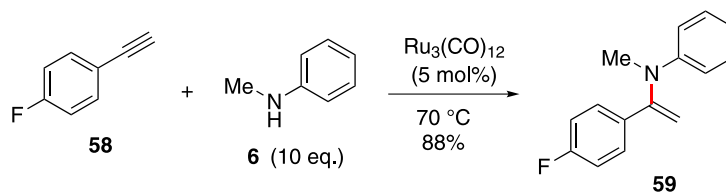
Síntese de enaminas: Catálise de rutênio com seletividade Markovnikov e anti-Markovnikov

As enaminas são blocos de construção bastante versáteis, a alquilação desses compostos foi explorada por Stork e colaboradores,³² e grande atenção foi dada à química de enaminas como um modo de ativação em organocatálise.³³

Diversos métodos para a síntese de enaminas se baseiam na condensação de um compostos carbonílicos com uma amina, empregando



Esquema 8. Síntese assimétrica do cloridrato da alilamina 55



Esquema 9. Hidroaminação Markovnikov de alcino catalisada por rutênio

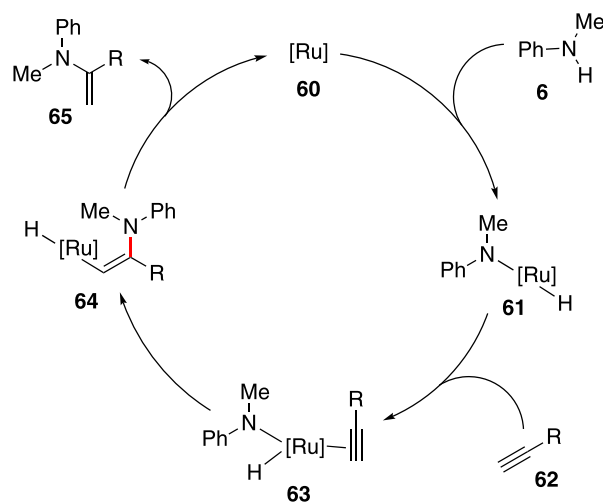
uso de ácidos ou bases. Para compostos sensíveis a essas condições, a construção dessa função também é possível *via* hidroaminação de alcinos com aminas secundárias.

Uchamaru relatou o primeiro uso de hidroaminação intermolecular de alcinos terminais com aminas secundárias catalisada por rutênio.³⁴ Um dos exemplos estudados foi a formação da enamina **59**, através da adição Markovnikov da amina **6** sobre o alcino **58** (Esquema 9).

Essa transformação envolve a adição oxidativa da ligação N-H da amina **6** sobre uma espécie de Ru (0), gerando o intermediário hidreto de amido-rutênio **61**. Na sequência, o alcino **62** se complexa ao centro metálico e ocorre ataque do nitrogênio sobre a ligação tripla ativada, gerando a espécie **64**, que após eliminação redutiva gera a enamina **65** e a espécie catalítica de Ru (0) (Esquema 10).

A catálise de rutênio também foi utilizada para realizar hidroaminação com seletividade oposta, anti-Markovnikov, utilizando alcinos terminais, aminas secundárias e o pré-catalisador **68** (Esquema 11).³⁵

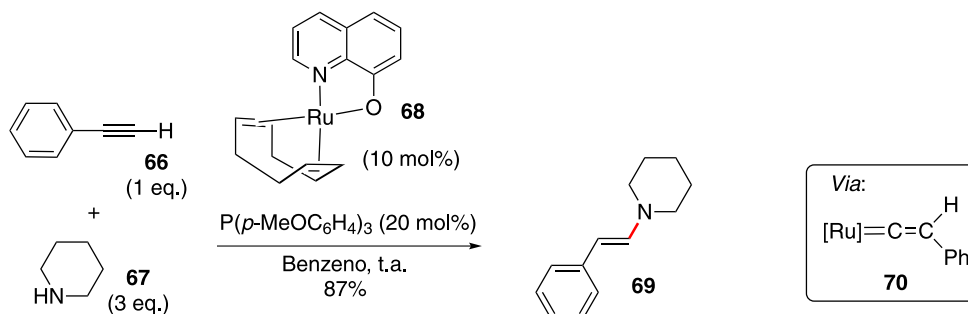
Durante o desenvolvimento dessa metodologia baseada em catálise de Ru (I), observou-se que alcinos internos não sofreram hidroaminação sob as condições mostradas no Esquema 11 e que a adição de aminas ocorre exclusivamente no carbono terminal, indicando que o mecanismo passa pela formação de uma espécie vinilideno-rutênio (**70**).³⁶ Na sequência, a piperidina (**67**) atacaria o carbono ligado diretamente no centro metálico e a protonação da ligação Ru-C levaria à enamina **69** e à espécie catalítica de rutênio.



Esquema 10. Mecanismo de hidroaminação de alcinos via catálise de Ru (0)

Síntese total da (-)-quinocarcina via hidroaminação de alcino catalisada por ouro (I): Regioseletividade controlada pelo substrato

O núcleo piperazina-tetraidroisoquinolina aparece em uma variedade de alcaloides de arquitetura complexa, como (-)-quinocarcina, tetrazomina, lemonomicina e ecteinascidinas.³⁷ Dentre esses, a



Esquema 11. Hidroaminação anti-Markovnikov de alcino catalisada por rutênio

(-)-quinocarcina atraiu interesse de químicos sintéticos por possuir atividade antitumoral.³⁸ Esse produto natural foi isolado em 1983 por Takahashi e Tomita.³⁹

Em 2012, Fujii, Ohno e colaboradores⁴⁰ reportaram uma estratégia convergente para a síntese total desse alcaloide natural empregando um acoplamento cruzado de Sonogashira e uma hidroaminação intramolecular catalisada por ouro (I).

Inicialmente foi realizada a síntese de quatro substratos modelos, que foram testados na etapa de hidroaminação. A reação a partir do alcino **72** forneceu exclusivamente a formação do anel de 5 membros **74**. Assim, a modificação de uma cadeia flexível presente em **72** por um anel de 7 membros fundido ao sistema aromático em **75** e **78** levou a uma mistura dos produtos 6-*endo* e 5-*exo*. Finalmente, a modificação por um anel fundido de 5 membros (**81**) levou exclusivamente ao produto 6-*endo* desejado (Esquema 12). A ausência de formação do produto **83** provavelmente se deve à alta tensão anelar desse sistema tricíclico.

Em face desses resultados, foi realizada a síntese do composto **84**,⁴¹ contendo um anel de 5 membros fundido ao sistema aromático, assim a etapa de hidroaminação levou à formação exclusiva do anel de 6 membros, que foi reduzido na sequência para o composto **86** em 90% de rendimento para 2 etapas. Em seguida, interconversão de grupos funcionais e uso de protocolo relatado previamente por Allan e Stoltz⁴² para transformação de **89** em **90** levou à formação do alcaloide (-)-quinocarcina (Esquema 13).

Hidroaminação fotoredox para construção de *N*-heterociclos saturados: catálise de irídio

Um dos grandes objetivos no campo da catálise é desenvolver

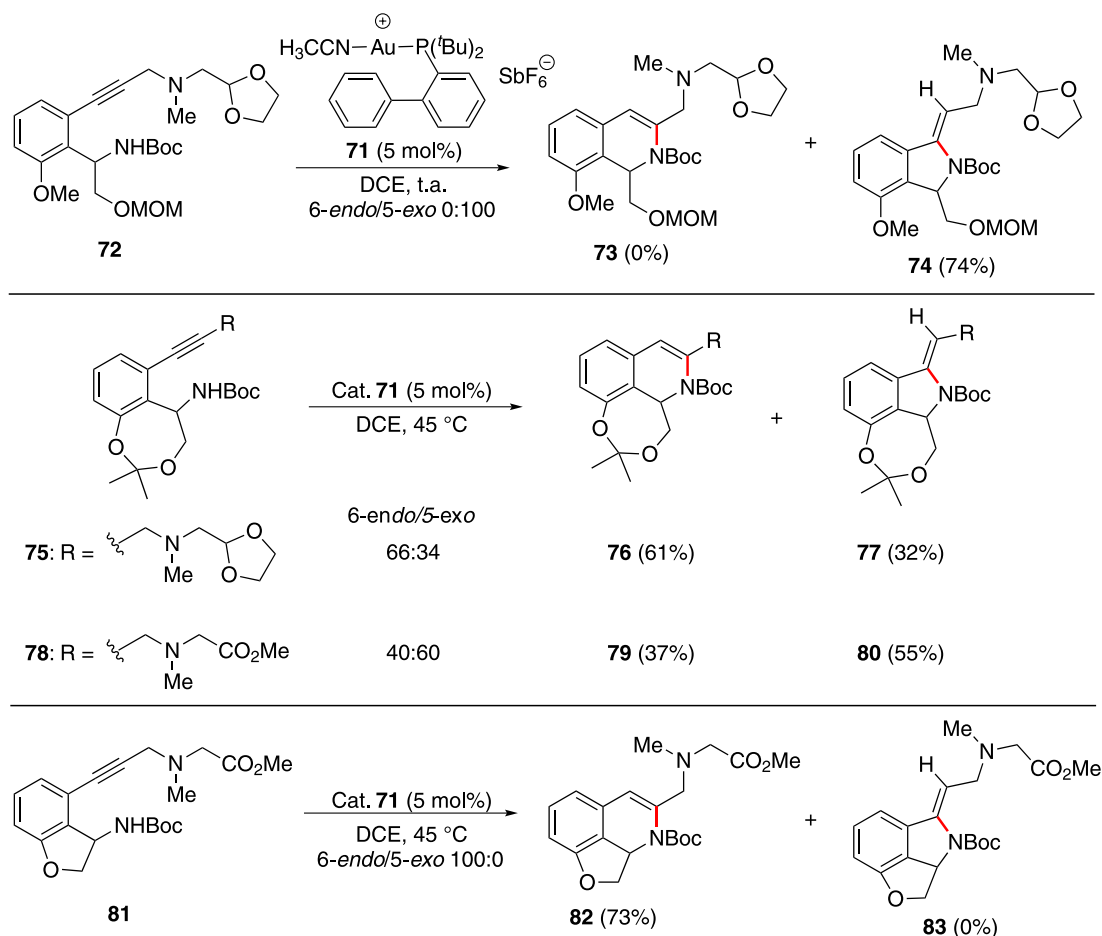
novos modos de ativação de pequenas moléculas, e uma abordagem que vem ganhando espaço é o uso de catálise fotoredox com luz visível. Essa estratégia se baseia no uso de complexos metálicos ou pigmentos orgânicos, que participam de um processo de transferência única de elétrons, após fotoexcitação com luz visível.⁴³

Complexos de polipiridinas de rutênio ou irídio são usualmente empregados como catalisadores nessas transformações. Apesar desses compostos serem oxidantes e redutores pouco eficazes pela transferência única de elétron nos estados fundamentais, tornam-se bastante efetivos quando no estado excitado.

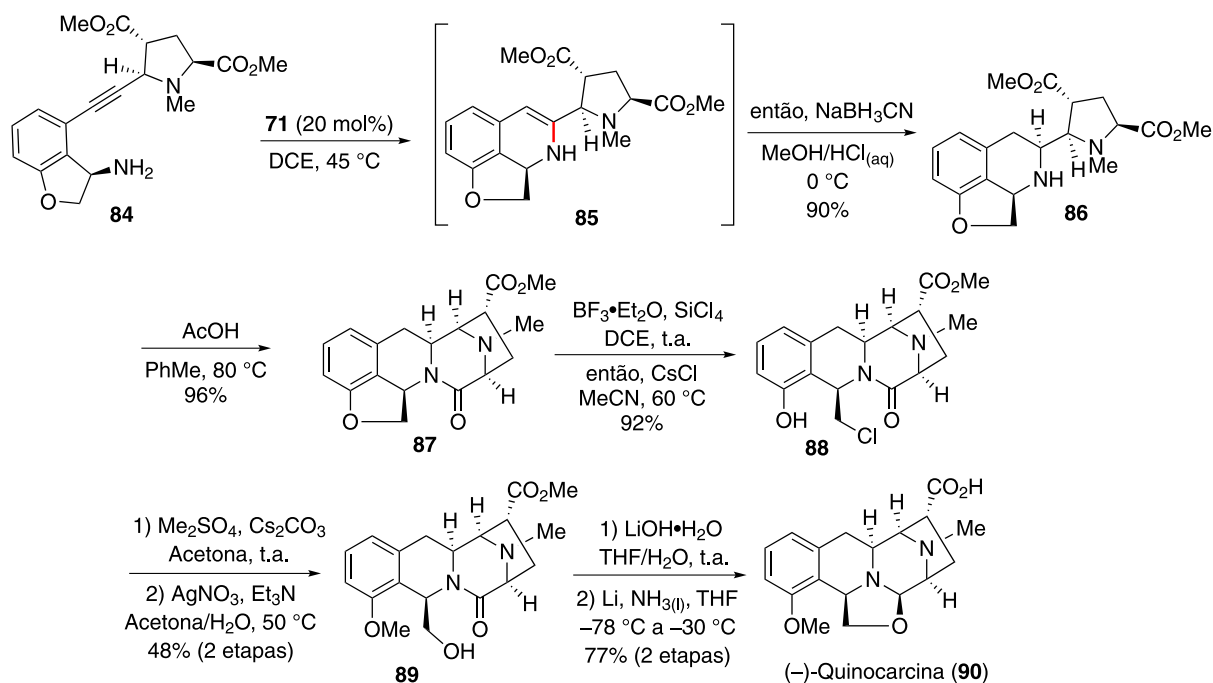
Dessa forma Knowles e colaboradores⁴⁴ se basearam no mecanismo da reação de Hofmann-Löffler-Freytag e ciclização de olefina com cátion-radical nitrogenado para desenvolver um protocolo fotoredox catalítico, que utiliza luz visível para formação de *N*-heterociclos saturados. Na reação de Hofmann-Löffler-Freytag, a amina de partida é convertida em um análogo *N*-halogenado de forma estequiométrica, que é submetido à fotólise com radiação ultravioleta na presença de um ácido de Brønsted forte.

Para evitar uso de um oxidante estequiométrico, Knowles propôs o uso de um fotocatalisador para formar a espécie cátion-radical nitrogenado, que poderia então reagir com um alceno de modo intramolecular formando os *N*-heterociclos de interesse. O catalisador que forneceu o melhor resultado foi Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆. O mecanismo proposto é mostrado no Esquema 14 a partir da amina **91**.

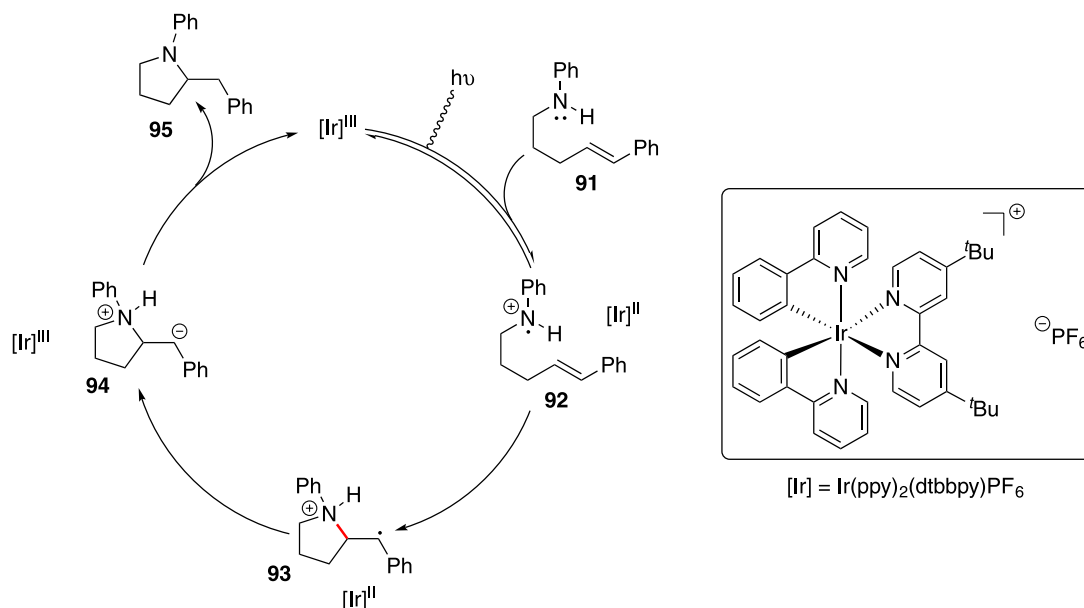
Essa metodologia foi utilizada com sucesso para a preparação de diversos *N*-heterociclos substituídos: pirrolidinas (**96-98**), octaidroindol (**99**), piperidinas (**100-101**), morfolina (**102**) e piperazina (**103**). A regioseletividade pode ser atribuída à formação de um radical benzílico intermediário, representado pela estrutura **93** no Esquema



Esquema 12. Reações modelo de hidroaminação catalisadas por **71**



Esquema 13. Síntese da (-)-quinocarcina via hidroaminação



Esquema 14. Proposta mecânica para ciclização fotocatalisada

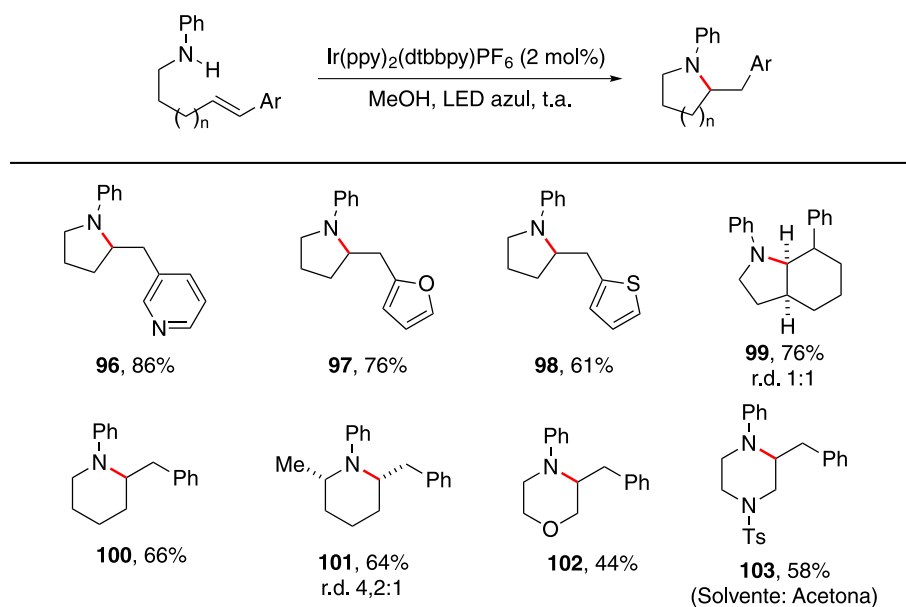
14, tornando a ciclização *exo* favorecida em relação à ciclização *endo*. Nos casos em que mais de um centro estereogênico foi criado (**99** e **101**), baixa diastereosseletividade foi observada.

Síntese de aminas quirais com estereocentros nas posições α , β , γ ou δ : Hidroaminação formal catalisada por hidretos de cobre

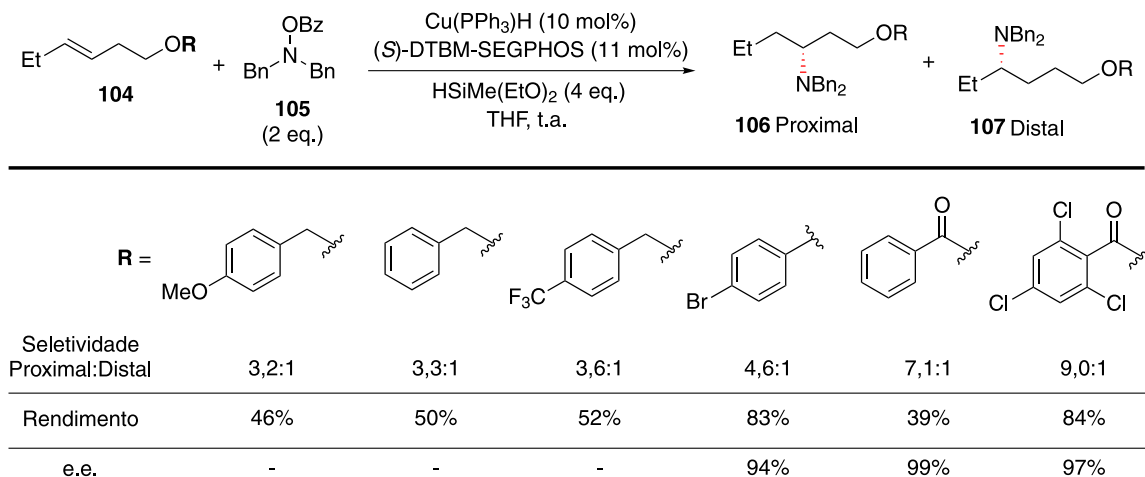
A hidrofuncionalização de alcenos internos é um desafio sintético por apresentar dificuldades quanto ao controle da regio e estereosseletividade. A presença de grupos diretores nos substratos foi utilizada com sucesso para controlar a seletividade de hidrogenações,^{45,46} e esse conceito tem sido expandido para hidrosililação,⁴⁷ hidroboração⁴⁸ e hidroacilação,⁴⁹ em que um substituinte polar orienta a qual carbono será ligado o grupo funcional. Apesar dos avanços na reação de hidroaminação, o uso de grupos diretores para essa transformação ainda é raro.

Recentemente, Hartwig e colaboradores reportaram o uso de $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{H}$ catalítico, ligante (*S*)-DTBM-SEGPHOS (DTBM = 3,5-di-*tert*-butil-4-metoxi),⁵⁰ $\text{HSiMe}(\text{EtO})_2$ e uma fonte eletrofílica de grupo amino ($\text{Bn}_2\text{N-OBz}$) para realizar hidroaminação de olefinas 1,2-dissubstituídas com a posição homoalílica funcionalizada.⁵¹ Esses resultados fornecem uma rota simples para acessar fragmentos 1,3-aminoálcoois. Foi observada correlação entre efeito indutivo do grupo OR e a seletividade entre os produtos proximal:distal, quanto mais retirador de elétrons o grupo OR, maior a seletividade observada em favor do produto proximal (Esquema 16).

Para o composto com benzoato, foi obtido um rendimento de 39%, por conta da redução do grupo éster tanto do material de partida quanto do produto de hidroaminação. Assim, a adição de grupos na posição *orto* contribuiu para evitar a redução da carbonila do éster,



Esquema 15. Escopo para ciclização catalítica fotoredox



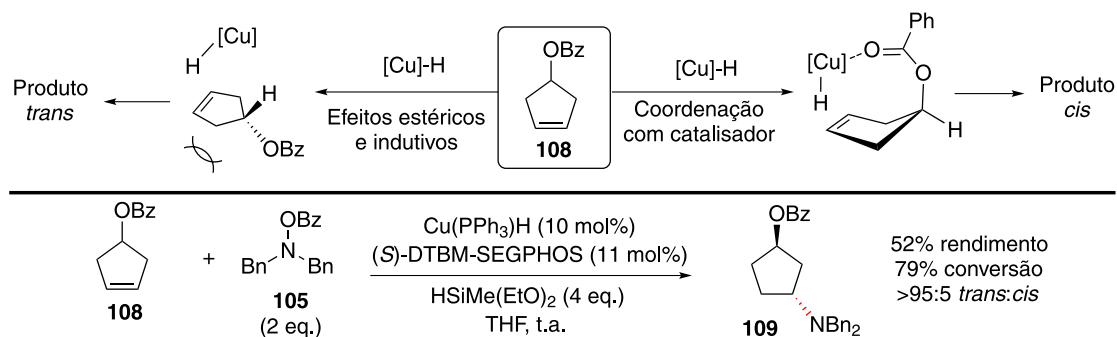
Esquema 16. Avaliação de grupos oxigenados para hidroaminação regioseletiva

como foi observado com o grupo 2,4,6-triclorobenzoato, que forneceu um rendimento de 84%.

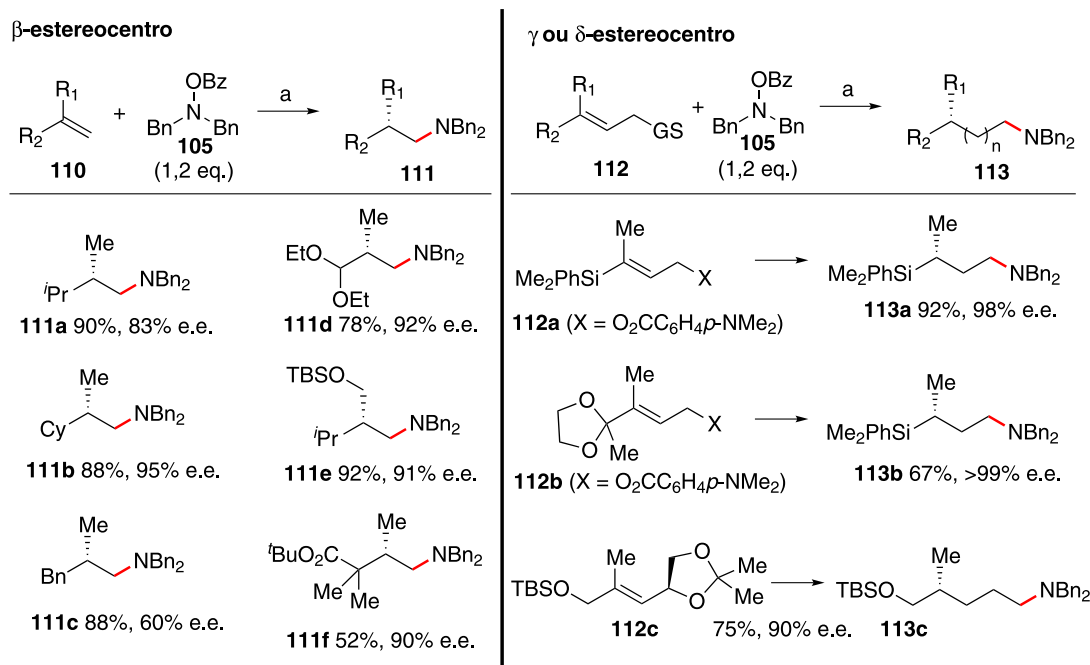
Para distinguir se essa regioseletividade ocorre por efeito indutivo do grupo retirador de elétrons OR ou por coordenação direta com o catalisador metálico, foi realizada a hidroaminação do composto cíclico **108**. Assim, se ocorresse coordenação com o centro metálico, o produto majoritário deveria ter substituição *cis*, e se o efeito indutivo fosse o principal, a reação com hidreto de cobre ocorreria pela face menos impedida estericamente, fornecendo o produto *trans*. Ao realizar a reação, o produto foi obtido na forma majoritariamente *trans* (r.d.

>95:5, Esquema 17),⁵² confirmando que o efeito indutivo é o principal na regioseletividade observada anteriormente (Esquema 16).

Um sistema similar ao mostrado foi aplicado por Buchwald e colaboradores para a síntese de aminas com estereocentro na posição β , a partir da hidroaminação de olefinas 1,1-dissubstituídas.⁵³ Posteriormente, para formação de aminas com estereocentros remotos (posições γ e δ) foi utilizada uma estratégia de hidroaminação redutiva de transferência (do inglês, *reductive relay hydroamination*).⁵⁴ Exemplos dessas abordagens estão mostrados no Esquema 18.



Esquema 17. Origem da seletividade da hidroaminação catalisada por hidreto de cobre



Esquema 18. Formação de estereocentros nas posições β , γ e δ a partir de hidroaminação de alcenos com catálise de cobre. Condição a: Cu(OAc)₂ (2 mol%), (R)-DTBM-SEGPHOS (2,2 mol%), HSiMe(EtO)₂ (2,0 - 5,0 eq.), THF. GS = grupo de saída

A regioselectividade anti-Markovnikov observada na formação de **111a-111f** foi atribuída a fatores estéricos.⁵⁵ O cobre se ligaria à posição menos substituída, e após etapas de adição oxidativa com o composto **105** e eliminação redutiva, a amina se instalaria no carbono anteriormente ligado ao cobre.

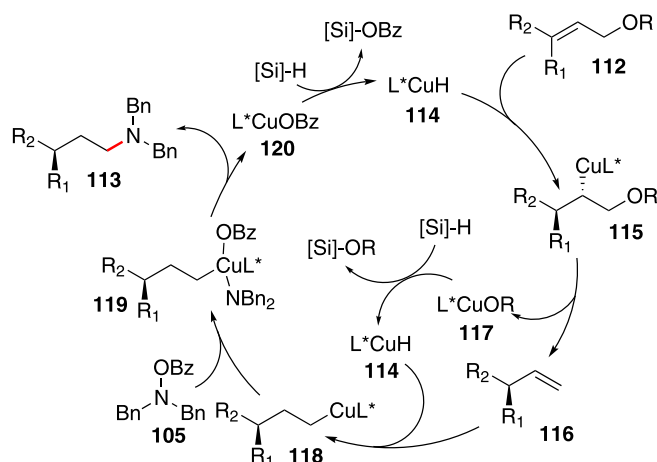
A proposta de mecanismo para a formação dos compostos **113a-113c** passa por uma hidrocupração assimétrica de **112** seguida de eliminação do alcóxido ou carboxilato em β , formando o alceno terminal **116** (para **112c**, ocorreria uma segunda sequência de hidrocupração e β -eliminação). Na próxima etapa, a olefina **116** sofreria uma hidrocupração com seletividade anti-Markovnikov,⁵⁵ e após uma sequência de adição oxidativa/eliminação redutiva o fragmento dibenzilamina seria instalado. O hidrosilano é responsável pela redução dos intermediários **117** e **120**, permitindo o uso catalítico do hidreto de cobre **114** (Esquema 19).

Hidroaminação formal de olefinas com nitroarenos: catálise por hidretos de ferro

Em 2014, Baran e colaboradores relataram um protocolo para formação de ligação C-C *via* acoplamento redutivo de olefinas.^{56,57} Esse método notável utilizou etanol como solvente, catalisadores de ferro (III) como Fe(acac)₃ e Fe(dibm)₃ (acac = acetilacetato, dibm = diisobutirilmetano) e fenilsilano como redutor, o que impacta em uma reação de baixo custo e que não necessita de exclusão de umidade ou oxigênio.

Em 2015, durante a aplicação desse protocolo em um composto nitroaromático, foi observada a formação de um subproduto com a formação de uma ligação C-N, uma anilina alquilada. Ao investigar essa reação inesperada, foi observado que o grupo nitro estaria sendo reduzido para uma espécie nitrosoareno **124** e, após acoplamento com o radical derivado da olefina **122**, formaria a ligação C-N. Uma etapa adicional de redução com zinco metálico e solução de HCl_(aq) foi realizada no mesmo frasco reacional para otimizar o rendimento (Esquema 20).⁵⁸

Essa metodologia se mostrou compatível com diversos grupos funcionais, incluindo triflatos e iodetos de arila, tioéteres, álcoois,

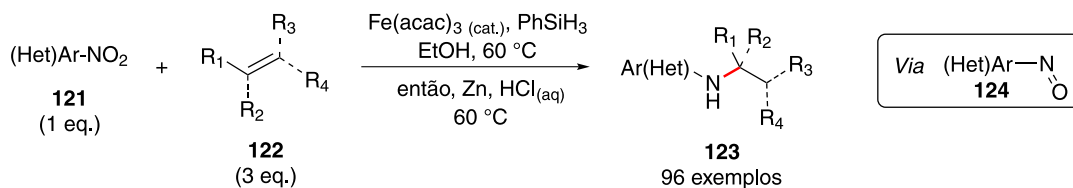


Esquema 19. Proposta mecanística para hidroaminação redutiva de transferência

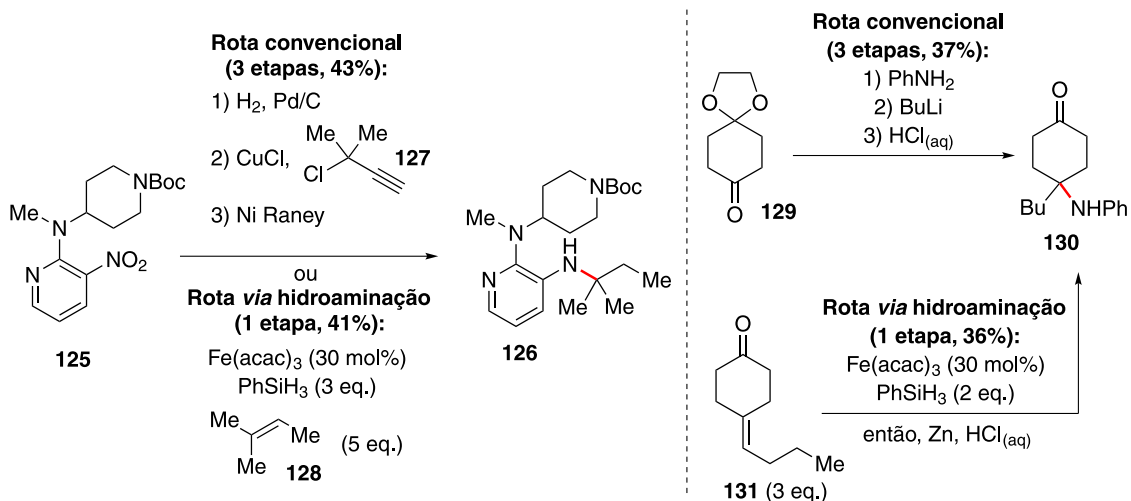
aminas e cetonas, porém apresentou incompatibilidade com substratos contendo fenóis e tiofenóis.

Um dos substratos estudados (composto **125**) se destaca pelo fato de ser um intermediário na síntese de um inibidor de transcriptase reversa HIV-1, e a metodologia estudada permite a transformação de **125** em **126** em apenas uma etapa, em rendimento comparável ao método convencional, que utiliza três etapas e reagentes mais caros, incluindo o cloreto de propargila **127**, que também é sensível à umidade (Esquema 21). Outro exemplo é a preparação do fragmento **130**, em menos etapas e tempo, em rendimento similar à rota convencional (Esquema 21).

O mecanismo proposto para essa hidroaminação ainda não está totalmente esclarecido, Baran e colaboradores propuseram a combinação de uma espécie nitrosoareno com um radical, derivados do composto nitroaromático e da olefina, respectivamente. Dois subprodutos foram identificados, uma hidroxilamina *N*-alquilada e uma hidroxilamina *N,O*-alquilada, assim a etapa



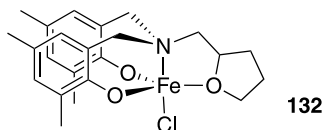
Esquema 20. Acoplamento entre nitroaromáticos e olefinas



Esquema 21. Síntese dos compostos 126 e 130: rota convencional e hidroaminação

de redução desses intermediários forneceria a anilina substituída desejada.

Em 2016, Zhu, Shaver e Thomas^{59,60} relataram o uso do catalisador amino-bis(fenolato) de ferro (III) (**132**) para realizar a hidroaminação formal investigada por Baran. Esse catalisador (Figura 2) foi empregado com sucesso em reações de hidrosililação⁶¹ e polimerização radicalar.⁶² A carga catalítica pôde ser reduzida de 30 mol% de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ para apenas 2 mol% de **132**, e a temperatura reacional reduzida de 60 °C para temperatura ambiente, mantendo rendimentos similares, mostrando a vantagem com a troca da espécie de ferro (III).

Figura 2. Catalisador amino-bis(fenolato) de ferro (III) (**132**)

Hidroaminação sem metais de transição

Processos sintéticos que evitam o uso de metais de transição são desejados na indústria farmacêutica, em que mesmo concentrações baixas de metais devem ser evitadas no produto final. Assim, a ausência de metais de transição na metodologia escolhida pode impactar em um menor custo de purificação do material.

No caso de organocatalisadores,⁶³ como ácidos fosfóricos, tiouréias, esquamidas ou derivados de prolina, usualmente não há problemas com umidade ou oxigênio durante sua manipulação, característica que usualmente não é encontrada em diversos métodos baseados em metais de transição.

Catálise por ligação de hidrogênio

Hidroaminações tipo Cope foram aceleradas com uso de solventes próticos,⁶⁴ e estudos computacionais identificaram ligações de hidrogênio que estabilizariam o estado de transição polar dessa reação.⁶⁵

Dessa forma, Jacobsen e colaboradores avaliaram o uso de uma tiouréia simples como doadora de ligação de hidrogênio aplicando a teoria do funcional da densidade (DFT - *density functional theory*). Os autores observaram com uso da tiouréia, uma energia de ativação para a etapa de ciclização concertada 3,1 kcal mol⁻¹ menor do que para a reação sem a tiouréia, indicando que tal espécie poderia ser utilizada como um catalisador desta reação (Figura 3).⁶⁶

Em um trabalho prévio de Uyeda e Jacobsen, foi identificado um efeito combinado de ligação de hidrogênio e estabilização secundária do estado de transição dipolar em rearranjos enantiosseletivos de Claisen.⁶⁷

Assim, diversas tiouréias contendo anéis aromáticos ricos eletronicamente (que poderiam estabilizar a carga parcial positiva desenvolvida no nitrogênio durante a ciclização) foram avaliadas para a hidroaminação de Cope. Dentre os catalisadores avaliados, o melhor resultado foi obtido com a tiouréia **142**, que contém um substituinte diarilpirrol. Esse catalisador foi avaliado para hidroaminação intramolecular do composto **141**, fornecendo a pirrolidina **143** em 83% de rendimento e elevado excesso enantiomérico (Esquema 22).

O uso de substituintes *p*-Me, *p*-Cl, *m*-Cl, *o*-Cl e *p*-MeO no anel aromático de **141** não influenciaram significativamente na alteração do rendimento e excesso enantiomérico dos produtos ciclizados.

Catálise por ácido de Brønsted

Outra frente explorada para reações de hidroaminação sem uso de metais de transição faz uso de ácidos de Brønsted. Em 2002, Schlummer e Hartwig relataram o uso de ácidos para a ciclização de aminoalcenos contendo o nitrogênio ligado a um grupo tosilato,⁶⁸ e identificaram que os ácidos sulfúrico e tríflico seriam suficientemente fortes para catalisar a reação. Um possível mecanismo passaria pela protonação do alceno **144**, na sequência, o carbocátion **146** seria atacado pelo nitrogênio de forma intramolecular e após perda do próton, seria formada a pirrolidina **148** (Esquema 23). O uso de aminas protegidas na forma de carbamatos ou aminas livres com os ácidos tríflico ou sulfúrico não levaram ao produto de hidroaminação.

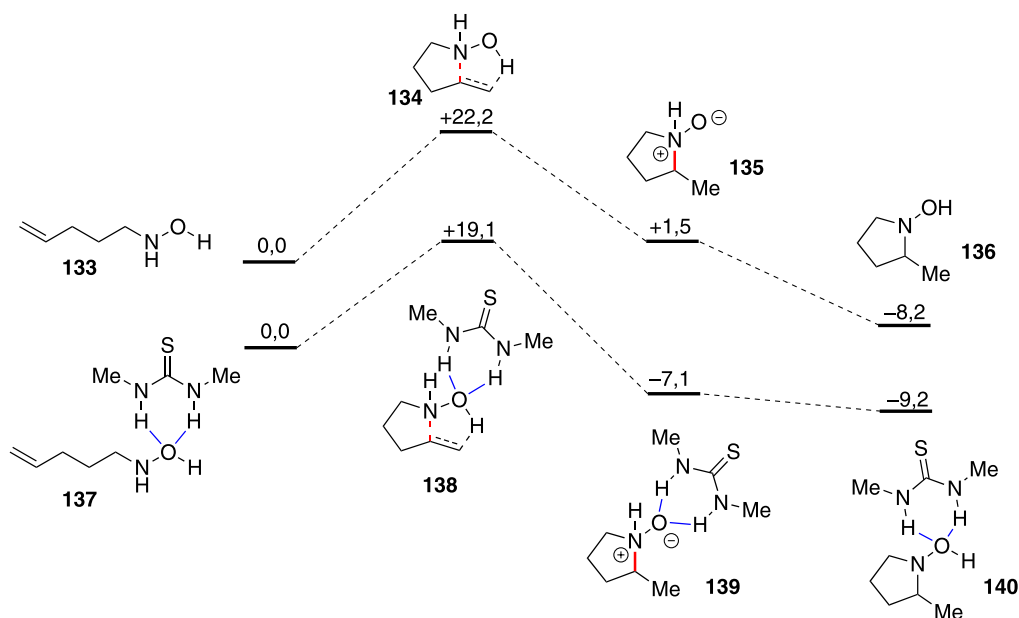
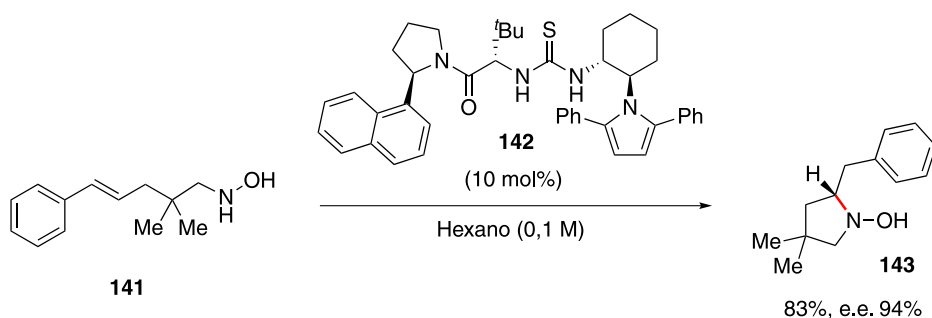
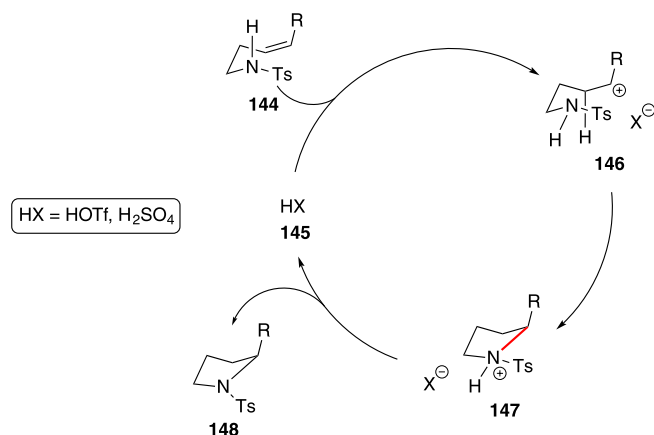


Figura 3. Energias calculadas para estruturas otimizadas da reação de hidroaminação de Cope, método B3LYP/6-311+G(d,p), energias em kcal.mol⁻¹. Ligações de hidrogênio estão destacadas em azul



Esquema 22. Hidroaminação tipo Cope catalisada pela tiouréia 142



Esquema 23. Ciclização de aminoalcenos catalisada por ácido de Brønsted

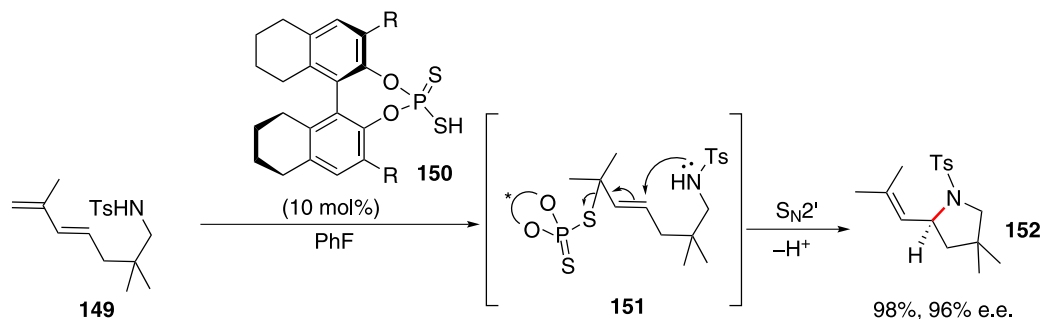
Em 2008, Ackermann e Althammer relataram o uso de ácidos fosfóricos para formação de pirrolidinas *via* hidroaminação, porém, o uso do catalisador enantiopuro levou à baixa discriminação das faces do carbocátion intermediário, levando ao produto com 17% de excesso enantiomérico.⁶⁹ Apesar de diversos ácidos de Brønsted terem sido estudados, as principais reações altamente enantiosseletivas que os utilizam envolvem ativação de uma ligação carbono-heteroátomo ou heteroátomo-heteroátomo, usualmente uma carbonila ou imina.^{70,71}

A protonação de uma carbonila ou imina gera uma espécie que pode fazer uma ligação de hidrogênio com a base conjugada do ácido de Brønsted enantiopuro, mantendo a informação quiral próxima ao centro eletrofílico reativo e auxiliando na organização molecular que favorece um dos estados de transição diastereoisoméricos. Por outro lado, a protonação de um alceno leva a um carbocátion, apesar da base conjugada quiral poder se manter próxima por interações eletrostáticas, a rigidez dessa interação é consideravelmente menor do que no caso anterior, resultando em uma baixa discriminação das faces enantiotópicas.

Para atacar esse desafio, Toste e colaboradores reportaram uma estratégia, em 2011, baseada no uso de dienos e ácidos ditiofosfóricos.⁷² Esses ácidos de Brønsted seriam fortes o suficiente para protonar o dieno e a base conjugada seria nucleofílica, podendo formar uma ligação C-S. Em seguida, o nitrogênio poderia realizar uma reação S_N2' enantiosseletiva, formando a pirrolidina enantioenriquecida e liberando a base quiral. Um exemplo dessa reação é mostrado a seguir no Esquema 24.

Construção de alcaloides indolizidínicos

A classe de alcaloides indolizidínicos ([4.3.0]-1-azabícclos) possui grande diversidade e complexidade estrutural,⁷³ atraindo a atenção de diversos químicos sintéticos. Assim, uma estratégia envolvendo bis-hidroaminação simplificaria consideravelmente o desafio sintético. Em vista disso, e da dificuldade de obter tal transformação

R = 10-(2,4,6-(CH₃)₃-C₆H₂)-9-antracena

Esquema 24. Hidroaminação intramolecular catalisada por ácido ditioposfórico

com métodos conhecidos até então, Shenvi e colaboradores estudaram um protocolo de bis-hidroaminação formal.^{74,75}

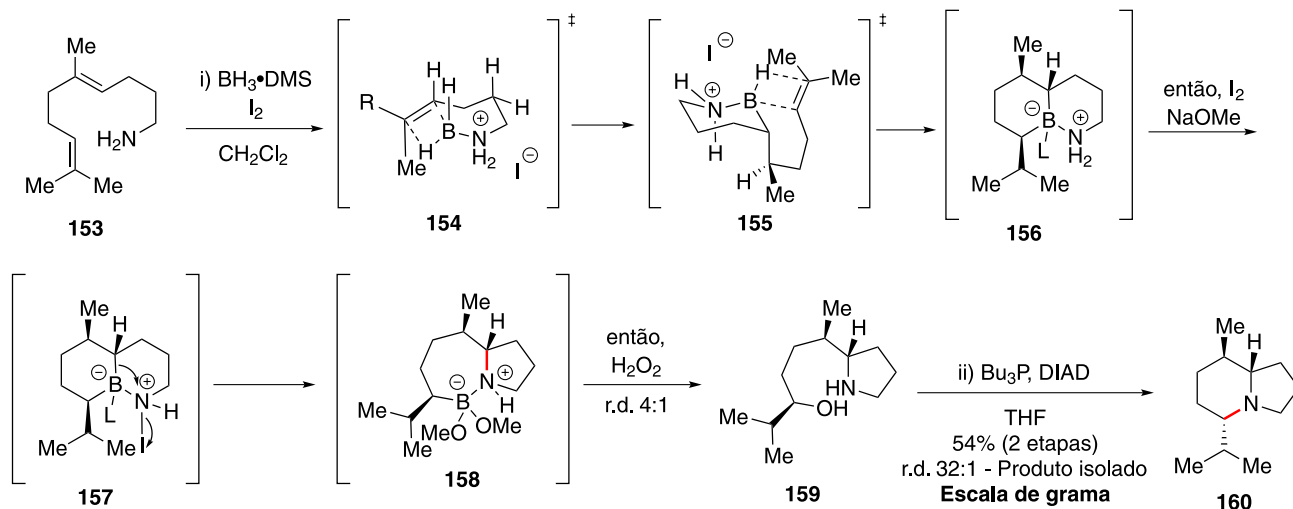
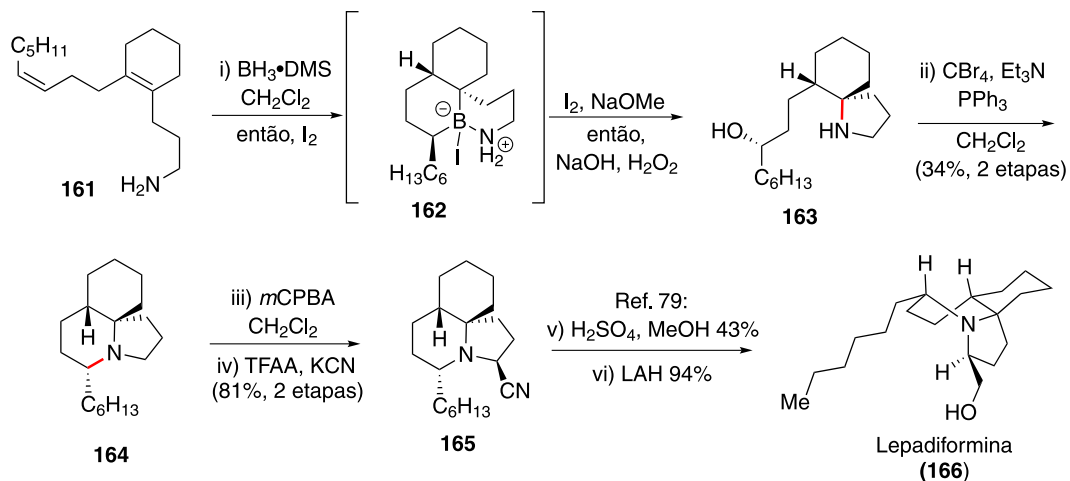
A reação a partir da amina **153** envolve o uso de BH₃•DMS e iodo molecular para realizar a hidroboração regioselectiva das duplas trissubstituídas, gerando o intermediário **156**. Para essa primeira etapa, foi observada ser essencial a adição lenta de iodo sob exclusão de luz, evitando assim a quebra da ligação potencialmente fotolábil B-I. Com a adição de NaOMe e uma segunda porção de I₂ foi possível promover uma migração, formando o intermediário pirrolidina **158**, e após tratamento oxidativo o álcool foi instalado, fornecendo o composto **159**. Para a formação do segundo ciclo, um protocolo baseado

na reação de Mitsunobu foi utilizado (Esquema 25).⁷⁶

Os estados de transição **154** e **155**, contendo ciclos de seis membros na geometria de bote, foram propostos com base na estereoquímica observada no produto final majoritário.

Essa estratégia foi aplicada na síntese formal da lepadiformina (**166**) por Tabor e Shenvi (Esquema 26).⁷⁵ Esse alcaloide de origem marinha apresenta uma estrutura tricíclica congestionada, o que torna um desafio o uso da metodologia apresentada.

Assim, a partir do dieno **161**,⁷⁷ foi realizado o protocolo de hidroaminação para formação do biciclo **163**,⁷⁸ e o último ciclo presente no produto natural foi forjado através de uma reação nas

Esquema 25. Formação da indolizina **160** via hidroaminação formal

Esquema 26. Síntese do alcaloide lepadiformina via hidroaminação formal

condições de Appel. A síntese do intermediário **165** empregou uma α -cianação oxidativa, relatada anteriormente por Rychnovsky e colaboradores,⁷⁹ que também conduziram a conclusão da síntese de **166**, por meio da metanólise do grupo nitrila e redução completa com LiAlH₄ (Esquema 26).

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As reações de hidroaminação passaram por grandes avanços e contam com métodos que permitem diferentes regioselectividades e estratégias enantioselectivas. Métodos de hidroaminações formais que permitem a utilização de metais mais baratos como cobre e ferro estão sendo desenvolvidos com sucesso, tornando a síntese mais atrativa economicamente. O uso de métodos livre de metais de transição também é notável, utilizando conceitos estabelecidos, como ativação por ligação de hidrogênio e uso de ácidos de Brønsted.

Um dos grandes desafios ainda se encontra no uso direto de amônia nesse tipo de reação, um importante passo para esse desenvolvimento foi o uso de catálise de Au (I) relatado por Bertrand e colaboradores.¹⁶ No entanto, usualmente essa tarefa tem sido atacada de modo indireto, por exemplo, pelo uso de Ph₂C=NH com catálise de ródio³¹ e Bn₂NOBz com catálise de cobre,^{51,53,54} os quais podem levar ao produto formal de uma hidroaminação com amônia após uma etapa extra, hidrólise da imina ou hidrogenação da dibenzilamina, respectivamente.

Outro desafio que vem sendo discutido é a necessidade de evitar o uso de um dos parceiros (amina ou composto insaturado) em excesso para reações intermoleculares, pois isso impactaria em uma perda da economia atômica, que é uma das grandes vantagens de utilizar reações de hidroaminação.

Diversos mecanismos têm sido propostos para essa classe de reações, porém, há falta de estudos mecanísticos detalhados, o que pode impactar na dificuldade de propor novos sistemas catalíticos de modo racional. Nesse contexto, a utilização de métodos computacionais pode auxiliar na compreensão e previsão de ação dos catalisadores.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processos n° 2014/26378-2, 2014/25770-6, 2015/08199-6), da CAPES e do CNPq. Os autores agradecem a revisão do texto realizada pela Dra. Carolina M. A. Sant'Ana e M.^a Mariana C. Frojuello.

REFERÊNCIAS

- Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14314.
- Ju, Y.; Varma, R. S.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 135.
- Horn, M.; Mayr, H.; Lacôte, E.; Merling, E.; Deaner, J.; Wells, S.; McFadden, T.; Curran, D. P.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 82.
- Dangerfield, E. M.; Plunkett, C. H.; Win-Mason, A. L.; Stocker, B. L.; Timmer, M. S. M.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5470.
- Sheehan, J. C.; Hess, G. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067.
- El Dine, T. M.; Erb, W.; Berhault, Y.; Roude, J.; Blanchet, J.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4532.
- Surry, D. S.; Buchwald, S. L.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.
- Hartwig, J. F.; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534.
- Para revisão sobre hidroaminação catalisada por metais de transição tardios, ver: Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. J.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596.
- Para revisão sobre hidroaminação de alcenos, ver: Bernoud, E.; Lepori, C.; Mellah, M.; Schulz, E.; Hannedouche, J.; *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2017.

- Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**.
- Johns, A. M.; Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9306.
- Os 12 princípios de química verde estão detalhados na referência 11.
- Shen, Q.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028.
- Surry, D. S.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10354.
- Lavallo, V.; Frey, G. D.; Donnadiou, B.; Soleihavoup, M.; Bertrand, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224.
- Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349.
- Howk, B. W.; Little, E. L.; Whitman, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1899.
- Pohlki, F.; Doye, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2305.
- Straub, B. F.; Bergman, R. G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4768.
- Tobisch, S.; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4884.
- Mujahidin, D.; Doye, S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2689.
- Composto **27** foi sintetizado em um total de 7 etapas a partir de reagentes comerciais.
- Manna, K.; Xu, S.; Sadow, A. D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1865.
- Nagano, T.; Kobayashi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 4200.
- Anderson, C. E.; Overman, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12412.
- Pattillo, C. C.; Strambeanu, I. I.; Calleja, P.; Vermeulen, N. A.; Mizuno, T.; White, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1265.
- Ngai, M.-Y.; Barchuk, A.; Krische, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12644.
- Patil, N. T.; Wu, H.; Kadota, I.; Yamamoto, Y.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8745.
- Qiu, S.; Wei, Y.; Liu, G.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2751.
- Xu, K.; Wang, Y.-H.; Khakyzadeh, V.; Breit, B.; *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3313.
- Stork, G.; Landesman, H. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5128.
- Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- Uchamaru, Y.; *Chem. Commun.* **1999**, 1133.
- Sakai, K.; Kochi, T.; Kakiuchi, F.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3928.
- Wakatsuki, Y.; *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4092.
- Siengalewicz, P.; Rinner, U.; Mulzer, J.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2676.
- Kahsai, A. W.; Zhu, S.; Wardrop, D. J.; Lane, W. S.; Fenteany, G.; *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 973.
- Takahashi, K.; Tomita, F.; *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 468.
- Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9169.
- Composto **84** foi sintetizado em um total de 23 etapas a partir de reagentes comerciais.
- Allan, K. M.; Stoltz, B. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17270.
- Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C.; *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- Musacchio, A. J.; Nguyen, L. Q.; Beard, G. H.; Knowles, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12217.
- Crabtree, R. H.; Davis, M. W.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655.
- Para uma revisão sobre grupos diretores, ver: Rousseau, G.; Breit, B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2450.
- Kawasaki, Y.; Ishikawa, Y.; Igawa, K.; Tomooka, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20712.
- Smith, S. M.; Takacs, J. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1740.
- Murphy, S. K.; Bruch, A.; Dong, V. M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2455.
- Lipshutz, B. H.; Frieman, B. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6345.
- Xi, Y.; Butcher, T. W.; Zhang, J.; Hartwig, J. F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 776.

52. A estereoquímica relativa foi determinada após conversão de **109** no cloridrato de 3-aminociclopentanol e comparação dos dados de RMN de ¹H com amostras autênticas dos isômeros *cis* e *trans*.
53. Zhu, S.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15913.
54. Zhu, S.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L.; *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 144.
55. Shi, S.-L.; Buchwald, S. L.; *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 38.
56. Lo, J. C.; Yabe, Y.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1304.
57. Lo, J. C.; Gui, J.; Yabe, Y.; Pan, C.-M.; Baran, P. S.; *Nature* **2014**, *516*, 343.
58. Gui, J.; Pan, C.-M.; Jin, Y.; Qin, T.; Lo, J. C.; Lee, B. J.; Spergel, S. H.; Mertzman, M. E.; Pitts, W. J.; La Cruz, T. E.; Schmidt, M. A.; Darvatkar, N.; Natarajan, S. R.; Baran, P. S.; *Science* **2015**, *348*, 886.
59. Zhu, K.; Shaver, M. P.; Tomas, S. P.; *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 977.
60. Zhu, K.; Shaver, M. P.; Tomas, S. P.; *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3031.
61. Zhu, K.; Shaver, M. P.; Tomas, S. P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2119.
62. Schroeder, H.; Lake, B. R. M.; Demeshko, S.; Shaver, M. P.; Buback, M.; *Macromolecules* **2015**, *48*, 4329.
63. Para revisões sobre organocatálise, ver edição especial: *Chem. Rev.* **2007**, *107*.
64. Moran, J.; Gorelsky, S. I.; Dimitrijevic, E.; Lebrun, M.-E.; Bédard, A.-C.; Séguin, C.; Beauchemin, A. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17893.
65. Acevedo, O.; Jorgensen, W. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6141.
66. Brown, A. R.; Uyeda, C.; Brotherton, C. A.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6747.
67. Uyeda, C.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5062.
68. Schlummer, B.; Hartwig, J. F.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471.
69. Ackermann, L.; Althammer, A.; *Synlett* **2008**, 995.
70. Hatano, M.; Maki, T.; Moriyama, K.; Arinobe, M.; Ishihara, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858.
71. Sai, M.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7091.
72. Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D.; *Nature* **2011**, *470*, 245.
73. Michael, J. P.; *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139.
74. Pronin, S. V.; Tabor, M. G.; Jansen, D. J.; Shenvi, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2012.
75. Tabor, M. G.; Shenvi, R. A.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5776.
76. A estereoquímica relativa de **160** foi determinada a partir da estrutura de raio-X do respectivo cloridrato.
77. Composto **161** foi sintetizado em um total de 6 etapas a partir de reagentes comerciais.
78. A estereoquímica relativa de **163** foi confirmada a partir de análise de raio-X do respectivo derivado 3,5-dinitrobenzoato-3,5-dinitrobenzamida.
79. Perry, M. A.; Morin, M. D.; Slafer, B. W.; Rychnovsky, S. D.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3390.